参考資料３

食品衛生分科会　文書による報告事項

① 食品中の農薬等の残留基準の一部改正について（食品健康影響評価の結果に変更がないもの等）

・イソピラザム（適用拡大申請及びインポートトレランス申請）・・・・・２
・ヘキサコナゾール（インポートトレランス申請）・・・・・・・・・・・・・・・・・151
・ベンチアバリカルブイソプロピル（適用拡大申請）・・・・・・・・・・・・・・・260
・メタフルミゾン（適用拡大申請）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・354
・テフルベンズロン（インポートトレランス申請）・・・・・・・・・・・・・・・・・478
・ブロフラニリド（適用拡大申請、畜産物への基準値設定依頼及び動物用医薬品の承認申請）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・572

厚生労働省発健生0116第１号
令 和 ６ 年 １ 月 １６ 日

薬事・食品衛生審議会
　会長　　奥田　晴宏　殿

厚生労働大臣　　武見　敬三
（　公　印　省　略　）

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第１項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品フェノキシエタノール
農薬及び動物用医薬品エマメクチン安息香酸塩
農薬及び動物用医薬品テフルベンズロン
農薬イソピラザム
農薬ヘキサコナゾール
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル
農薬メタフルミゾン

以上

令和６年２月６日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和６年１月 16 日付け厚生労働省発健生 0116 第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づくイソピラザムに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

イソピラザム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び海外機関から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において厚生労働大臣からの依頼に伴う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：イソピラザム[Isopyrazam (ISO)]

（２）分　類：農薬

（３）用　途：殺菌剤

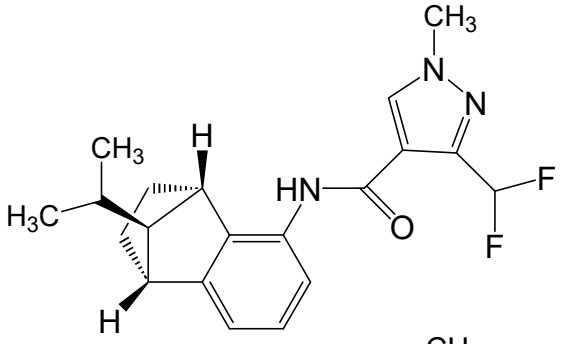
ピラゾールカルボキサミド系の殺菌剤である。ミトコンドリア内膜電子伝達系複合体Ⅱ（コハク酸脱水素酵素）を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、殺菌効果を示すと考えられている。

（４）化学名及びCAS番号

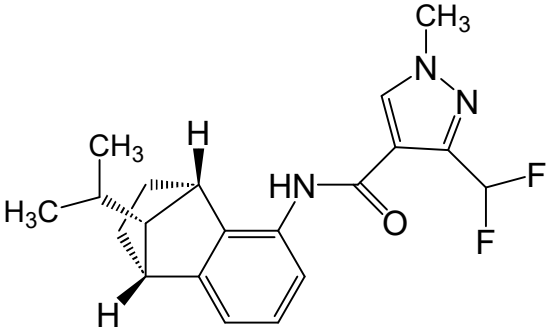
Mixture of
2 *syn*-isomers 3-(Difluoromethyl)-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-9-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide and
2 *anti*-isomers 3-(Difluoromethyl)-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-9-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

1*H*-Pyrazole-4-carboxamide, 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[1,2,3,4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-
(CAS：No. 881685-58-1)

（５）構造式及び物性



*syn*体（ラセミ体）



*anti*体（ラセミ体）

（*syn*体：*anti*体 ＝ 70：30～100：0）

分 子 式	$C_{20}H_{23}F_2N_3O$
分 子 量	359.41
水溶解度	*syn*体： 1.05×10^{-3} g/L（25℃）
	*anti*体：0.55×10^{-3} g/L（25℃）
分配係数	*syn*体： $\log_{10}$Pow ＝ 4.1（25℃）
	*anti*体：$\log_{10}$Pow ＝ 4.4（25℃）

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

（１）国内での使用方法

今般の基準値設定依頼に当たって、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされている項目を四角囲いしている。

① 18.7%イソピラザムフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾋﾟﾗｻﾞﾑを含む農薬の総使用回数
りんご	赤星病 斑点落葉病	1500倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	黒星病 黒点病 うどんこ病 モニリア病	1500～3000倍					
なし	黒星病 赤星病	1500～3000倍					
	輪紋病 うどんこ病 黒斑病	1500倍					
もも類	黒星病 灰星病 うどんこ病	1500～3000倍					
小粒核果類	黒星病	1500倍					
おうとう	灰星病						
かき	うどんこ病 落葉病						
ぶどう	うどんこ病 褐斑病 黒とう病 灰色かび病			収穫7日前まで			
いちご	うどんこ病 灰色かび病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで			
トマト ミニトマト	うどんこ病 葉かび病 すすかび病 輪紋病 灰色かび病 菌核病						
なす	すすかび病 黒枯病 灰色かび病 うどんこ病 菌核病 褐色斑点病						
きゅうり	うどんこ病 褐斑病 灰色かび病 菌核病						

① 18.7%イソピラザムフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾋﾟﾗｻﾞﾑを含む農薬の総使用回数
メロン	うどんこ病 つる枯病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
レタス	すそ枯病 菌核病 灰色かび病						
はくさい	黒斑病 白斑病 尻腐病			収穫7日前まで			
キャベツ	株腐病 菌核病 根朽病						
非結球レタス	すそ枯病 菌核病 灰色かび病			収穫3日前まで			

（2）海外での使用方法

とうがらしに係る残留基準の設定について今回インポートトレランス申請がなされており、今回申請に係る作物を四角囲いしている。

① 12.5%イソピラザム乳剤（ニュージーランド）

作物名	適用	1回当たり使用量	総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
かぼちゃ ウィンタースカッシュ	うどんこ病	75 g ai/ha	150 g ai/ha	収穫14日前まで	2回以内	茎葉散布

ai：active ingredient（有効成分）

② 11.2%イソピラザム・13.5%プロチオコナゾールフロアブル（EU）

作物名	適用	1回当たり使用量	総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
大麦	小さび病 網斑病 雲形病 ラムラリア斑点病 うどんこ病	125 g ai/ha	250 g ai/ha	GS59[注)]	2回以内	茎葉散布
小麦	葉枯病 ふ枯病 赤さび病 黄さび病 うどんこ病 フザリウム属菌			GS69		

注）GS(Growth Stage)で示される植物の成長段階

③ 6.1%イソピラザム・18.3%シプロジニル乳剤（EU）

作物名	適用	1回当たり使用量	総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
大麦	網斑病 赤さび病 雲形病 ラムラリア斑点病 うどんこ病	125 g ai/ha	250 g ai/ha	GS61 （小穂開花前）	2回以内	茎葉散布

④ 12.6%イソピラザム乳剤（韓国）

作物名	適用	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうがらし	うどんこ病	2000倍	収穫2日前	3回以内	散布

３．代謝試験

（１）植物代謝試験

植物代謝試験が、小麦、ぶどう及びレタスで実施されており、可食部で10%TRR[注)]以上認められた代謝物は、代謝物Fs（抱合体を含む。）（レタス）であった。

注）%TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

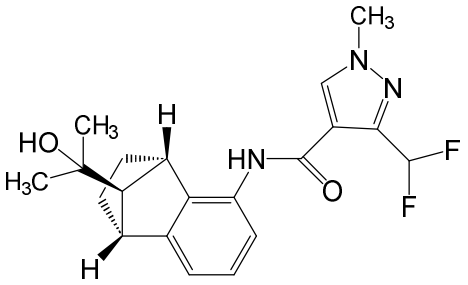
（２）家畜代謝試験

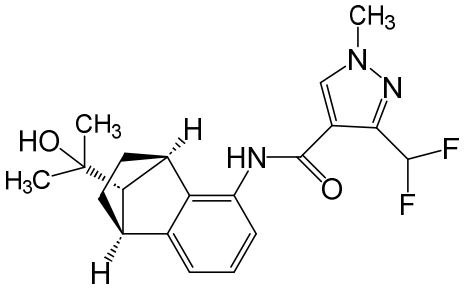
放射性同位体標識イソピラザム（*syn*体：*anti*体＝95：5及び70：30）を用いた家畜代謝試験が、泌乳山羊及び産卵鶏で実施されており、可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物G（泌乳山羊の肝臓）及び代謝物J（泌乳山羊の筋肉、肝臓、腎臓及び乳並びに産卵鶏の卵黄及び卵白）であった。

また、代謝物Fsを用いた家畜代謝試験が、泌乳山羊で実施されており、可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物J（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳）であった。

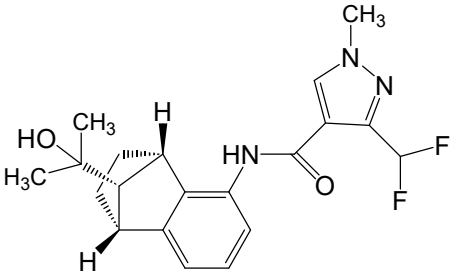
【代謝物及び化合物略称一覧】

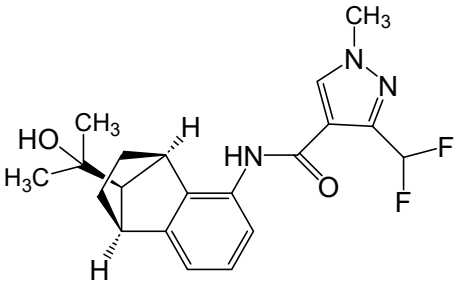
略称	JMPR評価書の略称	化学名
Fa	CSCD459489	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-*N*-[9-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノナフタレン-5-イル]カルボキサミド（*anti*体）
Fs	CSCD459488	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-*N*-[9-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノナフタレン-5-イル]カルボキサミド（*syn*体）
G	CSCD563692	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-9-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノナフタレン-5-イル)-アミド（*syn*体及び*anti*体）
J	CSCD656800	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸[2-ヒドロキシ-9-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノナフタレン-5-イル]-アミド（*syn*体及び*anti*体）
W	CSAA798670	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸



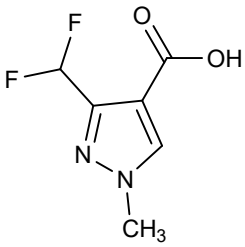


代謝物Fs





代謝物Fa



化合物W

注）残留試験の分析対象及び暴露評価対象となっている代謝物及び化合物について構造式を明記した。

４．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・イソピラザム

・代謝物Fs及びその抱合体

・代謝物Fa及びその抱合体

②　分析法の概要

【国内】

ｉ）イソピラザム

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、グラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.01 mg/kg（*syn*体及び*anti*体として0.005 mg/kg）

ⅱ）代謝物Fs（抱合体を含む。）及び代謝物Fa（抱合体を含む。）

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、抱合体を塩酸で加水分解する。グラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。なお、代謝物Fs及び代謝物Faの分析値は、換算係数0.96を用いてイソピラザム濃度に換算した値として示した。

定量限界：代謝物Fs 0.005 mg/kg（イソピラザム換算濃度）
代謝物Fa 0.005 mg/kg（イソピラザム換算濃度）

【海外】

ｉ）イソピラザム

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液又はアセトン・水混液で抽出し、スチレンジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラム及びアミノプロピルシリル化シリカゲル（NH_2）カラム、又はゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

または、試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、希釈した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg（*syn*体及び*anti*体として0.005 mg/kg）

あるいは、試料からアセトニトリル・ギ酸（99：1）混液で抽出し、硫酸マグネ

シウム、塩化ナトリウム、クエン酸三ナトリウム二水和物及びクエン酸水素二ナトリウムセスキ水和物を加えて振とうした後、遠心分離する。上澄液に硫酸マグネシウム、エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル（PSA）及びオクタデシルシリル化シリカゲル（C_{18}）を加えて振とうした後、遠心分離し、上澄液をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

ⅱ）代謝物Fs（抱合体を含む。）及び代謝物Fa（抱合体を含む。）

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、抱合体を塩酸で加水分解した後、アセトニトリル・水（1：1）混液で希釈し、LC-MS/MSで定量する。なお、代謝物Fs及び代謝物Faの分析値は、換算係数0.96を用いてイソピラザム濃度に換算した値として示した。

定量限界：代謝物Fs 0.005～0.008 mg/kg（イソピラザム換算濃度）
代謝物Fa 0.005～0.006 mg/kg（イソピラザム換算濃度）

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2～1-4を参照。

５．畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料中の残留農薬濃度及び動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・イソピラザム
・水酸化カリウムで化合物Wに加水分解される代謝物

②　分析法の概要

ⅰ）イソピラザム

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg（*syn*体及び*anti*体として0.005 mg/kg）

ⅱ）イソピラザム及び水酸化カリウムで化合物Wに加水分解される代謝物

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、水酸化カリウムでイソピラザム及び類似した構造を有する代謝物を化合物Wに加水分解する。ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。なお、化合物Wの分析値は、換算係数2.04を用いてイソピラザム濃度に換算した値として示した。

定量限界：化合物W 0.01 mg/kg（イソピラザム換算濃度）

（２）家畜残留試験（動物飼養試験）

①　乳牛を用いた残留試験

乳牛（3頭/群）に対して、飼料中濃度として15、42及び137 ppmに相当する量のイソピラザム（*syn*体：*anti*体＝70：30）を含むゼラチンカプセルを28日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるイソピラザム及び水酸化カリウムで化合物Wに加水分解される代謝物の濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の試料中の残留濃度(mg/kg)

		15 ppm投与群	42 ppm投与群	137 ppm投与群
筋肉	イソピラザム	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.01 （最大） 0.01 （平均）	0.030（最大） 0.025（平均）
	化合物W	0.026（最大） 0.022（平均）	0.057（最大） 0.052（平均）	0.206（最大） 0.174（平均）
脂肪	イソピラザム	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.053（最大） 0.034（平均）	0.152（最大） 0.120（平均）
	化合物W	0.045（最大） 0.028（平均）	0.099（最大） 0.089（平均）	0.580（最大） 0.346（平均）
肝臓	イソピラザム	0.010（最大） <0.01 （平均）	0.036（最大） 0.030（平均）	0.174（最大） 0.134（平均）
	化合物W	0.240（最大） 0.219（平均）	0.656（最大） 0.597（平均）	1.958（最大） 1.907（平均）
腎臓	イソピラザム	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.012（最大） 0.011（平均）	0.042（最大） 0.029（平均）
	化合物W	0.073（最大） 0.060（平均）	0.174（最大） 0.162（平均）	0.678（最大） 0.658（平均）

表1. 乳牛の試料中の残留濃度(mg/kg)（つづき）

		15 ppm投与群	42 ppm投与群	137 ppm投与群
乳[注)]	イソピラザム	<0.01 （平均）	<0.01 （平均）	0.012（平均）
	化合物W	0.025（平均）	0.069（平均）	0.194（平均）

※化合物Wについては、イソピラザム換算としての濃度を示す（化合物Wは、親化合物であるイソピラザム及び類似した構造を有する代謝物から加水分解されたものも含む)。
定量限界：イソピラザム 0.01 mg/kg
化合物W 0.01 mg/kg（イソピラザム換算濃度）
注）投与期間中に採取した乳中の濃度を1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。

上記の結果に関連して、JMPRは、肉牛及び乳牛の最大飼料由来負荷[注1)]をそれぞれ22.0及び14.09 ppm、平均的飼料由来負荷[注2)]をそれぞれ11.6及び7.14 ppmと評価している。

注1）最大飼料由来負荷（Maximum dietary burden)：飼料の原料に農薬が最大まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。
注2）平均的飼料由来負荷（Mean dietary burden)：飼料の原料に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる平均濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた代謝試験

産卵鶏を用いた残留試験は実施されていないが、放射性同位体標識イソピラザムを用いた代謝試験が実施されている。

産卵鶏（15羽）に対し、異なる部位を^{14}Cで標識した3種類の^{14}C-イソピラザムを飼料中濃度として11 ppmに相当する量を14日間にわたり経口投与し、最終投与16時間後に採取した筋肉、腹膜脂肪、肝臓、皮膚（皮下脂肪を含む。）及び卵におけるTRR濃度を液体シンチレーション計数装置（LSC）で測定した。また、イソピラザムの濃度を高速液体クロマトグラフ（HPLC）及び薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いて放射化学的手法により測定した。その結果、イソピラザムの残留濃度はいずれも0.01 mg/kg未満であった。

上記の結果に関連して、JMPRは、家きんの最大飼料由来負荷を2.31 ppm、平均的飼料由来負荷を1.20 ppmと評価している。

（3）推定残留濃度

牛について、最大及び平均的飼料由来負荷と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表2を参照。

表2. 畜産物中の推定残留濃度：牛（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)
肉牛	<0.01 (<0.01)	0.021 (<0.01)	0.017 (<0.01)	0.011 (<0.01)	

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

鶏についてJMPRは、最大飼料由来負荷が代謝試験の投与量の11 ppmに比べて明らかに低いことから、鶏の筋肉、脂肪、食用部位及び卵の最大残留濃度を定量限界の0.01 mg/kgと評価している。

６．ADI及びARfDの評価

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

（１）ADI

無毒性量：5.5 mg/kg 体重/day

（動物種）　雄ラット

（投与方法）　混餌

（試験の種類）慢性毒性/発がん性併合試験

（期間）　2年間

安全係数：100

ADI：0.055 mg/kg 体重/day

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（２）ARfD

無毒性量：30 mg/kg 体重

（動物種）　ラット

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.3 mg/kg 体重

７．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2011年にADI及びARfDが設定されている。国際基準は大麦、バナナ等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、トマト等に、カナダにおいてりんご、バナナ等に、EUにおいて大麦、ライ麦等に、豪州において仁果類及び畜産物に、ニュージーランドにおいてかぼちゃ、小麦等に基準値が設定されている。

８．残留規制

（１）残留の規制対象

イソピラザム（*syn*体及び*anti*体）のみとする。

植物代謝試験において、可食部での主な残留物は親化合物であるイソピラザムであり、10%TRR以上認められた代謝物は代謝物Fs（抱合体を含む。）であった。作物残留試験において代謝物Fs及び代謝物Faの分析が行われているが、代謝物Fsは一部の試験を除いて親化合物より残留濃度が低く、代謝物Faはいずれも定量限界未満であることから、代謝物Fs及び代謝物Faは農産物の残留の規制対象には含めないこととする。

家畜代謝試験おいて、泌乳山羊及び産卵鶏の脂肪で親化合物の残留が認められ、代謝物G及び代謝物Jがそれぞれ10%TRR以上認められたが、代謝物Gは泌乳山羊の肝臓でのみ検出され、代謝物Jは標準品の入手が困難である。飼養試験において、親化合物及び類似した構造を有する代謝物から加水分解で生じる化合物Wの残留濃度は親化合物より高いが、この化合物はイソピラザムに特異的でない。JMPRの規制対象が親化合物のみであることも踏まえ、畜産物の規制対象物質をイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）とする。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

９．暴露評価

（１）暴露評価対象

農産物にあってはイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）及び代謝物Fs（抱合体を含む。）とし、畜産物にあっては、イソピラザム（*syn*体及び*anti*体）のみとする。

植物代謝試験において、可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物Fs（抱合体を含む。）であった。海外で行われた作物残留試験の一部作物（大麦及び小麦）で、イソピラザムと同程度の残留が認められること、代謝物Fsの毒性はイソピラザムと同程度であると考えられることから、農産物の暴露評価対象には代謝物Fs（抱合体を含む。）を含め、イソピラザム（*syn*体及び*anti*体）及び代謝物Fs（抱合体を含む。）とする。

家畜代謝試験において、代謝物G及び代謝物Jがそれぞれ10%TRR以上認められたが、代謝物Gは泌乳山羊の肝臓でのみ認められた。代謝物Jに関しては、JMPRではADI及びARfDへの関与が1%以下と推定して暴露評価対象から除いている。国内の食品の平均摂取量を用いて、同様の手法でADIへの寄与を推定したところ、1%以下であった。飼養試験において、化合物Wの残留濃度は親化合物より高いが、その構造は他の農薬にも共通である。これらのことから、畜産物の暴露評価対象物質をイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）とする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイソピラザム（親化合物のみ）としている。

（２）暴露評価結果

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	33.6
幼小児（1～6歳）	70.5
妊婦	35.1
高齢者（65歳以上）	36.4

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

暴露評価対象が、農産物ではイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）及び代謝物Fs（抱合体を含む。）、畜産物ではイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）であることから、農産物では代謝物Fs（抱合体を含む。）を含めて暴露評価を実施した。

	EDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	10.3
幼小児（1～6歳）	22.0
妊婦	10.7
高齢者（65歳以上）	11.1

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

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、国民全体（1歳以上）及び幼小児（1～6歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量（ARfD）を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注）基準値案、作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

（別紙1-1）

イソピラザムの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）[注1)]	各化合物の残留濃度（mg/kg）[注2)] 【イソピラザム/代謝物Fs/代謝物Fa】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
はくさい（茎葉）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 300, 192 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A：1.90	圃場A：1.87(Syn:1.46, Anti:0.412)/0.031/<0.005
						圃場B：0.32	圃場B：0.29(Syn:0.227, Anti:0.066)/0.025/<0.005
キャベツ（葉球）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 200, 250 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A：0.65	圃場A：0.65(Syn:0.505, Anti:0.145)/0.005/<0.005
						圃場B：1.41	圃場B：1.40(Syn:1.19, Anti:0.211)/<0.005/<0.005
結球レタス（茎葉）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 150, 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A：2.31	圃場A：2.30(Syn:1.98, Anti:0.320)/*0.013/<0.005 (*3回, 14日)
						圃場B：5.53	圃場B：5.51(Syn:4.76, Anti:0.754)/*0.036/<0.005 (*3回, 7日)
サラダ菜（茎葉）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 194, 171 L/10 a	3	*1*, 3, 7	圃場A：7.75[注3)]	圃場A：7.67(Syn:7.19, Anti:0.484)/-/-
						圃場B：19.3[注3)]	圃場B：19.1(Syn:17.8, Anti:1.26)/-/-
リーフレタス（茎葉）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 194, 171 L/10 a	3	*1*, 3, 7	圃場A：11.5[注3)]	圃場A：11.4(Syn:10.6, Anti:0.764)/-/-
						圃場B：13.0[注3)]	圃場B：12.9(Syn:12.0, Anti:0.868)/-/-
ミニトマト（果実）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 200, 297 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A：0.69	圃場A：0.69(Syn:0.590, Anti:0.099)/*0.006/<0.005 (*3回, 14日)
						圃場B：1.40	圃場B：1.39(Syn:1.19, Anti:0.201)/<0.005/<0.005
なす（果実）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 297, 280 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A：0.33	圃場A：0.32(Syn:0.268, Anti:0.049)/0.011/<0.005
						圃場B：0.58	圃場B：0.58(Syn:0.496, Anti:0.084)/<0.005/<0.005
きゅうり（果実）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 292, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.43	圃場A：0.42(Syn:0.352, Anti:0.064)/0.013/<0.005
						圃場B：0.09	圃場B：0.09(Syn:0.072, Anti:0.013)/<0.005/<0.005
メロン（果肉）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 279, 249 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.01	圃場A：<0.01(Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005
						圃場B：0.01	圃場B：<0.01(Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005
メロン（果皮）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 279, 249 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：11.0	圃場A：*11.0(Syn:9.44, Anti:1.54)/*0.038/<0.005 (*3回, 7日)
						圃場B：5.04	圃場B：5.03(Syn:4.28, Anti:0.750)/0.008/<0.005
メロン（果実）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 279, 249 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：1.34[注4)]	圃場A：*1.33[注5)] (Syn:-, Anti:-)/-/- (*3回, 7日)
						圃場B：0.57[注4)]	圃場B：0.56[注5)] (Syn:-, Anti:-)/-/-
りんご（果実）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 450 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：1.04	圃場A：*1.04(Syn:0.881, Anti:0.158)/<0.005/<0.005 (*3回, 7日)
						圃場B：2.33	圃場B：2.32(Syn:1.98, Anti:0.344)/*0.008/<0.005 (*3回, 28日)
日本なし（果実）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 450, 432 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：0.75	圃場A：*0.74(Syn:0.630, Anti:0.113)/<0.005/<0.005 (*3回, 3日)
						圃場B：1.07	圃場B：1.06(Syn:0.926, Anti:0.138)/<0.005/<0.005
もも（果肉）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 350, 313 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：0.03	圃場A：0.03(Syn:0.020, Anti:<0.005)/*0.009/<0.005 (*3回, 28日)
						圃場B：0.02	圃場B：*0.02(Syn:0.010, Anti:<0.005)/**0.005/<0.005 (*3回, 14日、**3回, 28日)
	1	18.7%フロアブル	1500倍散布 360 L/10 a	3	1	圃場A：-	圃場A：<0.02(Syn:<0.010, Anti:<0.010)/-/-
もも（果皮）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 350, 313 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：14.1	圃場A：14.0(Syn:12.2, Anti:1.84)/*0.029/<0.005 (*3回, 28日)
						圃場B：4.48	圃場B：4.47(Syn:3.75, Anti:0.718)/*0.023/<0.005 (*3回, 28日)
もも（種子を除去し、果皮を含む果実）	1	18.7%フロアブル	1500倍散布 360 L/10 a	3	1	圃場A：-	圃場A：0.32(Syn:0.30, Anti:0.02)/-/-
もも（果実）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 350, 313 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：2.43[注6)]	圃場A：2.42[注7)] (Syn:-, Anti:-)/-/-
						圃場B：0.76[注6)]	圃場B：0.75[注7)] (Syn:-, Anti:-)/-/-
	1	18.7%フロアブル	1500倍散布 360 L/10 a	3	1	圃場A：0.30[注8)]	圃場A：0.30[注9)] (Syn:-, Anti:-)/-/-
すもも（果実）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 375, 353 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：0.52	圃場A：0.51(Syn:0.426, Anti:0.084)/*0.008/<0.005 (*3回, 28日)
						圃場B：0.91	圃場B：0.90(Syn:0.763, Anti:0.137)/*0.008/<0.005 (*3回, 28日)
うめ（果実）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 400, 375 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：2.35	圃場A：2.34(Syn:1.98, Anti:0.360)/*0.008/<0.005 (*3回, 14日)
						圃場B：2.86	圃場B：*2.85(Syn:2.40, Anti:0.449)/**0.010/<0.005 (*3回, 3日、**3回, 14日)
おうとう（果実）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 488, 469 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A：2.16	圃場A：2.12(Syn:1.79, Anti:0.327)/*0.057/<0.005 (*3回, 14日)
						圃場B：1.19	圃場B：1.18(Syn:1.00, Anti:0.182)/*0.019/<0.005 (*3回, 14日)
いちご（果実）	2	18.7%フロアブル	1000倍散布 187, 180 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A：1.77	圃場A：1.76(Syn:1.52, Anti:0.243)/<0.005/<0.005
						圃場B：1.27	圃場B：1.27(Syn:1.09, Anti:0.176)/<0.005/<0.005
大粒種ぶどう（果実）	1	18.7%フロアブル	1500倍散布 333 L/10 a	3	7, 14, 28, 42	圃場A：0.62	圃場A：*0.62(Syn:0.528, Anti:0.088)/**0.021/<0.005 (*3回, 28日、**3回, 42日)
小粒種ぶどう（果実）	1	18.7%フロアブル	1500倍散布 301, 302 L/10 a	3	7, 14, 28, 42	圃場A：3.61	圃場A：*3.59(Syn:3.06, Anti:0.534)/**0.034/<0.005 (*3回, 28日、**3回, 42日)
	2		1500倍散布 312, 320 L/10 a	3	7, 14, 28, 42	圃場A：3.19	圃場A：3.19(Syn:2.72, Anti:0.466)/*0.029/<0.005 (*3回, 42日)
						圃場B：1.17	圃場B：*1.15(Syn:0.962, Anti:0.184)/**0.026/<0.005 (*3回, 28日、**3回, 42日)

（別紙1-1）

イソピラザムの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注1)	各化合物の残留濃度（mg/kg）注2) 【イソピラザム/代謝物Fs/代謝物Fa】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
かき（果実）	2	18.7%フロアブル	1500倍散布 400,450 L/10 a	3	1,3,7,14,28	圃場A：0.74	圃場A：*0.74(Syn:0.620,Anti:0.116)/**0.009/<0.005 (*3回,14日、**3回,28日)
						圃場B：0.46	圃場B：0.46(Syn:0.389,Anti:0.070)/*0.010/<0.005 (*3回,28日)
	2		1500倍散布 450,417 L/10 a	3	1,3,7,14,28	圃場A：0.28	圃場A：*0.27(Syn:0.226,Anti:0.045)/**0.011/<0.005 (*3回,3日、**3回,28日)
						圃場B：0.70	圃場B：*0.70(Syn:0.583,Anti:0.115)/**0.009/<0.005 (*3回,7日、**3回,28日)

－：分析せず

適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1）イソピラザム*syn*体（Syn）、イソピラザム*anti*体（Anti）及び代謝物Fsの合計濃度（イソピラザムに換算した値）を示した。

注2）イソピラザムの残留濃度は、（ ）内に記載したSyn及びAntiの合計濃度で示した。

代謝物Fs及び代謝物Faの残留濃度は、いずれも抱合体を含む濃度で示し、イソピラザム濃度に換算した値で示した。

当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

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

注3）代謝物Fsの測定値がないので、結球レタスの作物残留試験成績（PHI：3日）より算出した補正係数1.01をイソピラザムの濃度に乗じて総残留濃度を算出した。

注4）作物残留試験において測定した果肉及び果皮の重量比のデータから、果実全体のイソピラザム及び代謝物Fsの残留濃度を算出し、合計濃度で示した。

注5）作物残留試験において測定した果肉及び果皮の重量比のデータから、果実全体のイソピラザムの残留濃度を算出した。

注6）作物残留試験において測定した果肉、果皮及び種子の重量比のデータから、果実全体のイソピラザム及び代謝物Fsの残留濃度を算出し、合計濃度で示した。

注7）作物残留試験において測定した果肉、果皮及び種子の重量比のデータから、果実全体のイソピラザムの残留濃度を算出した。

注8）代謝物Fsの測定値がないので、もも（果実）の作物残留試験成績（PHI：1日）より算出した補正係数1.01をイソピラザムの濃度に乗じて総残留濃度を算出した。

注9）作物残留試験において測定した、種子を除去し、果皮を含む果実及び種子の重量比のデータから、果実全体のイソピラザムの残留濃度を算出した。

（別紙1-2）

イソピラザムの作物残留試験一覧表(NZ)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注1)	各化合物の残留濃度（mg/kg）注2) 【イソピラザム/代謝物Fs/代謝物Fa】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
サマースカッシュ（果実）	5	12.5% 乳剤	75 g ai/ha 茎葉散布 （総使用量：150 g ai/ha）	2	*0, 7,* 14	圃場A：0.032	圃場A：0.0239(Syn:0.0189, Anti:<0.005)/<0.008/<0.006
						圃場B：<0.022	圃場B：<0.014(Syn:<0.006, Anti:<0.008)/<0.008/<0.006
						圃場C：<0.021	圃場C：<0.013(Syn:<0.005, Anti:<0.008)/<0.008/<0.006
						圃場D：<0.021	圃場D：<0.013(Syn:<0.005, Anti:<0.008)/<0.008/<0.006
						圃場E：<0.021	圃場E：<0.013(Syn:<0.005, Anti:<0.008)/<0.008/<0.006
	5		*150* g ai/ha 茎葉散布 （総使用量：*300* g ai/ha）	2	0, 7, 14	圃場A：0.038	圃場A：*0.030(Syn:0.025, Anti:<0.005)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)
						圃場B：<0.022	圃場B：*<0.014(Syn:<0.006, Anti:<0.008)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)
						圃場C：0.023	圃場C：*0.0158(Syn:0.0078, Anti:<0.008)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)
						圃場D：0.024	圃場D：*0.016(Syn:0.0110, Anti:<0.005)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)
						圃場E：<0.021	圃場E：*<0.013(Syn:<0.005, Anti:<0.008)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)
ウィンタースカッシュ／かぼちゃ（果実）	3	12.5% 乳剤	75 g ai/ha 茎葉散布 （総使用量：150 g ai/ha）	2	*0, 7,* 14	圃場A：<0.021	圃場A：<0.013(Syn:<0.005, Anti:<0.008)/<0.008/<0.006
						圃場B：<0.022	圃場B：<0.014(Syn:<0.006, Anti:<0.008)/<0.008/<0.006
						圃場C：<0.021	圃場C：<0.013(Syn:<0.005, Anti:<0.008)/<0.008/<0.006
	3		*150* g ai/ha 茎葉散布 （総使用量：*300* g ai/ha）	2	0, 7, 14	圃場A：0.024	圃場A：*0.0164(Syn:0.0114, Anti:<0.005)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)
						圃場B：<0.021	圃場B：*<0.013(Syn:<0.005, Anti:<0.008)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)
						圃場C：0.018	圃場C：*0.0108(Syn:0.0058, Anti:<0.005)/*<0.008/*<0.006 (*2回, 14日)(#)

(#)印で示した作物残留試験は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
注1）イソピラザム*syn*体（Syn）、イソピラザム*anti*体（Anti）及び代謝物Fsの合計濃度（イソピラザムに換算した値）を示した。
注2）イソピラザムの残留濃度は、（ ）内に記載したSyn及びAntiの合計濃度で示した。
代謝物Fs及び代謝物Faの残留濃度は、いずれも抱合体を含む濃度で示し、イソピラザム濃度に換算した値で示した。
当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

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

（別紙1-3）

イソピラザムの作物残留試験一覧表(EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注1)	各化合物の残留濃度（mg/kg）注2) 【イソピラザム/代謝物Fs/代謝物Fa】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
大麦(玄麦)	30	*12.5% 乳剤 (Syn:Anti =92.8:7.2)*	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量：250 g ai/ha)	2	54	圃場A：<0.015	圃場A：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					48	圃場B：0.042	圃場B：0.024(Syn:0.019,Anti:<0.005)/0.018/<0.005(#)
					54	圃場C：<0.015	圃場C：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					48	圃場D：0.020	圃場D：0.014(Syn:0.009,Anti:<0.005)/0.006/<0.005(#)
					60	圃場E：<0.015	圃場E：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					54	圃場F：0.047	圃場F：0.028(Syn:0.023,Anti:<0.005)/0.019/<0.005(#)
					52	圃場G：<0.015	圃場G：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					45	圃場H：0.047	圃場H：0.026(Syn:0.021,Anti:<0.005)/0.021/<0.005(#)
					53	圃場I：<0.015	圃場I：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					45	圃場J：0.031	圃場J：0.016(Syn:0.011,Anti:<0.005)/0.015/<0.005(#)
					57	圃場K：0.019	圃場K：0.014(Syn:0.009,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					42,50	圃場L：0.209	圃場L：*0.17(Syn:0.154,Anti:0.016)/*0.039/*<0.005 (*2回,42日)(#)
					52	圃場M：0.016	圃場M：0.011(Syn:0.006,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					41	圃場N：0.217	圃場N：0.173(Syn:0.168,Anti:<0.005)/0.044/<0.005(#)
					56	圃場O：0.020	圃場O：0.015(Syn:0.010,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					50	圃場P：0.016	圃場P：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/0.006/<0.005(#)
		12.5% 乳剤 (Syn:Anti= 69.7:30.3)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量：250 g ai/ha)	2	30,41	圃場A：0.533	圃場A：*0.504(Syn:0.338,Anti:0.166)/*0.029/*<0.005 (*2回,30日)(#)
					42	圃場B：0.356	圃場B：0.270(Syn:0.19,Anti:0.08)/0.086/<0.005(#)
					43	圃場C：0.061	圃場C：0.046(Syn:0.03,Anti: 0.016)/0.015/<0.005(#)
					45	圃場D：0.051	圃場D：0.024(Syn:0.014,Anti:0.01)/0.027/<0.005(#)
					63	圃場E：0.018	圃場E：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/0.008/<0.005(#)
					48	圃場F：0.026	圃場F：0.015(Syn:0.010,Anti:0.005)/0.011/<0.005(#)
					48	圃場G：0.020	圃場G：0.014(Syn:0.008,Anti:0.006)/0.006/<0.005(#)
					54	圃場H：0.057	圃場H：0.035(Syn:0.02,Anti:0.015)/0.022/<0.005(#)
					45	圃場I：0.041	圃場I：0.022(Syn:0.014,Anti:0.008)/0.019/<0.005(#)
					45	圃場J：0.031	圃場J：0.02(Syn:0.012,Anti:0.008)/0.011/<0.005(#)
					38	圃場K：0.028	圃場K：0.016(Syn:0.009,Anti:0.007)/0.012/<0.005(#)
					42	圃場L：0.022	圃場L：0.016(Syn:0.011,Anti:0.005)/0.006/<0.005(#)
					61	圃場M：0.028	圃場M：0.017(Syn:0.01,Anti:0.007)/0.011/<0.005(#)
					42	圃場N：0.045	圃場N：0.026(Syn:0.015,Anti:0.011)/0.019/<0.005(#)
小麦(玄麦)	30	*12.5% 乳剤 (Syn:Anti =92.8:7.2)*	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量：250 g ai/ha)	2	61	圃場A：<0.015	圃場A：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					62	圃場B：0.018	圃場B：0.013(Syn:0.008,Anti:<0.005)/0.005/<0.005(#)
					61	圃場C：<0.015	圃場C：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					51	圃場D：<0.015	圃場D：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					52	圃場E：0.019	圃場E：0.014(Syn:0.009,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					51	圃場F：<0.015	圃場F：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					67	圃場G：<0.015	圃場G：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					55	圃場H：0.015	圃場H：0.01(Syn:0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
		12.5% 乳剤 (Syn:Anti =92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量：375 g ai/ha)	3	51	圃場A：0.018	圃場A：0.012(Syn:0.007,Anti:<0.005)/0.006/<0.005(#)
					51	圃場B：0.026	圃場B：0.017(Syn:0.012,Anti:<0.005)/0.009/<0.005(#)
					41	圃場C：<0.015	圃場C：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					29,35	圃場D：0.015	圃場D：*0.010(Syn:0.005,Anti:<0.005)/*<0.005/*<0.005 (*3回,29日)(#)
					41	圃場E：0.036	圃場E：0.03(Syn:0.025,Anti:<0.005)/0.006/<0.005(#)
					35	圃場F：0.036	圃場F：0.028(Syn:0.023,Anti:<0.005)/0.008/<0.005(#)
					43	圃場G：0.025	圃場G：0.019(Syn:0.014,Anti:<0.005)/0.006/<0.005(#)
					46	圃場H：0.023	圃場H：0.018(Syn:0.013,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
		12.5% 乳剤 (Syn:Anti =69.7:30.3)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量：375 g ai/ha)	3	51	圃場A：0.019	圃場A：0.012(Syn:0.007,Anti:<0.005)/0.007/<0.005(#)
					51	圃場B：0.019	圃場B：0.013(Syn:0.008,Anti:<0.005)/0.006/<0.005(#)
					41	圃場C：<0.015	圃場C：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					29,35	圃場D：0.016	圃場D：*0.011(Syn:0.006,Anti:<0.005)/*<0.005/*<0.005 (*3回,29日)(#)
					43	圃場E：<0.015	圃場E：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					43	圃場F：<0.015	圃場F：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					42	圃場G：0.019	圃場G：0.014(Syn:0.009,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					57	圃場H：<0.015	圃場H：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					44	圃場I：<0.015	圃場I：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					30,42	圃場J：0.091	圃場J：*0.086(Syn:0.059,Anti:0.027)/*0.005/*<0.005 (*3回,30日)(#)
					42	圃場K：0.152	圃場K：0.116(Syn:0.080,Anti:0.036)/0.036/<0.005(#)
					41,53	圃場L：0.061	圃場L：*0.041(Syn:0.027,Anti:0.014)/*0.020/*<0.005 (*3回,53日)(#)
					41	圃場M：<0.015	圃場M：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)
					60	圃場N：<0.015	圃場N：<0.01(Syn:<0.005,Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(#)

(#)印で示した作物残留試験は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
注1）イソピラザム*syn*体（Syn）、イソピラザム*anti*体（Anti）及び代謝物Fsの合計濃度（イソピラザムに換算した値）を示した。
注2）イソピラザムの残留濃度は、（ ）内に記載したSyn及びAntiの合計濃度で示した。
代謝物Fs及び代謝物Faの残留濃度は、いずれも抱合体を含む濃度で示し、イソピラザム濃度に換算した値で示した。
当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

表中、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

（別紙1-4）

イソピラザムの作物残留試験一覧表（韓国）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注1)	残留濃度（mg/kg）注2)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
とうがらし	3	12.6% 乳剤	2000倍散布 178～187 L/10 a	3	*0*, *1*, 2, 5, 7, 14	圃場A：0.38注3)	圃場A：0.37
						圃場B：0.49注3)	圃場B：0.48
						圃場C：0.36注3)	圃場C：0.35

適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1）イソピラザム及び代謝物Fsの合計濃度（イソピラザムに換算した値）を示した。

注2）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

注3）代謝物Fsの測定値がないので、なすの作物残留試験成績（PHI：2日）より算出した補正係数1.02をイソピラザムの濃度に乗じて総残留濃度を算出した。

農薬名　イソピラザム

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	0.2	0.2		0.03	0.2	EU	【<0.01～0.116(#)(n=30)(EU小麦)】
大麦	0.6	0.6		0.6	0.6	EU	【<0.01～0.504(#)(n=30)(EU大麦)】
ライ麦	0.2	0.2		0.03	0.2	EU	【小麦参照】
その他の穀類	0.6	0.6		0.03	0.6	EU	【大麦参照】
らっかせい	0.01	0.01		0.01			
はくさい	5	5	○				0.29,1.87(¥)
キャベツ	3	3	○				0.65,1.40(¥)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	40	40	○				7.67～19.1(n=4)(ｻﾗﾀﾞ菜、ﾘｰﾌﾚﾀｽ)
にんじん	0.2	0.2		0.15			
トマト	3	3	○	0.4			0.69,1.39(¥)
ピーマン	0.09	0.09		0.09			
なす	2	2	○	0.4			0.32,0.58(¥)
その他のなす科野菜	1	0.09	IT	0.09			【0.35,0.37,0.48(韓国とうがらし)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	1	○	0.06			0.09,0.42(¥)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05	0.05			0.05	ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ	【<0.013～0.0239(n=8)(ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞかぼちゃ)】
しろうり	0.2	0.2		0.15			
メロン類果実(果皮を含む。)	3	3	○	0.15			0.56,1.33(¥)
まくわうり(果皮を含む。)	0.2	0.2		0.15			
りんご	5	5	○	0.4			1.04,2.32(¥)
日本なし	3	3	○	0.4			0.74,1.06(¥)
西洋なし	3	3	○	0.4			(日本なし参照)
マルメロ	0.4	0.4		0.4			
びわ(果梗を除き、果皮及び種子を含む。)	0.4	0.4		0.4			
もも(果皮及び種子を含む。)	6	5	○・申				0.30,0.75,2.42
ネクタリン	6		申				(もも(果皮及び種子を含む。)参照)
あんず(アプリコットを含む。)	5	5	○				(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	2	2	○				0.51,0.90(¥)
うめ	5	5	○				2.34,2.85(¥)
おうとう(チェリーを含む。)	5	5	○				1.18,2.12(¥)
いちご	5	5	○				1.27,1.76(¥)
ぶどう	8	8	○				0.62～3.59(n=4)
かき	2	2	○	0.4			0.27～0.74(n=4)
バナナ	0.06	0.06		0.06			
その他の果実	0.4	0.4		0.4			
なたね	0.2	0.2		0.2			
牛の筋肉	0.03	0.03		0.03			
豚の筋肉	0.03	0.03		0.03			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.03	0.03		0.03			
牛の脂肪	0.03	0.03		0.03			
豚の脂肪	0.03	0.03		0.03			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03	0.03		0.03			
牛の肝臓	0.02	0.02		0.02			
豚の肝臓	0.02	0.02		0.02			
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	0.02	0.02		0.02			

（別紙2）

農薬名　イソピラザム

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
豚の腎臓	0.02	0.02		0.02			
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	0.02	0.02		0.02			
豚の食用部分	0.02	0.02		0.02			
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	0.01	0.01		0.01			
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01			
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01		0.01			
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01		0.01			
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01		0.01			
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01		0.01			
鶏の卵	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01			
はちみつ	0.05						※1
小麦ふすま				0.15			※2

太枠：本基準（暫定基準以外の基準）を見直した基準値

斜線：※2）のとおり、基準値を設定しないもの

○：既に、国内において登録等がされているもの

申：農薬の登録申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

IT：海外で設定されている基準値を参照するようインポートトレランス申請されたもの

(#)：適用の範囲内で試験が行われていない作物残留試験成績

(¥)：基準値設定の根拠とした作物残留試験成績（最大値）

※1）「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」（令和元年7月30日農薬・動物用医薬品部会（令和5年3月31日一部改訂））の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

※2）加工食品である「小麦ふすま」について、国際基準が設定されているが、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする。基準値が設定されていない加工食品については、原材料の基準値に基づき加工係数を考慮して適否を判断することとしている。なお、本物質について、JMPRは小麦ふすまの加工係数を4.07と算出している。

（別紙３）

イソピラザムの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.2	0.027	12.0	1.6	8.9	1.2	13.8	1.9	10.0	1.3
大麦	0.6	0.069	3.2	0.4	2.6	0.3	5.3	0.6	2.6	0.3
ライ麦	0.2	0.027	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.6	0.069	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
らっかせい	0.01	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	5	1.11	88.5	19.6	25.5	5.7	83.0	18.4	108.0	24.0
キャベツ	3	1.03	72.3	24.8	34.8	11.9	57.0	19.6	71.4	24.5
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	40	12.888	384.0	123.7	176.0	56.7	456.0	146.9	368.0	118.6
にんじん	0.2	0.022	3.8	0.4	2.8	0.3	4.5	0.5	3.7	0.4
トマト	3	1.045	96.3	33.5	57.0	19.9	96.0	33.4	109.8	38.2
ピーマン	0.09	0.031	0.4	0.1	0.2	0.1	0.7	0.2	0.4	0.2
なす	2	0.457	24.0	5.5	4.2	1.0	20.0	4.6	34.2	7.8
その他のなす科野菜	1	0.41	1.1	0.5	0.1	0.0	1.2	0.5	1.2	0.5
きゅうり（ガーキンを含む。）	1	0.259	20.7	5.4	9.6	2.5	14.2	3.7	25.6	6.6
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.05	0.023	0.5	0.2	0.2	0.1	0.4	0.2	0.7	0.3
しろうり	0.2	0.015	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
メロン類果実（果皮を含む。）	3	0.955	10.5	3.3	8.1	2.6	13.2	4.2	12.6	4.0
まくわうり（果皮を含む。）	0.2	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
りんご	5	1.687	121.0	40.8	154.5	52.1	94.0	31.7	162.0	54.7
日本なし	3	0.908	19.2	5.8	10.2	3.1	27.3	8.3	23.4	7.1
西洋なし	3	0.908	1.8	0.5	0.6	0.2	0.3	0.1	1.5	0.5
マルメロ	0.4	0.12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	0.4	0.12	0.2	0.1	0.1	0.0	0.8	0.2	0.2	0.0
もも（果皮及び種子を含む。）	6	1.163	20.4	4.0	22.2	4.3	31.8	6.2	26.4	5.1
ネクタリン	6	1.163	0.6	0.1	0.6	0.1	0.6	0.1	0.6	0.1
あんず（アプリコットを含む。）	5	2.603	1.0	0.5	0.5	0.3	0.5	0.3	2.0	1.0
すもも（プルーンを含む。）	2	0.713	2.2	0.8	1.4	0.5	1.2	0.4	2.2	0.8
うめ	5	2.603	7.0	3.6	1.5	0.8	3.0	1.6	9.0	4.7
おうとう（チェリーを含む。）	5	1.675	2.0	0.7	3.5	1.2	0.5	0.2	1.5	0.5
いちご	5	1.519	27.0	8.2	39.0	11.8	26.0	7.9	29.5	9.0
ぶどう	8	2.148	69.6	18.7	65.6	17.6	161.6	43.4	72.0	19.3
かき	2	0.545	19.8	5.4	3.4	0.9	7.8	2.1	36.4	9.9
バナナ	0.06	0.015	0.8	0.2	0.9	0.2	1.0	0.2	1.1	0.3
その他の果実	0.4	0.12	0.5	0.1	0.2	0.0	0.4	0.1	0.7	0.2
なたね	0.2	0.042	1.2	0.2	0.7	0.2	1.1	0.2	0.9	0.2
陸棲哺乳類の肉類	0.03	筋肉　0.01 脂肪　0.01	1.7	0.6	1.3	0.4	1.9	0.6	1.2	0.4
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.02	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0.01	2.6	2.6	3.3	3.3	3.6	3.6	2.2	2.2
家きんの肉類	0.01	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
家きんの卵類	0.01	0.01	0.4	0.4	0.3	0.3	0.5	0.5	0.4	0.4
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計			1016.9	312.9	640.2	199.9	1129.7	342.8	1122.2	343.4
ADI比（%）			33.6	10.3	70.5	22.0	35.1	10.7	36.4	11.1

TMDI：理論最大一日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI：推定一日摂取量（Estimated Daily Intake）

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

EDI試算の暴露評価に用いた数値には、農産物では、暴露評価対象であるイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）及び代謝物Fs（抱合体を含む。）をイソピラザムに換算した合計濃度を用いた。畜産物のEDI試算に用いた数値には、暴露評価対象であるイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）の合計濃度を使用した。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI試算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉及び脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI試算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80及び20%として試算した。

（別紙４－１）

イソピラザムの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.2	○	0.015	0.0	0
大麦	大麦	0.6	○	0.028	0.0	0
	麦茶	0.6	○	0.028	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.01	○	0.015	0.0	0
はくさい	はくさい	5		5	64.8	20
キャベツ	キャベツ	3		3	28.6	10
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	40	○	19.3	108.9	40
	非結球レタス類	40	○	19.3	77.8	30
	レタス	40	○	19.3	110.6	40
にんじん	にんじん	0.2	○	0.100	0.4	0
	にんじんジュース	0.2	○	0.022	0.1	0
トマト	トマト	3		3	32.8	10
ピーマン	ピーマン	0.09	○	0.05	0.1	0
なす	なす	2		2	12.9	4
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	1		1	1.6	1
	ししとう	1		1	1.0	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	1		1	6.3	2
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.05	○	0.032	0.3	0
	ズッキーニ	0.05	○	0.032	0.2	0
しろうり	しろうり	0.2	○	0.015	0.1	0
メロン類果実（果皮を含む。）	メロン	3		3	51.0	20
りんご	りんご	5		5	71.4	20
	りんご果汁	5	○	1.687	17.9	6
日本なし	日本なし	3		3	45.4	20
西洋なし	西洋なし	3		3	42.1	10
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	びわ	0.4	○	0.24	1.7	1
もも（果皮及び種子を含む。）	もも	6		6	81.4	30
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	2		2	11.7	4
うめ	うめ	5		5	6.9	2
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	5		5	12.5	4
いちご	いちご	5		5	19.1	6
ぶどう	ぶどう	8	○	3.611	48.6	20
かき	かき	2	○	0.742	10.6	4
バナナ	バナナ	0.06	○	0.015	0.2	0
その他の果実	いちじく	0.4	○	0.24	1.8	1
はちみつ	はちみつ	0.05		0.05	0.0	0

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

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

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

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。

暴露評価に用いた数値は、暴露評価対象であるイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）及び代謝物Fs（抱合体を含む。）をイソピラザムに換算した合計濃度を用いた。

（別紙４－２）

イソピラザムの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.2	○	0.015	0.0	0
大麦	大麦	0.6	○	0.028	0.0	0
	麦茶	0.6	○	0.028	0.1	0
らっかせい	らっかせい	0.01	○	0.015	0.0	0
はくさい	はくさい	5		5	78.4	30
キャベツ	キャベツ	3		3	46.9	20
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	40	○	19.30	189.6	60
	非結球レタス類	40	○	19.30	268.5	90
	レタス	40	○	19.30	170.5	60
にんじん	にんじん	0.2	○	0.1	1.0	0
トマト	トマト	3		3	81.5	30
ピーマン	ピーマン	0.09	○	0.05	0.3	0
なす	なす	2		2	31.3	10
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	1		1	14.6	5
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.05	○	0.032	0.5	0
メロン類果実（果皮を含む。）	メロン	3		3	87.9	30
りんご	りんご	5		5	160.5	50
	りんご果汁	5	○	1.687	56.9	20
日本なし	日本なし	3		3	86.3	30
もも（果皮及び種子を含む。）	もも	6		6	254.5	80
うめ	うめ	5		5	17.1	6
いちご	いちご	5		5	54.0	20
ぶどう	ぶどう	8	○	3.611	110.6	40
かき	かき	2	○	0.742	15.5	5
バナナ	バナナ	0.06	○	0.015	0.6	0
はちみつ	はちみつ	0.05		0.05	0.1	0

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

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

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

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。

暴露評価に用いた数値は、暴露評価対象であるイソピラザム（*syn*体及び*anti*体）及び代謝物Fs（抱合体を含む。）をイソピラザムに換算した合計濃度を用いた。

（参考）

これまでの経緯

平成２３年　９月　７日	インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
平成２３年１０月　６日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２３年１２月２６日	インポートトレランス申請（バナナ）
平成２４年１１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２５年　３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
平成２５年１０月２２日	残留農薬基準告示
平成２７年　２月２０日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：はくさい、キャベツ等）
平成２７年　２月２７日	インポートトレランス申請（かぼちゃ）
平成２７年　６月２３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年１１月１０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　５月２７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２９年　２月２３日	残留農薬基準告示
平成２９年１２月２５日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：おうとう）
平成３０年　４月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成３０年　６月２６日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成３０年１１月１３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
令和　元年　８月　５日	残留農薬基準告示
令和　２年１０月２９日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：非結球レタス）
令和　３年　３月２３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　４年　５月３１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

令和　４年　９月１６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
令和　５年　４月２６日　残留農薬基準告示

令和　４年　５月　２日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：もも類）
令和　５年　１月　５日　インポートトレランス申請（その他のなす科野菜）
令和　５年　５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
令和　５年　８月　１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
令和　６年　１月１６日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　６年　１月２２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

◎穐山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏	民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

（◎：部会長、○：部会長代理）

答申（案）

イソピラザムについては、以下のとおり食品中の農薬の残留基準を設定することが適当である。

イソピラザム
今回残留基準を設定する「イソピラザム」の規制対象は、イソピラザム（*syn*体及び*anti*体）のみとする。

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.2
大麦	0.6
ライ麦	0.2
その他の穀類[注1)]	0.6
らっかせい	0.01
はくさい	5
キャベツ	3
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	40
にんじん	0.2
トマト	3
ピーマン	0.09
なす	2
その他のなす科野菜[注2)]	1
きゅうり（ガーキンを含む。）	1
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.05
しろうり	0.2
メロン類果実（果皮を含む。）	3
まくわうり（果皮を含む。）	0.2
りんご	5
日本なし	3
西洋なし	3
マルメロ	0.4
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	0.4
もも（果皮及び種子を含む。）	6
ネクタリン	6
あんず（アプリコットを含む。）	5
すもも（プルーンを含む。）	2
うめ	5
おうとう（チェリーを含む。）	5
いちご	5
ぶどう	8

食品名	残留基準値 ppm
かき	2
バナナ	0.06
その他の果実[注3)]	0.4
なたね	0.2
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物[注4)]の筋肉	0.03 0.03 0.03
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	0.03 0.03 0.03
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[注5)] 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	0.01
鶏の筋肉 その他の家きん[注6)]の筋肉	0.01 0.01
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.01 0.01
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.01 0.01
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.01 0.01
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.01 0.01
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.01 0.01
はちみつ	0.05

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

注2）「その他のなす科野菜」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3）「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（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。）、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注4）「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5）「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6）「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　４６３　号
令 和 ５ 年 ８ 月 １ 日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　山本　茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和５年５月 24 日付け厚生労働省発生食 0524 第２号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイソピラザムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソピラザムの許容一日摂取量を 0.055 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別　添

農薬評価書

イソピラザム

（第５版）

令和５年（２０２３年）８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 6
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
○　食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿 9
○　要　約 11

Ⅰ．評価対象農薬の概要 12
　１．用途 12
　２．有効成分の一般名 12
　３．化学名 12
　４．分子式 12
　５．分子量 12
　６．構造式 13
　７．物理的化学的性状 13
　８．開発の経緯 13

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 14
　１．土壌中動態試験 14
　　（１）好気的土壌中動態試験① 14
　　（２）好気的土壌中動態試験② 14
　　（３）好気的土壌中動態試験③ 15
　　（４）好気的/嫌気的土壌中動態試験 15
　　（５）土壌表面光分解試験① 15
　　（６）土壌表面光分解試験② 16
　　（７）土壌吸着/脱着試験 16
　２．水中動態試験 17
　　（１）加水分解試験 17
　　（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水） 17
　３．土壌残留試験 18
　４．植物、家畜等における代謝及び残留試験 18
　　（１）植物代謝試験 18
　　（２）作物残留試験 22
　　（３）後作物残留試験 22
　　（４）家畜代謝試験 23
　　（５）畜産物残留試験 24
　　（６）推定摂取量 24

５．動物体内動態試験 24
（１）ラット 24
６．急性毒性試験等 32
（１）急性毒性試験（経口投与） 32
（２）一般薬理試験 33
７．亜急性毒性試験 33
（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）① 33
（２）28 日間亜急性毒性試験（ラット）② 34
（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 35
（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② 35
（５）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）① 36
（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）② 37
８．慢性毒性試験及び発がん性試験 38
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 38
（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 38
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 40
９．神経毒性試験 41
（１）急性神経毒性試験（ラット） 41
（２）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 41
１０．生殖発生毒性試験 42
（１）２世代繁殖試験（ラット） 42
（２）発生毒性試験（ラット）① 43
（３）発生毒性試験（ラット）② 44
（４）発生毒性試験（ウサギ）①（用量設定試験） 44
（５）発生毒性試験（ウサギ）②（用量設定試験） 45
（６）発生毒性試験（ウサギ）③（用量設定試験） 45
（７）発生毒性試験（ウサギ）④ 46
１１．遺伝毒性試験 47
１２．経皮投与、吸入ばく露等試験 49
（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露） 49
（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 49
１３．その他の試験 49
（１）肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討 49
（２）子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討 52
（３）28 日間亜急性毒性試験（ラット、構造異性体間比較試験） 59

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物） 61
１．急性毒性試験等 61

（１）急性毒性試験（経口投与、代謝物 Fs 及び Y） 61
２．亜急性毒性試験 61
（１）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット） 61
（２）90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット） 62
（３）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット） 62
３．遺伝毒性試験（代謝物 Fs 及び Y） 63

Ⅳ．食品健康影響評価 65

・別紙１：代謝物/分解物略称 75
・別紙２：検査値等略称 79
・別紙３：作物残留試験成績（国内） 81
・別紙４：作物残留試験成績（海外） 94
・別紙５：後作物残留試験成績（海外） 104
・別紙６：畜産物残留試験 105
・別紙７：推定摂取量 106
・参照 108

＜審議の経緯＞

―第 1 版関係―

2011 年　9 月　7 日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
2011 年 10 月　6 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1006 第 14 号）
2011 年 10 月 11 日 関係書類の接受（参照 1～78）
2011 年 10 月 13 日 第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年 12 月 26 日 インポートトレランス設定の要請（バナナ）
2012 年　1 月　5 日 関係書類の接受（参照 79）
2012 年　5 月 16 日 第 17 回農薬専門調査会評価第四部会
2012 年　9 月 27 日 第 86 回農薬専門調査会幹事会
2012 年 10 月 15 日 第 449 回食品安全委員会（報告）
2012 年 10 月 16 日 から 11 月 14 日まで　国民からの意見・情報の募集
2012 年 11 月 19 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 11 月 26 日 第 455 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 80）
2013 年 10 月 22 日 残留農薬基準告示（参照 81）

―第 2 版関係―

2015 年　2 月 20 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：はくさい、キャベツ等）
2015 年　2 月 27 日 インポートトレランス設定の要請（かぼちゃ）
2015 年　6 月 23 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0623 第 1 号）、関係書類の接受（参照 82～106）
2015 年　6 月 30 日 第 567 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　8 月　3 日 第 46 回農薬専門調査会評価第四部会
2015 年　9 月 11 日 第 127 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　9 月 29 日 第 578 回食品安全委員会（報告）
2015 年　9 月 30 日 から 10 月 29 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年 11 月　4 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年 11 月 10 日 第 583 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 108）
2017 年　2 月 23 日 残留農薬基準告示（参照 109）、初回農薬登録

―第 3 版関係―

2017 年 12 月 25 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び

基準値設定依頼（適用拡大：おうとう）
2018 年　4 月　18 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0418 第 22 号）、関係書類の接受（参照 110～113）
2018 年　4 月　24 日　第 694 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年　6 月　13 日　第 160 回農薬専門調査会幹事会
2018 年　6 月　20 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
2018 年　6 月　26 日　第 702 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 114）
2019 年　8 月　5 日　残留農薬基準値告示（参照 115）

―第 4 版関係―
2020 年　10 月　29 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：非結球レタス）
2022 年　3 月　23 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0323 第 1 号）、関係書類の接受（参照 116～130）
2022 年　3 月　29 日　第 853 回食品安全委員会（要請事項説明）
2022 年　4 月　21 日　第 16 回農薬第四専門調査会
2022 年　5 月　23 日　農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2022 年　5 月　31 日　第 860 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 132）
2023 年　4 月　26 日　残留農薬基準値告示（参照 133）

―第 5 版関係―
2022 年　5 月　2 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：もも類）
2023 年　1 月　5 日　インポートトレランス設定の要請（その他のなす科野菜）
2023 年　5 月　24 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0524 第 2 号）、関係書類の接受（参照 134～138）
2023 年　5 月　30 日　第 900 回食品安全委員会（要請事項説明）
2023 年　6 月　23 日　第 24 回農薬第四専門調査会
2023 年　7 月　24 日　農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2023 年　8 月　1 日　第 908 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

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

（2017 年 1 月 6 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2021 年 7 月 1 日から）
山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹（委員長代理　第二順位）
脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西みどり
松永　和紀
吉田　充

＜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）
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
栗形麻樹子***
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
根岸友惠
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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子

川口博明	根岸友惠	吉田　充
栗形麻樹子		

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

（2018 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充*
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	栗形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

（2020 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田　健
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
小野　敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚　明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田　健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田　充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗　忍
小澤正吾	増村健一	渡邉栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野　敦（座長）	佐藤　洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田　清	安井　学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾　秀之	髙橋祐次	根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 3 月 31 日まで）

小野　敦（座長）	小林健一	中山真義
佐藤　洋（座長代理）	杉原数美	藤井咲子
石井雄二	高木篤也	本多一郎
太田敏博	永田　清	安井　学
楠原洋之		

（2022 年 4 月 1 日から）

小野　敦（座長）	楠原洋之	中山真義
佐藤　洋（座長代理）	小林健一	納屋聖人
石井雄二	杉原数美	藤井咲子
太田敏博	永田　清	安井　学

＜第 17 回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿＞

太田敏博

＜第 86 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　林　　真

＜第 160 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

上路雅子　　三枝順三　　林　　真

＜第 16 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿＞

高木篤也（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部　主任研究官）

本多一郎（前橋工科大学工学部情報・生命工学群教授）

＜第 24 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿＞

高木篤也（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部　主任研究官）

本多一郎（前橋工科大学工学部情報・生命工学群教授）

要　約

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である「イソピラザム」（CAS No. 881685-58-1）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第 5 版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（国内：もも、海外：とうがらし）並びにヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討試験（*in vitro*）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（小麦、ぶどう等）、作物残留、家畜代謝（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等）に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2 世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の認められた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験（ラット）において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験（ウサギ）においては 400 mg/kg 体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をイソピラザム（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.055 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、イソピラザムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：イソピラザム

英名：isopyrazam（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：2 *syn*-異性体：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド及び
2 *anti*-異性体：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：*mixture of* 2 *syn*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide and
2 *anti*-isomers 3- (difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide

CAS（No. 881685-58-1）

和名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[1,2,3,4-テトラヒドロ-9-(1-メチルエチル)-1,4-メタノナフタレン-5-イル]-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[1,2,3,4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

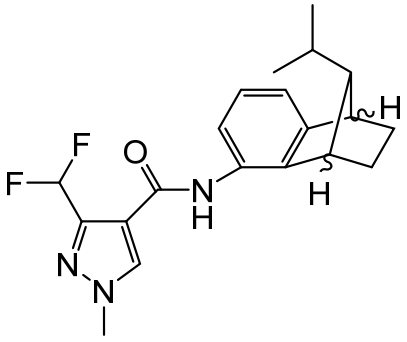
４．分子式

$C_{20}H_{23}F_2N_3O$

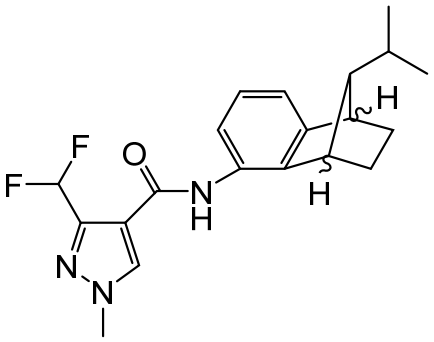
５．分子量

359.4

６．構造式



syn 体



anti 体

７．物理的化学的性状

融点	: 130℃（*syn* 体） 145℃（*anti* 体）
沸点	: 測定不能（*syn* 体及び *anti* 体）
密度	: 1.33 g/cm^3（19.5℃）（原体）
蒸気圧	: 5.6×10^{-7} Pa（25℃）（*syn* 体） 5.7×10^{-8} Pa（25℃）（*anti* 体）
外観(色調及び形状)、臭気	: 類白色粉末、無臭（原体） 白色結晶性粉末、無臭（*syn* 体） 白色結晶性粉末、無臭（*anti* 体）
水溶解度	: 1.05 mg/L（25℃）（*syn* 体） 0.55 mg/L（25℃）（*anti* 体）
オクタノール/水分配係数	: log P_{ow} = 4.1（25℃）（*syn* 体） log P_{ow} = 4.4（25℃）（*anti* 体）
解離定数	: 測定不能（pKa：*syn* 体及び *anti* 体）

８．開発の経緯

イソピラザムは、1990 年代後半にシンジェンタ社（スイス）によって開発されたピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤である。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体 II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。

日本では 2017 年に初回農薬登録された。海外では EU 諸国、豪州、ニュージーランド等で農薬登録されている。

第 5 版では、農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：もも類）及びインポートトレランス設定の要請（その他のなす科野菜）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験［Ⅱ．１、２、４及び５］は、イソピラザムのピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]イソピラザム」という。）、イソピラザム *anti* 異性体のピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]*anti*-イソピラザム」という。）及びフェニル基の全ての炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下[phe-^{14}C]イソピラザムという。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイソピラザムの濃度（mg/kg 又は μg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．土壌中動態試験

（１）好気的土壌中動態試験①

[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝73.4：26.6）を用いて、好気的土壌中動態試験①が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。

好気的土壌中におけるイソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化であった。マイナーな経路としてピラゾール環の *N*-脱メチル化が認められた。（参照 1、13）

表１　好気的土壌中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.17 mg/kg 乾土(125 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、20±2℃、暗所、最長 369 日間インキュベート	壌土(英国)	Fs、Fa、Ls+La	592 日
	壌土(スイス)	Fs、Ls+La	121 日
	砂壌土(スイス)	Fs、Fa、Ls+La	349 日
	微砂質埴土(フランス)	Fs、Ls+La	231 日

（２）好気的土壌中動態試験②

[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.4：30.6）を用いて、好気的土壌中動態試験②が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。

イソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化及びアミド結合の開裂であった。それらは更に分解され、無機化されて CO_2 が生成されるか、又は結合残留成分中に組み込まれた。（参照 1、14）

表２　好気的土壌中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.168 mg/kg 乾土(126 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、20±2℃、暗所、360 日間インキュベート	壌土(英国)	Fs、Y、$^{14}CO_2$	40 日

（３）好気的土壌中動態試験③

[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.7：30.3）を用いて、好気的土壌中動態試験③が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 1、15）

表３　好気的土壌中動態試験③の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.167 mg/kg 乾土(125 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、20±2℃、暗所、最長 361 日間インキュベート	砂質埴壌土(英国)、砂壌土(スイス､2 種類)、微砂質埴壌土(フランス)	Fs、$^{14}CO_2$	141～976 日

（４）好気的/嫌気的土壌中動態試験

[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.4：30.6）を用いて、好気的/嫌気的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。（参照 1、16）

表４　好気的/嫌気的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.173 mg/kg 乾土(125 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当､好気的条件下で 20±2℃、暗所、30 日間インキュベート後、嫌気的条件下で 20±2℃、暗所、90 日間インキュベート	砂質埴壌土(英国)	Fs、$^{14}CO_2$	1 年以上

（５）土壌表面光分解試験①

[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝70：30）を用いて、土壌表面光分解試験①が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。（参照 1、17）

表５　土壌表面光分解試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期 [a]
131～142 g ai/ha、20±2℃、光強度(乾燥土壌：36.7 W/m^2、湿土壌：36.0 W/m^2)、21 日間照射	壌土(英国): 乾燥土壌(風乾)	X、W(乾燥土壌)	42.0 日 (198 日)
	壌土(英国): 湿土壌(水分含量：pF 2.5)		－

・暗所対照区では[pyr-^{14}C]イソピラザムは安定であった。
[a]：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値、－は算出されず。

（６）土壌表面光分解試験②

[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝73.7：26.3）を用いて、土壌表面光分解試験②が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている。（参照 1、18）

表６　土壌表面光分解試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期 [a]
133～136 g ai/ha、20±2℃、光強度：40.7 W/m^2、21 日間照射	壌土(スイス)	未同定画分(14 種)	35.9 日 (188 日)

・暗所対照区では[pyr-^{14}C]イソピラザムは安定であった。
[a]：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

（７）土壌吸着/脱着試験

① 海外土壌を用いた土壌吸脱着試験

イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝90.4：9.6、91.3：8.7）を用いた 6 種類の海外土壌［砂質埴壌土（英国）、砂壌土（米国）、砂土（米国）、壌土（スイス）、微砂質埴土（米国）及び微砂質埴壌土（フランス）］における土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 7 に示されている。（参照 1、19）

表７　土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K^{ads}	K^{ads}_{oc}	K^{des}	K^{des}_{oc}
砂質埴壌土(英国)、砂壌土(米国)、砂土(米国)、壌土(スイス)、微砂質埴土(米国)、微砂質埴壌土(フランス)	11.6～51.8	1,730～ 4,120	18.1～68.3	1,950～ 6,240

K^{ads}：Freundlich の吸着係数
K^{ads}_{oc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数
K^{des}：Freundlich の脱着係数
K^{des}_{oc}：有機炭素含有率により補正した脱着係数

② 国内土壌を用いた土壌吸着試験

イソピラザムの *syn* 体及び *anti* 体を用いて、国内土壌［壌土（栃木及び埼玉）］における土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 8 に示されている。（参照 82、105）

表８　土壌吸着試験の概要及び結果

検体	供試土壌	K^{ads}	K^{ads}_{oc}
syn 体	壌土(栃木及び埼玉)	6.41～30.9	567～1,020
anti 体	壌土(栃木及び埼玉)	6.21～33.1	550～1,100

K^{ads}：Freundlich の吸着係数
K^{ads}_{oc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数

２．水中動態試験

（１）加水分解試験

[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝91.3：8.7）を用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 9 に示されている。（参照 1、20）

表９　加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
0.32 mg/L、暗所 予備試験：49.7±0.02℃、5 日間処理 本試験：25.3±0.1℃、30 日間処理	pH 4(クエン酸緩衝液)	予備試験：検出されず	－
	pH 5(酢酸緩衝液)	予備試験：検出されず 本試験：検出されず	－ －
	pH 7(リン酸緩衝液)	予備試験：検出されず 本試験：検出されず	－ －
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	予備試験：検出されず 本試験：検出されず	－ －

－：推定半減期は算出されなかった。

（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.3：30.7）及び[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝73.4：26.6、72.6：27.4）を用いた、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 10 に示されている。

イソピラザムの主要分解経路は、アミド結合の開裂による分解物 X 及び W の生成、脱離したフェニル環の高極性化合物への分解であった。これらの分解物は最終的に $^{14}CO_2$ まで分解されるものと考えられた。（参照 1、21）

表 10　水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 [a]
0.5 mg/L、25±2℃、30 日間光照射 光強度：リン酸緩衝液 25.2 W/m²、自然水 26.2～28.1 W/m²	リン酸緩衝液 (pH 7)	W、X、$^{14}CO_2$	54.3 日 (176 日)
	自然水 (英国、pH 7.37)	W、X、$^{14}CO_2$	4.2～4.9 日 (15.2～16.4 日)

・暗所対照区では[pyr-^{14}C]イソピラザムは安定であった。
[a]：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

３．土壌残留試験

イソピラザム並びに代謝物 Fs 及び Y を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 11 に示されている。（参照 1、83、105）

表 11　土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 [a]	土壌	推定半減期	
			イソピラザム(*syn* 体)及びイソピラザム(*anti* 体)	イソピラザム(*syn* 体)、イソピラザム(*anti* 体)、代謝物 Fs 及び代謝物 Y
ほ場試験 (畑地状態)	873 g ai/ha	火山灰土・壌土 (茨城)	42.9 日	47.0 日
		沖積土・壌土 (高知)	12.5 日	14.0 日

[a]：18.7%フロアブル製剤が使用された。

４．植物、家畜等における代謝及び残留試験

（１）植物代謝試験

①　小麦

小麦（品種：Tybalt）に、[phe-^{14}C]イソピラザム S（*syn*/*anti* 比＝96.4：3.6）、[phe-^{14}C]イソピラザム A（*syn*/*anti* 比＝70.4：29.6）又は[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝95.4：4.6）を 125 g ai/ha の用量で、BBCH31（第 1 節形成時）、BBCH39（止め葉が開く時期）及び BBCH69（開花終了時）にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、2 回目処理 13 日後（出穂始期～出穂終期）に茎葉を、最終処理 46～48 日後（成熟期）に玄麦及びわら（もみ殻を含む。）を採取して、植物代謝試験が実施された。

小麦試料中における残留放射能濃度は表 12 に、主要代謝物は表 13 に示されている。

最終処理後の総残留放射能はわらで多く認められ、玄麦では低かった。標識体や試料の違いにかかわらず、残留放射能の大部分は未変化のイソピラザムであり、

代謝物では Fs、次いで G が多かった。このほか、わらでは代謝物 D、H 等が認められたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 1、10）

表 12　小麦試料中における残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前総放射能	抽出後			
			抽出液		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]イソピラザム S	茎葉	7.09	6.46	98.9	0.065	1.0
	わら	20.8	21.6	96.1	0.855	3.8
	玄麦	0.058	0.050	89.5	0.0058	10.5
[pyr-^{14}C]イソピラザム	茎葉	6.18	6.17	98.7	0.081	1.3
	わら	20.2	19.1	95.3	0.921	4.6
	玄麦	0.059	0.050	86.1	0.0079	13.9
[phe-^{14}C]イソピラザム A	茎葉	4.75	4.91	99.5	0.025	0.5
	わら	14.1	13.0	97.0	0.414	3.1
	玄麦	0.031	0.0256	78.6	0.007	21.4

表 13　小麦試料中における主要代謝物

標識体	試料		抽出液						抽出残渣
			イソピラザム	D	Fs	G	H	未同定	
[phe-^{14}C]イソピラザム S	わら	mg/kg	15.5	0.472	1.64	0.652	0.495	2.67	0.855
		%TRR	68.7	2.1(1.6)	7.3(5.2)	2.9(2.3)	2.2(1.8)	11.9	3.8
	玄麦	mg/kg	0.037	ND	0.0007	ND	ND	0.0067	0.0058
		%TRR	65.6	ND	1.2	ND	ND	12	10.5
[pyr-^{14}C]イソピラザム	わら	mg/kg	12.1	0.540	1.94	0.760	0.320	3.8(3.4)	0.921
		%TRR	60.7	2.7(2.4)	9.7(7.0)	3.8(3.4)	1.6(1.4)	2.40	4.6
	玄麦	mg/kg	0.030	ND	0.0008	0.0003	0.0013	0.010	0.0079
		%TRR	53.3	ND	1.4	0.5	2.4	17.7	14.4
[phe-^{14}C]イソピラザム A	わら	mg/kg	8.56[a, b]	0.241	1.02	0.374	0.201	1.95	0.414
		%TRR	64.0[a, b]	1.8(1.6)	7.6(6.5)	2.8(2.2)	1.5(1.3)	14.6	3.1
	玄麦	mg/kg	0.021[a]	ND	0.0004	0.0002	—	0.003	0.007
		%TRR	63.2[a]	ND	1.3	0.5	—	8.4	21.4

(　)内の値は抱合体として検出された%TRR
ND：検出されず
—：データなし
[a]：*syn* 体、*anti* 体がともに存在したが、個別に定量できなかったため合量値として記載。
[b]：LC/MS/MS により *syn*/*anti* 比を確認したところ、散布処理液との比較で大きな変化は認められなかった。

② ぶどう

ぶどう（品種：syrah）に、[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.5：30.5）及び[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.1：30.9）を 400 g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布処理し、処理 21 日後に成熟果房及び葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

ぶどう試料中における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

ぶどうの果実及び葉の放射能の大部分はアセトニトリル/水で抽出され、いずれの標識体においても大部分は未変化のイソピラザムであった（果実：89.4%TRR～90.3%TRR、葉：86.4%TRR～91.2%TRR）。果実中の主な代謝物として G 及び Ds の合量が最大 1.7%TRR、Fs が最大 1.4%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。回収された未変化のイソピラザムの *syn*/*anti* 比は処理前と比較して大きな変化はなかった。（参照 1、11）

表 14　ぶどう試料中における残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前総放射能	抽出後			
			抽出液		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]イソピラザム	果実	0.156	0.126	98.2	0.002	1.8
	葉	11.0	10.8	98.5	0.187	1.7
[pyr-^{14}C]イソピラザム	果実	0.147	0.145	98.6	0.002	1.4
	葉	3.77	3.70	98.3	0.068	1.8

③ レタス

レタス（品種：Mona）に、[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.7：30.3）及び[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝69.3：30.7）を 125 g ai/ha の用量で BBCH40 以前（播種 42 日後）、BBCH42（播種 53 日後）及び BBCH46（播種 63 日後）にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 3 及び 14 日後に葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

レタス葉における残留放射能濃度は表 15 に、代謝物は表 16 に示されている。

最終処理 14 日後の総残留放射能は 0.217～0.316 mg/kg であった。残留放射能の大部分はアセトニトリル/水で抽出され、いずれの標識体においても主成分は未変化のイソピラザムであった。10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs（抱合体を含む。）であった。処理後経過日数に伴い、イソピラザムが減少し代謝物が増加する傾向が認められた。（参照 1、12）

表 15　レタス葉における残留放射能濃度

標識体	処理後日数（日）	抽出前総放射能	抽出後			
			抽出相		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]イソピラザム	3	1.61	1.51	96.9	0.048	3.1
	14	0.316	0.279	89.8	0.032	10.2
[pyr-^{14}C]イソピラザム	3	1.47	1.48	96.4	0.054	3.5
	14	0.217	0.187	85.1	0.033	14.9

表 16　最終処理 14 日後のレタスにおける代謝物

標識体		[phe-^{14}C]イソピラザム		[pyr-^{14}C]イソピラザム	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出相	イソピラザム	0.108	34.8	0.100	45.3
	Ds＋G	0.018(0.018)	5.8(5.8)	0.011(0.011)	4.7(4.7)
	Da	0.005(0.005)	1.6(1.6)	0.002(0.002)	0.8(0.8)
	Ls	0.002(0.002)	0.7(0.7)	0.002(0.002)	0.8(0.8)
	Es	0.008(0.008)	2.6(2.6)	0.004(0.004)	1.9(1.9)
	Fs	0.053(0.050)	17.1(16.2)	0.031(0.031)	14.1(14.1)
	H	0.012(0.012)	4.0(4.0)	0.008(0.008)	3.7(3.7)
	R	0.009(0.009)	2.8(2.8)	0.006(0.006)	2.8(2.8)
	W	NA	NA	0.008(0.008)	3.7(3.7)
	Y	NA	NA	0.002(0.002)	1.0(1.0)
	極性糖抱合体	0.049	16.0	0.042	19.4
	未同定	0.002	0.5	0.004	1.8
抽出残渣		0.032	10.2	0.033	14.8

(　)内は抱合体として検出されたものの値
NA：分析せず

植物におけるイソピラザムの主要代謝経路は、イソプロピル基及びビシクロ環の水酸化並びに抱合体の生成であった。ほかにピラゾール環の *N*-脱メチル化や 2 つの芳香環を結ぶアミド結合の開裂も考えられた。

④　後作物

[phe-^{14}C]イソピラザム又は[pyr-^{14}C]イソピラザムを 360 g ai/ha の用量で処理した土壌に、処理 30、90 及び 300 日後、レタス、小麦及びかぶを作付けして、未成熟及び成熟作物を採取して、植物代謝試験が実施された。

後作物における最大残留放射能濃度は表 17 に示されている。

イソピラザムは、処理 30 日後においてレタスに 13%TRR、かぶ（根）に 26%TRR～34%TRR それぞれ認められたが、処理 90 日後には全ての作物で 3%TRR 以下となった。

代謝物は、Y（抱合体を含む。）がレタスで最大 35%TRR、小麦（茎葉）で最大 21.7%TRR、かぶ（葉）で最大 47%TRR、Fs（抱合体を含む。）が小麦において、茎葉で最大 18%TRR、乾草で最大 13.8%TRR、わらで最大 17.6%TRR 認められた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 76、77）

表 17　後作物における最大残留放射能濃度（mg/kg）

標識体	処理後日数（日）	レタス	小麦(玄麦)	小麦(わら)	かぶ(葉)	かぶ(根)
[pyr-^{14}C]イソピラザム	30	0.02	0.02	0.92	0.05	—
	90	0.03	0.02	0.88	0.05	0.02
	300	0.02	0.02	0.71	0.04	<0.01

—：データなし

（２）作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いて、イソピラザム（*syn* 体及び *anti* 体）並びに代謝物 Fs 及び Fa 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。

イソピラザムの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したサラダ菜（茎葉）で認められた 19.1 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したおうとう（果実）における 0.062 mg/kg であり、代謝物 Fa については全て定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。

海外において、大麦、小麦、バナナ等を用いて、イソピラザム（*syn* 体及び *anti* 体）並びに代謝物 Fs 及び Fa 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。

イソピラザムの最大残留値は、最終散布 2 日後に収穫したとうがらしで認められた 0.51 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫した小麦（玄麦）で認められた 0.056 mg/kg であり、代謝物 Fa については、全て定量限界（0.005～0.006 mg/kg）未満であった。（参照 1、22、84～100、105、111、112、117～119、135～137）

（３）後作物残留試験

小麦の栽培中にイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝70：30）を 375 g ai/ha の用量で 3 回茎葉散布処理した土壌で、大麦、にんじん及びほうれんそうを栽培して、イソピラザム並びに代謝物 Fs 及び Y を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

イソピラザムはにんじん（根部）で 0.01 mg/kg 認められたほかは、いずれの

作物においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。可食部における代謝物 Fs の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けした大麦（玄麦）で認められた 0.031 mg/kg で、代謝物 Y の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けしたほうれんそうで認められた 0.06 mg/kg であった。（参照 76、77）

（４）家畜代謝試験

①　ヤギ（原体）

泌乳ヤギ（品種不明）（3 匹）に、[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝95：5）又は[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝95：5 及び 70：30）を 29～45 mg/kg 乾燥飼料で経口投与して、家畜代謝試験が実施された。

乳汁中の総残留放射能は標識体や異性体比の違いにかかわらず投与開始 4 日目に定常状態になった。組織中の残留放射能は肝臓で 0.33～0.6 μg/g、腎臓で 0.14～0.19 μg/g であったほか、筋肉、脂肪及び乳汁では 0.04 μg/g 以下であった。代謝物 J が筋肉で最大 44%TRR（0.01 μg/g 未満）、肝臓で最大 17%TRR（0.1 μg/g）、腎臓で最大 25%TRR（0.04 μg/g）、乳汁で最大 32%TRR（0.02 μg/g）、それぞれ認められた。また、代謝物 G が肝臓で最大 21%TRR（0.13 μg/g）認められた。（参照 76）

②　ヤギ（代謝物 Fs）

泌乳ヤギ（品種不明）（1 匹）に、ピラゾール環の炭素を ^{14}C で標識した（標識位置の詳細不明）代謝物 Fs を 19 mg/kg 乾燥飼料で 7 日間経口投与して、家畜代謝試験が実施された。

組織中の残留放射能は肝臓（0.44 μg/g）や腎臓（0.25 μg/g）を除いて 0.05 μg/g 以下であり、Fs は脂肪で最も多く（6.2%TRR、0.01 μg/g 未満）、その他の組織中では 1.5%TRR 以下であった。主要代謝物は J で筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳汁でそれぞれ最大 56%TRR、36%TRR、36%TRR、38%TRR 及び 33%TRR 認められた。（参照 76）

③　ニワトリ（原体）

産卵鶏（品種不明）（15 羽）に、[pyr-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝95：5）又は[phe-^{14}C]イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝95：5 及び 70：30）を 11 mg/kg 乾燥飼料で 7 日間経口投与して、家畜代謝試験が実施された。

鶏卵の総残留放射能は投与 7 日目に定常状態になった。鶏卵も含めた組織中総残留放射能は肝臓（0.12～0.16 μg/g）を除き 0.03 μg/g 以下であった。卵黄中のイソピラザムは 3.4%TRR～4.9%TRR（0.01 μg/g 未満）、代謝物 J は 6.6%TRR～12%TRR（0.01 μg/g 未満）、卵白ではイソピラザムは同定されず代謝物 J のみが 7%TRR～29%TRR（0.01 μg/g 未満）認められた。脂肪組織における主な残留物はイソピラザムであった（5.9%TRR～18%TRR）。肝臓中のイソピラザム

及び代謝物 J は 1%TRR～2%TRR であった。（参照 76）

（５）畜産物残留試験

泌乳牛（品種不明）（一群 3 匹）にイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝70：30）を 0.545、1.53 及び 5.09 mg/kg 体重/日（飼料中濃度 15、42 及び 140 mg/kg）で 28 日間投与して、イソピラザム及び代謝物 J を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 6 に示されている。

イソピラザムは最大で 0.17 μg/g（肝臓）、イソピラザム及び代謝物 J の合量値は最大で 2.0 μg/g（肝臓）検出された。（参照 76）

（６）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 6 の畜産物残留試験成績に基づき、イソピラザム（*syn* 体及び *anti* 体）をばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている（別紙 7）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からイソピラザム（*syn* 体及び *anti* 体）が最大の残留量を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大値を用いた。

表 18　食品中から摂取されるイソピラザムの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (μg/人/日)	429	265	474	469

５．動物体内動態試験

（１）ラット

①　吸収

a.　血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 13 匹）に、[pyr-^{14}C]イソピラザムを 1 mg/kg 体重（以下[５.]において「低用量」という。）又は 75 mg/kg 体重（以下[５.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 19 に示されている。

両投与量群において、全血と血漿の薬物動態学的パラメータに明らかな差はなかった。

C_{max} 及び AUC は、ほぼ用量に相関して増加した。雌における C_{max} 及び AUC

は雄に比べ 1.3～2.5 倍高かった。雌で血漿からの消失がより速いことが示唆された。（参照 1、2）

表 19　全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	全血				血漿			
投与量	1 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	3	3	3	4	6	3	3	4
C_{max} (μg/g)	0.0750	0.126	6.31	12.2	0.0857	0.160	7.56	17.7
$T_{1/2}$ (hr)	NC	4.81	8.68	6.21	NC	4.60	7.52	NC
AUC_{0-48}(hr・μg/g)	1.00	1.62	96.9	210	1.14	1.44	81.4	207
$AUC_{0-\infty}$(hr・μg/g)	NC	1.67	98.7	211	NC	1.49	82.7	NC

NC：最終相が特定できず計算できなかった。

b.　吸収率

胆汁中排泄試験[５.（１）④b.]で得られた投与後 48 時間における尿、胆汁及びカーカス[1]における放射能の合計から、イソピラザムの経口投与後 48 時間の吸収率は低用量で 63.7%～72.9%、高用量で 63.1%～71.4%と算出された。（参照 1、5）

②　分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 15 匹）に[pyr-^{14}C]イソピラザムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar Hannover ラット（一群雄 21 匹）に[pyr-^{14}C]イソピラザムを低用量で反復経口（14 日間）投与して、体内分布が検討された。また、尿及び糞中排泄試験[５.（１）④a.]に用いた動物を投与 168 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 20 に示されている。

両投与量群とも雌で 96 時間後の残留放射能が雄より低い傾向が認められた。

168 時間後の残留放射能は全て 0.586 μg/g 以下であった。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。（参照 1、3、4、8）

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 20　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与方法	投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 96 時間後 [b]
単回経口	1 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.551)、腎臓(0.310)、副腎(0.196)、血漿(0.088)	甲状腺(0.040)、肝臓(0.030)、副腎(0.013)、腎臓(0.012)、脂肪(腎周囲)(0.008)、膵臓(0.007)、カーカス(0.007)
		雌	肝臓(0.677)、腎臓(0.397)、副腎(0.356)、脂肪(腎周囲) (0.351)、膵臓(0.204)、卵巣(0.179)、甲腺(0.164)、心臓(0.145)、肺(0.132)、血漿(0.125)	卵巣(0.028)、副腎(0.019)、肝臓(0.015)、甲状腺及び脂肪(腎周囲)(0.012)、腎臓(0.007)、カーカス(0.007)
	75 mg/kg 体重	雄	肝臓(53.5)、腎臓(17.0)、甲状腺(16.1)、骨(14.1)、副腎(13.8)、カーカス(7.76)、脂肪(腎周囲) (7.20)、膵臓(6.62)、血漿(6.43)	肝臓(2.16)、腎臓(0.596)、脂肪(腎周囲)(0.584)、カーカス(0.482)、副腎(0.437)、膵臓(0.258)、全血(0.219)、甲状腺(0.190)、肺(0.149)、心臓(0.133)、血漿(0.126)
		雌	脂肪(腎周囲)(58.0)、肝臓(35.5)、副腎(28.2)、卵巣(23.7)、子宮(20.2)、膵臓(16.6)、腎臓(15.2)、肺(10.3)、カーカス(9.98)、血漿(9.94)	肝臓(0.579)、脂肪(腎周囲)(0.426)、卵巣(0.217)、カーカス(0.201)、副腎(0.113)、腎臓(0.105)、全血(0.082)、膵臓(0.072)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄		肝臓(0.164)、腎臓(0.053)、カーカス(0.043)、全血(0.016)、副腎(0.016)、脾臓(0.012)、甲状腺(0.012)、肺(0.007)、骨(0.007)、血漿(0.0069)

[a]：低用量群では投与 6 時間後、高用量群では投与 10 時間後
[b]：反復経口投与のみ 72 時間後
／：記載なし

③　代謝

尿及び糞中排泄試験[５.（１）④a.]で採取された尿及び糞、胆汁中排泄試験[５.（１）④b.]で採取された胆汁、反復経口投与後の尿及び糞中排泄試験[５.（１）④d.]で採取された尿及び糞並びに血中濃度推移試験[５.（１）①a.]で採取された血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、尿、糞及び胆汁中における主要代謝物は表 21 に示されている。

また、胆汁中排泄試験（構造異性体間比較試験）[５.（１）④c.]で採取された尿及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

構造異性体間比較試験における尿及び胆汁中主要代謝物は表 22 に示されている。

未変化のイソピラザムは雌の血漿中及び雌雄の糞中に僅かに認められるのみであった。抱合体を含めて 25 種類の代謝物が検出された。

尿中では非抱合体が主であったが、雌では硫酸抱合体も認められた。胆汁中で

は大部分がグルクロン酸抱合体であった。糞中では雌では硫酸抱合体が多かったが、雄ではみられなかった。また、雌では *N*-脱メチル化反応、雄ではカルボン酸生成反応後の代謝物が多く認められた。

このような性差が認められたものの、ラットの主要代謝経路は試料、用量、異性体間及び投与回数にかかわらず同様で、①イソプロピル側鎖、及び/又はビシクロ環の水酸化、*N*-脱メチル化及び水酸基のカルボン酸への酸化、②生成した水酸基又はカルボキシル基のグルクロン酸又は硫酸抱合化であった。（参照 1、9）

表 21　血漿、尿、糞及び胆汁中における主要代謝物（%TAR）

試験の種類	投与方法	投与量	性別	試料(採取時間)	イソピラザム	代謝物
血中濃度推移試験	単回経口	1 mg/kg 体重	雄	血漿 (3 及び 6h)	ND	S(0.062)、U(0.013)
			雌	血漿 (3 及び 6h)	0.007	Ls(0.054)、N(0.046)、P(0.027)、S(0.010)、M-sul(0.004)
		75 mg/kg 体重	雄	血漿 (3 及び 6h)	ND	S(5.07)、U(1.26)
			雌	血漿 (3 及び 6h)	0.989	Ls(10.1)、N(7.50)、M-sul(0.261)、P(0.215)、S(0.106)
尿及び糞中排泄試験		1 mg/kg 体重	雄	尿 (0-48h)	ND	U(4.65)、T(2.84)、V(2.79)、I(2.37)、S(1.51)、P(1.26)、I-glu(0.58)
				糞 (0-48h)	0.40	T(23.4)、P(10.1)、I(9.96)、K(8.08)、Q(3.69)、U(3.43)、M(2.96)
			雌	尿 (0-48h)	ND	P(10.4)、M-sul(3.32)、P-sul(3.12)、S(2.95)、I(2.72)、U(1.78)
				糞 (0-48h)	0.48	P-sul(16.2)、P(15.9)、I-sul(7.74)、M(7.56)、B-sul(7.26)、I(2.40)
		75 mg/kg 体重	雄	尿 (0-48h)	ND	U(3.79)、V(1.98)、T(1.61)、S(1.30)、P(0.97)、I(0.59)、I-glu(0.56)
				糞 (0-48h)	0.86	T(16.5)、I(12.1)、P (9.03)、S(7.74)、U(7.60)、K (6.85)、M(3.84)
			雌	尿 (0-48h)	ND	P(5.73)、M-sul(3.97)、P-sul(1.78)、I(1.51)、U(1.23)、S(1.02)
				糞 (0-48h)	1.37	M(21.8)、P(12.3)、P-sul(9.30)、B-sul(8.60)、M-sul(4.51)、C(4.17)、I-sul(3.83)
胆汁中排泄試験		1 mg/kg 体重	雄	胆汁 (0.5-24h)	ND	I-glu(13.5)、B-glu(11.9)、C(5.32)、U(4.81)、D(4.77)、T(4.31)、P-glu(3.76)
			雌	胆汁 (0.5-24h)	ND	M-glu(20.9)、P-glu(9.11)、B-glu(8.46)、I-glu(5.25)
		75 mg/kg 体重	雄	胆汁 (1-48h)	ND	B-glu(27.8)、S-glu(7.42)、M-glu(6.43)、I-glu(5.33)、D(4.05)、P-glu(2.66)
			雌	胆汁 (1-48h)	ND	M-glu(36.1)、B-glu(12.6)、P-glu(6.63)、I-glu(2.75)
尿及び糞中排泄試験	反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄	尿 (0-24h)[a]	ND	U(4.82)、D(3.14)、I(1.77)、V(1.75)、T(1.37)、P(1.19)、I-glu(0.97)
				糞 (0-24h)[a]	ND	P(23.4)、I(17.2)、K(14.1)、Q(7.59)、T(3.02)

ND：検出されず
-glu：グルクロン酸抱合体、-sul：硫酸抱合体
[a]：最終投与（14 回目投与）後 0-24 時間

表 22　構造異性体間比較試験における尿及び胆汁中主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量	性別	試料	採取時間	イソピラザム	代謝物
[pyr-^{14}C]イソピラザム	2 mg/kg 体重	雄	尿[a]	0-48h	ND	U(2.84)、I(1.07)、P(0.78)、I-glu(0.64)、S(0.3)
			胆汁	1-48h	ND	B-glu(18.5)、I-glu(13.8)、U(4.53)、M-glu(4.36)、P-glu(3.09)
[pyr-^{14}C]*anti*-イソピラザム	75 mg/kg 体重		尿[a]	0-48h	ND	P(4.64)、U(2.95)、V(2.61)、T(1.16)、I(1.02)、S(0.97)
			胆汁	1-48h	ND	S-glu(13.0)、B-glu(6.11)、T(4.96)、M-glu(3.49)、I-glu(2.37)、P-glu(2.37)

ND：検出されず
-glu：グルクロン酸抱合体
[a]：カニューレ挿入下で採取された尿

④　排泄

a.　尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹）に、[pyr-^{14}C]イソピラザムを低用量又は高用量で単回強制経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 23 に示されている。

単回経口投与したイソピラザムの排泄経路及び速度に投与量及び性別による差は認められなかった。投与後 48 時間に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。（参照 1、3、7）

表 23　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	1 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	19.6	27.1	13.3	17.5
糞	83.0	77.3	79.4	78.5
ケージ洗浄液	3.3	1.9	2.9	4.4
組織＋カーカス[a]	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
総回収率	106	106	95.7	100

[a]：最終採取時点で採取した血液及び組織を含む。

b.　胆汁中排泄

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

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 24 に示されている。

いずれの用量群及び雌雄とも排泄は速やかであり、主に胆汁中に排泄された。（参照 1、5）

表 24　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		75 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	57.9	47.6	54.7	57.0
尿	14.9	15.9	7.3	13.6
糞	26.4	35.7	27.3	21.2
消化器＋内容物	0.1	0.2	0.2	0.2
ケージ洗浄液	2.4	3.3	1.6	2.7
カーカス	0.1	0.2	1.1	0.8
総回収率	102	103	92.2	95.4

c.　胆汁中排泄（構造異性体間比較試験）

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹、高用量[pyr-^{14}C]イソピラザム投与群の雌のみ 7 匹）に、[pyr-^{14}C]イソピラザム又は[pyr-^{14}C]*anti*-イソピラザムを 2 mg/kg 体重又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 25 に示されている。

構造異性体間に吸収や排泄経路の顕著な差は認められなかった。投与量及び性別にかかわらず排泄は速やかであり、主に胆汁中に排泄された。（参照 1、6）

表 25　投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr-^{14}C]イソピラザム				[pyr-^{14}C]*anti*-イソピラザム			
投与量	2 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	56.3	48.9	58.0	41.6	38.3	56.1	36.5	61.1
尿	15.4	26.0	7.6	7.0	22.1	12.2	16.3	15.9
糞	23.8	19.8	34.1	48.3	32.5	28.3	38.3	20.4
消化器＋内容物	<0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
ケージ洗浄液	1.1	1.5	1.2	1.8	3.5	2.1	3.2	1.3
カーカス	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2
総回収率	96.8	96.4	101	98.7	96.6	99.1	94.5	98.8

d.　反復経口投与後の尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雄 3 匹）に[pyr-^{14}C]イソピラザムを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

初回及び14回投与後24時間の尿及び糞中排泄率は表26に示されている。（参照1、8）

表26　投与後24時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	1 mg/kg 体重	
投与回数(回)	1	14[a]
尿	19.7	21.6
糞	47.9	88.6
ケージ洗浄液	2.51	2.89
総回収率	70.1	113

[a]：14回投与の値は、14日目に投与された放射能に対する割合として示されている。

e. 呼気中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]イソピラザムを 2.5 mg/kg 体重又は 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、呼気中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 27 に示されている。

イソピラザムの呼気中への排泄放射能は投与量及び雌雄の違いにかかわらず全て検出限界未満であり、48 時間の総排泄量は 0.05%TAR 未満であった。（参照 1、7）

表27　投与後48時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与量		2.5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
尿		17.4	24.7	14.0	18.0
糞		77.9	70.3	68.2	49.3
呼気	CO_2	<0.04	<0.04	<0.03	<0.04
	揮発性代謝物	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ケージ洗浄液		0.33	0.84	0.62	1.73
消化管＋内容物		0.51	1.51	3.39	6.14
カーカス		0.14	0.20	0.31	0.71
総回収率		96.3	97.6	86.6	75.9

⑤ オートラジオグラフィー

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]イソピラザムを 2.5 mg/kg 体重又は 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、オートラジオグラフィーによる組織分布が検討された。

全身オートラジオグラフィーによる組織中放射能分布は、雌雄及び両投与量群で類似していた。放射能は投与後 2 時間で広く組織中に分布したが、48 時間後

の残留放射能は極めて低く、その大部分は消化管及び胃で検出され、肝臓及び腎臓では低レベルであった。（参照 1、7）

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

イソピラザム（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 28 に示されている。（参照 1、23～25）

表 28　急性毒性試験概要（経口投与[a]、原体）

syn/*anti* 比	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
92.8 : 7.2	Wistar Hannover ラット 雌 1～3 匹[b]	／	>2,000	175 mg/kg 体重：立毛 275 mg/kg 体重：立毛 2,000 mg/kg 体重 : 立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし
69.7 : 30.3	Wistar Hannover ラット 雌 1～7 匹[b]	／	推定値 2,000	175 mg/kg 体重：立毛 550 mg/kg 体重：立毛、鎮静、運動失調、円背位 2,000 mg/kg 体重 : 立毛、鎮静、円背位、低体温、腹臥位、横臥位、痙攣、胃の膨満、十二指腸の水溶性内容物及び灰白色内容物、空・回腸の内容物なし、死亡(5/7 例切迫と殺)
100 : 0	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹[b]	／	>2,000	2,000 mg/kg 体重 : 立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし
0 : 100	Wistar Hannover ラット 雌 1～3 匹[b]	／	310	175 mg/kg 体重：立毛、円背位、鎮静、運動失調 550 mg/kg 体重：立毛、円背位、腹臥位、鎮静、死亡(3/3 例切迫と殺) 2,000 mg/kg 体重：腹臥位、運動失調、死亡(1/1 例切迫と殺)
50 : 50	Wistar Hannover ラット 雌 1～3 匹[b]	／	310	175 mg/kg 体重：立毛、円背位、腹臥位、鎮静、運動失調 550 mg/kg 体重：腹臥位、鎮静、運動失調、死亡(3/3 例切迫と殺) 2,000 mg/kg 体重 : 立毛、腹臥位、運動失調、死亡(1/1 例切迫と殺)

／：実施されず
[a]：0.5%CMC 水溶液に懸濁
[b]：上げ下げ法による評価

（２）一般薬理試験

ラットを用いたイソピラザムの一般薬理試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 101～103、105）

表 29　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 変法)	Wistar Hannover ラット	雄 6	0[a]、30、250、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
呼吸及び循環器系	呼吸数/1 回換気量/分時換気量、収縮期/拡張期/平均血圧、心拍数、心電図	Wistar Hannover ラット (麻酔下)	雄 4	0[a]、30、250、2,000 (十二指腸内)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群：収縮期/拡張期/平均血圧低下
腎機能	尿検査、Cre クリアランス	Wistar Hannover ラット	雌 6	0[a]、30、250、2,000 (経口)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群：浸透圧、Cre[§]、蛋白質[§]、Na[§]、K[§]、Cl、Ca[§]、P[§]増加

注）使用したイソピラザムの *syn*/*anti* 比は、全て 92.8：7.2

－：最小作用量は設定されなかった。

[a]：溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

[§]：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

７．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、300、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照］による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30　28 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.4	393	793
	雌	28.1	390	721

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において 4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：29.4 mg/kg 体重/日、雌：28.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、36）

表 31　28 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
8,000 ppm		・GGT 及びカリウム増加
4,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 4 日以降) ・摂餌量減少§(投与 1 週以降) ・TG 減少 ・肝比[2]及び補正重量[3]増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制(投与 4 日以降) ・摂餌量減少§(投与 1 週以降) ・Ure、Chol 及びリン増加 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

（2）28 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹、対照群 15 匹のうち 9 匹は投与 1 日目にと殺）を用いた混餌投与［原体（*syn*/*anti* 比＝89：11）：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照］による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に対照群及び 2,000 ppm 投与群の雌雄並びに 500 ppm 投与群の雌について、肝臓の総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性が測定された。

表 32　28 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.1	46.1	175
	雌	9.6	48.1	191

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性の増加が、500 ppm 投与群の雌で PROD 活性の増加が認められ、肝薬物代謝酵素の誘導があることが示された。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：46.1 mg/kg 体重/日、雌：48.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、37）

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。
[3] 最終体重を共変量として調整した平均値（以下同じ。）。

表 33　28 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・TG 減少 ・Cre 及び CK 増加 ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制(投与 11 日以降) ・Ure 増加
500 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（ラット）①

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌投与[原体(*syn*/*anti* 比＝92.8 : 7.2）：0、300、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照]による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.3	106	463
	雌	23.8	118	484

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：21.3 mg/kg 体重/日、雌：23.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、34）

表 35　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
6,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2～3 週) ・摂餌量減少(投与 1 週) ・食餌効率低下 ・GGT 及び AST 増加 ・CK 増加 ・ナトリウム、クロール及びリン増加 ・胸腺絶対及び比重量減少	・食餌効率低下 ・Chol 増加 ・GGT 及び ALT 増加 ・ナトリウム及びクロール増加
1,500 ppm 以上	・肝絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・TG 減少	・体重増加抑制(1,500 ppm 投与群：投与 4 週以降、6,000 ppm 投与群：投与 2 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar Hannover ラット（一群雌雄

各 10 匹）を用いた混餌投与［検体①：原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）及び検体②：原体（*syn*/*anti* 比＝69.7：30.3）：0、100、250 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照］による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

検体	投与群		100 ppm	250 ppm	2,000 ppm
①	平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	8.30	20.3	159
		雌	9.87	24.1	193
②		雄	8.24	20.8	163
		雌	9.49	24.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

syn/*anti* 異性体比の異なる検体において、検体投与による影響は同様であり、毒性学的プロファイルに大きな差はなかった。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（検体①：雄：20.3 mg/kg 体重/日、雌：24.1 mg/kg 体重/日、検体②：雄：20.8 mg/kg 体重/日、雌：24.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、35）

表 37　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	検体①		検体②	
	雄	雌	雄	雌
2,000 ppm	・肝及び甲状腺絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制(投与 0～14 日以降) ・食餌効率低下 ・Chol 増加 ・Glob 増加 ・A/G 比低下 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中間帯肝細胞空胞化	・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中間帯肝細胞空胞化	・体重増加抑制(投与 0～14 日以降) ・食餌効率低下 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中間帯肝細胞空胞化
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

（５）90 日間亜急性毒性試験（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投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日］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 38 に示されている。

本試験において100 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄でALP増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも30 mg/kg体重/日であると考えられた。（参照1、38）

表38　90日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg体重/日	・活動性の低下、異常行動(左右首振り/身震い)、ふらつき、異常発声(投与2及び/又は3日) ・運動失調、起立不能、緩慢なよろめき前進/後退、振戦、前肢反射の消失、攻撃性、興奮性(投与2日) ・体重増加抑制(投与2週以降) ・摂餌量減少(投与1週以降) ・PLT増加 ・Alb、TP及びChol減少 ・肝(胆嚢を含む)比重量増加	・体重増加抑制(投与5週以降) ・摂餌量減少(投与5週以降) ・TP、Chol及びナトリウム減少 ・尿比重減少 ・肝(胆嚢を含む)絶対及び比重量増加§
100 mg/kg体重/日以上	・ALP増加 ・肝(胆嚢を含む)絶対及び補正重量増加§	・ALP増加 ・Alb減少
30 mg/kg体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

（6）90日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口投与［原体（*syn*/*anti*比＝69.7：30.3）：0、10、30及び250 mg/kg体重/日］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39に示されている。

本試験において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ことから、無毒性量は雌雄とも30 mg/kg体重/日であると考えられた。（参照1、39）

表39　90日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg体重/日	・流涎(投与3日以降) ・異常行動(鎮静、散発的な後肢屈曲、運動失調、首振り及び眼瞼下垂)(投与27日以降) ・活動性の低下(投与3日) ・体重増加抑制(投与1～2週：1匹) ・摂餌量減少(投与1週)	・流涎(投与2日以降) ・体重増加抑制(投与1～2週：1匹) ・摂餌量減少(投与1週に減少傾向)
30 mg/kg体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

８．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、25、100 及び 250 mg/kg 体重/日］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 40 に示されている。

本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加が、更に雄では肝臓の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、43）

表 40　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
250 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・網赤血球数減少 ・GDH 及び ALT 増加 ・TP 減少	・体重減少(投与 1 週)/体重増加抑制(投与 6 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～3 週) ・Alb 及び TP 減少
100 mg/kg 体重/日以上	・体重減少(投与 1 週)[a]/体重増加抑制(投与 2 週以降)[b] ・ALP 増加 ・Alb 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加	・ALP 増加
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：100 mg/kg 体重/日投与群では絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。
[a]：250 mg/kg 体重/日投与群では投与 1、3、5 週
[b]：250 mg/kg 体重/日投与群では投与 2、4、6 週以降

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん群；一群雌雄各 52 匹、慢性群；中間と殺群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、100、500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照］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 41　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		100 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	5.5	27.6	174
	雌	6.9	34.9	233

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 42 に、子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度は表 43 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 44 にそれぞれ示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 3,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌

及び肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。3,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、前腫瘍性病変が認められていないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.5 mg/kg 体重/日、雌：6.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、44）

（肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生に関するメカニズム試験は［13.（1）及び（2）］参照）

表 42　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
3,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率低下 ・Hb 及び Ht 減少 ・Lym 及び Mon 減少 ・TG 減少 ・ALT 増加 ・小葉中心性肝細胞褐色色素沈着 ・腸間膜リンパ節洞赤血球増多症	・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・後肢握力低下 ・Hb、Ht 及び RBC 減少 ・PLT 増加 ・Chol 増加及び Glu 減少 ・GGT 増加 ・ナトリウム、クロール、カルシウム、Cre 及び尿素増加
500 ppm 以上	・GGT 増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣	・体重増加抑制(投与 4 週以降)[a] 及び食餌効率低下 ・TG 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣 ・小葉中心性肝細胞褐色色素沈着 ・腎尿細管褐色色素沈着
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：3,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

表 43　子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度

投与量	0 ppm	100 ppm	500 ppm	3,000 ppm
検査動物数	52	52	52	52
子宮内膜腺腫	1	0	1	0
子宮内膜腺癌	1**	2	3	15##

**：p<0.01（Peto 検定）
##：p<0.01（Fisher 検定）

表 44　肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	100	500	3,000	0	100	500	3,000
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫	1	0	0	3	0**	1	1	11##
肝細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	1

** : p<0.01 (Peto 検定)
: p<0.01 (Fisher 検定)

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/10J$_f$CD-1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与[原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、70、500 及び 3,500 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照]による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 45　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量		70 ppm	500 ppm	3,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	56.2	433
	雌	9.9	74.9	554

各投与群で認められた毒性所見は表 46 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、3,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、500 ppm 以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm（56.2 mg/kg 体重/日）、雌で 70 ppm（9.9 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 1、45）

表 46　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,500 ppm	・眼分泌物(投与 48 週以降) ・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・食餌効率低下 ・肝(胆嚢を含む)比及び補正重量増加 ・小葉中間帯肝細胞肥大 ・鼻涙管炎症・滲出液	・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・肝(胆嚢を含む)絶対、比及び補正重量増加 ・鼻腔・咽頭上皮内好酸性小体 ・涙腺マクロファージ褐色色素沈着 ・胆嚢上皮内好酸性小体 ・脾絶対、比及び補正重量減少 ・卵巣マクロファージ褐色色素沈着
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	・食餌効率低下 ・小葉周辺性肝細胞肥大
70 ppm		毒性所見なし

９．神経毒性試験

（１）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、30、250 及び 2,000 mg/kg 体重］による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されているが、全て一過性であった。また、投与に関連した神経病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において 250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で活動低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、30）

表 47　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重		・摂餌量減少
250 mg/kg 体重以上	・活動低下§、立ち上がり回数減少§	・活動低下§、衰弱、立ち上がり回数減少、横臥位§ ・よろめき歩行§ ・体重増加抑制 ・自発運動量(移動距離、中央部からの移動時間、立ち上がり回数)減少
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

（２）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、300、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照］による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 48　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	20.3	98.0	382
	雌	24.9	114	468

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、雌では 6,000 ppm 投与群で体重増加抑制（投与 8 日以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 6,000 ppm（382 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（114 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、40）

１０．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、100、500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照］による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 49　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		100	500	3,000	100	500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	8.3	41.2	250	9.3	46.6	277
	F_1 世代	9.5	47.8	289	10.2	50.1	301

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において親動物で 500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性/び漫性肝細胞肥大等が、児動物で 500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対、比及び補正重量増加が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：8.3 mg/kg 体重/日、P 雌：9.3 mg/kg 体重/日、F_1 雄：9.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：10.2 mg/kg 体重/日）、児動物で 100 ppm（P 雄：8.3 mg/kg 体重/日、P 雌：9.3 mg/kg 体重/日、F_1 雄：9.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：10.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、3,000 ppm 投与群において着床数の低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm（P 雄：41.2 mg/kg 体重/日、P 雌：46.6 mg/kg 体重/日、F_1 雄：47.8 mg/kg 体重/日、F_1 雌：50.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、46）

表 50　２世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・食餌効率低下 ・肝絶対、比及び補正重量増加	・摂餌量減少(投与 3 週以降) ・食餌効率低下 ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・卵巣及び子宮絶対、比§及び補正重量減少 ・着床数減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対、比及び補正重量増加	・肝絶対、比及び補正重量増加 ・腎比及び補正重量増加 ・卵巣、子宮絶対、比及び補正重量減少 ・脾絶対及び比重量減少 ・着床数減少
	500 ppm 以上	・甲状腺絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性/び漫性肝細胞肥大	・体重増加抑制(投与 9～10 週)[a] ・小葉中心性/び漫性肝細胞肥大	・小葉中心性/び漫性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・小葉中心性/び漫性肝細胞肥大
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・包皮分離遅延	・体重増加抑制 ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・膣開口遅延	・体重増加抑制 ・肝絶対§§、比及び補正重量増加	・体重増加抑制
	500 ppm 以上	・肝絶対§§、比及び補正重量増加	500 ppm 以下毒性所見なし	500 ppm 以下毒性所見なし	・肝絶対§§、比及び補正重量増加
	100 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし

§：比重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。
§§：絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。
[a]：3,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

（２）発生毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 4～20 日に強制経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、20、75 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液］して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

本試験において 75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で妊娠子宮重量低下が、胎児で骨化遅延等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、47）

表 51　発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・切迫と殺(2 例：妊娠 19 日及び 20 日) ・体重減少(妊娠 5～6 日)/増加抑制(妊娠 7 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 4～7 日以降)	・低体重 ・骨化遅延(第 2、4、6 頚椎体、第 2 尾椎弓、手足骨格、第 4 頚椎弓) ・着床後胚死亡率増加 ・早期子宮内死亡率増加
75 mg/kg 体重/日以上	・妊娠子宮重量低下	・骨化遅延(第 3、5 頚椎体及び頚椎歯突起)並びに剣状突起軟骨不完全増加 ・生存胎児数減少
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）発生毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群妊娠雌 24 匹）の妊娠 4～20 日に強制経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝69.7：30.3）：0、20、75 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液］して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児では低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、48）

表 52　発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	・腹臥位(妊娠 4～18 日)、鎮静(妊娠 4～20 日)、立毛(妊娠 13～21 日) ・体重減少(妊娠 5～7 日)	・骨化遅延(第 5、6 胸骨分節、第 1、2 頚椎体、基節骨、中足骨) ・剣状突起軟骨分岐例の増加
75 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 7 日以降)[a] ・摂餌量減少(妊娠 4 日以降)	・低体重 ・骨化遅延(距骨、第 3 頚椎体)
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：200 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降

（4）発生毒性試験（ウサギ）①（用量設定試験）

ヒマラヤウサギ（一群雌 10 匹）の妊娠 4～27 日に強制経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液］して、発生毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群の胎児 5 例で心室中隔欠損が、また胎児 2 例で小眼球が認められ、うち 1 例では網膜皺壁、重度の後鼻孔狭窄等を伴っていた。

本試験において母動物では検体投与による影響は認められず、胎児で小眼球等が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/

日、胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、49）

（５）発生毒性試験（ウサギ）②（用量設定試験）

ヒマラヤウサギ（一群雌 5 匹）の妊娠 4～27 日に強制経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、600、800 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液］して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

検体投与群の胎児に小眼球が認められ、病理組織学検査では、小眼球が認められた全例に網膜異形成、脈絡膜低形成、後水晶体線維配列異常又は水晶体胞遺残のいずれかが観察された。同様の所見は肉眼的に小眼球が認められなかった胎児にも観察された。対照群では肉眼的に小眼球が認められなかった 1 例の胎児に軽度の片側性網膜異形成が観察されたのみであったことから、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、600 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で小眼球が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児では 600 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 1、50）

表 53　発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・四肢の屈曲又は回転異常を有する腹数の増加、変異胎児数増加(冠状縫合線の異常§、前頭骨及び頭頂骨の癒合§、頭頂骨不規則骨化§)
800 mg/kg 体重/日以上		
600 mg/kg 体重/日以上		・小眼球 ・網膜異形成 ・脈絡膜低形成 ・後水晶体線維の配列異常 ・水晶体胞遺残

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

（６）発生毒性試験（ウサギ）③（用量設定試験）

NZW ウサギ（一群雌 10 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、400、700 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液］して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

400 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物それぞれ 1 例で摂餌量減少に伴い著しく体重が減少したため、切迫と殺された。また、400 及び 700 mg/kg 体重

/日投与群でそれぞれ 1 例が流産し、これらの動物においても体重減少が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児に認められた小眼球は、有意差は認められなかったが、試験施設の背景値を上回る頻度で出現したことから、検体投与の影響と判断した。

本試験において 400 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝臓の絶対及び比重量増加等が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 400 mg/kg 体重/日未満、胎児で 700 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、51）

表 54　発生毒性試験（ウサギ）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・切迫と殺(1 例：妊娠 21 日) ・早期胚吸収率増加 ・BUN 増加	・着床後胚死亡率増加§ ・低体重 ・外表奇形(小眼球§) ・内臓変異(虹彩周囲出血) ・眼の赤色化又は暗赤色域 ・胆嚢小型化発現頻度増加
700 mg/kg 体重/日以上	・流産(1 例：妊娠 25 日) ・体重減少(妊娠 9 日以降)/体重増加抑制(妊娠 23 日以降)[a] ・摂餌量減少(妊娠 7 日以降) ・肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・肝細胞グリコーゲン空胞化減少	700 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
400 mg/kg 体重/日以上	・切迫と殺(1 例：妊娠 23 日) ・流産(1 例：妊娠 25 日) ・GGT 上昇 ・肝絶対及び比重量増加‡	

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。
‡：比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。
[a]：1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 21 日以降

（７）発生毒性試験（ウサギ）④

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、30、150 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液］して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例が妊娠 24 日に死亡した。

500 mg/kg 体重/日投与群の胎児にみられた小眼球については、1 例のみの発現であるものの、発生毒性試験（ウサギ）③［10.（６）］においても、1,000 mg/kg 体重/日投与群で発現頻度増加が認められていることから、検体投与との関連性は否定できないと考えられた。

本試験において 150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝細胞肥大等が、500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で小眼球等が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、52）

表 55　発生毒性試験（ウサギ）④で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・死亡(1 例：妊娠 24 日) ・摂餌量減少(妊娠 7 日以降) ・小葉中心性肝細胞空胞化(軽微～中等度) ・肝細胞グリコーゲン空胞化減少	・低体重 ・外表奇形(小眼球)
150 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加§ ・肝細胞肥大	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

発生毒性試験（ウサギ）①～④［10.（4）～（7）］で認められた所見には系統による差はなかったことから、発生毒性試験（ウサギ）における無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。400 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児において、小眼球が認められた。なお、発生毒性試験（ウサギ）①で認められた心室中隔欠損の増加は②～④の試験では再現されなかったことから、毒性影響とは判断しなかった。

１１．遺伝毒性試験

イソピラザム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo*/*in vitro* 肝 UDS 試験及びラットの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 56 に示されている。

全て陰性であったことから、イソピラザムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、53～61）

表 56　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 [a]	*Escherichia coli* (WP2/pKM101 及び WP2 *uvrA*/pKM101 株) *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：100～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレート法) 2 回目：5～5,000 μg/プレート(-S9)(プレート法)、100～5,000 μg/プレート(+S9)(プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 [b]	*E. coli* (WP2/pKM101 及び WP2 *uvrA*/pKM101 株) *S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレート法) 2 回目：10～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 [c]	*E. coli* (WP2/pKM101 及び WP2 *uvrA*/pKM101 株) *S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレート法) 2 回目：3～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 [a]	マウスリンフォーマ (L5178Y *tk*$^{+/-}$)細胞	1 回目：0.63～30 μg/mL(-S9)、2.5～50 μg/mL(+S9) 2 回目：1～20 μg/mL(-S9)、5.5～30 μg/mL(+S9) 3 回目：2～25 μg/mL(-S9)、15~40 μg/mL(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 [b]	マウスリンフォーマ (L5178Y *tk*$^{+/-}$)細胞	1 回目：2.8～44.0 μg/mL(-S9)、5.5～88.0 μg/mL(+S9) 2 回目：0.7～44.0 μg/mL(-S9)、5.5～88.0 μg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験 [a]	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：20～40 μg/mL(-S9)、20～50 μg/mL(+S9) 2 回目：10～20 μg/mL(-S9)、20～50 μg/mL(+S9) 処理時間：3 又は 20 時間	陰性
	染色体異常試験 [b]	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：16.9～51.7 μg/mL(-S9)、29.6～90.5 μg/mL(+S9) 2 回目：3.0～16.0 μg/mL(-S9)、25.0～75.0 μg/mL(+S9) 処理時間：4 又は 22 時間	陰性
in vivo / *in vitro*	UDS 試験 [a]	Wistar Hannover ラット (一群雄 3 匹)(培養肝細胞)	2,000 mg/kg 体重(強制単回経口投与、媒体：0.5%CMC 水溶液、肝細胞調製：2 又は 16 時間後)	陰性
in vivo	小核試験 [a]	Wistar Hannover ラット (一群雄 5 匹)(骨髄細胞)	2,000 mg/kg 体重(強制単回経口投与、媒体：0.5%CMC 水溶液、標本作成：24 又は 48 時間後)	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
　使用された原体の異性体比
　[a]：*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2、[b]：*syn*/*anti* 比＝69.7：30.3、[c]：*syn*/*anti* 比＝86.2：13.8

１２．経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

イソピラザム（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 57 に示されている。（参照 1、26、27）

表 57　急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	*syn*/*anti* 比	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	 雌	観察された症状
経皮 [a]	92.8：7.2	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 [b]	92.8：7.2	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L) >5.28	 >5.28	被毛湿潤、鼻周囲の汚れ、血涙、流涎、呼吸異常音 死亡例なし

[a]：最小量の蒸留水でペーストにして腹部皮膚に 24 時間閉塞貼付
[b]：Aerosil 添加、4 時間鼻部ばく露

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソピラザム（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、軽度な眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）が実施され、イソピラザムは皮膚感作性を示すと判断された。（参照 1、31～33）

１３．その他の試験

（１）肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）［８.（２）］において認められた肝細胞腺腫の発生機序解明の目的で、以下のメカニズム試験が実施された。

① ラットを用いた飼料混入投与による 14 日間作用機序解明試験

Wistar Hannover ラット（一群雌 30 匹）を用いた 14 日間混餌投与［原体（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）：0、500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は 0、58 及び 327 mg/kg 体重/日］による作用機序解明試験が実施された。

500 及び 3,000 ppm 投与群で肝臓の絶対重量増加及び補正重量増加傾向が認められた。また、肝臓の総 P450 含量並びに PROD[4]及び EROD[5]活性が増加した

[4] CYP2B の基質
[5] CYP1A の基質

が、T6βH[6]活性の増加は認められなかった。3,000 ppm の 3 日間投与群で肝細胞有糸分裂像の増加、7 日間及び 14 日間投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、肝細胞の BrdU 標識細胞数（S 期標識指数）は、3,000 ppm の 3 日間投与群で有意に増加し、有糸分裂像の増加を裏付けた。（参照 1、68）

② ラット培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討（*in vitro*）

Wistar Hannover ラット雌から得られた単離肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝92.8 : 7.2）を 1、3、10、30、65 又は 100 µmol/L（溶媒：0.5%DMSO）の濃度で 96 時間処理して、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB［10、100 及び 1,000 µmol/L（溶媒：0.5%DMSO）］が用いられた。

細胞内 ATP 量測定の結果、65 及び 100 µmol/L 処理区において、顕著な細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

イソピラザム処理により、肝細胞 BrdU 標識細胞数の増加並びに PROD 及び BROD[7]活性の上昇が認められたことから、イソピラザムは PB と同様にラット肝細胞中の P450（CYP2B）を誘導し、細胞増殖活性を有すると考えられた。（参照 1、69）

③ ヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討－１（*in vitro*）

ヒト（57 歳女性）から得られた凍結肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝92.8 : 7.2）を 1、3、10、30、65 又は 100 µmol/L（溶媒：0.5%DMSO）の濃度で 96 時間処理して、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB［10、100 及び 1,000 µmol/L（溶媒：0.5%DMSO）］が用いられた。

細胞内 ATP 量測定の結果、65 及び 100 µmol/L 処理区において、顕著な細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

イソピラザム処理は、細胞増殖及び PROD 活性に有意な影響を及ぼさず、BROD 活性を上昇させたことから、イソピラザムは、PB と同様にヒト肝細胞中の P450（CYP2B 又は CYP3A）を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。（参照 1、70）

④ ヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討－２（*in vitro*）

2 名のヒト（女性、ドナーA 及び B）から得られた凍結肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝89.5 : 6.9）をドナーA の肝細胞には 0.1、0.3、1、3、10 又は 30 µmol/L（溶媒：0.5%DMSO）、

[6] CYP3A の基質
[7] CYP2B 又は CYP3A の基質

ドナーB の肝細胞には 0.01、0.03、0.1、0.3、1 又は 3 μmol/L（溶媒：0.5%DMSO）の用量で 96 時間処理して、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB［10、100 及び 1,000 μmol/L（溶媒：0.5%DMSO）］が用いられた。

細胞内 ATP 量測定の結果、ドナーA では 30 μmol/L 処理区、ドナーB では 3 μmol/L 処理区において細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

試験の結果、イソピラザム処理による BrdU 標識率及び PROD 活性への影響は認められなかった。BROD 活性について、イソピラザム処理によりドナーB では統計学的に有意な上昇が認められたが、ドナーA では上昇は僅かであった。PB 処理でも同様の傾向が認められており、これらの結果から、ドナー間の個体差はあるものの、イソピラザムは CYP2B 又は CYP3A を誘導することが示唆された。以上のことから、イソピラザムは、PB と同様にヒト肝細胞中の P450（CYP2B 又は CYP3A）を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。（参照 135、138）

⑤ ラット培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討（代謝物 Fs）（*in vitro*）

Wistar Hannover ラット雌から得られた単離肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、代謝物 Fs を 1、3、10、30、100 又は 500 μmol/L（溶媒：0.5%DMSO）の濃度で 96 時間処理して、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB［10、100 及び 1,000 μmol/L（溶媒：0.5%DMSO）］が用いられた。

細胞内 ATP 量測定又は顕微鏡検査の結果、100 及び 500 μmol/L 処理区において、顕著な細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

代謝物 Fs 処理により、PROD 及び BROD 活性の増加並びに肝細胞 BrdU 標識率の増加が認められたことから、代謝物 Fs は、PB と同様にラット培養肝細胞において PROD 及び BROD 活性を誘導し、細胞増殖活性を有すると考えられた。（参照 117、120）

⑥ ヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討（代謝物 Fs）（*in vitro*）

ヒト（57 歳女性）から得られた肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、代謝物 Fs を 1、3、10、30、100 又は 500 μmol/L（溶媒：0.5%DMSO）の濃度で 96 時間処理し P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB［10、100 及び 1,000 μmol/L（溶媒：0.5%DMSO）］が用いられた。

細胞内 ATP 量測定の結果、100 及び 500 μmol/L 処理区において、顕著な細胞

毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

代謝物 Fs 処理により、PROD 及び BROD 活性の増加が認められたが、BrdU 標識率には影響は認められなかったことから、代謝物 Fs は、ヒト肝細胞において PROD 及び BROD 活性を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。（参照 117、121）

＜肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する試験結果のまとめ＞

イソピラザム投与による CYP2B の誘導は、PB による CYP の誘導と同様のパターンを示しており、PB と同様のメカニズムでラットの肝細胞腺腫を発生させたと考えられた。

細胞増殖誘導能の検討の結果、イソピラザムは、ラットでは細胞増殖活性を有するがヒトでは細胞増殖活性を有さないと考えられた。

（２）子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[８.（２）]において認められた子宮内膜腺癌の発生機序解明の目的で、以下のメカニズム試験が実施された。

① 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

卵巣を摘出した Wistar Hannover 成熟ラット（一群雌 6 匹）にイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）を 3 日間強制経口投与（原体：0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）して、イソピラザムの子宮におけるエストロゲン様活性を調べる目的で子宮肥大試験が実施された。陽性対照として 17α-エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザム投与により、摂餌量減少及び体重減少傾向が認められたが、子宮の絶対及び比重量には影響を及ぼさなかったことから、イソピラザムはエストロゲン様活性を有さないと考えられた。（参照 1、71）

② 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験（代謝物 Fs）

卵巣を摘出した Wistar Hannover 成熟ラット（一群雌 6 匹）に 3 日間強制経口投与（代謝物 Fs：0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、代謝物 Fs のエストロゲン様活性を調べる目的で子宮肥大試験が実施された。陽性対照として 17α-エチニルエストラジオールが用いられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、いずれの投与群においても子宮の絶対及び比重量には影響を及ぼさなかったことから、代謝物 Fs はエストロゲン様活性を有さないと考えられた。（参照 117、122）

③ ヒト培養細胞を用いたエストロゲンα受容体転写活性化試験（*in vitro*）

ヒト（hERα-HeLa-9903[8]）細胞培養プレートにイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝92.8：7.2）を 10^{-5}～10^{-12} mol/L の 8 濃度（溶媒：DMSO）で処理し、24 時間培養して、イソピラザムの *in vitro* におけるヒト由来エストロゲン受容体 α（ER α）への結合による遺伝子転写活性化能の有無が検討された。陽性対照として 17β-エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザムはいずれの用量においても ERα 転写活性を示さず、*in vitro* においてエストロゲン受容体作用を有しないものと考えられた。（参照 1、72）

④ 肝臓及び子宮における 17β-エストラジオールの代謝に対する影響

ラットを用いた飼料混入投与による 14 日間作用機序解明試験 [13.（1）①] の対照群、500 ppm 投与群及び 3,000 ppm 投与群における肝臓及び子宮サンプルを用いて、肝臓及び子宮における 17 β-エストラジオール代謝に対する影響が検討された。肝臓についてはミクロソーム画分に 17 β-エストラジオールを 5 又は 100 μmol/L の濃度で処理し、2-ヒドロキシエストラジオール及び 4-ヒドロキシエストラジオール濃度が測定された。子宮については全 RNA を抽出し、CYP1B1 mRNA レベルが測定された。

肝臓においては、イソピラザム投与群について対照群に比べて 2-ヒドロキシエストラジオール濃度は 2.4～3.4 倍、4-ヒドロキシエストラジオール濃度は 1.7～2.3 倍の増加を示した。

子宮における CYP1B1 mRNA レベルは、500 ppm 投与群で 4.8 倍及び 3,000 ppm 投与群で 1.8 倍の増加であったが、個体間のばらつきが大きかった。

以上の結果から、イソピラザム投与により肝臓における 17β -エストラジオールから 2-ヒドロキシエストラジオール及び 4-ヒドロキシエストラジオールへの代謝誘導が示唆された。一方、子宮における CYP1B1 mRNA レベルについては、用量相関性が認められず、個体間のばらつきも大きかったことから、イソピラザム投与との関連性は不明であった。（参照 117、123）

⑤ 下垂体プロラクチン及び視床下部チロシンヒドロキシラーゼに対する影響

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［8.（2）］において採取された雌ラットの下垂体前葉（対照群及び 3,000 ppm 投与群）及び視床下部（対照群並びに 500 及び 3,000 ppm 投与群）のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、免疫組織化学的検査及び *in situ* ハイブリダイゼーション検査により、下垂体前葉におけるプロラクチン及び視床下部におけるチロシンヒドロキシラ

[8] ヒト HeLa-細胞にヒトエストロゲンα受容体及びルシフェラーゼアッセイ用コンストラクト（アフリカツメガエルのビテロジェニン遺伝子由来のエストロゲン応答配列（ERE）の下流にマウスメタロチオネイン遺伝子の TATA ボックス配列及びホタルルシフェラーゼ遺伝子を連結した遺伝子配列）を組み込んだ細胞。

ーゼへの影響が検討された。

下垂体前葉におけるプロラクチン蛋白の発現は、腫瘍領域及び非腫瘍領域のいずれにおいても対照群と 3,000 ppm 投与群の間で差が認められなかった。

視床下部におけるチロシンヒドロキシラーゼの蛋白発現及び mRNA レベルの検査結果は表 58 に示されている。

視床下部では、弓状核を含む領域並びに弓状核及び正中隆起を含む領域におけるチロシンヒドロキシラーゼ蛋白発現の増加、チロシンヒドロキシラーゼの mRNA レベルの増加が認められた。（参照 117、124）

表 58　視床下部におけるチロシンヒドロキシラーゼの蛋白発現及び mRNA レベルの検査結果

検査項目	領域	投与群		
		0 ppm	500 ppm	3,000 ppm
蛋白	弓状核を含む領域	2,690±2,120	4,700±3,750	4,880±2,890*
	弓状核及び正中隆起を含む領域	3,740±4,420	10,700±7,210**	8,860±5,350**
mRNA	弓状核を含む領域	1,020±949	2,530±1,510**	3,780±2,370**
	弓状核及び正中隆起を含む領域	1,110±1,170	2,650±1,490**	4,100±2,640**

注）数字は DAB 陽性範囲（μm²）（DAB でチロシンヒドロキシラーゼを検出）
*：p<0.05、**：p<0.01 (Student の t 検定)

⑥ ドーパミン輸送体の結合能に対する影響（*in vitro*）

導入したヒトドーパミン輸送体遺伝子（DAT1）が安定的に発現しているチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-S）由来の組換えヒトドーパミン輸送体を用いて、イソピラザム（*syn*/*anti* 比＝89.5：6.9、処理濃度：3、10、30 及び 100 μmol/L、溶媒：1%DMSO）のドーパミン輸送体結合能が検討された。結合能は、ドーパミン輸送体リガンドである BTCP の ^{3}H 標識体（以下[^{3}H]-BTCP という。）を用いて、ドーパミン輸送体との[^{3}H]-BTCP 結合阻害率によって測定された。

組換えヒトドーパミン輸送体と[^{3}H]-BTCP の結合は、イソピラザム処理によって濃度依存的に阻害され、30 μmol/L 以上の濃度で 50%以上が阻害された。（参照 117、125）

⑦ ドーパミン輸送体及びドーパミン D_2 受容体への結合に対する影響（原体及び代謝物 Fs）（*in vitro*）

ラット（系統不明）の線条体から精製したドーパミン輸送体及びドーパミン D_2 受容体への結合能に対するイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝89.5：6.9、処理濃度：10 μmol/L、溶媒不明）及び代謝物 Fs（処理濃度：10 μmol/L、溶媒不明）によ

る影響が検討された。結合能は ^{3}H で標識したリガンド（ドーパミン又はスルピリド）を用いて、リガンド結合阻害率によって測定された。

ドーパミン輸送体へのリガンド結合阻害率はイソピラザムで 27.0%、代謝物 Fs で 6.44%であった。ドーパミン D_2 受容体へのリガンド結合阻害率はイソピラザムで 1.41%、代謝物 Fs で 13.6%であった。いずれも 50%以上の結合阻害率は認められず、イソピラザム及び代謝物 Fs ともにドーパミン輸送体及びドーパミン D_2 受容体へのリガンド結合を阻害しないと結論された。（参照 117、126）

⑧ 卵巣摘出ラットにおける 17β-エストラジオール誘発プロラクチンサージに対する影響

ドーパミン輸送体阻害能は 17 β-エストラジオールを介したプロラクチンサージを抑制すると考えられることから、卵巣を摘出した Wistar Hannover ラット（一群雌 14 匹）にイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝89.5：6.9）を 3 日間強制経口投与（0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、プロラクチンサージに対する影響が検討された。プロラクチンサージは、イソピラザムの最終投与 1 時間後に 17 β-エストラジオールを 20 μg/匹の用量で右心房カニューレを介して静脈内投与し、誘発させた。

イソピラザム投与群の血中プロラクチン濃度について、対照群と比べて AUC が有意な高値を示したが、C_{max} 及び各測定時間における血中プロラクチン濃度に対して有意な低値は認められず、本試験においてイソピラザム投与によるプロラクチンサージの抑制はみられなかった。以上のことから、イソピラザムにドーパミン輸送体阻害能はないものと考えられた。（参照 117、127）

⑨ 線条体シナプトソームへのドーパミンの取り込みに対する影響（*in vitro*）

ラット（系統不明）の線条体シナプトソームを用いて、ドーパミン輸送体を介したドーパミンの取り込みに対するイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝89.5：6.9、処理濃度：3、10、30 及び 100 μmol/L、溶媒不明）による影響が検討された。ドーパミンの取り込みは、^{3}H で標識したドーパミンを用いて評価された。

^{3}H 標識ドーパミンの線条体シナプトソームへの取り込みは、100 μmol/L 処理で 100%阻害された。しかしながら、この阻害は線条体シナプトソームへの非特異的な影響を反映している可能性もあり、イソピラザムがドーパミン輸送能に直接影響すると明確に結論することはできなかった。（参照 117、128）

⑩ 80 週間混餌投与による子宮腺癌発現メカニズムに関する試験（ラット）（原体及び代謝物 Fs）

Wistar Hannover ラット（一群雌 20～35 匹）にイソピラザム（*syn*/*anti* 比＝89.5：6.9）を 0、500 若しくは 3,000 ppm（平均検体摂取量は表 59 参照）又は代謝物 Fs を 0 若しくは 3,000 ppm（平均検体摂取量は表 59 参照）の用量で 13、

26、52、66 及び 80 週間混餌投与して、イソピラザム及び代謝物 Fs の子宮腺癌発現メカニズムに関する試験が実施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、発情周期に関する検査、血漿中ホルモン濃度測定、脳神経化学的検査、臓器重量測定、病理組織学的検査、脳の免疫組織化学的検査並びに *in situ* ハイブリダイゼーション及び立体解析学的検査が行われた。（参照 117、129）

表 59　80 週間混餌投与による子宮腺癌発現メカニズムに関する試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	イソピラザム	28	194
	代謝物 Fs	／	176

／：実施されず

a. 体重への影響

イソピラザム投与群では、500 及び 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制（500 ppm 投与群：投与 2 週以降、3,000 ppm 投与群：投与 1 週以降）並びに 3,000 ppm 投与群で摂餌量減少（投与 1～5 週）が認められた。代謝物 Fs 投与群では、体重増加抑制（投与 13 週以降）は認められたが、摂餌量には影響はみられなかった。

b. 発情周期に関する検査

イソピラザム投与群では、500 ppm 以上投与群において、投与 55 週以降エストロゲン優勢状態にある日数の割合の高値及び持続/連続発情動物の割合の高値、3,000 ppm 投与群において完全な発情周期を示す動物数の増加傾向（投与 29～51 週）、持続/連続発情動物数の割合の低値（投与 34～39 週）が認められた。代謝物 Fs 投与群では影響がみられなかった。

c. 血漿中ホルモン測定

血漿中プロラクチン、レプチン及びアディポネクチン濃度測定結果は表 60 に示されている。

プロラクチンについて、イソピラザムの 3,000 ppm 投与群において投与 66 及び 80 週に、対照群に比べて低値を示し、加齢によるプロラクチンの増加の遅延が示唆された。

レプチンについて、イソピラザムの 3,000 ppm 投与群において、投与期間中一貫して低値であり、投与 52～80 週には対照群に比べて有意な低値を示した。イソピラザムの 500 ppm 及び代謝物 Fs の 3,000 ppm 投与群においても、一部低値を示したが、その程度はイソピラザムの 3,000 ppm 投与群よりも小さかった。

アディポネクチンについては、いずれの投与群においても明らかな影響は認め

られなかった。

表 60　血漿中プロラクチン、レプチン及びアディポネクチン濃度測定結果

測定項目	検査時期 (週)	対照	イソピラザム		代謝物 Fs
		0 ppm	500 ppm	3,000 ppm	3,000 ppm
プロラクチン (ng/mL)	4	9.20±6.14	10.2±9.19 (111)	7.21±4.14 (78)	20.8±20.4 (226)
	13	13.9±17.7	6.75±6.82 (49)	9.34±10.8 (67)	7.25±3.62 (52)
	26	22.7±23.1	56.5±57.1 (249)	37.7±61.3 (166)	23.4±24.0 (103)
	52	76.6±72.8	68.1±59.7 (89)	64.3±67.1 (84)	70.9±61.9 (93)
	66	138±138$^{\#\#\#}$	113±137$^{\#}$ (82)	64.1±41.0 (47)	107±113 (78)
	80	206±363$^{\#\#\#}$	207±213$^{\#\#\#}$ (100)	104±95.7$^{\#}$ (50) *	116±130$^{\#}$ (56)
レプチン (ng/mL)	4	3.48±1.54	2.78±1.38 (80)	1.71±0.66 (49)	2.53±0.79 (73)
	13	4.23±2.64	3.15±1.54 (74)	1.94±0.92 (46)	3.77±1.32 (89)
	26	6.31±3.15	5.09±2.66 (81)	2.91±1.01 (46)	4.86±2.16 (77)
	52	11.7±5.83$^{\#\#\#}$	8.90±6.18$^{\#\#\#}$ (76)	3.03±1.64 (26) ***	6.49±3.51$^{\#}$ (56) ***
	66	13.6±8.29$^{\#\#\#}$	8.24±3.94$^{\#\#\#}$ (61) ***	3.34±1.55 (25) ***	11.0±6.38$^{\#\#\#}$ (81)
	80	18.1±7.20$^{\#\#\#}$	14.7±8.42$^{\#\#\#}$ (81)	5.97±4.20$^{\#\#}$ (33) ***	11.4±6.34$^{\#\#\#}$ (63) ***
アディポネクチン (μg/mL)	4	32.8±11.0	33.7±20.0 (103)	24.2±5.44 (74)	23.8±8.29 (73) *
	13	37.0±11.7	36.4±15.8 (98)	29.6±9.19 (80)	30.7±8.67 (83)
	26	24.3±10.4$^{\#}$	25.6±9.54 (105)	22.8±9.23 (94)	22.3±8.44 (92)
	52	28.0±9.84	28.7±9.08 (103)	29.4±7.69 (105)	26.9±7.47 (96)
	66	34.0±8.95	25.0±10.1$^{\#}$ (73) *	23.7±8.63 (70) *	24.7±7.28 (73) *
	80	31.9±9.94	23.6±10.0 (74)$^{\#}$	23.1±7.70 (73)	22.6±8.02 (71) *

・同検査時期の対照群との統計検定結果（* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001）及び同群の投与 4 週における値との統計検定結果（$^{\#}$: p<0.05、$^{\#\#}$: p<0.01、$^{\#\#\#}$: p<0.001）(二元配置+Bonferroni 検定)

・括弧内の数値は同検査時期の対照群の数値を 100 とした場合の値。

d. 神経科学的検査

視床下部正中隆起におけるドーパミン及びDOPAC濃度が測定され、イソピラザムの3,000 ppm投与群において、投与26週にドーパミン、投与52及び80週にDOPACの高値が認められた。イソピラザムの500 ppm投与群及び代謝物Fsの3,000 ppm投与群では、ドーパミン及びDOPAC濃度に変化は認められなかった。DOPAC/ドーパミン比は、いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかった。

e. 臓器重量測定及び病理組織学的検査

脳、下垂体、皮膚、乳腺、肝臓、脂肪体（生殖器、会陰及び鼠径部）、卵巣及び子宮（卵管及び子宮頚部を含む。）の重量測定の結果、イソピラザムにおいて500 ppm投与群では投与26週以降に脂肪体の絶対重量減少、3,000 ppm投与群では投与13週以降に脂肪体の絶対及び補正重量の減少が認められた。脂肪体重量は、特に3,000 ppm投与群で影響が著しく、対照群と比較して投与52週に59%の絶対重量減少が認められた。代謝物Fsの3,000 ppm投与群では、投与26週以降に脂肪体の絶対及び補正重量の減少が認められた。肝臓の絶対及び補正重量は、いずれの投与群においても投与期間を通して増加又は増加傾向を示した。

下垂体、乳腺、卵巣、子宮、子宮頚部及び膣の病理組織学的検査の結果、イソピラザムの500及び3,000 ppm投与群並びに代謝物Fsの3,000 ppm投与群のいずれにおいても、子宮、子宮頸部及び膣で増殖性病変等は認められず、ほかの組織でも投与に関連する明らかな組織学的変化は認められなかった。

f. 免疫組織化学的検査、*in situ*ハイブリダイゼーション検査及び立体解析学的検査によるチロシンヒドロキシラーゼに関する検査

投与52週における視床下部弓状核試料を用いてチロシンヒドロキシラーゼへの影響について検討した結果、免疫組織化学的検査（蛋白染色）及び*in situ*ハイブリダイゼーション検査（RNA 染色）においていずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかった。また、投与66及び80週における視床下部弓状核試料を用いて、立体解析学的検査によりチロシンヒドロキシラーゼ陽性ニューロン数を検査した結果、いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかった。

＜子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する試験結果のまとめ＞

各試験の結果からイソピラザム及び代謝物Fsはエストロゲン様活性を有さず、エストロゲン様作用と子宮内膜腺癌の発生に関連はないと考えられた。

ラットにおける子宮内膜腺癌の発生メカニズムとしては、イソピラザム投与により視床下部におけるドーパミン分泌ニューロンの加齢に伴う機能低下の抑制

が生じ、血漿中プロラクチン濃度の加齢による増加が抑制されて発情休止期への移行が遅延したことが可能性の一つとして考えられた。

（3）28 日間亜急性毒性試験（ラット、構造異性体間比較試験）

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹、対照群 3 匹）を用いた混餌投与［（検体①：原体（*syn*/*anti* 比＝50.4：49.6）、検体②：原体（*syn*/*anti* 比＝100：0）及び検体③：原体（*syn*/*anti* 比＝0：100）：それぞれ 0、500、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照］による 28 日間亜急性毒性試験（構造異性体間比較試験）が実施された。

表 61　28 日間亜急性毒性試験（ラット、構造異性体間比較試験）の平均検体摂取量

検体	投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
①	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	44.7	181	456
		雌	44.6	198	372
②		雄	47.0	179	449
		雌	46.8	182	459
③		雄	43.8	170	407
		雌	44.4	183	372

各投与群で認められた毒性所見は表 62～64 に示されている。

いずれの検体においても肝薬物代謝酵素（CYP、EROD 及び PROD）活性の増加が認められた。いずれの検体においても検体投与の影響は肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められ、構造異性体間で毒性に差は認められなかった。（参照 1、73）

表 62　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

―検体①―

投与群	雄	雌
5,000 ppm		・円背位(投与 4～8 日)、立毛(投与 4～26 日) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC 増加 ・Alb 及び TP 減少
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 3 日以降)[a] ・肝比及び補正重量増加	・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・Chol 増加 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし

[a]：5,000 ppm 投与群では投与 2 日以降

表 63　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

―検体②―

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・WBC、PLT 及び Lym 減少	・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・Chol 及びカルシウム増加
2,000 ppm 以上	・肝絶対、比及び補正重量増加	・肝絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし

表 64　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

―検体③―

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC 増加	・円背位(投与 6～8 日) ・Hb 及び Ht 増加 ・PT 延長 ・GGT 及び ALT 増加 ・カリウム及びリン増加
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・TG 減少及び GGT 増加	・立毛(投与 10～26 日) ・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Alb 及び TP 減少 ・Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	・APTT 短縮 ・肝絶対、比及び補正重量増加

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物）

１．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与、代謝物 Fs 及び Y）

代謝物 Fs 及び Y のラットを用いた急性経口毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 65 に示されている。（参照 1、28、29）

表 65　急性経口毒性試験概要（経口投与、代謝物 Fs 及び Y）

被験物質[a]	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 Fs	Wistar Hannover ラット、雌 5 匹	／	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 Y	Wistar Hannover ラット、雌 5 匹	／	>2,000	立毛、円背位、鎮静 死亡例なし

／：実施せず

[a]：0.5%CMC 水溶液に懸濁して投与

２．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（代謝物 Fs：0、300、4,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に肝臓の総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性が測定された。

表 66　28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27	370	927
	雌	29	388	906

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

4,000 ppm 以上投与群の雄で PROD 活性及び総 P450 含量増加、雌で肝臓 1 g 当たりのタンパク量増加、300 ppm 以上投与群の雌雄で EROD 活性増加、雄で肝臓 1 g 当たりのタンパク量増加、雌で PROD 活性増加が認められ、薬物代謝酵素誘導があることが示された。

本試験において 4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：27 mg/kg 体重/日、雌：29 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、42）

表 67　28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・Glob 増加	・リン及びカルシウム減少
4,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝物 Fs：0、100、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 68 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 68　90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	199	400
	雌	8	234	467

各投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。

本試験において 3,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7 mg/kg 体重/日、雌：8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 111、113）

表 69　90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm 以上	・Glob 増加 ・A/G 比減少 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・Chol 及び Glob 増加 ・A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

（３）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（代謝物 Y：0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 70 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に肝臓の総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性が測定された。

表 70　28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	175	497	1,020
	雌	176	525	1,110

本試験においていずれの投与群にも検体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 12,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,110 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、41）

３．遺伝毒性試験（代謝物 Fs 及び Y）

主として植物及び土壌由来の代謝物 Fs 及び Y について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 71 に示されており、いずれの試験においても陰性であった。（参照 1、62～67）

表 71　遺伝毒性試験概要（代謝物 Fs 及び Y）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 Fs	*in vitro*	復帰突然変異試験	*E. coli* (WP2/pKM101 及び WP2 *uvrA*/pKM101 株) *S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレート法) 2 回目：33～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ (L5178Y $tk^{+/-}$)細胞	1 回目：50～800 μg/mL (+/-S9) 2 回目：25～400 μg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：171～522 μg/mL(+/-S9) 2 回目：31.8～522 μg/mL(-S9)、171～522 μg/mL(+S9) 処理時間：4 又は 22 時間	陰性
代謝物 Y	*in vitro*	復帰突然変異試験	*E. coli* (WP2/pKM101 及び WP2 *uvrA*/pKM101 株) *S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレート法) 2 回目：33～5,000 μg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ (L5178Y $tk^{+/-}$)細胞	1 回目、2 回目：110～1,760 μg/mL(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：575～1,760 μg/mL(-S9)、328～1,006 μg/mL(+S9) 2 回目：575～1,760 μg/mL(+/-S9) 処理時間：4 又は 22 時間	陰性

Ⅳ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イソピラザム」の食品健康影響評価を実施した。第 5 版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（国内：もも、海外：とうがらし）並びにヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討試験（*in vitro*）の成績等が新たに提出された。

植物代謝試験の結果、残留放射能の大部分は未変化のイソピラザムで、10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs（抱合体を含む。）であった。後作物において 10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs 及び Y（いずれも抱合体を含む。）であった。

イソピラザム並びに代謝物 Fs 及び Fa を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、イソピラザムの最大残留値は、サラダ菜（茎葉）の 19.1 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、おうとう（果実）における 0.062 mg/kg であった。代謝物 Fa については全て定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。海外における試験では、イソピラザムの最大残留値は、とうがらしで認められた 0.51 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、小麦（玄麦）で認められた 0.056 mg/kg であり、代謝物 Fa については全て定量限界（0.005～0.006 mg/kg）未満であった。

イソピラザム、代謝物 Fs 及び Y を分析対象化合物とした後作物残留試験が海外で実施された。可食部における最大残留値は、イソピラザムはにんじん（根部）の 0.01 mg/kg、代謝物 Fs は大麦（玄麦）で認められた 0.031 mg/kg、代謝物 Y はほうれんそうで認められた 0.06 mg/kg であった。

ヤギ及びニワトリを用いた家畜代謝試験の結果、ヤギでは代謝物 G 及び J が、ニワトリでは代謝物 J が 10%TRR を超えて検出された。

乳牛を用いて、イソピラザム及び代謝物 J を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。イソピラザム及び代謝物 J の合量値は最大で 2.0 μg/g（肝臓）であった。

^{14}C で標識したイソピラザムのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与されたイソピラザムの体内吸収率は低用量で 63.7%～72.9%、高用量で 63.1%～71.4%と算出された。T_{max} は投与量にかかわらず 3～6 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少した。投与放射能は投与後 48 時間以内に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。組織への蓄積傾向はみられなかった。主要代謝物はイソプロピル側鎖、及び/又はビシクロ環の水酸化体であり、胆汁中では生成した水酸基のグルクロン酸抱合体、尿糞中では雌で硫酸抱合体、雄ではカルボン酸誘導体が多く認められた。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等）に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試

験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2 世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の認められた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験（ラット）において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験（ウサギ）においては 400 mg/kg 体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

植物代謝試験において代謝物 Fs 及び Y が、家畜代謝試験において代謝物 G 及び J がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。これらはラットにおいて認められていないが、代謝物 Fs の急性毒性は弱く（LD_{50}：2,000 mg/kg 体重超）、28 日間亜急性毒性試験及び 90 日間亜急性毒性試験において認められた所見の内容及び用量はイソピラザムと同様であり、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。代謝物 Y の急性毒性は弱く（LD_{50}：2,000 mg/kg 体重超）、28 日間亜急性毒性試験において検体投与による影響は認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。また、代謝物 J と同様にジヒドロキシ体である代謝物 I がラットにおいて認められていること、代謝物 G は代謝物 I などのジ又はトリヒドロキシ体の生成過程において生成されると考えられることから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をイソピラザム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 72 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 73 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.055 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、イソピラザムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

なお、ADI 及び ARfD の設定根拠とされた用量と小眼球（ウサギ）の認められた用量（400 mg/kg 体重/日）との間には十分なマージンが存在することから、追加の安全係数は不要と考えられた。

ADI	0.055 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）	5.5 mg/kg 体重/日

（安全係数）　100

ARfD　0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　単回
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重
（安全係数）　100

参考
＜JMPR＞（2011 年）
ADI　0.06 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）　5.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　単回
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

＜米国＞（2011 年）
cRfD　0.055 mg/kg 体重/日
（cRfD 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）　5.5 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

aRfD　0.3 mg/kg 体重

（aRfD 設定根拠資料）　亜急性毒性試験
（動物種）　イヌ
（期間）　90 日間
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

＜EU＞（2012 年）

ADI　0.03 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（最小毒性量）　5.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　200
（LOAEL のため）

ARfD　0.2 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　17 日間
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　20 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

＜豪州＞（2018 年）

ADI　0.06 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（最小毒性量）　5.5 mg/kg 体重/日

ARfD　0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　単回
（投与方法）　強制経口

（無毒性量）	30 mg/kg 体重
（安全係数）	100

（参考 74、75、77、104、131）

表 72　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、300、4,000、8,000 ppm 雄:0、29.4、393、793 雌:0、28.1、390、721	雄：29.4 雌：28.1	雄：393 雌：390	雌雄:小葉中心性肝細胞肥大等
	28 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、100、500、2,000 ppm 雄:0、9.1、46.1、175 雌:0、9.6、48.1、191	雄：46.1 雌：48.1	雄：175 雌：191	雄:小葉中心性肝細胞肥大等 雌:体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、300、1,500、6,000 ppm 雄:0、21.3、106、463 雌:0、23.8、118、484	雄：21.3 雌：23.8	雄：106 雌：118	雌雄:小葉中心性肝細胞肥大等
	90 日間 亜急性毒性試験② （構造異性体間比較試験）	(*syn*/*anti* 比＝92.8:7.2)0、100、250、2,000 雄:0、8.30、20.3、159 雌:0、9.87、24.1、193	雄：20.3 雌：24.1	雄：159 雌：193	雌雄:小葉中心性肝細胞肥大等
		(*syn*/*anti* 比＝69.7：30.3)0、100、250、2,000 雄:0、8.24、20.8、163 雌:0、9.49、24.2、197	雄：20.8 雌：24.2	雄：163 雌：197	雌雄:小葉中心性肝細胞肥大等
	90 日間 亜急性神経毒性試験	0、300、1,500、6,000 ppm 雄:0、20.3、98.0、382 雌:0、24.9、114、468	雄：382 雌：114	雄：— 雌：468	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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、500、3,000 ppm 雄:0、5.5、27.6、174 雌:0、6.9、34.9、233	雄:5.5 雌:6.9	雄:27.6 雌:34.9	雌雄:好酸性変異肝細胞巣等 (雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度増加)
	2 世代繁殖試験	0、100、500、3,000 ppm P 雄:0、8.3、41.2、250 P 雌:0、9.3、46.6、277 F_1 雄:0、9.5、47.8、289 F_1 雌:0、10.2、50.1、301	親動物及び児動物 P 雄:8.3 P 雌:9.3 F_1 雄:9.5 F_1 雌:10.2 繁殖能 P 雄:41.2 P 雌:46.6 F_1 雄:47.8 F_1 雌:50.1	親動物及び児動物 P 雄:41.2 P 雌:46.6 F_1 雄:47.8 F_1 雌:50.1 繁殖能 P 雄:250 P 雌:277 F_1 雄:289 F_1 雌:301	親動物 雌雄:小葉中心性/び漫性肝細胞肥大等 児動物:肝絶対、比及び補正重量増加 (着床数の低下)
	発生毒性試験①	0、20、75、250	母動物:20 胎児:20	母動物:75 胎児:75	母動物:妊娠子宮重量低下 胎児:骨化遅延等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、20、75、200	母動物:20 胎児:20	母動物:75 胎児:75	母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重等 (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間発がん性試験	0、70、500、3,500 ppm 雄:0、7.8、56.2、433 雌:0、9.9、74.9、554	雄:56.2 雌:9.9	雄:433 雌:74.9	雄:体重増加抑制等 雌:小葉周辺性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、100、200、400	母動物:400 胎児:200	母動物:— 胎児:400	母動物:毒性所見なし 胎児:小眼球等
	発生毒性試験②	0、600、800、1,000	母動物:1,000 胎児:—	母動物:— 胎児:600	母動物:毒性所見なし 胎児:小眼球等
	発生毒性試験③	0、400、700、1,000	母動物:— 胎児:700	母動物:400 胎児:1,000	母動物:肝絶対及び比重量増加等 胎児:小眼球等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	発生毒性試験④	0、30、150、500	母動物：30 胎児：150	母動物：150 胎児：500	母動物:肝絶対及び比重量増加等 胎児:小眼球等
	発生毒性試験①～④の総合評価		母動物：30 胎児：150		
イヌ	90 日間亜急性毒性試験①	0、30、100、300	雄：30 雌：30	雄：100 雌：100	雌雄：ALP 増加等
	90 日間亜急性毒性試験②	0、10、30、250	雄：30 雌：30	雄：250 雌：250	雌雄:体重増加抑制等
	1 年間慢性毒性試験	0、25、100、250	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：ALP 増加等
ADI			NOAEL: 5.5 SF: 100 ADI: 0.055		
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		

ADI：許容一日摂取量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量
－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 73　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[a] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 雄：0、30、250、2,000	雄：2,000 雄：毒性所見なし
	急性毒性試験	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 雌：175、275、2,000	雌：－ 雌：立毛
		syn/*anti* 比=69.7:30.3 雌：175、550、2,000	雌：－ 雌：立毛
		syn/*anti* 比=100:0 雌：2,000	雌：－ 雌：立毛、円背位、鎮静、運動失調
		syn/*anti* 比=0:100 雌：175、550、2,000	雌：－ 雌：立毛、円背位、鎮静、運動失調
		syn/*anti* 比=50:50 雌：175、550、2,000	雌：－ 雌：立毛、円背位、腹臥位、鎮静、運動失調
	急性神経毒性試験	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 雌雄：0、30、250、2,000 (強制経口)	雌雄：30 雄：活動低下及び立ち上がり回数減少 雌：活動低下、衰弱、立ち上がり回数減少、横臥位、よろめき歩行、体重増加抑制及び自発運動量(移動距離、中央部からの移動時間、立ち上がり回数)減少
	発生毒性試験 ①	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 母動物：0、20、75、250 (強制経口)	母動物：75 母動物：体重及び摂餌量減少
	発生毒性試験 ②	*syn*/*anti* 比=69.7:30.3 母動物：0、20、75、200 (強制経口)	母動物：75 母動物：体重及び摂餌量減少、腹臥位、鎮静
ウサギ	発生毒性試験 ①	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 母動物：0、100、200、400(強制経口)	胎児：200 胎児：小眼球等
	発生毒性試験 ②	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 母動物：0、600、800、1,000(強制経口)	胎児：－ 胎児：小眼球
	発生毒性試験 ③	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 母動物：0、400、700、1,000(強制経口)	胎児：700 胎児：小眼球
	発生毒性試験 ④	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 母動物：0、30、150、500(強制経口)	胎児：150 胎児：小眼球

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[a] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験①	*syn*/*anti* 比=92.8:7.2 雌雄：0、30、100、300 (カプセル経口)	雄：100 雄：活動性の低下、異常行動(左右首振り／身震い)、ふらつき、異常発声、運動失調、起立不能、緩慢なよろめき前進／後退、振戦、前肢反射の消失、攻撃性、興奮性
	90 日間亜急性毒性試験②	*syn*/*anti* 比=69.7:30.3 雌雄：0、10、30、250 (カプセル経口)	雌雄：30 雄：流涎、活動性の低下 雌：流涎
	90 日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価		雌雄：100
ARfD			NOAEL: 30 SF: 100 ARfD: 0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[a]：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	略号	化学名
As	SYN534969 [AS]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド (*syn*-異性体)
Aa	SYN534968 [AA]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド　(*anti*-異性体)
B	[Ah] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体
B-glu	[Ah-glu]	B のグルクロン酸抱合体
B-sul	[Ah-Sul] Hydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	B の硫酸抱合体
C	[Ah1] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体 (イソプロピル部位のヒドロキシ化)
D	[Ah1a] CSCD563691	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸[9-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (*syn* 及び *anti* 異性体)
Ds	[Ah1aS-1] CSCD610195	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸[9-((*R*)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (*syn*-異性体)
Da	[Ah1aA-2] CSCD573363	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸[9-((*S*)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (*anti* 異性体)
Es	[Ah1bS] CSCD120604	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸((*S*)-9-ヒドロキシ-9-イソプロピル-(1*RS*,4*SR*,9*RS*)- 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (*syn*-異性体)
Fs	[Ah1cS] CSCD459488 SYN545364	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸[9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- -(1*RS*,4*SR*,9*RS*)- 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (*syn*-異性体)
Fa	[Ah1cA] CSCD459489 SYN545449	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸[9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- -(1*RS*,4*SR*,9*SR*)- 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (*anti* 異性体)

記号	略号	化学名
G	[Ah2] CSCD563692	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-9-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (*syn* 及び *anti* 異性体)
H	[Ad] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
I	[Ad1] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
I-glu	[Ad-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated SYN520453	I のグルクロン酸抱合体
I-sul	[Ad-sul] Dihydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	I の硫酸抱合体
J	[Ad1a] CSCD656800	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 [2-ヒドロキシ-9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (*syn* 及び *anti* 異性体)
K	[At] Trihydroxylated SYN520453	イソピラザムのトリヒドロキシ体
L	[B]	3-ジフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (*syn* 及び *anti* 異性体)
Ls	[BS] CSCD539372	3-ジフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプロピル-(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (*syn* 異性体)
La	[BA] CSCD539391	3-ジフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプロピル-(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (*anti* 異性体)
M	[Bh] Hydroxylated CSCD539372	L のヒドロキシ体
M-glu	[Bh-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	M のグルクロン酸抱合体

記号	略号	化学名
M-sul	[Bh-sul] Sulphate Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	M の硫酸抱合体
P	[Bd] Dihydroxylated CSCD539372	L のジヒドロキシ体
P-glu	[Bd-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	P のグルクロン酸抱合体
P-sul	[Bd-sul] Sulphate Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	P の硫酸抱合体
Q	[Bt] Trihydroxylated CSCD539372	L のトリヒドロキシ体
R	[C1] CSCC230729	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプロピリデン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド
S	[D] CSCD662024	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]- 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオン酸 (*syn* 及び *anti* 異性体)
S-glu	[D-glu] CSCD676513	(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオニルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸 (*syn* 及び *anti* 異性体)
T	[Dh] Hydroxylated CSCD662024	S のヒドロキシ体
U	[E] CSCD676318	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオン酸 (*syn* 及び *anti* 異性体)
V	[Eh] Hydroxylated CSCD676318	U のヒドロキシ体
W	[F] CSAA798670	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
X	[G] CSCC210616	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミド

記号	略号	化学名
Y	[H] CSCD465008 SYN545720	3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量(active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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)］
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BBCH	**B**iologische **B**undesanstalt Bundessortenamt and **CH**emical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン *O*-ベンジラーゼ
BTCP	ベンゾチオフェニルシクロヘキシルピペリジン
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
Chol	コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
Cl	クロール
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DAB	3,3'-ジアミノベンジジン
DMSO	ジメチルスルホキシド
DOPAC	ジヒドロキシフェニル酢酸
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)］
Glob	グロブリン
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン(血色素量)

略称	名称
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積(PCV)］
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
K	カリウム
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
Mon	単球数
Na	ナトリウム
Neu	好中球数
P	リン
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
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン *O*-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T6βH	テストステロン 6β-水酸化酵素
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) 【茎葉】 平成 23 年度	1	561^{SC} 散布	3	7	1.49	1.46	0.419	0.412	1.87	0.032	0.032	<0.005	<0.005
			3	14	0.236	0.231	0.094	0.092	0.32	0.011	0.011	<0.005	<0.005
			3	21	0.019	0.019	0.007	0.007	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	359^{SC} 散布	3	7	0.229	0.227	0.067	0.066	0.29	0.027	0.026	<0.005	<0.005
			3	14	0.029	0.029	0.011	0.011	0.04	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	21	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) 【葉球】 平成 23 年度	1	374^{SC} 散布	3	7	0.506	0.505	0.148	0.145	0.65	0.005	0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.117	0.116	0.035	0.035	0.15	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	468^{SC} 散布	3	7	1.19	1.19	0.211	0.211	1.40	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.373	0.370	0.083	0.082	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	0.316	0.314	0.064	0.064	0.38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
結球レタス (施設) 【茎葉】 平成 23 年度	1	281^{SC} 散布	3	1	2.00	1.98	0.327	0.320	2.30	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	3	1.75	1.72	0.291	0.290	2.01	0.011	0.010	<0.005	<0.005
			3	7	0.803	0.788	0.179	0.172	0.96	0.013	0.012	<0.005	<0.005
			3	14	0.562	0.551	0.119	0.117	0.67	0.014	0.014	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
	1	561SC 散布	3	1	4.77	4.76	0.811	0.754	5.51	0.024	0.024	<0.005	<0.005
			3	3	3.02	2.95	0.454	0.443	3.39	0.024	0.024	<0.005	<0.005
			3	7	1.93	1.90	0.291	0.288	2.19	0.038	0.037	<0.005	<0.005
			3	14	0.532	0.532	0.089	0.088	0.62	0.018	0.018	<0.005	<0.005
サラダ菜 (施設) 【茎葉】 平成 30 年度	1	363SC 散布	3	1[a]	10.3	10.1	0.706	0.685	10.8				
			3	3	7.35	7.19	0.490	0.484	7.67				
			3	7	4.58	4.43	0.312	0.306	4.74				
	1	320SC 散布	3	1[a]	22.0	21.4	1.66	1.62	23.0				
			3	3	18.2	17.8	1.28	1.26	19.1				
			3	7	11.3	11.2	0.879	0.878	12.1				
リーフレタス (施設) 【茎葉】 平成 30 年度	1	364SC 散布	3	1[a]	17.8	17.6	1.31	1.28	18.9				
			3	3	10.8	10.6	0.772	0.764	11.4				
			3	7	3.86	3.80	0.302	0.299	4.10				
	1	320SC 散布	3	1[a]	16.4	15.9	1.12	1.10	17.0				
			3	3	12.4	12.0	0.919	0.868	12.9				
			3	7	8.56	8.42	0.619	0.606	9.03				

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
ミニトマト (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	374SC 散布	3	1	0.592	0.590	0.100	0.099	0.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.561	0.560	0.094	0.093	0.65	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.536	0.531	0.090	0.090	0.62	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.368	0.370	0.063	0.063	0.43	0.006	0.006	<0.005	<0.005
	1	555SC 散布	3	1	1.19	1.19	0.202	0.201	1.39	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.04	1.04	0.178	0.178	1.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.17	1.16	0.204	0.202	1.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.996	0.984	0.144	0.143	1.13	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なす (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	555SC 散布	3	1	0.280	0.268	0.050	0.049	0.32	0.012	0.012	<0.005	<0.005
			3	3	0.215	0.214	0.045	0.044	0.26	0.012	0.012	<0.005	<0.005
			3	7	0.083	0.082	0.017	0.017	0.10	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			3	14	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	524SC 散布	3	1	0.509	0.496	0.085	0.084	0.58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.323	0.318	0.058	0.056	0.37	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.141	0.139	0.026	0.026	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	546^{SC} 散布	3	1	0.363	0.352	0.065	0.064	0.42	0.014	0.014	<0.005	<0.005
			3	3	0.161	0.160	0.032	0.031	0.19	0.013	0.013	<0.005	<0.005
			3	7	0.024	0.024	0.006	0.006	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	374^{SC} 散布	3	1	0.074	0.072	0.013	0.013	0.09	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.033	0.032	0.006	0.006	0.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) 【果肉】 平成 23 年度	1	522^{SC} 散布	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	466^{SC} 散布	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) 【果皮】 平成 23 年度	1	522^{SC} 散布	3	1	9.29	9.17	1.51	1.50	10.7	0.028	0.028	<0.005	<0.005
			3	3	8.52	8.48	1.39	1.36	9.84	0.029	0.028	<0.005	<0.005
			3	7	9.47	9.44	1.56	1.54	11.0	0.040	0.040	<0.005	<0.005
	1	466^{SC} 散布	3	1	4.33	4.28	0.770	0.750	5.03	0.009	0.008	<0.005	<0.005
			3	3	3.47	3.44	0.592	0.588	4.03	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	7	1.92	1.90	0.325	0.324	2.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	522SC 散布	3	1					1.29				
			3	3					1.29				
			3	7					1.33				
	1	466SC 散布	3	1					0.53				
			3	3					0.45				
			3	7					0.25				
りんご (露地・無袋) 【果実(しんを除く)】 平成 24 年度	1	561SC 散布	3	1	0.658	0.658	0.121	0.118	0.78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.654	0.654	0.121	0.120	0.77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.885	0.881	0.160	0.158	1.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.600	0.596	0.127	0.127	0.72	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.860	0.858	0.183	0.182	1.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	1	1.99	1.98	0.348	0.344	2.32	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.57	1.54	0.278	0.277	1.82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.24	1.24	0.216	0.212	1.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.495	0.489	0.098	0.096	0.59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.905	0.904	0.188	0.188	1.09	0.008	0.008	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地・無袋) 【しん(花落ち、しん果梗部)】 平成 24 年度	1	561[SC] 散布	3	1	0.845	0.838	0.159	0.158	1.00	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.08	1.06	0.201	0.198	1.26	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.771	0.762	0.140	0.138	0.90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	1.08	1.06	0.232	0.231	1.29	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.979	0.968	0.209	0.204	1.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	1	2.30	2.30	0.388	0.387	2.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.82	1.80	0.307	0.307	2.11	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.99	1.98	0.334	0.331	2.31	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.492	0.489	0.091	0.090	0.58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	1.10	1.10	0.212	0.211	1.31	0.007	0.007	<0.005	<0.005
日本なし (露地・無袋) 【果実(しんを除く)】 平成 24 年度	1	561[SC] 散布	3	1	0.629	0.624	0.109	0.106	0.73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.645	0.630	0.115	0.113	0.74	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.551	0.528	0.103	0.102	0.63	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.448	0.438	0.079	0.078	0.52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.314	0.312	0.055	0.054	0.37	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	539[SC] 散布	3	1	0.949	0.926	0.145	0.138	1.06	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.620	0.600	0.101	0.100	0.70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.801	0.767	0.121	0.120	0.89	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.680	0.660	0.104	0.101	0.76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.367	0.366	0.059	0.058	0.42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地・無袋) 【しん(花落ち、しん果梗部)】 平成 24 年度	1	561SC 散布	3	1	0.421	0.420	0.068	0.068	0.49	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.394	0.390	0.064	0.064	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.312	0.312	0.050	0.050	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.311	0.306	0.056	0.054	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.149	0.147	0.024	0.024	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	539SC 散布	3	1	0.817	0.810	0.134	0.132	0.94	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.765	0.756	0.123	0.123	0.88	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.857	0.836	0.134	0.132	0.97	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.602	0.596	0.095	0.092	0.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.322	0.320	0.061	0.060	0.38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
もも (露地・無袋) 【果肉】 平成 24 年度	1	436SC 散布	3	1	0.020	0.020	<0.005	<0.005	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.02	0.009	0.009	<0.005	<0.005
	1	390SC 散布	3	1	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地・無袋) 【果皮】 平成 24 年度	1	436SC 散布	3	1	12.4	12.2	1.85	1.84	14.0	0.022	0.022	<0.005	<0.005
			3	3	4.24	4.24	0.645	0.642	4.88	0.009	0.009	<0.005	<0.005
			3	7	2.77	2.76	0.390	0.380	3.14	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	14	1.02	0.980	0.163	0.157	1.14	0.005	0.005	<0.005	<0.005
			3	28	3.44	3.42	0.578	0.577	4.00	0.030	0.030	<0.005	<0.005
	1	390SC 散布	3	1	3.76	3.75	0.719	0.718	4.47	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	3	3.15	3.10	0.604	0.604	3.70	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	7	2.15	2.14	0.408	0.396	2.54	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	14	2.71	2.70	0.553	0.552	3.25	0.019	0.018	<0.005	<0.005
			3	28	0.945	0.942	0.206	0.206	1.15	0.025	0.024	<0.005	<0.005
もも (露地・無袋) 【果実[b]】 平成 24 年度	1	436SC 散布	3	1					2.40				
			3	3					0.84				
			3	7					0.57				
			3	14					0.21				
			3	28					0.66				
	1	390SC 散布	3	1					0.77				
			3	3					0.60				
			3	7					0.41				
			3	14					0.60				
			3	28					0.20				

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地) 【果肉】 令和 2 年度	1	449[SC] 散布	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
もも (露地) 【果実(種子を除く)】 令和 2 年度	1	449[SC] 散布	3	1	0.31	0.30	0.02	0.02	0.32				
もも (露地) 【果実[b]】 令和 2 年度	1	449[SC] 散布	3	1		0.29		0.02	0.30				
すもも (露地) 【果実】 平成 24 年度	1	467[SC] 散布	3	1	0.428	0.426	0.085	0.084	0.51	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.304	0.300	0.060	0.060	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.308	0.297	0.064	0.064	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.142	0.140	0.033	0.032	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.257	0.250	0.055	0.052	0.30	0.008	0.008	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
	1	440SC 散布	3	1	0.764	0.763	0.138	0.137	0.90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.714	0.713	0.136	0.132	0.85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.388	0.378	0.068	0.068	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.506	0.496	0.092	0.090	0.59	0.006	0.006	<0.005	<0.005
			3	28	0.451	0.444	0.081	0.080	0.52	0.008	0.008	<0.005	<0.005
うめ (露地) 【果実】 平成 24 年度	1	499SC 散布	3	1	1.98	1.98	0.363	0.360	2.34	0.006	0.006	<0.005	<0.005
			3	3	1.20	1.20	0.235	0.235	1.44	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.972	0.972	0.216	0.216	1.19	0.006	0.006	<0.005	<0.005
			3	14	1.07	1.06	0.241	0.240	1.30	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	28	0.550	0.542	0.128	0.124	0.67	0.009	0.008	<0.005	<0.005
	1	467SC 散布	3	1	2.38	2.36	0.442	0.436	2.80	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	3	2.41	2.40	0.457	0.449	2.85	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	7	1.98	1.97	0.381	0.373	2.34	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	14	1.05	1.04	0.197	0.196	1.24	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	28	0.691	0.683	0.146	0.144	0.83	0.007	0.006	<0.005	<0.005
おうとう (施設) 【果実】 平成 27 年度	1	608SC 散布	3	1	1.89	1.79	0.332	0.327	2.12	0.042	0.042	<0.005	<0.005
			3	3	0.980	0.975	0.178	0.178	1.15	0.037	0.037	<0.005	<0.005
			3	7	1.22	1.22	0.231	0.230	1.45	0.052	0.052	<0.005	<0.005
			3	14	1.20	1.20	0.230	0.230	1.43	0.062	0.060	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
	1	585SC 散布	3	1	1.00	1.00	0.183	0.182	1.18	0.011	0.011	<0.005	<0.005
			3	3	0.895	0.890	0.156	0.156	1.05	0.013	0.013	<0.005	<0.005
			3	7	0.541	0.530	0.093	0.092	0.62	0.014	0.013	<0.005	<0.005
			3	14	0.648	0.631	0.123	0.122	0.75	0.021	0.020	<0.005	<0.005
いちご (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	350SC 散布	3	1	1.52	1.52	0.244	0.243	1.76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.25	1.24	0.200	0.200	1.44	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.01	1.01	0.163	0.162	1.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.466	0.462	0.071	0.070	0.53	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	337SC 散布	3	1	1.09	1.09	0.176	0.176	1.27	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.865	0.858	0.137	0.136	0.99	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.646	0.640	0.097	0.097	0.74	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.440	0.436	0.066	0.065	0.50	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 24 年度	1	415SC 散布	3	7	0.268	0.258	0.045	0.044	0.30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.324	0.321	0.056	0.055	0.38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.537	0.528	0.089	0.088	0.62	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			3	42	0.512	0.509	0.086	0.086	0.60	0.022	0.022	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 24 年度	1	375SC 散布	3	7	2.67	2.64	0.480	0.476	3.12	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	2.52	2.51	0.455	0.452	2.96	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	3.07	3.06	0.535	0.534	3.59	0.019	0.018	<0.005	<0.005
			3	42	1.63	1.57	0.290	0.278	1.85	0.037	0.036	<0.005	<0.005
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 25 年度	1	389SC 散布	3	7	2.74	2.72	0.466	0.466	3.19	0.009	0.008	<0.005	<0.005
			3	14	1.55	1.53	0.320	0.311	1.84	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	28	0.899	0.892	0.175	0.171	1.06	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	42	2.04	1.98	0.388	0.368	2.35	0.031	0.030	<0.005	<0.005
	1	399SC 散布	3	7	0.738	0.732	0.141	0.138	0.87	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.942	0.942	0.173	0.172	1.11	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	28	0.970	0.962	0.185	0.184	1.15	0.025	0.024	<0.005	<0.005
			3	42	0.521	0.514	0.108	0.102	0.62	0.029	0.027	<0.005	<0.005
かき (露地) 【果実】 平成 24 年度	1	499SC 散布	3	1	0.625	0.624	0.110	0.110	0.73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.513	0.508	0.090	0.090	0.60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.505	0.500	0.090	0.090	0.59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.623	0.620	0.116	0.116	0.74	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			3	28	0.471	0.470	0.087	0.086	0.56	0.009	0.009	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (*syn* 体)		イソピラザム (*anti* 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
	1	561[SC] 散布	3	1	0.391	0.389	0.071	0.070	0.46	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.219	0.218	0.039	0.039	0.26	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.228	0.227	0.043	0.042	0.27	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.148	0.147	0.032	0.032	0.18	0.009	0.009	<0.005	<0.005
			3	28	0.131	0.130	0.027	0.027	0.16	0.010	0.010	<0.005	<0.005
かき (露地) 【果実】 平成 25 年度	1	561[SC] 散布	3	1	0.198	0.196	0.041	0.040	0.24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.227	0.226	0.045	0.045	0.27	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.114	0.113	0.023	0.023	0.14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.159	0.156	0.032	0.032	0.19	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	28	0.099	0.096	0.021	0.020	0.12	0.011	0.011	<0.005	<0.005
	1	520[SC] 散布	3	1	0.459	0.454	0.087	0.086	0.54	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.434	0.434	0.083	0.083	0.52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.596	0.583	0.117	0.115	0.70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.305	0.304	0.072	0.071	0.38	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	28	0.286	0.275	0.065	0.064	0.34	0.009	0.009	<0.005	<0.005

／：該当なし、[SC]：フロアブル
・農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
・[b]：計算値

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
大麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	54	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.024 (0.019：<0.005)	0.019	<0.005
	1			54	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.014 (0.009：<0.005)	0.006	<0.005
	1			60	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			54	0.028 (0.023：<0.005)	0.02	<0.005
	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	2	48	0.015 (0.010：0.005)	0.011	<0.005
	1			48	0.014 (0.008：0.006)	0.006	<0.005
	1			54	0.035 (0.02：0.015)	0.023	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.026 (0.021：<0.005)	0.022	<0.005
	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.022 (0.014：0.008)	0.02	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.02 (0.012：0.008)	0.012	<0.005
	1			38	0.016 (0.009：0.007)	0.013	<0.005
	1			42	0.016 (0.011：0.005)	0.006	<0.005
	1			61	0.017 (0.01：0.007)	0.012	<0.005
	1			42	0.026 (0.015：0.011)	0.02	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
大麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	53	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.016 (0.011：<0.005)	0.016	<0.005
	1			57	0.014 (0.009：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.17 (0.154：0.016)	0.041	<0.005
	1			52	0.011 (0.006：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			41	0.173 (0.168：<0.005)	0.046	<0.005
	1			56	0.015 (0.010：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			50	<0.01 (<0.005：<0.005)	0.006	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=69.7:30.3) 茎葉散布	2	30	0.504 (0.338：0.166)	0.03	<0.005
	1			42	0.233 (0.19：0.08)	0.09	<0.005
	1			43	0.046 (0.03：0.016)	0.016	<0.005
	1			45	0.024 (0.014：0.01)	0.028	<0.005
	1			45	<0.01 (<0.005：<0.005)	0.008	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	61	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			62	0.013 (0.008：<0.005)	0.005	<0.005
	1			61	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	51	0.012 (0.007：<0.005)	0.006	<0.005
	1			51	0.017 (0.012：<0.005)	0.009	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
小麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比=69.7:30.3) 茎葉散布	3	51	0.012 (0.007：<0.005)	0.007	<0.005
	1			51	0.013 (0.008：<0.005)	0.006	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比 =92.8:7.2) 茎葉散布	2	51	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	29	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	3	29	0.011 (0.006：<0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	3	43	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			43	0.01 (0.005：0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.014 (0.009：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比 =92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	0.014 (0.009：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			51	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			67	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			55	0.01 (0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	41	0.03 (0.025：<0.005)	0.006	<0.005
	1			35	0.028 (0.023：<0.005)	0.008	<0.005
	1			43	0.019 (0.014：<0.005)	0.006	<0.005
	1			46	0.018 (0.013：<0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
小麦 (玄麦)	1	125[EC] (*syn*/*anti* 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	3	30	0.086 (0.059：0.027)	0.005	<0.005
	1			42	0.116 (0.08：0.036)	0.038	<0.005
	1			53	0.041 (0.027：0.014)	0.021	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.041 (0.025：0.016)	0.056	<0.005
サマースカッシュ	5	75 [EC] 茎葉散布	2	14	<0.0239 (0.0189：<0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005：<0.008)	<0.008	<0.006
	5	150 [EC] 茎葉散布		14	<0.030 (0.025：<0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.0158 (0.0078：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.016 (0.0110：<0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005：<0.008)	<0.008	<0.006
ウィンタースカッシュ/かぼちゃ	3	75 [EC] 茎葉散布	2	14	<0.013 (<0.005：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005：<0.008)	<0.008	<0.006

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
	3	150 EC 茎葉散布	5	14	<0.0164 (0.0114：<0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005：<0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.018 (0.0058：<0.005)	<0.008	<0.006
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	3	0.053 (0.032：0.021)	0.017	<0.005
	1			0	0.017 (0.012：<0.005)	0.01	<0.005
	1			0	0.015 (0.01：<0.005)	0.012	<0.005
	1			0	0.012 (0.007：<0.005)	0.008	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	3	0.063 (0.043：0.020)	0.016	<0.005
	1			0	0.031 (0.02：0.011)	0.013	<0.005
	1			0	0.045 (0.031：0.014)	0.016	<0.005
	1			0	0.029 (0.019：0.01)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	0.015 (0.005：0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	0.013 (0.008：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.016 (0.01：0.006)	<0.005	<0.005
	1			0	0.012 (0.007：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	1	0.043 (0.029：0.014)	0.009	<0.005
	1			0	0.016 (0.01：0.006)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	0.046 (0.029：0.017)	0.013	<0.005
	1			0	0.022 (0.014：0.008)	<0.0145	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	0.048 (0.031：0.017)	0.01	<0.005
	1			0	0.037 (0.024：0.013)	<0.007	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.021 (0.014：0.007)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.084 (0.057：0.027)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75[EC] 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005：<0.005)	<0.005	<0.005
とうがらし	1	112～118[EC] 散布	3	0[a] 1[a] 2 5 7 14	0.53 0.52 0.39 0.28 0.26 0.20		
	1		3	0[a] 1[a] 2 5 7 14	0.54 0.57 0.51 0.30 0.24 0.17		

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (*syn* 体：*anti* 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
	1		3	0[a] 1[a] 2 5 7 14	0.48 0.47 0.41 0.27 0.26 0.27	／	／

EC：乳剤
／：該当なし
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
・農薬の使用時期（PHI）が使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

＜別紙５：後作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (栽培形態) (分析部位)	PBI (日)	最大残留値(mg/kg)		
		イソピラザム	Fs	Y
大麦 (玄麦)	30	<0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005～0.031	<0.01
	365	<0.01	<0.005～0.008	<0.01
大麦 (わら)	30	<0.01	0.017～0.054	<0.01
	60	<0.01	0.018～0.052	<0.01～0.04
	365	<0.01	0.008～0.049	<0.01
にんじん (根部)	30	0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005	<0.01
	365	<0.01	<0.005	<0.01
にんじん (葉部)	30	<0.01	<0.005	0.02～0.07
	60	<0.01	<0.005	0.03～0.15
	365	<0.01	<0.005	<0.01～0.07
ほうれんそう	30	<0.01	<0.005～0.006	0.01～0.02
	60	<0.01	<0.005～0.015	0.01～0.06
	365	<0.01	<0.005～0.006	<0.01～0.02

PBI：最終使用から植え付けまでの日数

＜別紙６：畜産物残留試験＞

飼料への添加量 (mg/kg 乾燥重量)	摂取量[a] (mg/kg 体重/日)	試料	残留値(μg/g)			
			イソピラザム		イソピラザム＋代謝物 J	
			平均値	最高値	平均値	最高値
15	0.545	筋肉	<0.01	<0.01	0.02	0.03
		脂肪	<0.01	<0.01	0.02	0.05
		肝臓	0.01	0.01	0.22	0.24
		腎臓	<0.01	<0.01	0.06	0.07
		乳汁	<0.01	<0.01	0.03	0.05
42	1.53	筋肉	<0.01	0.01	0.05	0.06
		脂肪	0.03	0.05	0.07	0.1
		肝臓	0.03	0.04	0.6	0.66
		腎臓	0.01	0.01	0.16	0.17
		乳汁	<0.01	<0.01	0.07	0.14
140	5.09	筋肉	0.02	0.03	0.16	0.21
		脂肪	0.09	0.15	0.28	0.58
		肝臓	0.13	0.17	1.9	2.0
		腎臓	0.03	0.04	0.66	0.68
		乳汁	<0.01	0.02	0.19	0.38

[a]：体重 550 kg の乳牛が一日に 20 kg の飼料を摂取するとして算出

＜別紙７：推定摂取量＞

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
はくさい	1.87	17.7	33.1	5.1	9.65	16.6	31.0	21.6	40.4
キャベツ (含芽キャベツ)	1.40	24.1	33.7	11.6	16.2	19.0	26.6	23.8	33.3
レタス (含サラダ菜及びちしゃ)	19.1	9.6	183	4.4	84.0	11.4	218	9.2	176
トマト	1.39	32.1	44.6	19.0	26.4	32.0	44.5	36.6	50.9
なす	0.58	12.0	6.96	2.1	1.22	10.0	5.80	17.1	9.92
きゅうり (含ガーキン)	0.42	20.7	8.69	9.6	4.03	14.2	5.96	25.6	10.8
りんご	2.32	24.2	56.1	30.9	71.7	18.8	43.6	32.4	75.2
日本なし	1.06	6.4	6.78	3.4	3.60	9.1	9.65	7.8	8.27
西洋なし	1.06	0.6	0.64	0.2	0.21	0.1	0.11	0.5	0.53
もも	0.03	3.4	0.10	3.7	0.11	5.3	0.16	4.4	0.13
すもも (含プルーン)	0.90	1.1	0.99	0.7	0.63	0.6	0.54	1.1	0.99
うめ	2.85	1.4	3.99	0.3	0.86	0.6	1.71	1.8	5.13
おうとう	2.12	0.4	0.85	0.7	1.48	0.1	0.21	0.3	0.64
いちご	1.76	5.4	9.50	7.8	13.7	5.2	9.15	5.9	10.4
ぶどう	3.59	8.7	31.2	8.2	29.4	20.2	72.5	9.0	32.3
かき	0.74	9.9	7.33	1.7	1.26	3.9	2.89	18.2	13.5
牛・肝臓	0.01	0.1	0.00	0	0.00	1.4	0.01	0	0.00
牛・その他食用部分	0.01	0.5	0.01	0	0.00	3.4	0.03	0.4	0.00
豚・肝臓	0.01	0.1	0.00	0.5	0.01	0	0.00	0.1	0.00
豚・その他食用部分	0.01	0.6	0.01	0.3	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.01	0.4	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00	0.4	0.00
合計			429		265		474		469

・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のイソピラザムの合量値の最大値を用いた。（参照：別紙 3）
・「ff」：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 107）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたイソピラザムの推定摂取量（μg/人/日）
・『レタス(含サラダ菜及びちしゃ)』についてはレタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
・『トマト』については、ミニトマトの値を用いた。
・『西洋なし』については、日本なしの値を用いた。

・『牛・肝臓』については、飼料として利用される作物におけるイソピラザムの残留値を考慮して、畜産物残留試験の最小量投与群におけるイソピラザムの最大残留値を用いた（参照 別紙 6）。
・『豚』については、牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値を用いた。
・『牛・その他食用部分』及び『その他陸棲ほ乳類』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値をそれぞれ用いた。
・メロン（果肉）については、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。
・『牛・筋肉と脂肪』、『牛・腎臓』及び『乳』については、飼料として利用される作物におけるイソピラザムの残留値を考慮して、畜産物残留試験において各試料の残留値の分析が実施された最小量投与群のデータが検出限界未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

＜参照＞

1. 農薬抄録　イソピラザム（殺菌剤）（平成 21 年 12 月 26 改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
2. SYN520453: Pharmacokinetics in the Rat following Single Oral Administration of [^{14}C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg)（GLP）: Charles River Laboratories、2009 年、未公表
3. SYN520453: The Excretion and Tissue Distribution of [^{14}C]-SYN520453 in the Rat Following Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg)（GLP）: Charles River Laboratories、2008 年、未公表
4. SYN520453: The Tissue Depletion of [^{14}C]-SYN520453 in the Rat Following Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg)（GLP）: Charles River Laboratories、2008 年、未公表
5. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of [^{14}C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg)（GLP）: Charles River Laboratories、2008 年、未公表
6. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of Syn or Anti [^{14}C]-SYN520453 (2 and 75 mg/kg)（GLP）: Charles River Laboratories、2008 年、未公表
7. SYN520453: Whole Body Autoradiography And Expired Air Study In TheRat（GLP）: Syngenta Central Toxicology Laboratories、2007 年、未公表
8. SYN520453: The Tissue Distribution and Elimination of [^{14}C]-SYN520453 in the Rat Following Multiple Oral Administration (1 mg/kg)（GLP）: Charles River Laboratories、2008 年、未公表
9. SYN520453: Investigation of the Nature and Identity of Radiolabelled Metabolites Present in Plasma, Urine, Faeces and Bile Collected from Rats Following Oral Administration of [^{14}C]-SYN520453 （GLP）: Charles River Laboratories、2009 年、未公表
10. SYN520453: Metabolism in Wheat（GLP 対応）: Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre（英国）、2007 年、未公表
11. SYN520453: Metabolism in Grapes（GLP 対応）: Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre（英国）及び、Charles River Laboratories（英国）、2008 年、未公表
12. SYN520453: Metabolism in Lettuce（GLP 対応）: RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
13. Route and Rate of Degradation of ^{14}C-Phenyl-Labelled SYN520453 in Four Soils Under Aerobic Conditions at 20 °C (GLP 対応): Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre（英国）及び、Syngenta Crop Protection AG

（スイス）、2009 年、未公表
14. SYN520453 - Rate and Route of Degradation of [^{14}C]-Pyrazole Labelled SYN520453 Under Aerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C（GLP）：Charles River Laboratories、2008 年、未公表
15. ^{14}C-Phenyl Labelled SYN520453-Rate of Degradation in Four Soils（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
16. SYN520453- Rate and Route of Degradation of [^{14}C]-Pyrazole Labelled SYN520453 under Anaerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C. ：Charles River Laboratories、2008 年、未公表
17. Soil Photolysis Study（GLP 対応）：Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre（英国）2006 年、修正報告書 2007、未公表
18. ^{14}C-Phenyl - SYN520453 Soil Photolysis Study（GLP 対応）：Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre（英国）2007 年、未公表
19. SYN520453 Adsorption/Desorption Properties in Six Soils（GLP 対応）：Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre（英国）2006 年、未公表
20. SYN520453 Hydrolysis of [Pyrazole-5-^{14}C]-labelled Material under Laboratory Conditions（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2007 年、未公表
21. SYN520453 : Aqueous Photolysis in Sterile Buffer and SterileNatural Water（GLP 対応）：Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre（英国）2008 年、未公表
22. イソピラザム　海外にて実施された作物残留試験、シンジェンタジャパン 2006～2008 年、未公表
23. SYN520453：Acute Oral Toxicity Study in the Rat（Up and Down Procedure）（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2007 年、未公表
24. SYN520453：Acute Oral Toxicity Study in the Rat（Up and Down Procedure）（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
25. SYN 534969 (Pure Syn), SYN 534968 (Pure Anti) and SYN 520453 (50% Syn:50% Anti）： Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure)（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
26. SYN520453 : Acute Dermal Toxicity Study in the Rat（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2007 年、未公表
27. SYN520453：4 Hour Acute Inhalation Toxicity Limit Study In The Rat（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2006 年、未公表
28. CSCD465008 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat（Up and Down Procedure）（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表

29. CSCD459488 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat（Up and Down Procedure）（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
30. SYN520453 : Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in Rats（GLP対応）: Harlan Laboratories Ltd.（former RCC Ltd）（スイス）、2009年、未公表
31. SYN520453 : Primary Eye Irritation Study in Rabbits（GLP 対応）: RCC Ltd（スイス）、2006 年、未公表
32. SYN520453 : Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-Occlusive Application)（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2007 年、未公表
33. SYN520453 : Skin Sensitisation (Local Lymph Node Assay In The Mouse)（GLP 対応）: Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2006 年、未公表
34. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Rats（GLP 対応）: Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2007 年、未公表
35. SYN520453 - SYN520453 (89.5% Syn : 6.9% Anti) , SYN520453 (63.3% Syn : 27.5% Anti）- 13 Week（GLP 対応）：Charles River Laboratories、2009 年、未公表
36. SYN520453 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1661/Regulatory/ Report（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2007 年、未公表
37. SYN520423 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1579/Technical Toxicology/Report（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2007 年、未公表
38. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Dogs（GLP 対応）: Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2007 年、未公表
39. SYN520453 : 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応）: RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
40. SYN520453 : 90 Day Neurotoxicity (Dietary) Study in the Rat（GLP 対応）: Harlan Laboratories Ltd.（former RCC Ltd）（スイス）、2009 年、未公表
41. CSCD465008 : A 28-Day Oral（Dietary）Toxicity Study in Wistar Rats（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2008 年、未公表
42. CSCD459488 : 28 Day Dietary Toxicity Study（GLP 対応）：Charles River Laboratories、2009 年、未公表
43. SYN520453 : 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog (GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
44. SYN520453 : 2 Year Dietary Toxicity And Carcinogenicity Study In Rats（GLP 対応）: Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2008 年、未公表
45. SYN520453 : 80 Week Dietary Carcinogenicity Study In The Mouse（GLP対

応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2008年、未公表
46. SYN520453：Multigeneration Reproduction Toxicity Study In Rats（GLP対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2008年、未公表
47. SYN520453：Prenatal Developmental Toxicity Study In Rats（GLP対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2008年、未公表
48. SYN520453 (63.3% Syn：27.5% Anti)：Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
49. SYN520453 - Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
50. SYN520453 - Second Dose Range ― Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP 対応）：RCC Ltd（スイス）、2008 年、未公表
51. SYN520453 - A Dose Range―Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2008 年、未公表
52. SYN520453 - A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2008 年、未公表
53. SYN520453：Bacterial Mutation Assay in *S.typhimurium* and *E.coli*（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2006 年、未公表
54. SYN520453：Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応)：RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2008 年、未公表
55. Isopyrazam Technical：Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay（GLP 対応）：Harlan Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2010 年、未公表
56. SYN520453：L5178Y TK +/- Mouse Lymphoma Mutation Assay（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2006 年、未公表
57. SYN520453：Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus ($TK^{+/-}$) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells（GLP 対応）：RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2008 年、未公表
58. SYN520453：*IN VITRO* CYTOGENETIC ASSAY IN HUMAN LYMPHOCYTES（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2006 年、未公表
59. SYN520453：Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes（GLP

対応）: RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2008 年、未公表
60. SYN520453 : In Vivo Rat Liver Unscheduled DNA Synthesis Assay（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2006 年、未公表
61. SYN520453 : Rat Bone Marrow Micronucleus Test（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2006 年、未公表
62. CSCD465008 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応): RCC Cytotest Cell Research GmbH（ドイツ）、2008 年、未公表
63. CSCD465008 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus ($TK^{+/-}$) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応): RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2008 年、未公表
64. CSCD465008 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応): RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2008 年、未公表
65. CSCD459488 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応): RCC Cytotest Cell Research GmbH（ドイツ）、2008 年、未公表
66. CSCD459488 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus ($TK^{+/-}$) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応): RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2008 年、未公表
67. CSCD459488 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応): RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR)（ドイツ）、2008 年、未公表
68. Isopyrazam - 14 Day Dietary Liver Mode of Action Study in Rats（GLP 対応）：Charles River Laboratories、2011 年、未公表
69. Isopyrazam - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Rat Hepatocytes：CXR Biosciences（英国）、2011 年、未公表
70. Isopyrazam - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Human Hepatocytes：CXR Biosciences（英国）、2011 年、未公表
71. Isopyrazam - Uterotrophic Assay in Ovariectomized Wistar Hanover Rats（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2011 年、未公表
72. Isopyrazam - Stably Transfected Human Estrogen Receptor Alpha Transcriptional Activation Assay（GLP 対応）：Cee Tox（英国）、2011 年、未公表
73. SYN520453 (49.5% Syn:48.7% Anti), SYN534969 & SYN534968 28 Day Comparative Study In The Rat KR1662/Regulatory/Report（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratories（英国）、2007 年、未公表

74. JMPR：“ISOPYRAZAM”, Pesticide residues in food - 2011. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. P165-187(2011)
75. US EPA : Isopyrazam ; Human Health Risk Assesment for the establishment of a Tolerance for Isopyrazam(SYN52043) Fungicide in/on Imported Banana. PC Code: 129222. Petition 9E7606. DP Barcode:392681(2011)
76. EFSA①：Setting of New MRLs for Isopyrazam in Several Cereals and Food Commodities of Animal Origin. EFSA Journal 8(9): 1785 (2010)
77. EFSA②: Conclusion on the Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Isopyrazam, EFSA Journal 10(3): 2600 (2012)
78. 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 14 号）
79. イソピラザム　海外にて実施された作物残留試験（バナナ）、シンジェンタジャパン 2007～2010 年、未公表
80. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 11 月 26 日付け府食第 1023 号）
81. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 10 月 22 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 337 号）
82. イソピラザム（syn 体及び anti 体）の土壌吸着性に関する試験（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
83. イソピラザム（NC-233）の土壌残留分析結果報告書：日産化学工業株式会社、2012 年、未公表
84. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 はくさい 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
85. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 キャベツ 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
86. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 結球レタス 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
87. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 ミニトマト 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
88. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 なす 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
89. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 きゅうり 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
90. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 メロン 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
91. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 りんご 作物残留試験、一般社団法人日

本植物防疫協会、2013 年、未公表
92. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 日本なし 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
93. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 もも 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
94. イソピラザム作物残留分析結果報告（すもも）、一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
95. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 うめ 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
96. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 いちご 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
97. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 ぶどう 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
98. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 かき 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
99. イソピラザム（NC-233）フロアブル 20 かき 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
100. イソピラザムの海外にて実施された作物残留試験成績（3）（ニュージーランド：かぼちゃ）、シンジェンタジャパン株式会社 2012 年、未公表
101. Isopyrazam technical - Modified Irwin Screen Test in the Rat（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd（スイス）、2012 年、未公表
102. Isopyrazam technical - Effect on the Cardiovascular and Respiratory Systems in Anaesthetized Rat（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd（スイス）、2012 年、未公表
103. Isopyrazam technical - Effect on Renal Function in the Rat（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd（スイス）、2012 年、未公表
104. JMPR：“ISOPYRAZAM”, Pesticide residues in food: Toxicological evaluations. 387-440 (2011)
105. 農薬抄録　イソピラザム（殺菌剤）（平成 26 年 2 月 6 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
106. 食品健康影響評価について（平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 第 1 号）
107. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
108. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 11 月 10 日付け府食第 848 号）
109. 食品添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 29 年 2 月 23 日付け平成 29 年厚生労働省告示第 370 号）

110. 食品健康影響評価について（平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 22 号）
111. 農薬抄録　イソピラザム（殺菌剤）（平成 29 年 10 月 12 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
112. イソピラザム（ネクスター）フロアブル おうとう作物残留試験、一般財団法人残留農薬研究所、2016 年、未公表
113. CSCD459488 – 90 Day Oral (Dietary) Administration Toxicity Study in Rats with Toxicokinetic Analysis（GLP 対応）：Charles River Laboratories、2014 年、未公表
114. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 30 年 6 月 26 日付け府食第 426 号）
115. 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（令和元年 8 月 5 日付け令和元年厚生労働省告示第 81 号）
116. 食品健康影響評価について（令和 4 年 3 月 23 日付け厚生労働省発生食 0323 第 1 号）
117. 農薬抄録　イソピラザム（殺菌剤）（令和 2 年 8 月 3 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社及び日産化学株式会社、一部公表
118. イソピラザム（ネクスター）フロアブル　サラダ菜作物残留試験、一般財団法人残留農薬研究所、2019 年、未公表
119. イソピラザム（ネクスター）フロアブル　リーフレタス作物残留試験、一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
120. CSCD459488 - Enzyme and DNA synthesis induction in cultured female rat hepatocytes：CXR Biosciences（英国）、2011 年、未公表
121. CSCD459488 - Enzyme and DNA synthesis induction in cultured female human hepatocytes：CXR Biosciences（英国）、2011 年、未公表
122. CSCD459488 - A uterotrophic assay in ovariectomized Wistar Hanover rats（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2011 年、未公表
123. Isopyrazam - The effect of treatment of female rats for 14 days on hepatic and uterine 17β-estradiol metabolism to 2- and 4-hydroxyestradiol：CXR Biosciences（英国）、2015 年、未公表
124. Isopyrazam - Evaluation of pituiatry prolactin and hypothalamic tyrosine hydroxylase by immunohistochemistry and *in-situ* hybridization in 2-year femal Wistar rats from control, 500 ppm and 3000 ppm treated groups：MicroMatrices Associates Ltd.（英国）、2015 年、未公表
125. Isopyrazam - *In vitro* Dopamine transporter binding assay：Cerep Le Bois l'Evêque（フランス）、2015 年、未公表
126. Isopyrazam and CSCD459488 - Effects on dopamine transport and dopamine D_2 receptor ligand binding *in vitro*（GLP 対応）：Novascreen

Biosciences Corporation（米国）、2012 年、未公表
127. Isopyrazam - A study to assess the effects on the 17 β-estradiol-induced prolactin surge in ovariectomized female Han Wistar rats : College of Medicine - Phoenix : The University of Arizona（米国）、2015 年、未公表
128. Isopyrazam - Effects on dopamine transport *in vitro* in rat striatal synaptosomes（GLP 対応）: Novascreen/PerkinElemer Discovery Survices（米国）、2013 年、未公表
129. Isopyrazam and CSCD459488 - An 18-month investigative dietary study in the female Han Wistar Rat（GLP 対応）: Charles River Laboratories Ashland, LLC（米国）、2018 年、未公表
130. Isopyrazam – Human Relevance Framework Assessment For Observed Shift in Incidence of Uterine Endometrial Adenocarcinoma, Mammary Gland Fibroadenoma and Pituitary Adenoma in the Han Wistar Rat : Syngenta Ltd. Jealott's Hill International Reseach Centre（英国）、2018 年、未公表
131. APVMA : Public release summary on the evaluation of the new active isopyrazam in the product Segris Flexi Fungicide, 1-60 (2018)
132. 食品健康影響評価の結果の通知について（令和 4 年 5 月 31 日付け府食第 291 号）
133. 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（令和 5 年 4 月 26 日付け令和 5 年厚生労働省告示第 176 号）
134. 食品健康影響評価について（令和 5 年 5 月 24 日付け厚生労働省発生食 0524 第 2 号）
135. 農薬抄録　イソピラザム（殺菌剤）（令和 4 年 3 月 4 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
136. ネクスターフロアブル　もも　作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
137. Magnitude of Isopyrazam Residues in Green Pepper（GLP 対応）: Korea Institute of Toxicology, KRICT（韓国）、2022 年、未公表
138. Isopyrazam - Enzyme and DNA-Synthesis Induction in Cultured Female Human Hepatocytes from Two Independent Donors : Concept Life Sciences（英国）、2019 年、未公表

厚生労働省発健生 0116 第１号
令 和 ６ 年 １ 月 １６ 日

薬事・食品衛生審議会
会長　　奥田　晴宏　殿

厚生労働大臣　　武見　敬三
（　公　印　省　略　）

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品フェノキシエタノール
農薬及び動物用医薬品エマメクチン安息香酸塩
農薬及び動物用医薬品テフルベンズロン
農薬イソピラザム
農薬ヘキサコナゾール
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル
農薬メタフルミゾン

以上

令和６年２月６日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和６年１月 16 日付け厚生労働省発健生 0116 第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づくヘキサコナゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ヘキサコナゾール

今般の残留基準の検討については、海外機関から「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から、農薬・動物用医薬品部会（以下、「本部会」という。）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。

なお、今般の基準値設定依頼に当たって、毒性や代謝に関する新たな知見の提出がなく、既存の食品健康影響評価の結果に影響はないと考えられることから、本部会での審議後に食品安全委員会に対して食品健康影響評価の要請を行うこととしている。

１．概要

（１）品目名：ヘキサコナゾール[Hexaconazole (ISO)]

（２）分　類：農薬

（３）用　途：殺菌剤

トリアゾール系の殺菌剤である。糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により、殺菌効果を示すものと考えられている。

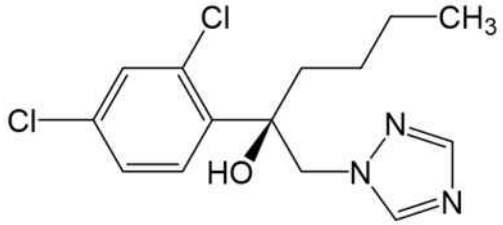
（４）化学名

(*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)hexan-2-ol (IUPAC)

1*H*-1,2,4-Triazole-1-ethanol, α-butyl-α-(2,4-dichlorophenyl)

(CAS：No. 79983-71-4)

（５）構造式及び物性



*R*体

（ラセミ体　*R*体：*S*体 ＝１：１）

分 子 式	$C_{14}H_{17}Cl_2N_3O$
分 子 量	314.21
水溶解度	1.4×10^{-2} g/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 3.9 (20℃)

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

（１）国内での使用方法

①　2.0%ヘキサコナゾールフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈
倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用方法</th><th>ﾍｷｻｺﾅｿﾞｰﾙ
を含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="2">りんご</td><td>斑点落葉病
モニリア病
褐斑病</td><td>1000倍</td><td rowspan="10">200～700
L/10 a</td><td rowspan="3">収穫7日前
まで</td><td rowspan="4">3回以内</td><td rowspan="10">散布</td><td rowspan="4">3回以内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">なし</td><td rowspan="2">赤星病
黒星病
うどんこ病</td><td rowspan="2">1000～
2000倍</td></tr>
<tr><td>輪紋病</td><td rowspan="2">1000倍</td></tr>
<tr><td>もも
ネクタリン</td><td>灰星病
黒星病</td><td>収穫前日
まで</td></tr>
<tr><td>かき</td><td>うどんこ病</td><td>1000～
2000倍</td><td rowspan="2">収穫7日前
まで</td></tr>
<tr><td>おうとう</td><td rowspan="4">灰星病</td><td rowspan="5">1000倍</td><td>1回</td><td>1回</td></tr>
<tr><td>すもも</td><td>収穫前日
まで</td><td rowspan="3">2回以内</td><td rowspan="3">2回以内</td></tr>
<tr><td>あんず</td><td>収穫7日前
まで</td></tr>
<tr><td>いちじく</td><td>さび病</td><td>収穫前日
まで</td></tr>
</table>

（２）海外での使用方法

その他のなす科野菜（とうがらし）に係る残留基準の設定について今回インポートトレランス申請がなされており、今回申請に係る作物を四角囲いしている。

①　2.0%ヘキサコナゾール水和剤（韓国）

作物名	適用	使用方法	希釈 (20 L)	使用時期	使用回数
とうがらし	うどんこ病	散布	20 mL	収穫2日前まで	3回以内

３．代謝試験

（１）植物代謝試験

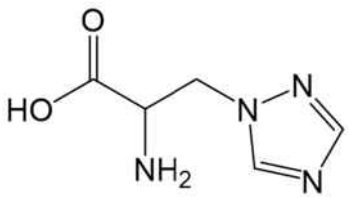
植物代謝試験が、りんご及びぶどうで実施されており、可食部で10%TRR[注)]以上認められた代謝物は、ヘキサコナゾール（親化合物）の抱合体（ぶどう）及び代謝物C（抱合体を含む。）（ぶどう）及び代謝物D（抱合体を含む。）（りんご）であった。

注）%TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

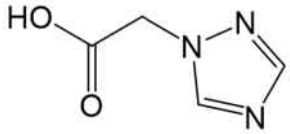
【代謝物略称一覧】

略称	JMPR評価書の略称	化学名
J	－	2-アミノ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
K	－	2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
I	－	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-エタノール
C	－	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,5-ジオール
D	－	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,6-ジオール

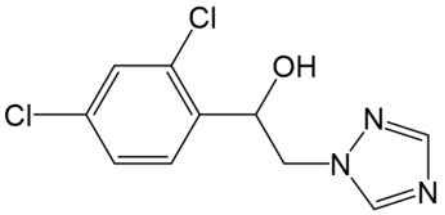
－：JMPRで評価されていない。



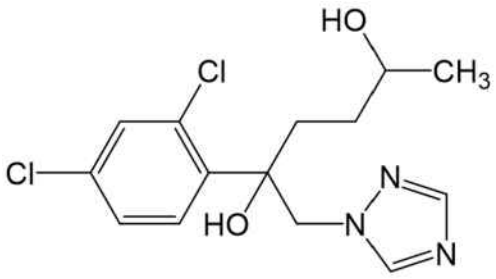
代謝物 J



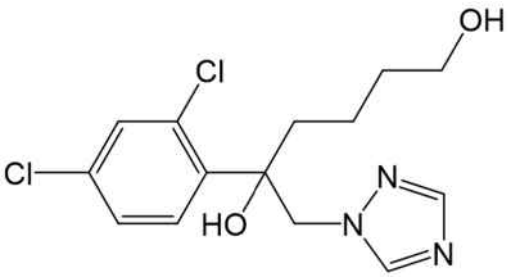
代謝物 K



代謝物 I



代謝物 C



代謝物 D

注）残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

４．作物残留試験

（１）分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

・ヘキサコナゾール
・代謝物J
・代謝物K
・代謝物I※
・代謝物C※
・代謝物D※

② 分析法の概要

ⅰ）ヘキサコナゾール

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た後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）又はアルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ（GC-FTD）で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラムで精製した後、GC-NPD 又は GC-FTD で定量する。

あるいは、試料に 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム・メタノール溶液を加え、加熱還流して抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、GC-NPD で定量する。

定量限界：0.005～0.05 mg/kg

ⅱ）代謝物 J

試料に水及びジクロロメタンを加えて抽出し、水層を強酸性陽イオン交換樹脂カラムで精製する。塩酸飽和イソブチルアルコールでカルボキシル基をイソブチルエステル化し、ジクロロメタンで洗浄後、アンモニア水を加えてジクロロメタンに転溶する。無水ヘプタフルオロ*n*ー酪酸でアミノ基をヘプタフルオロブチリル化する。シリカゲルカラム及びフロリジルカラム、又はシリカゲルカラムで精製した後、GC-NPD又はガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。なお、代謝物Jの分析値は、換算係数2.01を用いてヘキサコナゾール濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.02 mg/kg（ヘキサコナゾール換算濃度）

ⅲ）代謝物 K

試料に水及びジクロロメタンを加えて抽出し、水層を強塩基性陰イオン交換樹脂

カラムで精製する。塩酸飽和イソブチルアルコールでカルボキシル基をイソブチルエステル化し、ジクロロメタンに転溶した後、フロリジルカラム又はフロリジルカラム及びシリカゲルカラムで精製し、GC-NPDで定量する。なお、代謝物Kの分析値は、換算係数2.47を用いてヘキサコナゾール濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.02 mg/kg（ヘキサコナゾール換算濃度）

ⅳ）代謝物 I※

試料からアセトニトリル・水（1：2）混液で抽出する。6 mol/L塩酸を加えて加熱還流し、加水分解する。6 mol/L水酸化ナトリウム溶液でpHを約11としてジクロロメタンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、GC-NPDで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

ⅴ）代謝物 C※及び代謝物 D※

試料に0.5 mol/L水酸化ナトリウム・メタノール溶液を加え、加熱還流して抽出し、ジクロロメタンに転溶する。陽イオン交換樹脂カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）でそれぞれ定量する。

定量限界：0.04～0.1 mg/kg

※アルカリ条件下あるいは塩酸を加えて加熱還流する方法が用いられているので分析対象物に抱合体が含まれている可能性は否定できないが、代謝試験において抱合体の種類については特定されておらず、その残留濃度についても推定が出来ない。

【海外】

① 分析対象物質

・ヘキサコナゾール

② 分析法の概要

ⅰ）ヘキサコナゾール

試料からアセトニトリル・ギ酸（99：1）混液で抽出し、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、クエン酸三ナトリウム二水和物及びクエン酸水素二ナトリウムセスキ水和物を加えて振とうした後、遠心分離する。上澄液に硫酸マグネシウム、エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル（PSA）及びオクタデシルシリル化シリカゲル（C_{18}）を加えて振とうした後、遠心分離し、上澄液をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

（２）作物残留試験結果

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

５．ADI及びARfDの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたヘキサコナゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：0.47 mg/kg 体重/day

（動物種）　雄ラット

（投与方法）　混餌

（試験の種類）　慢性毒性／発がん性併合試験

（期間）　2年間

安全係数：100

ADI：0.0047 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（２）ARfD

無毒性量：25 mg/kg 体重

（動物種）　イヌ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）　90 日間亜急性毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.25 mg/kg 体重

６．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、1990年にADIが設定されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、豪州においてりんご、なし等に基準値が設定されている。

７．残留規制

（１）残留の規制対象

ヘキサコナゾールとする。

植物代謝試験において、主な残留物は、親化合物であるヘキサコナゾール及びその抱合体であった。また、一部の作物で代謝物C（抱合体を含む。）と代謝物D（抱合体を含む。）が10%TRR以上認められたが、作物残留試験においてこれらの代謝物はいずれも定量限界未満であることから、残留の規制対象には代謝物C及び代謝物Dを含めず、ヘキサコナゾール（親化合物のみ）とする。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

８．暴露評価

（１）暴露評価対象

ヘキサコナゾールとする。

植物代謝試験において、主な残留物は、親化合物であるヘキサコナゾール及びその抱合体であったが、残留試験では抱合体は測定されていない。また、ぶどうの代謝試験で代謝物C（抱合体を含む。）が、りんごで代謝物D（抱合体を含む。）が10%TRR以上認められたが、これらの抱合体を含む合計の残留濃度は定量限界未満（<0.04 mg/kg）であった。また、作物残留試験において代謝物C及び代謝物Dはいずれも定量限界未満であることから、暴露評価対象には代謝物C（抱合体を含む。）及び代謝物D(抱合体を含む。)は含めず、ヘキサコナゾールのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール（親化合物のみ）としている。

（２）暴露評価結果

①　長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI／ADI（%）注)
国民全体（1歳以上）	8.0
幼小児（1～6歳）	26.3
妊婦	6.5
高齢者（65歳以上）	10.8

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

	EDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	1.4
幼小児（1～6歳）	4.3
妊婦	1.1
高齢者（65歳以上）	1.8

注）各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、国民全体（1歳以上）及び幼小児（1～6歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない[注)]。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注）基準値案、作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用い、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

ヘキサコナゾールの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）[注1)] 【ヘキサコナゾール/代謝物J/代謝物K/代謝物I/代謝物C及び代謝物Dの総量[注2)]】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
りんご（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 400 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A：0.03/-/-/-/-
						圃場B：0.12/-/-/-/-
	2		1000倍散布 400～500 L/10 a	2	30, 44, 89	圃場A：*<0.01/**0.02/***0.05/*<0.01/*<0.04 (*2回, 30日、**2回, 44日、***2回, 89日)
					32, 45, 90	圃場B：*0.02/*<0.02/*0.04/*<0.01/*<0.04 (*2回, 32日)
日本なし（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 400 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A：*0.02/0.14/*0.05/<0.01/<0.1 (*3回, 14日)
						圃場B：0.08/*0.02/**0.07/<0.01/<0.1 (*3回, 14日、**3回, 21日)
もも（果肉）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	1	1, 7, 14	圃場A：0.014/-/-/-/-
						圃場B：0.012/-/-/-/-
	2			3	1, 3, 7	圃場A：0.02/-/-/-/-
						圃場B：*0.02/-/-/-/ (*3回, 3日)
もも（果皮）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	1	1, 7, 14	圃場A：1.36/-/-/-/-
						圃場B：0.60/-/-/-/-
	2			3	1, 3, 7	圃場A：0.68/-/-/-/-
						圃場B：0.69/-/-/-/-
もも（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	1	1, 7, 14	圃場A：0.21/-/-/-/-[注3)]
						圃場B：0.10/-/-/-/-[注3)]
	2			3	1, 3, 7	圃場A：0.11/-/-/-/-[注3)]
						圃場B：0.11/-/-/-/-[注3)]
ネクタリン（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500～600 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.10/-/-/-/-
						圃場B：*0.12/-/-/-/- (*3回, 3日)
あんず（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	2	*1*, *3*, 7, 14	圃場A：0.03/-/-/-/-
						圃場B：0.039/-/-/-/-
すもも（果実）	4	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.13/-/-/-/-
						圃場B：<0.05/-/-/-/-
						圃場C：*0.025/-/-/-/- (*2回, 3日)
						圃場D：0.021/-/-/-/-
おうとう（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	1	7, 21, 43, 45	圃場A：0.09/-/-/-/-
						圃場B：0.14/-/-/-/-
かき（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 400 L/10 a	3	6, 13, 20	圃場A：*0.048/**0.04/***0.15/**<0.01/**<0.1 (*3回, 6日、**3回, 13日、***3回, 20日)
					7, 14, 21	圃場B：0.06/<0.02/*0.09/<0.01/<0.1 (*3回, 21日)
いちじく（果実）	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.02/-/-/-/-
						圃場B：0.03/-/-/-/-

-：分析せず

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

代謝物J及び代謝物Kの残留濃度は、ヘキサコナゾール濃度に換算した値で示した。

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

注2）代謝物Iと代謝物C及び代謝物Dの総量は参考値として示した。

注3）果肉、果皮及び種子の重量割合が不明のため、過去の作物残留試験等のデータから、それぞれの割合を果肉77%、果皮15%及び種子8%として果実全体の残留濃度を算出した。また、種子の残留濃度は測定していないことから残留していないものとして算出した。

ヘキサコナゾールの作物残留試験一覧表（韓国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注） 【ヘキサコナゾール】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうがらし （果実）	3	2.0%水和剤	1000倍散布 173～183 L/10 a	3	*1*, 2, 5, 7, 14	圃場A：0.05
						圃場B：0.05
						圃場C：0.06

適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

（別紙2）

農薬名　ヘキサコナゾール

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
その他のなす科野菜	0.2		IT				【0.05,0.05,0.06（韓国とうがらし）】
りんご	0.5	0.5	○				0.03, 0.12(¥)
日本なし	0.3	0.3	○				0.02, 0.08(¥)
西洋なし	0.3	0.3	○				（日本なし参照）
もも		0.1	○				
もも（果皮及び種子を含む。）	0.7		○				0.10, 0.21(¥)
ネクタリン	0.5	0.5	○				0.10, 0.12(¥)
あんず（アプリコットを含む。）	0.2	0.2	○				0.03, 0.039(¥)
すもも（プルーンを含む。）	0.3	0.3	○				0.021～0.13(n=4)
おうとう（チェリーを含む。）	0.5	0.5	○				0.09, 0.14(¥)
かき	0.3	0.3	○				0.048, 0.06(¥)
その他の果実	0.2	0.2	○				0.02, 0.03(¥)(いちじく)
はちみつ	0.05						※

太枠：本基準（暫定基準以外の基準）を見直した基準値

斜線：食品区分を別途新設すること等に伴い、削除した食品区分

○：既に、国内において登録等がされているもの

IT：海外で設定されている基準値を参照するようインポートトレランス申請されたもの

(¥)：基準値設定の根拠とした作物残留試験成績（最大値）

※「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」（令和元年7月30日農薬・動物用医薬品部会（令和5年3月31日一部改訂））の 別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

（別紙３）

ヘキサコナゾールの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案（ppm）	暴露評価に用いた数値（ppm）注）	国民全体（1歳以上）TMDI	国民全体（1歳以上）EDI	幼小児（1～6歳）TMDI	幼小児（1～6歳）EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者（65歳以上）TMDI	高齢者（65歳以上）EDI
その他のなす科野菜	0.2	0.053	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.2	0.1
りんご	0.5	0.075	12.1	1.8	15.5	2.3	9.4	1.4	16.2	2.4
日本なし	0.3	0.05	1.9	0.3	1.0	0.2	2.7	0.5	2.3	0.4
西洋なし	0.3	0.05	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
もも（果皮及び種子を含む。）	0.7	0.16	2.4	0.5	2.6	0.6	3.7	0.8	3.1	0.7
ネクタリン	0.5	0.11	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
あんず（アプリコットを含む。）	0.2	0.035	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
すもも（プルーンを含む。）	0.3	0.057	0.3	0.1	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.1
おうとう（チェリーを含む。）	0.5	0.115	0.2	0.0	0.4	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0
かき	0.3	0.054	3.0	0.5	0.5	0.1	1.2	0.2	5.5	1.0
その他の果実	0.2	0.025	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計			20.7	3.5	20.4	3.4	17.8	3.1	28.5	4.8
ADI比（%）			8.0	1.4	26.3	4.3	6.5	1.1	10.8	1.8

TMDI：理論最大一日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI：推定一日摂取量（Estimated Daily Intake）

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。

（別紙４－１）

ヘキサコナゾールの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	0.2	0.2	0.3	0
	ししとう	0.2	0.2	0.2	0
りんご	りんご	0.5	0.5	7.1	3
	りんご果汁	0.5	○ 0.075	0.8	0
日本なし	日本なし	0.3	0.3	4.5	2
西洋なし	西洋なし	0.3	0.3	4.2	2
もも（果皮及び種子を含む。）	もも	0.7	0.7	9.5	4
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	0.3	○ 0.13	0.8	0
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	0.5	0.5	1.2	0
かき	かき	0.3	0.3	4.3	2
その他の果実	いちじく	0.2	0.2	1.5	1
はちみつ	はちみつ	0.05	0.05	0.0	0

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

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

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

○を付していない食品については、基準値案の値を使用した。

（別紙４－２）

ヘキサコナゾールの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
りんご	りんご	0.5	0.5	16.0	6
	りんご果汁	0.5	○ 0.075	2.5	1
日本なし	日本なし	0.3	0.3	8.6	3
もも（果皮及び種子を含む。）	もも	0.7	0.7	29.7	10
かき	かき	0.3	0.3	6.3	3
はちみつ	はちみつ	0.05	0.05	0.1	0

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

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

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

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成２４年　７月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年１０月２０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　９月　７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２９年　４月１１日	残留農薬基準告示
令和　５年　１月　５日	インポートトレランス申請（とうがらし）
令和　６年　１月１６日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　６年　１月２２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

◎穐山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏	民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

（◎：部会長、○：部会長代理）

答申（案）

ヘキサコナゾールについては、以下のとおり食品中の農薬の残留基準を設定することが適当である。

ヘキサコナゾール

今回残留基準を設定する「ヘキサコナゾール」の規制対象は、ヘキサコナゾールのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
その他のなす科野菜[注1)]	0.2
りんご 日本なし 西洋なし	0.5 0.3 0.3
もも（果皮及び種子を含む。） 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。） おうとう（チェリーを含む。）	0.7 0.5 0.2 0.3 0.5
かき	0.3
その他の果実[注2)]	0.2
はちみつ	0.05

注1）「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2）「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（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。）、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

府　食　第　８０６　号
平成 27 年 10 月 20 日

厚生労働大臣
　塩崎　恭久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 13 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ヘキサコナゾ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のとおりです。

記

ヘキサコナゾールの一日摂取許容量を 0.0047 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.25 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

ヘキサコナゾール

２０１５年１０月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 3
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○　要　約 6

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
１．動物体内運命試験 9
（１）吸収 9
（２）分布 9
（３）代謝 11
（４）排泄 12
２．植物体内運命試験 15
（１）りんご① 15
（２）りんご② 16
（３）ぶどう 16
３．土壌中運命試験 17
（１）好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験 17
（２）土壌吸着試験① 19
（３）土壌吸着試験② 20
（４）土壌溶脱性試験 20
４．水中運命試験 20
（１）加水分解試験 20
（２）水中光分解試験①（滅菌緩衝液） 21
（３）水中光分解試験②（滅菌自然水①） 21
（４）水中光分解試験③（滅菌自然水②） 21
５．土壌残留試験 22
６．作物残留試験 22

（１）作物残留試験 22
（２）後作物残留試験 23
７．一般薬理試験..... 23
８．急性毒性試験..... 25
（１）急性毒性試験 25
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... 27
１０．亜急性毒性試験..... 27
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 27
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 28
（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 29
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 29
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 29
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 30
（３）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） 32
（２）発生毒性試験（ラット） 33
（３）発生毒性試験（ウサギ①） 34
（４）発生毒性試験（ウサギ②） 34
１３．遺伝毒性試験..... 34
１４．その他の試験..... 36
（１）ライディッヒ細胞を用いた *in vitro* ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験（ラット）..... 36
（２）ライディッヒ細胞を用いた *in vitro* ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験（ラット及びヒト）..... 36

Ⅲ．食品健康影響評価..... 38

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 46
・別紙 2：検査値等略称 46
・別紙 3：作物残留試験成績 48
・参照..... 47

＜審議の経緯＞

1990 年　11 月　 7 日　初回農薬登録
2005 年　11 月　29 日　残留農薬基準告示（参照 1）
2012 年　 7 月　18 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0718 第 13 号）
2012 年　 7 月　18 日　関係書類接受（参照 2）
2012 年　 7 月　23 日　第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　 6 月　25 日　第 46 回農薬専門調査会評価第三部会
2015 年　 8 月　19 日　第 126 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　 9 月　 8 日　第 576 回食品安全委員会（報告）
2015 年　 9 月　 9 日　から 10 月 8 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　10 月　14 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　10 月　20 日　第 581 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＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

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

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	根岸友惠
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

要　約

トリアゾール系殺菌剤「ヘキサコナゾール」（CAS No. 79983-71-4）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（りんご及びぶどう）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ヘキサコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞脂肪化等）及び副腎（皮質空胞化：ラット）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、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.47 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 0.0047 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ヘキサコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 25 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 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：ヘキサコナゾール

英名：hexaconazole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：*(RS)*-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2-オール

英名：*(RS)*-2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)hexan-2-ol

CAS（No.79983-71-4）

和名：α-ブチル-α-(2,4-ジクロロフェニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：α-butyl-α-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

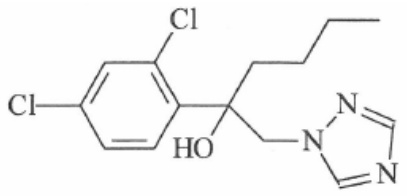
４．分子式

$C_{14}H_{17}Cl_2N_3O$

５．分子量

314.2

６．構造式



７．開発の経緯

ヘキサコナゾールは、英国 ICI 社（現シンジェンタ社）により開発されたトリアゾール系の化合物で、幅広い殺菌スペクトラム及び浸透移行性を有する殺菌剤である。糸状菌に対して細胞膜のステロール生合成を阻害して活性を示すと考えられて

いる。国内では 1990 年に初回農薬登録されており、海外ではインドネシア、マレーシア、パキスタン等で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ヘキサコナゾールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール」という。）及びトリアゾール環の 3 位又は 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からヘキサコナゾールの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 又は 6 匹）に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを 1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移試験が実施された。

各投与群の薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2）

表 1　薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	1		200	
性別	雄	雌	雄	雌
C_{max} (μg/g)	0.28	0.17	34.8	31.8
T_{max} (hr)	10	6	6	2
$T_{1/2}$ (hr)	13	9	19	17
$AUC_{0\text{-}73}$ (hr・μg/g)[a]	8.86	3.38	1,660	925

[a]：200 mg/kg 体重投与時は $AUC_{0\text{-}72}$。

② 吸収率

尿、糞及び胆汁中排泄試験［1.(4)③］で得られた尿及び胆汁の放射能から算出されたヘキソコナゾール高用量投与後 72 時間の吸収率は、雄で 91.2～97.3%、雌で 81.2～82.2%であった。（参照 2）

（２）分布

① 体内分布

Wistar ラット（単回投与：一群雌雄各 3 匹、反復投与：一群雌雄各 4 匹）に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識のヘキサコナゾールを低用量で 14 日間経口投与後、15 日目に[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを単回経口投与（以下［1.］において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量及び高用量投与群の T_{max} 付近では、雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残留放射能濃度が高かった。投与放射能は速やかに排泄され、投与 95 又は 96 時間後には全ての組織で低用量群で 0.028 μg/g （0.167%TAR）、高用量群で 5.1 μg/g （0.17%TAR）以下となった。また、尿及び糞中排泄試験［1. (4)②］で得られた低用量及び高用量の単回経口投与 7 日後の臓器及び組織中の残留放射能は、全て 0.1%TAR 以下であった。

反復投与群では、最終投与 7 日後に採取された組織において最も残留放射能濃度が高かったのは雄の肝臓で 0.02 μg/g（0.12%TAR）であり、その他の組織における残留放射能は 0.01%TAR 以下であった。

投与放射能の組織への蓄積性はないものと考えられた。（参照 2）

表 2　単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 95 時間後又は投与 96 時間後 [b]
1	雄	副腎(3.21)、肝臓(1.71)、血漿(0.527)、腎臓(0.425)、肺(0.391)、血液(0.263)、心臓(0.190)、精巣(0.151)、筋肉(0.114)、脾臓(0.105)、脂肪(0.094)、骨(0.075)、脳(0.055)	肝臓(0.028)、副腎(0.021)、肺(0.010)、腎臓(0.008)、血液(0.004)、筋肉(0.002)
	雌	副腎(4.78)、肝臓(1.36)、腎臓(0.526)、肺(0.305)、卵巣(0.227)、血漿(0.225)、心臓(0.210)、筋肉(0.157)、脾臓(0.142)、血液(0.140)、脂肪(0.109)、脳(0.089)、骨(0.074)	副腎(0.020)、肝臓(0.018)、肺(0.014)、腎臓(0.009)
200	雄	肝臓(139)、副腎(109)、腎臓(81.8)、脂肪(56.1)、心臓(51.5)、血漿(43.5)、脳(42.2)、肺(41.5)、筋肉(35.0)、脾臓(34.0)、精巣(33.6)、骨(20.9)、血液(19.4)	肝臓(5.1)、腎臓(0.9)
	雌	肝臓(90.0)、副腎(79.5)、腎臓(50.0)、脂肪(41.3)、卵巣(33.2)、心臓(27.3)、脳(25.7)、血漿(24.5)、肺(24.1)、筋肉(18.8)、脾臓(18.6)、血液(14.9)、骨(9.1)	肝臓(4.3)、副腎(2.2)、腎臓(1.8)

[a]：1 mg/kg 体重投与では、雄が投与 10 時間後、雌が投与 6 時間後。200 mg/kg 体重投与では、雄が投与 6 時間後、雌が投与 3 時間後。

[b]：1 mg/kg 体重投与では、雄が投与 95 時間後、雌が投与 96 時間後。200 mg/kg 体重投与では、雌雄とも投与 96 時間後。

② 体内分布（全身オートラジオグラフィー）

Wistar ラット（雌雄各 2 匹）に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを低用量で 14 日間反復経口投与し、オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。

単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能の相対値は表 3 に示されている。

低用量及び高用量単回投与群の雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残留放射能の相対値が高かった。投与放射能は速やかに排泄され、投与 72 時間後には多くの臓器組織で検出限界未満となった。

反復投与群における残留放射能は、最終投与 24 時間後には小腸及び大腸の内容物に大部分が認められ、副腎でも高値であった。肝臓、腎臓、肺等では微量であった。最終投与 48 時間後には大部分の残留放射能が腸管内に認められたが、他の組織では極めて微量であった。

雌雄で組織における残留放射能の分布に顕著な差は認められなかった。また、投与放射能の組織への蓄積性はないものと考えられた。（参照 2）

表 3　単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能（相対値）[a]

投与量(mg/kg体重)	性別	投与 24 時間後	投与 72 時間後
1	雄	副腎皮質(2.62)、肝臓(1.00)、精巣上体(0.48)、腎臓髄放線(0.42)、肺組織[b](0.36)、腎臓皮質(0.30)、心臓(0.26)、血液(0.26)、副腎髄質(0.21)、肺(0.21)、ハーダー腺(0.21)、腎臓髄質(0.18)、唾液腺(0.18)、精巣(0.14)、脾臓(0.07)、気道上皮(0.07)、骨格筋(0.06)、胸腺(0.06)	胆管(1.01)、副腎皮質(0.17)、肝臓(0.06)、肺組織[b](0.06)
	雌	肝臓(0.24)、腎臓皮質(0.24)、腎臓髄質(0.18)、肺組織[b](0.14)、卵巣(0.12)、唾液腺(0.12)、脾臓(0.06)、骨格筋(0.06)	肺組織[b](0.12)、副腎皮質(0.06)、肝臓(0.05)
200	雄	副腎(2.03)、肝臓(1.00)、腎臓皮質(0.53)、ハーダー腺(0.53)、膵臓(0.48)、唾液腺(0.47)、心臓(0.36)、脾臓(0.35)、腎臓髄質(0.30)、鼻腔(0.27)、肺(0.25)、筋肉(0.23)、血液(0.21)、精巣(0.11)、脳(0.11)	腹膜脂肪(0.22)、膵臓(0.16)、肝臓(0.15)、腎臓皮質(0.11)、副腎(0.06)
	雌	副腎(2.03)、肝臓(1.38)、ハーダー腺(1.17)、膵臓(0.85)、唾液腺(0.83)、腎臓皮質(0.82)、卵巣(0.63)、腹膜脂肪(0.62)、心臓(0.61)、脾臓(0.58)、腎臓髄質(0.56)、肺(0.52)、筋肉(0.50)、脳(0.39)、血液(0.31)	肝臓(0.04)

[a]：投与 24 時間後に残留放射能をデンシトメーターで測定し、各投与での雄の肝臓における放射能を 1.00 として、これに対する相対値として示した。

[b]：気管及び/又は気管支

（３）代謝

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4)①] 並びに尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (4)③] において採取された尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

未変化のヘキサコナゾールは尿中及び胆汁中で 5%TAR 以下であった。

尿中の代謝物として C のグルクロン酸抱合体、G、H 及び L が認められた。代謝物 C のグルクロン酸抱合体は、雌で 27～34%TAR、雄で 5%TAR であった。ほかに少なくとも 6 種類の未同定代謝物が認められたが、5%TAR を超えるものはなかった。

胆汁中の成分は、90～94%TRR がグルクロン酸抱合体であった。主要代謝物は C（12～24%TAR）及び G（11～22%TAR）で、ほかに代謝物 F が認められた。未同定代謝物が少なくとも 3 種類認められたが、5%TAR を超えるものはなかった。

TLC 試験の結果、糞中では、胆汁中と同様な代謝物が遊離型及び抱合型で認められた。（参照 2）

表 4　尿及び胆汁中の主要代謝物（%TAR）

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	ヘキサコナゾール	代謝物 [a]
[phe-^{14}C] ヘキサコナゾール	100	雄	尿	4	H(9)、G(6)、C-gluc (5)
		雌	尿	<1	C-gluc (34)、H(10)、G(5)
	200	雄	尿	5	H(11)、G(6)、C-gluc (5)
			胆汁	4	C(24)、G(22)、F(8)
		雌	尿	4	C-gluc (30)、H(12)、G(3)
			胆汁	2	C(12)、G(11)、F(3)
[tri-^{14}C] ヘキサコナゾール	100	雄	尿	<1	L(18)、G(7)、H(7)、C-gluc (5)
		雌	尿	<1	C-gluc (27)、L(13)、H(9)、G(4)

[a]：胆汁中の成分は、グルクロン酸抱合体を加水分解した後の代謝物を示す。
C-gluc：代謝物 C のグルクロン酸抱合体。

（4）排泄

① 尿、糞及び呼気中排泄

分布試験［1. (2)②］における低用量及び高用量投与群において、投与後 24 時間及び 72 時間で得られた尿、糞及び呼気等を用いて、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

投与 72 時間の放射能排泄率は、雄では尿及び糞中でほぼ同等であったが、雌では糞中よりも尿中の方が高かった。投与後 72 時間の尿及び糞中への排泄パターンに投与量の違いによる差は認められなかった。低用量投与群における呼気中への放射能排泄率は、雌雄とも 0.2%TAR 未満であった。（参照 2）

表 5　尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄		雌	
		投与後試料採取期間（hr）			
		0～24	0～72	0～24	0～72
1	尿	26.0	39.4	49.2	61.6
	糞	5.21	34.4	2.55	17.3
	ケージ洗浄液	2.30	1.14	2.80	2.54
	呼気溶媒捕集液	－	0.003	－	0.004
	呼気 NaOH 捕集液	－	0.05	－	0.15
	合計	33.6	75.0	54.5	81.6
200	尿	7.3	40.5	30.4	54.4
	糞	1.5	37.3	4.0	29.9
	ケージ洗浄液	0.6	1.4	4.7	2.2
	合計	9.4	79.2	39.1	86.6

－：試料採取せず。

② 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 又は 5 匹）に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

尿及び糞中への放射能排泄率は、いずれの投与群においても投与 5 日後に 91.8～96.8%TAR となり、ほぼ定常状態に達した。投与後 5 日間の放射能排泄率は、雄では尿中より糞中の方がやや高かったが、雌では糞中よりも尿中の方が 1.9～2.3 倍高かった。投与量及び投与回数の違いによる排泄パターンに顕著な差は認められなかった。（参照 2）

表 6　尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)		試料	雄				雌			
			投与後試料採取期間(日)							
			0～1	0～3	0～5	0～7	0～1	0～3	0～5	0～7
1	単回投与	尿	26.0	39.6	42.0	42.8	51.0	64.3	66.0	66.4
		糞	13.1	48.7	52.1	52.7	11.5	27.0	28.7	29.0
		ケージ洗浄液	－	－	－	0.60	－	－	－	0.64
		組織及びカーカス[1]	－	－	－	0.64	－	－	－	0.36
		合計	39.1	88.3	94.1	96.7	62.5	91.3	94.7	96.4
200		尿	11.6	36.6	41.2	42.2	31.0	62.7	64.4	65.0
		糞	1.2	39.8	50.6	51.9	3.4	30.0	31.9	32.4
		ケージ洗浄液	－	－	－	0.8	－	－	－	0.6
		合計	12.8	76.4	91.8	94.9	34.4	92.7	96.3	98.0
1	反復投与	尿	25.8	37.9	40.2	40.9	46.6	61.0	63.2	63.6
		糞	21.3	50.8	55.6	56.9	13.4	32.1	33.6	34.3
		ケージ洗浄液	－	－	－	0.2	－	－	－	0.4
		合計	47.1	88.7	95.8	98.0	60.0	93.1	96.8	98.3

－：試料採取せず。

③ 尿、糞及び胆汁中排泄

無処置の Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 100 mg/kg 体重で単回経口投与又は胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中への放射能排泄率は 89.0～約 100%TAR であった。100 mg/kg 体重投与群における投与後 72 時間の放射能排泄率は、雄では尿中より糞中でやや高かったが、雌では糞中よりも尿中で高かった。200 mg/kg 体重投与群では、胆汁中排泄率は雌で 41.2～46.6%TAR、雄で 74.9～81.2%TAR であり、雌雄ともに腸肝循環が認められた。また、尿中排泄率は雄（16.1～16.3%TAR）よりも雌（34.6～41.0%TAR）で高かったことから、投与放射能は雄では主に胆汁を介して糞中へ、雌では胆汁中排泄後、腸管循環により約半分は尿中へ排泄されると考えられた。[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールの違いによる尿、糞及び胆汁中排泄のパターンに差は認められなかった。（参照 2）

[1] 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 7　尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

標識化合物	投与量(mg/kg体重)	試料	投与後試料採取時間(hr)					
			雄			雌		
			0～24	0～48	0～72	0～24	0～48	0～72
[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール	100	尿	20.2	32.5	35.3	42.8	58.9	62.4
		糞	14.4	45.9	55.2	8.9	28.2	32.5
		合計	34.6	78.4	90.5	51.7	87.1	94.9
	200	尿	1.8	14.2	16.1	5.5	32.3	41.0
		糞	0.1	2.8	9.6	0.1	5.2	13.8
		胆汁	14.1	76.1	81.2	7.2	38.2	41.2
		合計	16.0	93.1	106.9	12.8	75.7	96.0
[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール	100	尿	21.2	43.7	48.9	45.3	60.9	63.5
		糞	12.6	37.1	42.5	8.6	25.9	28.4
		合計	33.8	80.8	91.4	53.9	86.8	91.9
	200	尿	2.9	14.3	16.3	5.6	24.9	34.6
		糞	0.2	2.8	4.4	<0.1	4.7	7.8
		胆汁	32.7	74.6	74.9	9.6	33.5	46.6
		合計	35.8	91.7	95.6	15.3	63.1	89.0

２．植物体内運命試験

（１）りんご①

りんご（品種：Cox's Orange Pippin）に、水和剤に調製した[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 46 及び 51 日間隔で計 3 回散布（合計約 243 g ai/ha）処理し、最終散布 33 日後（成熟期）にりんご果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中における代謝物は表 8 に示されている。

果皮及び果肉において、主要成分は未変化のヘキサコナゾール（果皮：44.7～48.7%TRR、果肉：3.7～3.9%TRR）であった。種子では未変化のヘキソコナゾールは認められなかった。主要代謝物として D（抱合体を含む。）が果皮及び果肉で認められたが、7.5%TRR 未満であった。代謝物 H（抱合体を含む。）、K、J 及び L も認められたが、最大で 1.6%TRR（0.002 mg/kg）であった。ほかに、有機溶媒可溶性未同定代謝物が 14 成分検出されたが、いずれも 2.8%TRR 以下であった。（参照 2）

表 8　りんご試料中における代謝物（%TRR）

標識化合物	試料	残留放射能 (mg/kg)	ﾍｷｻｺﾅｿﾞｰﾙ	代謝物
[phe-^{14}C] ヘキサコナゾール	果皮	0.408	48.7	D(<7.1)[a]、H(1.3)
	果肉	0.025	3.9	D(<2.5)[a]
	種子	0.039	ND	ND
[tri-^{14}C] ヘキサコナゾール	果皮	0.358	44.7	D(<7.5)[a]、H(1.6)
	果肉	0.028	3.7	D(<2.3)[a]
	種子	0.138	ND	K(0.2)、L(0.1)、J(0.1)

ND：検出されず。
[a]：少量の未同定代謝物を含む。
ヘキサコナゾール並びに代謝物 D 及び H は、それぞれの抱合体を含む値。

（2）りんご②

りんご①［2.(1)］において最終散布 33 日後に採取し、－15±5℃で最長 36 か月間保存したりんご果実を試料として植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中における代謝物は表 9 に示されている。

主要成分は未変化のヘキサコナゾール（39.8～49.4%TRR）であった。主要代謝物は D で、抱合体との合計で 6.4～10.1%TRR（0.003～0.012 mg/kg）認められた。その他の代謝物として J、C（抱合体を含む。）、K 及び L が認められたが、いずれも 8.7%TRR 以下であった。（参照 2）

表 9　りんご試料中における代謝物（%TRR）

未変化体及び代謝物	[phe-^{14}C] ヘキサコナゾール処理	[tri-^{14}C] ヘキサコナゾール処理
ヘキサコナゾール	49.4 (0.060)	39.8 (0.016)
D	7.6 (0.009)	6.4 (0.003)
D の抱合体	2.5 (0.003)	NA
J	－	8.7 (0.003)
C	5.0 (0.006)	5.3 (0.002)
C の抱合体	2.0 (0.002)	NA
K	－	6.6 (0.003)
L	－	4.4 (0.002)

（ ）内の数値は残留濃度（mg/kg）。
NA：分析せず。
－：該当せず。

（3）ぶどう

ぶどう（品種：Carignans）樹の葉、果実及び株元に、水和剤に調製した[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 27 及び 30 日間隔で計 3 回散布処理し、最終散布 21 日後にぶどう果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。散布量は、本剤の年間最大施用量（240 g ai/ha）に基づき[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールが 77.9、89.6 及び 87.6 g ai/ha の計 255 g ai/ha、[tri-^{14}C]ヘキサコナ

ゾールが 61.8、76.5 及び 75.9 g ai/ha の計 214 g ai/ha とされた。

ぶどう試料中における代謝物は表 10 に示されている。

果実における主要成分は未変化のヘキサコナゾール及びその抱合体であり、果実全体で 24.7～30.1%TRR であった。主要代謝物は C 及びその抱合体で、果実全体で 13.2～16.0%TRR 認められた。ほかに代謝物 D 及び B（いずれも抱合体を含む。）並びに J が認められたが、果実全体で 10%TRR を超えるものは認められなかった。（参照 2）

表 10　ぶどう試料中における代謝物（%TRR）

標識化合物	試料	残留放射能 (mg/kg)	ﾍｷｻｺﾅｿﾞｰﾙ [b]	代謝物 [b]
[phe-^{14}C] ヘキサコナゾール	果肉 [a]	0.087	［29.9(16.1)］	C［16.2(8.5)］、D［8.5(8.5)］、B［7.7(4.2)］
	種子 [a]	0.27	［33.1(23.1)］	C［12.2(4.3)］、D［4.4(4.4)］、B［2.6(0.3)］
	果実全体	0.094	［30.1(16.4)］	C［16.0(8.3)］、D［8.4(8.4)］、B［7.6(4.1)］
[tri-^{14}C] ヘキサコナゾール	果肉 [a]	0.096	［24.8(9.1)］	C［13.3(8.0)］、D［8.5(8.5)］、B［7.0(2.0)］、J［2.8］
	種子 [a]	0.22	［21.7(16.1)］	C［11.3(5.8)］、D［3.0(3.0)］、B［2.9(0.7)］
	果実全体	0.100	［24.7(9.3)］	C［13.2(7.9)］、D［8.8(8.8)］、B［6.9(2.0)］、J［2.7］

[a]：果肉又は種子中の総残留放射能に対する割合（%）。

[b]：非抱合体及び抱合体の合計。（ ）内は抱合体のみを示す。

ヘキサコナゾールの植物体内における主な代謝経路として、アルキル側鎖の水酸化及び/又は酸化によるジオール類（代謝物 B、C 及び D）と酸（代謝物 H）の生成、それに続く抱合化及びヘキサコナゾールからトリアゾール部分の離脱による代謝物 L の生成とアミノ酸の結合による代謝物 J 及び K の生成と考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験

砂壌土、壌質砂土及びシルト質埴壌土（いずれも英国）に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 100 g ai/ha 又は 500 g ai/ha となるように添加し、表 11 に示す条件で好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液及び表面水中の分解物は表 12 に示されている。

F 区を除き、残留放射能はいずれの土壌抽出液中でも経時的に減少し、土壌残渣では増加した。揮発性成分として $^{14}CO_2$ が認められ、処理 40 週後には 1.4～

39.4%TAR に増加した。

100 g ai/ha 処理 40 週後における未変化のヘキサコナゾールの残留量は、A 区及び B 区で 10.2～13.1%TAR であり、推定半減期は 7 週であった。一方、C 区及び D 区における残留量は 52.4～62.7%TAR で、ヘキサコナゾールの分解は A 区及び B 区に比べて緩やか（推定半減期：20 週）であった。また F 区ではヘキサコナゾールの分解は認められなかった。これらのことから、土壌におけるヘキサコナゾールの分解は、微生物によるものと考えられた。

主要分解物は L 及び I であった。分解物 I は B 区で 5 週後に最大 15.5%TAR、D 区で 8 週後に最大 20.0%TAR 認められた。分解物 L は A 区で 20 週後に最大 30.0%TAR、C 区で 20 週後に最大 15.1%TAR 認められた。ほかに微量分解物として、[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール処理区のみに分解物 B 及び C が検出された。分解物 B は最大 6.8%TAR 認められ、2%TAR 未満の分解物 K を含む 3 種類以上の成分によって構成されていた。分解物 C は最大 8.4%TAR 認められた。湛水土壌における表面水中の分解物は微量であった。（参照 2）

表 11　好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験条件

試験区	土壌	標識位置	インキュベーション条件	処理濃度 (g ai/ha)	試料採取時期（週）
A	砂壌土	[tri-^{14}C]	好気的、20℃	100	0、2、5、12、20、40
B		[phe-^{14}C]			
C		[tri-^{14}C]	5 週間好気的培養後、湛水条件、20℃		5、8、12、20、40
D		[phe-^{14}C]			5、8、12、20、40
E		[tri-^{14}C]	好気的、20℃	500	0、5、20、40
F		[tri-^{14}C]	好気的、20℃（滅菌土壌）	100	0、5、12
G		[tri-^{14}C]	好気的、30℃		0、5、20、40
H	壌質砂土	[tri-^{14}C]	好気的、20℃		0、2、5、12、20、40
I	シルト質埴壌土	[tri-^{14}C]			

表 12　土壌抽出液及び表面水中の分解物

試験区	画分	試料採取時期(週)	残留放射能	ﾍｷｻｺﾅｿﾞｰﾙ	分解物				ﾍｷｻｺﾅｿﾞｰﾙの推定半減期(週)
					L	I	極性成分 B	極性成分 C	
A	土壌抽出液	0	110	109	<0.1	<0.1	ND	ND	7
		20	78.4	20.9	30.0	8.0	6.1	3.2	
		40	56.7	10.2	21.8	4.5	4.4	7.3	
B	土壌抽出液	0	114	114	ND	<0.1	ND	ND	7
		20	31.4	18.7	ND	7.9	ND	ND	
		40	23.2	13.1	ND	6.4	ND	ND	
C	土壌抽出液	0	110	NA	NA	NA	NA	NA	20
		20	100	57.2	13.8	15.7	1.8	1.1	
		40	98.6	62.7	14.4	14.2	1.3	0.4	
	表面水	0	#	NA	NA	NA	NA	NA	
		20	4.8	0.7	1.3	0.4	1.1	<0.1	
		40	3.4	NA	NA	NA	NA	NA	
D	土壌抽出液	0	114	NA	NA	NA	NA	NA	20
		20	75.1	54.1	NA	12.5	ND	ND	
		40	73.3	52.4	NA	16.4	ND	ND	
	表面水	0	#	NA	NA	NA	NA	NA	
		20	3.0	NA	NA	NA	NA	NA	
		40	1.3	NA	NA	NA	NA	NA	
E	土壌抽出液	0	113	112	<0.1	<0.1	ND	ND	10
		20	74.5	20.0	12.3	12.6	5.6	8.4	
		40	65.2	18.9	24.8	9.0	1.6	3.5	
F	土壌抽出液	0	104	102	<0.1	<0.1	ND	ND	－
		12	103	99.8	<0.1	<0.1	NA	NA	
		40	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
G	土壌抽出液	0	110	109	<0.1	<0.1	ND	ND	20
		20	95.6	55.0	10.9	14.4	3.8	3.7	
		40	86.1	55.3	8.7	9.0	1.6	0.8	
H	土壌抽出液	0	110	108	<0.1	<0.1	ND	ND	34
		20	90.5	68.1	9.9	4.9	1.2	0.6	
		40	79.7	48.9	14.4	3.6	1.6	0.3	
I	土壌抽出液	0	110	108	<0.1	<0.1	ND	ND	12
		20	69.8	36.1	5.9	12.1	5.0	3.3	
		40	37.2	13.9	5.0	10.0	3.2	2.0	

ND：検出されず。　NA：分析せず。　#：湛水前のため表面水が存在しない。
－：算出せず。
極性成分 B は 3 種類以上の化合物から成り、分解物 K を含む。

（２）土壌吸着試験①

砂土、壌質砂土、砂壌土及び埴土（いずれも英国）を用いて、ヘキサコナゾールを分析対象化合物とした土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 13（砂土、壌質砂土）～44（埴土）、有機炭

素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}{}_{oc}$ は 684（壌質砂土）～1,630（砂土）であった。（参照 2）

（３）土壌吸着試験②

埴壌土（福島）、シルト質埴壌土（茨城）、軽埴土（和歌山）及び砂質埴壌土（岡山）を用いて、ヘキサコナゾールを分析対象化合物とした土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 9.16（埴壌土）～28.2（軽埴土）で、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}{}_{oc}$ は 557（シルト質埴壌土）～1,610（軽埴土）であった。（参照 2）

（４）土壌溶脱性試験

砂土、壌質砂土、砂壌土及び埴壌土（いずれも英国）を幅 5 cm、厚さ 0.5 cm、長さ 30 cm のアルミニウム板に載せて土壌厚層プレートを作製した。厚層プレートの上端から 2～3 cm の土壌を 1 cm 幅で吸引してビーカー内に入れ、[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール 100 g ai/ha を処理し、一晩室温で静置後、それぞれ元のプレートの位置に戻し、0.01M 塩化カルシウム溶液 80 mL（降雨量 32 cm に相当）を流下させて下降法で展開し、溶出液をプレートの下端で回収して土壌溶脱性試験が実施された。なお、対照区としてエチル側鎖 ^{14}C で標識したアトラジン（600 g ai/ha）が用いられた。

溶脱性試験の結果は表 13 に示されている。（参照 2）

表 13　溶脱性試験結果

処理化合物	土壌	ピーク溶脱距離（cm）	ｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾑ 上部 4 cm の放射能 (%TAR)	溶出液中の放射能	
				%TAR	μg/mL
[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール	砂土	1	87	<0.1	<0.0001
	壌質砂土	1	86	<0.1	<0.0001
	砂壌土	1	93	<0.1	<0.0001
	埴壌土	1	90	<0.1	<0.0001
エチル側鎖-^{14}C 標識アトラジン	砂土	11	14	3.9	0.014
	壌質砂土	8	12	16.4	0.057
	砂壌土	6	31	0.6	0.003
	埴壌土	6	31	1.0	0.006

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（市販の緩衝剤粉末を用いて調製）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを 10 mg/L と

なるように添加し、25℃、暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ヘキサコナゾールはいずれの pH の緩衝液中においても安定で、分解物は検出されなかった。（参照 2）

（２）水中光分解試験①（滅菌緩衝液）

pH 7（市販の緩衝剤粉末を用いて調製）の滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを 10 mg/L となるように添加し、50℃で 10 日間、キセノン光［光強度 20 W/m^2：英国（北緯 51 度 23 分）の 9 月、真昼の自然太陽光の光強度の 3.3 倍に相当、波長：295 nm 以下をカット］を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

ヘキサコナゾールは、pH 7 滅菌緩衝液中で人工太陽光を照射しても分解されなかった。（参照 2）

（３）水中光分解試験②（滅菌自然水①）

滅菌自然水［河川水（pH 7.5)、英国］に、ヘキサコナゾールを 2 mg/L となるように添加し、25±2℃で 7 日間、キセノン光［光強度：40.2 W/m^2、波長：290 nm 以下をカット］を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

ヘキサコナゾールは、光照射前に比べて照射 7 日後には 61.4%の濃度に減少したが、暗所対照区では試験期間中 96.5～109%の範囲内であった。ヘキサコナゾールの半減期は 10.4 日と推定され、自然太陽光［東京（北緯 35 度）、春］換算で 53.9 日と考えられた。（参照 2）

（４）水中光分解試験③（滅菌自然水②）

滅菌自然水［湖水（pH 6.5）、英国］に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを 4.06 mg/L 又は[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 3.90 mg/L となるように添加し、25±2℃で 28 日間、キセノン光［光強度 26.9～27.3 W/m^2：28 日間の照射は東京（北緯 35 度）、春期自然太陽光の約 116 日に相当、波長：290 nm 以下をカット］を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

いずれの標識化合物処理においても、未変化のヘキサコナゾールは経時的に減少し、光照射 28 日後に 34.7～55.5%TAR となった。暗所対照区では、ヘキサコナゾールは安定であった。揮発性成分として $^{14}CO_2$ が[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール処理で照射 28 日後に最大 11.4%TAR 認められたが、[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール処理では 0.2%TAR しか検出されなかった。

主要分解物は、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール処理では E、[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール処理では E 及び L であった。分解物 E は最大 9.9～11.1%TAR（光照射 14 又は 18 日後）認められ、光照射 28 日後には 6.9～7.2%TAR に減少した。分解

物 L は光照射 14 日後に最大 19.7%TAR に達したのち減少した。ほかに[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール処理で分解物 K 及び M が認められたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

ヘキサコナゾールの半減期は、東京（北緯 35 度）の春期自然太陽光換算で 89.3 日と推定された。

以上の水中光分解試験の結果から、ヘキサコナゾールはフェニル環の離脱によるトリアゾール環を含む分解物 L、K 及び M の生成並びにアルキル側鎖が酸化した分解物 C 及び E を経て最終的に無機化されると考えられた。（参照 2）

５．土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（茨城）、沖積土・埴壌土（埼玉）、沖積土・砂質埴壌土（岐阜）及び洪積土・埴土（奈良）を用いて、ヘキサコナゾール及び分解物 I を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 2）

表 14　土壌残留試験成績

試験	処理濃度	土壌	推定半減期（日）	
			ヘキサコナゾール	ヘキサコナゾール+分解物 I
ほ場試験（畑地状態）	60 g ai/ha[a]	火山灰土・埴壌土	約 97	75.9
		沖積土・埴壌土	約 130	149
容器内試験（畑地状態）	0.1 mg/kg[b]	火山灰土・埴壌土	約 120	－
		沖積土・砂質埴壌土	約 38	－
		洪積土・埴土	約 24	－

[a]：2.0%水和剤を使用。
[b]：純品を使用。
－：算出せず。

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

国内において、りんご、なし、もも等を用いてヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、I、J 及び K 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。

ヘキサコナゾールの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したもも（果皮）における 1.37 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、散布 7 日後に収穫したおうとう（果実）における 0.15 mg/kg であった。代謝物 J 及び K の最大残留値は、それぞれ散布 7 日後及び 21 日後に収穫したなし（果実）における 0.14 mg/kg 並びに散布 20 日後に収穫したかき（果実）における 0.16 mg/kg であった。代謝物 C、D 及び I は全て定量限界未満であった。（参照 2）

（２）後作物残留試験

きくにヘキサコナゾールを 60 g ai/ha 散布して収穫後、最終散布 7 日後にほうれんそう及びかぶを播種し、その 44 日後に収穫して後作物残留試験が実施された。

その結果、ヘキソコナゾールはほうれんそう（茎葉部）及びかぶ（根部及び葉部）において定量限界未満であった。（参照 2）

７．一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット等を用いたヘキサコナゾールの一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 2）

表 15　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	Wistar ラット	雄 2	0 、1,000、2,000、5,000(経口)	－	1,000	1,000 mg/kg 体重以上投与群：活動性低下、立毛、腹側部陥凹、鼻周囲の汚れ、脊柱の上方弯曲及び尿失禁の徴候 2,000 mg/kg 体重以上投与群：体温低下及び脱水症状 5,000 mg/kg 体重投与群 : 2 匹中 1 匹で死亡。死亡例では眼瞼下垂、紅涙、呼吸深度低下及び呼吸数減少
	筋弛緩作用(Pull-up 試験)	Wistar ラット	雄 10	0、100、250、2,000、5,000(経口)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重以上投与群で筋弛緩
	睡眠増強作用	Wistar ラット	雌 5	0、100、250、500、1,000、5,000 (経口)	250	500	500 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長
循環器系	血圧、心拍数、心拍出力、呼吸数、心電図	Wistar ラット(麻酔下)	雄 3	0、5,000 (経口)	5,000	－	影響なし
自律神経系	摘出気管	Hartley モルモット	雌 1 (対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、10^{-5}M (*in vitro*)	10^{-5}M	－	カルバコールによる摘出気管の収縮反応に対するイソプレナリンの弛緩反応に影響なし

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
	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 3 (対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、10^{-5}M (*in vitro*)	10^{-5}M	－	メトキサミンによる摘出輸精管の収縮反応に影響なし
		Wistar ラット	雄 3 (対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、10^{-5}M (*in vitro*)	10^{-5}M	－	直接作用：フィールド刺激による摘出輸精管の収縮反応に対して影響なし 相互作用：フィールド刺激による摘出輸精管の収縮反応に対するクロニジンの抑制反応に影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	性別不明 4 (対照群 8 標本、検体処理群 8 標本)	0、10^{-6}、10^{-5}M (*in vitro*)	10^{-6}M	10^{-5}M	アセチルコリン及びヒスタミンによる摘出回腸の収縮反応を 10^{-5}M で抑制
		Hartley モルモット	雌 1 (対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、10^{-5}M (*in vitro*)	10^{-5}M	－	直接作用：フィールド刺激による摘出回腸の収縮反応に影響なし 相互作用：フィールド刺激による摘出回腸の収縮反応に対するアトロピンの抑制反応に影響なし
消化器系	腸管輸送能	Alpk:AP マウス	雄 10	0、500、1,000 (経口)	1,000	－	影響なし
骨格筋系	神経筋接合部(摘出横隔膜及び横隔神経刺激)	Wistar ラット	雄（匹数不明)(対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、10^{-5}M (*in vitro*)	10^{-5}M	－	直接作用：横隔膜及び横隔神経刺激による摘出横隔膜の収縮反応に影響なし 相互作用：横隔膜及び横隔神経刺激による摘出横隔膜の収縮反応に対するツボクラリンの抑制反応に影響なし
血液系	溶血作用	NZW ウサギ	雌雄（匹数不明)	0、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1%w/v (*in vitro*)	0.01% w/v	0.03% w/v	0.03 及び 0.1%w/v で溶血作用

*：経口投与はコーン油、経口投与以外は DMSO を含有する蒸留水を溶媒として用いた。
－：最大無作用量又は最小作用量は設定できず。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

ラットを用いたヘキサコナゾール（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 2）

表 16　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 一群雌雄各 5 匹	4,010[a]	—[b]	1,000～5,000 mg/kg 体重で実施 【症状】 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上：立毛、脱水及び尿失禁の徴候 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上：脊椎の上方湾曲及び呼吸異常 【死亡例】 雄：1,000 mg/kg 体重(なし)、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重(各 1 例)、4,000 及び 5,000 mg/kg 体重(各 3 例) 雌：1,000 及び 2,000 mg/kg 体重(なし)、3,000 mg/kg 体重(3 例)、4,000 mg/kg(なし)、5,000 mg/kg 体重(1 例)
	Wistar(Alpk 系) ラット 一群雌雄各 5 匹	2,190	6,070	510～5,456 mg/kg 体重で実施 【症状】 雄：510 mg/kg 体重以上：活動性低下、脱水及び脊椎の上方弯曲 1,093 mg/kg 体重以上：安定性の欠如、体温低下、立毛、尿失禁の徴候、正向反射低下及び呼吸数減少及び昏睡 3,311 mg/kg 体重以上：尿失禁 雌：510 mg/kg 体重以上：活動性低下及び脱水 1,093 mg/kg 体重以上：安定性の欠如、体温低下、立毛、尿失禁及びその徴候、正向反射低下及び呼吸数減少及び昏睡 【死亡例】 雄：510 mg/kg 体重(なし)、1,093 mg/kg 体重(1 例)、3,311 mg/kg 体重(3 例)、5,456 mg/kg 体重(5 例) 雌：510 mg/kg 体重(なし)、1,093 mg/kg 体重(1 例)、3,311 mg/kg 体重(2 例)、5,456 mg/kg 体重(2 例)
	Alpk:AP マウス 一群雌雄各 5 匹	612	918	500～1,000 mg/kg 体重で実施 【症状】 雄：500 mg/kg 体重以上：立毛及び脊椎の上方弯曲 625 mg/kg 体重以上：活動性低下、体温

				低下、安定性の欠如、尿失禁、脱水及び呼吸異常 【死亡例】 雄：500 mg/kg 体重(1 例)、625 mg/kg 体重(2 例)、750、875 mg/kg 体重(各 5 例)、1,000 mg/kg 体重(4 例) 雌：500、625 mg/kg 体重(なし)、750、875 mg/kg 体重(各 1 例)、1,000 mg/kg 体重(4 例)
経皮	Wistar(Alpk 系) ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	尿失禁、脊椎の上方湾曲、鼻及び口周囲の汚れ、紅涙及び腹側部陥凹
吸入 (ﾀﾞｽﾄ)	Wistar(Alpk:AP) ラット 一群雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/m^3）		呼吸異常、流涙、がに股歩行、尿失禁の徴候及び毛づくろいの欠如
		>5,900	>5,900	

[a]：投与 10 日後に事故死（ケージに挟まれた）した 1,000 mg/kg 体重投与群の雄 1 匹は除外。
[b]：5,000 mg/kg 体重投与群の死亡数が 3,000 mg/kg 体重投与群より少なく、4,000 mg/kg 体重投与群で死亡例がなかったため、算出不能。

ヘキサコナゾールの代謝物 I 及び L 並びに原体混在物 R を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 2）

表 17　急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 I	経口	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	1,080	1,500	鎮静、安定性の欠如、正向反射の減少、筋弛緩、脱水、立毛、腹側部陥凹、脊椎の上方弯曲及び呼吸異常
代謝物 L	経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500～5,000	/	5,000 mg/kg 体重投与群：全例死亡 500 mg/kg 体重投与群 : 症状及び死亡例なし
	経皮	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200～2,000	/	2,000 及び 5,000 mg/kg 体重投与群：全例死亡 200 mg/kg 体重投与群 : 症状及び死亡例なし
原体混在物 R	経口	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

/：適用なし。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

① 原体

NZW ウサギを用いたヘキサコナゾール（原体）の眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施された。その結果、軽度又は中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 2）

② 代謝物Ｌ

NZW ウサギを用いた代謝物 L の眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して中等度～強度、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（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）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体 : 0、50、500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.03	41.0	420
	雌	4.57	44.8	433

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝臓の APDM 活性の増加がみられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（雄 : 4.03 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（44.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

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
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～4 週) ・RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 ・WBC 及び Lym 増加 ・ALT、TP 及び Alb 増加 ・Glu 及び Chol 減少 ・尿量及び尿蛋白減少 ・尿ケトン体増加	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・MCV 及び MCH 減少 ・TP、Alb 及び Chol 増加 ・TG 減少 ・肝絶対及び補正重量[2]増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・副腎皮質空胞化[§]
500 ppm 以上	・TG 減少 ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・副腎皮質空胞化[§]	500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、25、75/50 及び 125 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。最高用量群は当初、125 mg/kg 体重/日に設定されたが、嘔吐、摂餌量減少、活動性低下（鎮静状態含む）、跛行及び死亡（雌 1 匹）がみられたため、8 日後に投与を打ち切った。その後、新たに 75 mg/kg 体重/日投与群が設定されたが、重篤な毒性を示唆する症状がみられたため、投与 11 日後から 50 mg/kg 体重/日に用量を下げた。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞脂肪化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 2）

[2] 最終体重を共変量とし、共分散分析した臓器重量を補正重量という（以下同じ。）。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75/50 mg/kg 体重/日	・嘔吐、歩行異常又は行動異常[a](投与 13 日まで) ・体重減少(投与 1～2 週)及び増加抑制(投与 3 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～2 週) ・PLT 増加 ・Alb 及び TG 減少 ・肝絶対及び比重量[3, b]増加	・嘔吐、歩行異常及び行動異常[a](投与 10 日まで) ・体重減少(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1～2 週) ・PLT 増加 ・ALT 増加 ・Chol 減少 ・肝絶対及び比重量[b]増加
25 mg/kg 体重/日以上	・ALT 及び ALP 増加 ・Chol 減少 ・肝細胞脂肪化[c]	・体重増加抑制(25 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降、75/50 mg/kg 体重/日投与群：投与 2 週以降) ・ALP 増加 ・Alb 及び TG 減少 ・肝細胞脂肪化[c]
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：歩行異常：失調性歩行、不安定歩行及び跛行。行動異常：鼻を床に幾度もこすり付ける動作。
[b]：統計学的解析が行われていないが、検体投与の影響と判断した。
[c]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮(原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日貼付）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、2、10 及び 50 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。なお、投与 5 日目に 50 mg/kg 投与群の雄 1 頭で死亡が認められたため、6 日目に 1 頭が追加された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 21　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
50 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・PLT 増加 ・ALT 増加 ・TP、Alb、Chol、TG、BUN 及び Ca 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化(び漫性)及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着 [a] ・肝中心静脈周囲線維化	・体重増加抑制(投与 2 週以降)[a] ・ALT 増加 ・TP、Alb、Chol、TG、BUN 及び Ca 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化(び漫性)及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着 [a]
10 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 [b] ・肝絶対及び比重量増加 [c] ・肝細胞脂肪化(限局性・門脈周囲)	・PLT 増加 ・ALP 増加 [b] ・肝絶対及び比重量増加 [c]
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[b]：10 mg/kg 体重投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[c]：10 mg/kg 体重投与群では、雄で絶対重量、雌で比重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹、1 年間中間と殺群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 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 22　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		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.47	4.58	47.0
	雌	0.61	6.09	60.5

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 23、精巣ライディッヒ細胞腫の発生率は表 24 に示されている。

100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓の APDM 活性の増加がみられた。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において精巣ライディッヒ細胞腫の発生率の有意な増加が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm（雄：0.47 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（6.09 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 23　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
1,000 ppm	・体重増加抑制 [a](投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ALT 及び AST 増加 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化及び肝海綿状変性 ・副腎皮質脂肪空胞化	・体重増加抑制 [a](投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Chol 増加 ・肝補正重量及び比重量増加 ・肝細胞肥大、空胞化及び小葉中心性肝細胞脂肪化
100 ppm 以上	・肝細胞空胞化 ・び漫性/散在性肝細胞脂肪化 [b]	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

[a]：統計学的検定が行われていないが、検体投与の影響と判断した。
[b]：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 24　精巣ライディッヒ細胞腫の発生率

投与群	0 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
検査動物数	64	64	64	64
発生数	2	2	4	8
発生率（%）	3.1	3.1	6.3	12.5*

*：$p<0.05$（Fisher の直接確率検定法（片側））

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

C57BL/10JfCD-1/Alpk マウス（対照群：雌雄各 100 匹、5 ppm 投与群：雌雄各 50 匹、40 及び 200 ppm 投与群：雄 48 匹、雌 50 匹）を用いた混餌（原体：0、5、40 及び 200 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	40 ppm	200 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.57	4.66	23.5
	雌	0.74	5.94	29.0

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：4.66 mg/kg 体重/日、雌：5.94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 26　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・体重増加抑制(投与 18 週以降)及び摂餌効率減少（投与 1～12 週） ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪化	・摂餌量減少(投与 2 週以降) ・小葉中心性肝細胞脂肪化
40 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0､20、100 及び 1,000 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			20 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	2.21	11.2	111
		雌	2.36	11.8	116
	F_1 世代	雄	2.03	10.2	105
		雌	3.72	10.5	108

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び補正重量の増加、肝細胞空胞化等、児動物では同用量投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 100 ppm（P 雄：11.2 mg/kg 体重/日、P 雌：11.8 mg/kg 体重/日、F_1 雄：10.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

表 28　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1～12 週)及び摂餌量減少(投与 1～5 週) ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎皮質脂肪空胞化	・体重増加抑制(投与 5～12 週)及び摂餌量減少(投与 3～12 週) ・肝絶対及び補正重量増加 ・副腎皮質脂肪空胞化§	・体重増加抑制(投与 1～2 週) ・肝絶対§及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎皮質脂肪空胞化§	・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大§ ・副腎皮質脂肪空胞化§
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化	・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化	・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化	・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日（膣垢中に精子が認められた日を妊娠 1 日とした）に強制経口（原体：0、2.5、25 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹が妊娠 21 日に異常分娩の徴候を示し、切迫と殺された。同用量投与群では妊娠 7～22 日に体重増加抑制及び摂餌量減少、妊娠 8～10 日に被毛の汚れ（毛づくろいの低下）、後期胚死亡による着床後損失率の増加が認められた。

胎児では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で第 14 肋骨の発現率が胎児及び腹単位の両方で試験実施施設における背景データ範囲の上限を超えて認められたことから、検体投与による影響と考えられた。また、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重、片側尿管の中等度拡張及び蛇行、頸肋、第 4 及び第 6 胸骨分節部分骨化、第 1 頸椎未骨化、第 7 頸椎横突起両側部分骨化、第 7 頸椎横突起片側部分骨化並びに前肢及び後肢の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、母動物に毒性の認められない用量で第 14 肋骨の発現率の増加が認められたが、器官形成期後期における変化であり、単回投与に

よる影響ではないと考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（３）発生毒性試験（ウサギ①）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日（人工授精日を妊娠 1 日とした）に強制経口（原体：0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠 7～10 日以降投与期間を通して体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重、100 mg/kg 体重/日投与群で第 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 の発現頻度の増加が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（４）発生毒性試験（ウサギ②）＜参考資料＞[4]

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日（人工授精日を妊娠 1 日とした）に強制経口（原体：0、2.5、12.5 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 2）

１３．遺伝毒性試験

ヘキサコナゾール(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ヘキサコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

[4] 最高用量の設定濃度が低く母動物、胎児とも影響が認められていないことから参考資料とした。

表 29　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	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	1～200 μg/ﾃﾞｨｽｸ (+/−S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Escherichia coli* (WP2*uvrA* pKM101 株)	1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
	UDS 試験	Alpk:AP ラット初代培養肝細胞	10^{-7}～10^{-4} M	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y $TK^{+/-}$)	① 7.8～125 μg/mL (+/−S9、2 時間処理、72 時間後標本作製) ② 53～125 μg/mL (+/−S9、2 時間処理、72 時間後標本作製) ③ 40～94 μg/mL (+/−S9、2 時間処理、48 時間後標本作製) ④ 30～70 μg/mL (−S9、2 時間処理、48 時間後標本作製) 40～94 μg/mL (+S9、2 時間処理、48 時間後標本作製)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	15～150 μg/mL (−S9、3 時間処理、72 時間後標本作製) 20～250 μg/mL (+S9、3 時間処理、72 時間後標本作製)	陰性
in vivo	小核試験	C57/BL/6J マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髄細胞)	75 及び 120 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24、48 及び 72 時間後に大腿骨骨髄を採取)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス (一群雄 15 匹、雌 30 匹)	10、30 及び 100 mg/kg 体重 (5 日間強制経口投与)	陰性

+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

ヘキサコナゾールの分解物 I（土壌由来）、代謝物 L（動物、植物等由来）及び原体混在物 R 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 30 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2）

表 30　遺伝毒性試験概要（分解物Ⅰ及びL 並びに原体混在物R）

試験			対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	分解物Ⅰ	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2*uvrA* pKM101 株)	① 1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/－S9) ② 1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (－S9) 1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9：TA100、WP2*uvrA* pKM101 株) 0.32～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9：TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) ③ 1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9：TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株)	陰性
	代謝物L	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	① 100～7,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/－S9) ② 500～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/－S9)	陰性
	原体混在物R	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2*uvrA* pKM101 株)	① 1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/－S9) ② 0.32～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (－S9：TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) 1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (－S9：WP2*uvrA* pKM101 株) 1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9)	陰性

+/－S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）ライディッヒ細胞を用いた *in vitro* ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験（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. (2)］において、ライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたことから、Wistar ラットの精巣からライディッヒ細胞を分離し、ヘキサコナゾールのステロイド合成能に対する影響が検討された。陽性対照として、イミダゾール系抗真菌薬であるケトコナゾールが用いられた。

ヘキサコナゾール処理により、テストステロンの産生が濃度依存的に減少し、一方、プロゲステロン及び 17α ヒドロキシプロゲステロンの増加が認められた。陽性対照のケトコナゾールでも、ヘキサコナゾールと同様の反応がみられた。

ヘキサコナゾールのテストステロン産生に対する IC_{50} 値は 7～20 μM であり、ケトコナゾールの IC_{50} 値（0.1～0.2 μM）と比べて高値を示した。（参照 2）

（２）ライディッヒ細胞を用いた *in vitro* ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験（ラット及びヒト）

Wistar ラットの精巣及び前立腺癌の患者から摘出した精巣のライディッヒ細胞を用いて、ヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、H 及び L のテストステロン

産生能阻害作用が検討された。陽性対照として、ケトコナゾールが用いられた。

ラットのライディッヒ細胞では、ヘキサコナゾールは 2～10 μM の濃度でテストステロン及びアンドロステンジオン産生を濃度依存的に減少させ、プロゲステロン及び 17α ヒドロキシプロゲステロンを増加させた。

代謝物 C はヘキサコナゾールとほぼ同等のテストステロン産生阻害活性（IC_{50}：10 μM）を示したが、代謝物 D 及び H はヘキサコナゾールと比べて阻害活性が小さく（IC_{50} 値：30 及び 500 μM）、代謝物 L はテストステロン産生に影響を及ぼさなかった。ヒトのライディッヒ細胞においても、ヘキサコナゾールはテストステロン産生を減少させた（IC_{50} 値：7 μM）。

また、ラット精巣ミクロソーム分画を用いてチトクローム P450 への結合性について検討したところ、ヘキサコナゾールは 23 μM で II 型スペクトルを示した。

更に、ステロイド生合成の各段階に関与する酵素への作用についてラットのライディッヒ細胞を用いて検討され、ヘキサコナゾールは、17α ヒドロキシプロゲステロンからアンドロステンジオンに変換する C17, 20 リアーゼ活性を阻害（IC_{50} 値：3 μM）したが、3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ、17α ヒドロキシラーゼ、17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ及びアロマターゼ活性には影響を及ぼさなかった。

一方、陽性対照のケトコナゾールは、テストステロン及びアンドロステンジオン産生に対する作用並びにステロイド生合成に関与する酵素への作用がヘキサコナゾールと同様であったが、その程度はヘキサコナゾールに比べ高かった。

以上のことから、ヘキサコナゾールはラット及びヒト精巣ライディッヒ細胞において、C17,20 リアーゼ活性を阻害することによりテストステロン産生能を低下させると考えられた。

In vitro 試験の結果から、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［11. (2)］において認められたライディッヒ細胞腫の発生率の増加は、ヘキサコナゾールがライディッヒ細胞においてチトクローム P450 依存性酵素である C17,20 リアーゼ活性を阻害してテストステロン産生を減少させ、それによってテストステロンを機能的なレベルに維持するためにライディッヒ細胞の機能が代償的に増大したことによると考えられた。（参照 2、5、6）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ヘキサコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したヘキサコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたヘキサコナゾールの投与 72 時間後の体内吸収率は、雄で 91.2～97.3%、雌で 81.2～82.2%と算出された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、T_{max} 付近では肝臓、副腎及び腎臓で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留は認められなかった。投与後 72 時間の胆汁中への排泄率は、雄で 74.9～81.2%、雌で 41.2～46.6%であり、ヘキサコナゾールは雄では主に胆汁を介して糞中へ排泄され、雌では胆汁中排泄後、腸管循環により約半分は尿中へ排泄されると考えられた。尿及び胆汁中における主要成分は代謝物 C、G、H、L 等で、雌の尿中では代謝物 C の抱合体が多く認められた。

^{14}C で標識されたヘキサコナゾールの植物体内運命試験の結果、りんご及びぶどうにおける主要成分は未変化のヘキサコナゾールであった。10%TRR を超える代謝物として C 及び D（抱合体を含む）が認められ、代謝物 C（抱合体を含む）はぶどうの果実に最大 16.0%TRR、代謝物 D（抱合体を含む）はりんご果実に最大 10.1%TRR 認められた。

ヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、I、J 及び K を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるヘキサコナゾールの最大残留値は、おうとう（果実）における 0.15 mg/kg であった。代謝物 J 及び K の最大残留値は、それぞれなし（果実）における 0.14 mg/kg 及びかき（果実）における 0.16 mg/kg であった。代謝物 C、D 及び I は全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ヘキサコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞脂肪化等）及び副腎（皮質空胞化：ラット）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、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として C 及び D（抱合体を含む。）が認められた。しかし、代謝物 C はラットにおいても検出される代謝物であったこと、代謝物 D はラットで認められていないが、ラットにおけるヘキサコナゾールの代謝物 H への代謝過程で生成する中間代謝物と考えられることから、農産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 31 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 32 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.47 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 0.0047 mg/kg 体重/日が算出される。仮に

ウサギを用いた発生毒性試験①における最小毒性量である 25 mg/kg 体重/日に所見（低体重）の重篤度を考慮して追加の安全係数 3 を適用してもラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした 0.0047 mg/kg 体重/日を下回ることはないと考えられた。

したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0047 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、ヘキサコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 25 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 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0047 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）	0.47 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.25 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	90 日間
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	25 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

参考

＜JMPR＞（1990 年）

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜米国＞（1999 年）

cRfD	0.02 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
ARfD	0.025 mg/kg 体重/日
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	10 日間
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	2.5 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

（参照 3～4）

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 31　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]			
			EU	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験	0、50、500、5,000、ppm 雄：0、4.03、41.0、420 雌：0、4.57、44.8、433		2.5	雄：4.03 雌：44.8 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：4.03 雌：4.57 雄：体重増加抑制、肝細胞肥大及び肝細胞脂肪化等 雌：摂餌量減少及び肝の体重補正重量増加
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.47、4.58、47.0 雌：0、0.61、6.09、60.5		雄：4.7 雌：6.1 雄：小葉中心性肝細胞脂肪化、副腎皮質細胞空胞化等 雌：体重増加抑制 (高用量投与群で精巣ライディッヒ細胞腫の発生頻度増加)	雄：0.47 雌：6.09 雌雄：肝細胞脂肪化等 (雄：1,000 ppm 投与群で、精巣ライディッヒ細胞腫の発生率増加)	雄：0.47 雌：0.61 雄：肝脂肪化（肝細胞空胞化、び漫性/散在性肝細胞脂肪増加）等 雌：体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞空胞化等 (1,000 ppm 投与群で精巣ライディッヒ細胞腫の発生頻度増加)
	2 世代 繁殖試験	0、20、100、1,000 ppm P 雄:0、2.21、11.2、111 P 雌:0、2.36、11.8、116 F_1 雄：0、2.03、		P：1 F_1：5	P 雄：11.2 P 雌：11.8 F_1 雄：10.2 F_1 雌：10.5 親動物 雌雄：体重増加抑制、摂	P 雄：2.21 P 雌：2.36 F1 雄：2.03 F1 雌：3.72 親動物 雌雄：肝細胞空胞化、肝

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1)]			
			EU	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		10.2、105 F_1 雌：0、3.72、10.5、108			餌量減少、肝絶対及び体重補正重量増加、肝細胞空胞化等 児動物 雌雄：体重増加抑制、肝細胞空胞化等 （繁殖能に対する影響は認められない）	細胞内脂肪増加、副腎皮質細胞空胞化等 児動物 雌雄：肝細胞内脂肪増加 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	0、2.5、25、250		母動物：25 胎児：2.5 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：第 7 頸椎横突起骨化遅延、第 14 肋骨	母動物：25 胎児：2.5 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：第 14 肋骨 (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：25 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、着床後損失率増加等 胎児：低体重、片側尿管の中等度拡張及び蛇行、頚肋等 (催奇形性は認められない)
マウス	2 年間発がん性試験	0、5、40、200 ppm 雄：0、0.57、4.66、23.5 雌：0、0.74、5.94、29.0		4.66 雌雄：体重増加抑制、食餌効率減少 (発がん性は認められない)	雄：4.66 雌：5.94 雌雄：小葉中心性肝細胞脂肪化等	雄：4.66 雌：5.94 雄：体重増加抑制、肝重量増加、小葉中心性肝脂肪化等 雌：摂餌量減少、肝重量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日)[1)]			
			EU	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
						増加、小葉中心性肝脂肪化等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、25、50、100			母動物：25 胎児：－ 母動物：体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 （催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：50 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：第 13 肋骨正常長及び仙椎前椎骨数 27 の発現頻度の増加 （催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、5、25、50/75[2)]		5	雌雄：5 雌雄：肝細胞脂肪化等	雌雄：5 雌雄：肝重量増加傾向、肝細胞質内脂肪蓄積等
	1 年間慢性毒性試験	0、2、10、50		2 雄：肝脂肪浸潤 雌：肝重量増加	雌雄：2 雌雄：肝絶対及び比重量増加、ALP 増加等	雌雄：2 雄：体重増加抑制、ALP 及び肝重量増加等 雌：肝重量増加、ALP 及び PLT 増加
ADI			NOAEL：0.5 SF：100	NOAEL：2 UF：100	NOAEL：0.47 SF：100	NOAEL：0.47 SF：100

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日)[1)]			
			EU	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			ADI：0.005	cRfD：0.02	ADI：0.0047	ADI：0.0047
ADI 設定根拠資料			ラット 1 年間慢性経口投与/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	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　SF：安全係数　UF：不確実係数　NOAEL：無毒性量　cRfD：慢性参照用量

－：無毒性量は設定できなかった。

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2)：投与開始から 10 日後まで 75 mg/kg 体重/日で投与したが、重篤な毒性を示唆する症状がみられたため、11 日後から 50 mg/kg 体重/日に用量を下げた。

表 32　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント 1) （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、5、25、75/50	雄：25 雄：歩行異常、行動異常及び体重減少/増加抑制
ARfD			NOAEL: 25 SF: 100 ARfD: 0.25
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
B	ヘキサコナゾール-2, 4	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2, 4-ジオール
C	ヘキサコナゾール-2, 5	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2, 5-ジオール
D	ヘキサコナゾール-2, 6	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2, 6-ジオール
E	4-ケト-ヘキサコナゾール	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-4-ケト-2-オール
F	5-ケト-ヘキサコナゾール	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-5-ケト-2-オール
G	ヒドロキシ-ケト-ヘキサコナゾール	(ヒドロキシル基及びケトン基の位置は未確定)
H	ヘキサコナゾール酸	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-ヘキサノイック酸
I	脱ブチルヘキサコナゾール	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-エタノール
J	トリアゾールアラニン	2-アミノ-3- (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
K	トリアゾール酢酸	2-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)酢酸
L	1, 2, 4-トリアゾール	1*H*-1, 2, 4-トリアゾール
M	－	(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-メタン
R	原体混在物	

－：一般名なし。

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APDM	アミノピリン *N*-デメチラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
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［＝血中血球容積（PCV）］
IC_{50}	50%阻害濃度
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
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

(ヘキサコナゾール)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1987 年度	1	80WP 散布	3	7	0.03	0.03	0.024	0.024
			3	14	0.02	0.02	0.014	0.014
			3	21	0.01	0.01	0.012	0.012
	1	80WP 散布	3	7	0.12	0.12	0.082	0.082
			3	14	0.07	0.07	0.060	0.060
			3	21	0.07	0.06	0.049	0.047
りんご (果実) 1988 年度	1	80WP 散布	2	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	44	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	89	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	100WP 散布	2	32	0.02	0.02	0.014	0.014
			2	45	0.01	0.01	0.008	0.008
			2	90	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
なし (果実) 1987 年度	1	80WP 散布	3	7	<0.01	<0.01	0.005	0.005
			3	14	0.02	0.02	0.012	0.012
			3	21	0.02	0.02	0.011	0.011
	1	80WP 散布	3	7	0.08	0.08	0.052	0.051
			3	14	0.06	0.06	0.035	0.034
			3	21	0.03	0.02	0.018	0.018
もも (果肉) 1990 年度	1	100WP 散布	1	1	<0.01	<0.01	0.015	0.014
			1	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
			1	14	<0.01	<0.01	0.006	0.006
	1	100WP 散布	1	1	<0.01	<0.01	0.013	0.012
			1	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
			1	14	<0.01	<0.01	0.006	0.006
もも (果皮) 1990 年度	1	100WP 散布	1	1	1.37	1.36	0.95	0.93
			1	7	0.40	0.38	0.47	0.47
			1	14	0.19	0.19	0.22	0.22
	1	100WP 散布	1	1	0.62	0.60	0.45	0.44
			1	7	0.25	0.25	0.20	0.20
			1	14	0.13	0.12	0.09	0.08
もも (果肉) 1993 年度	1	100WP 散布	3	1	0.02	0.02	0.014	0.014
			3	3	0.02	0.02	0.016	0.016
			3	7	<0.01	<0.01	0.010	0.010
	1	100WP 散布	3	1	0.01	0.01	0.016	0.016
			3	3	0.02	0.02	0.015	0.014
			3	7	<0.01	<0.01	0.007	0.007

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果皮) 1993 年度	1	100WP 散布	3	1	0.69	0.66	0.69	0.68
			3	3	0.26	0.25	0.62	0.61
			3	7	0.23	0.22	0.24	0.24
	1	100WP 散布	3	1	0.70	0.69	0.51	0.50
			3	3	0.60	0.59	0.26	0.25
			3	7	0.13	0.12	0.10	0.10
ネクタリン (果実) 2003 年度	1	100～120WP 散布	3	1			0.10	0.10
			3	3			0.06	0.06
			3	7			0.07	0.07
	1	100～120WP 散布	3	1			0.08	0.08
			3	3			0.12	0.12
			3	7			0.09	0.09
あんず (果実) 1996 年度	1	100WP 散布	2	1[a]	0.07	0.06	0.094	0.091
			2	3[a]	0.04	0.04	0.050	0.049
			2	7	0.03	0.03	0.031	0.029
			2	14	<0.03	<0.03	0.022	0.020
	1	100WP 散布	2	1[a]	0.25	0.24	0.260	0.248
			2	3[a]	0.20	0.19	0.214	0.214
			2	7	0.03	0.03	0.040	0.039
			2	14	<0.03	<0.03	0.022	0.020
すもも (果実) 1995 年度	1	100WP 散布	2	1	0.13	0.13		
			2	3	<0.05	<0.05		
			2	7	<0.05	<0.05		
	1	100WP 散布	2	1	<0.05	<0.05		
			2	3	<0.05	<0.05		
			2	7	<0.05	<0.05		
すもも (果実) 1996 年度	1	100WP 散布	2	1	0.022	0.022	0.018	0.018
			2	3	0.023	0.022	0.026	0.025
			2	7	0.011	0.011	0.011	0.010
	1	100WP 散布	2	1	0.012	0.012	0.022	0.021
			2	3	0.019	0.018	0.014	0.014
			2	7	0.014	0.014	0.012	0.012
おうとう (果実) 1990 年度	1	100WP 散布	1	7	0.10	0.09	0.082	0.081
			1	21	0.02	0.02	0.020	0.020
			1	45	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	100WP 散布	1	7	0.15	0.14	0.116	0.115
			1	21	<0.01	<0.01	0.012	0.011
			1	43	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

作物名 （分析部位） 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI （日）	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
かき （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	6 a	0.04	0.04	0.049	0.048
			3	13	0.03	0.03	0.030	0.029
			3	21	0.02	0.02	0.017	0.016
	1	80WP 散布	3	7	0.06	0.06	0.054	0.054
			3	14	0.06	0.06	0.052	0.050
			3	21	0.06	0.06	0.047	0.045
いちじく （果実） 1997 年度	1	40WP 散布	2	1	0.03	0.02	0.015	0.015
			2	3	0.02	0.02	0.010	0.010
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	40WP 散布	2	1	0.03	0.03	0.019	0.019
			2	3	0.01	0.01	0.008	0.008
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

WP：水和剤。
/：分析せず。
注）農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

（代謝物 J）

作物名 （分析部位） 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI （日）	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 J			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご （果実） 1988 年度	1	80WP 散布	2	30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	44	0.03	0.02	<0.02	<0.02
			2	89	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	100WP 散布	2	32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	45	<0.02	0.02	<0.02	<0.02
			2	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なし （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	7	0.14	0.14		
			3	14	0.13	0.12		
			3	21	0.14	0.14		
	1	80WP 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	0.03	0.02		
			3	21	<0.02	<0.02		
かき （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	6[a]	0.03	0.03		
			3	13	0.04	0.04		
			3	20	0.03	0.04		
	1	80WP 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	<0.02	<0.02		
			3	21	<0.02	<0.02		

WP：水和剤。
/：分析せず。
注）・農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

（代謝物 K）

作物名 （分析部位） 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI （日）	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 K			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご （果実） 1988 年度	1	80WP 散布	2	30	0.04	0.04	<0.02	<0.02
			2	44	0.03	0.03	<0.02	<0.02
			2	89	0.06	0.05	<0.02	<0.02
	1	100WP 散布	2	32	0.04	0.04	<0.02	<0.02
			2	45	0.03	0.02	<0.02	<0.02
			2	90	0.04	0.04	<0.02	<0.02
なし （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	7	0.03	0.02		
			3	14	0.05	0.05		
			3	21	0.03	0.02		
	1	80WP 散布	3	7	0.05	0.04		
			3	14	0.03	0.02		
			3	21	0.08	0.07		
かき （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	6[a]	<0.02	<0.02		
			3	13	0.06	0.05		
			3	20	0.16	0.15		
	1	80WP 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	0.04	0.04		
			3	21	0.10	0.09		

WP：水和剤。
/：分析せず。
注）・農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

（代謝物 I）

作物名 （分析部位） 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI （日）	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 I			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご （果実） 1988 年度	1	80WP 散布	2	30			<0.01	<0.01
			2	44			<0.01	<0.01
			2	89			<0.01	<0.01
	1	100WP 散布	2	32			<0.01	<0.01
			2	45			<0.01	<0.01
			2	90			<0.01	<0.01
なし （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	7			<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
			3	21			<0.01	<0.01
	1	80WP 散布	3	7			<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
			3	21			<0.01	<0.01
かき （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	6[a]			<0.01	<0.01
			3	13			<0.01	<0.01
			3	20			<0.01	<0.01
	1	80WP 散布	3	7			<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
			3	21			<0.01	<0.01

WP：水和剤。
/：分析せず。
注）・農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

（代謝物 C 及び D）

作物名 （分析部位） 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI （日）	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 C 及び D			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご （果実） 1988 年度	1	80WP 散布	2	30			<0.04	<0.04
			2	44			<0.04	<0.04
			2	89			<0.04	<0.04
	1	100WP 散布	2	32			<0.04	<0.04
			2	45			<0.04	<0.04
			2	90			<0.04	<0.04
なし （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	7			<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1
	1	80WP 散布	3	7			<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1
かき （果実） 1987 年度	1	80WP 散布	3	6[a]			<0.1	<0.1
			3	13			<0.1	<0.1
			3	20			<0.1	<0.1
	1	80WP 散布	3	7			<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1

WP：水和剤。
/：分析せず。
注）・農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録　ヘキサコナゾール（平成 2 年 3 月 15 日作成）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
3. JMPR : Hexaconazole: Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology.
4. US EPA: PP#0E03853. Hexaconazole (ANVIL 25 SC; ANVIL 25EC/OL) in or on imported Bananas. HED RISK Assessment. DP Barcode: D252487. PC Code: 128925. Submission #: S544138. Case#: 194111. 1999.
5. Ayub, M. and Levell, M. J.: Inhibition of testicular 17 alpha-hydroxylase and 17, 20-lyase but not 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase or 17beta-hydroxysteroid oxidoreductase by ketoconazole and other imidazole drugs. J. Steroid Biochem. 28: 521-531, 1987.
6. Cook, J. C., Klinefelter, G. R., Hardisty, J. F. and Sharpe, R. M.: Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. Crit. Rev. Toxicol., 29: 169-261, 1987.

トリアゾール
共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討において参考資料として利用するため、現時点で得られている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

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．検討対象物質の概要 6
１．一般名 6
２．化学名 6
３．分子式 6
４．分子量 6
５．構造式 7
６．経緯 7

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 8
Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】 8
１．動物体内運命試験 8
（１）ラット① 8
（２）ラット② 8
（３）ラット③ 9
２．急性毒性試験 9
３．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 10
４．亜急性毒性試験 10
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 10
（２）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） 11
（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 12
（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 12
５．生殖発生毒性試験 13
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 13
（２）発生毒性試験（ラット） 15
（３）発生毒性試験（ラット） 15
（４）発生毒性試験（ラット） 15
（５）発生毒性試験（ウサギ） 15
６．遺伝毒性試験 16
７．その他の試験 16
（１）エストロゲン生合成 16
（２）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験 16

Ⅱ-２．【トリアゾール酢酸】 17
１．動物体内運命試験 17
（１）ラット① 17
（２）ラット② 17
２．急性毒性試験 17
３．亜急性毒性試験 18
（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット） 18
４．遺伝毒性試験 18
Ⅱ-３．【トリアゾールアラニン】 18
１．動物体内運命試験 19
（１）ラット① 19
（２）ラット② 19
２．急性毒性試験 19
３．亜急性毒性試験 20
（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット） 20
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 20
（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 21
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 21
４．生殖発生毒性試験 21
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 21
（２）2 世代繁殖試験（ラット） ＜参考資料＞ 21
（３）発生毒性試験（ラット） 22
５．遺伝毒性試験 22

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】 23
１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*） 23
２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用 24
３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用 24
４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路 25

Ⅳ．まとめ 26

・別紙 1：検査値等略称 31
・参照 32

＜審議の経緯＞

2012 年　2 月　14 日　第 14 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年　3 月　 7 日　第 15 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年　8 月　24 日　第 85 回農薬専門調査会幹事会
2012 年　9 月　 3 日　第 445 回食品安全委員会（報告）
2012 年　9 月　 4 日　から 10 月 3 日まで　国民からのご意見・情報の募集
2012 年　10 月　11 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年　10 月　15 日　第 449 回食品安全委員会（報告）
2013 年　5 月　31 日　第 93 回農薬専門調査会幹事会
2013 年　7 月　25 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年　7 月　29 日　第 483 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（イヌ、ラット及びマウス）、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。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅰ．検討対象物質の概要

１．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：Triazole alanine

２．化学名

1,2,4-トリアゾール（CAS No. 288-88-01）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール
英名： 1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸（CAS No. 28711-29-7）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸
英名： 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)
IUPAC
和名： 1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン
英名： 1,2,4-triazolyl-3-alanine

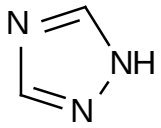
３．分子式

1,2,4-トリアゾール：$C_2H_3N_3$
トリアゾール酢酸：$C_4H_5N_3O_2$
トリアゾールアラニン：$C_5H_8N_4O_3$

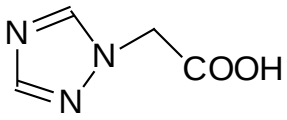
４．分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07
トリアゾール酢酸：127.10
トリアゾールアラニン: 172.14

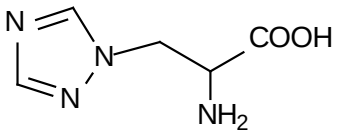
５．構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

６．経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは 1989 年に JMPR において評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006 年に米国で、2008 年に JMPR で評価され ADI が設定された。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（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 1、2）

各種運命試験［Ⅱ-1.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 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 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80%と推定された。（参照 1）

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

（２）ラット②

SD ラット（一群雄各 5 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 μg/g）、腎脂肪で最も低かった（0.48 μg/g）。

表 2　投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与経路	静脈内投与				経口投与
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60～65%TAR 及び糞中に 3.5～4%TAR が排泄された。また組織に 14～18%TAR、消化管に 6～9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

（3）ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 10 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。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

2．急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	$500<LD_{50}<5,000$		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5～20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	$200<LD_{50}<5,000$		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC_{50}（mg/ m^3）		参照した資料に記載なし
		2,050 mg/m^3		
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m^3		参照した資料に記載なし

３．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson＆Kligman 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

４．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、100、500 及び 2,500 ppm：検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm[1]：検体摂取量は表 5 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 5　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T_3及び T_4に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

[1] 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm		
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・TG 及び尿酸減少 ・網膜変性 ・脳絶対重量減少 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・小脳組織の変性/壊死	・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞 §1 ・脳絶対重量減少 §2 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）§1 ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。
§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm（90 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（479 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（4）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（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm（161 mg/kg 体重/日）、雌で 3,000 ppm（663 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 9　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
6,000 ppm	・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少	・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

５．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm[2]：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

[2] 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F_1世代	雄	16.0	32.0	／
		雌	18.9	37.5	／

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F_1雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F_1雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膣開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1雄：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張	／	／
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	・異常精子増加 ・脳絶対重量減少	・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	／		／	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、25 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（４）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（100 mg/kg 体重/日では有意差なし）が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 1）

（５）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16～24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形（腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1）

６．遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 遺伝子）、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	10~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S.typhimurium（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	100~7,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（*Hgprt* 遺伝子）	43.2~691 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 μg/mL	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

７．その他の試験

（１）エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、37℃で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。（参照 1）

（２）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児（9.5 日齢）に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 μmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 μmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 μmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。（参照 1）

Ⅱ－２．【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（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）

各種運命試験［Ⅱ-2.］は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール酢酸」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。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

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 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。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3～103.7%TAR、糞中に 1.2～7.4%TAR が排泄され、組織中に 0.8～3.1%TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

（２）ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

２．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、背彎姿勢 死亡例なし

３．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

４．遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2P、WP2P *uvrA* 株）	20~5,120 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	0.0801~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅱ-３．【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（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）

各種運命試験［Ⅱ-3.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

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

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C-トリアゾールアラニンを 0.5 及び 50 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 24 時間でほとんど（雄：96.1～97.7%TAR、雌：92.0～99.0%TAR）が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3～7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 μg/g 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72～86 及び 8～19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69～89%TAR 及び糞中の 1～2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8～19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照 1）

（２）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾールアラニンを 0.56、54.4 及び 993.7 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。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4～97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6～18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82～93%TAR 及び糞中の 1～2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13～30%TAR はアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照 1）

２．急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 1）

表 16　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

３．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（トリアゾールアラニン：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量 [3]増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものだったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 5,000 ppm

[3] 体重比重量を比重量という。

（370 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（1,680 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[4]＞

Bor:WISW 系ラット（一群雄 10 匹）を用いた飲水（トリアゾールアラニン：0、3,000 及び 10,000 ppm：それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当）投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm（1,490 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm：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。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm（850 mg/kg 体重/日）、雌で 8,000 ppm（345 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

４．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄各 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、500、2,000 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm（929 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（192 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 1）

（２）2 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[5]＞

Wistar ラット（一群雄各 6 匹、雌 12 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニ

[4] 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。
[5] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm （1,000 mg/kg 体重/日[6]）、児動物で 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）、繁殖能に対して 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 1）

５．遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞（BALB/3T3）を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*E. coli*（pol A^+、pol A_1^-）	62.5~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		Bacillus subtulis（H17、M45 株）	20~1,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
		ラット肝細胞	80~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	20~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

[6] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2*uvrA* 株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株）	20~12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（V79）	500~10,000 μg/0.1mL in water（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（CHO）	500~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞 （BALB/3T3）	62.5~1,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス （匹数不明）	8,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
		CBC F1 マウス （匹数不明）	2,500、5,000 mg/kg 体重 （腹腔内投与）	陰性
		チャイニーズハムスター （匹数不明）	5,000 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

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。（参照 4～7）

１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*）

SD ラットの培養胚（9.5 日齢 ; 胚形成期（1～3 体節））にフルコナゾールを 125 μM 若しくはシトラールを 200 μM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7%及び 0.0%であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72%であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。（参照 4）

２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール（CYP26 阻害剤）を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚(9.5 日齢)を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚（9.5～10.5 日齢）を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24～48 時間培養されたニワトリ胚（ステージ 10 又は 14）では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。（参照 5）

３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酢酸を強制経口（0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日；それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当）投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25%で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。（参照 6）

４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。（参照 7）

Ⅳ. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

^{14}C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80%TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

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 20 に示されている。

表 20　各試験における無毒性量（1,2,4-トリアゾール）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、100、500、2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2	雌雄：38	雄：37.9 雌：54.2
		雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41	雌雄：16	雄：33 雌：41
		雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：TSH 減少等	雌雄：体重増加抑制等
	2 世代繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm*	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑制、脾臓重量減少等 児動物：体重減少、脾臓重量減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
		P 雄：0、15.4、30.9、189 P 雌：0、17.5、36.2、218 F_1雄：0、16.0、32.0 F_1雌：0、18.9、37.5			
	発生毒性試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28 日間亜急性毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm 雄：0、9、47、90、356 雌：0、12、60、120、479	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90 日間亜急性毒性試験	0、500、1,000、3,000、6,000 ppm 雄：0、80、161、487、988 雌：0、105、215、663、1,350	雄：161 雌：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20　各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28 日間亜急性毒性試験	雌雄：25、100、400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間亜急性毒性試験	0、1,250、5,000、20,000 ppm	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
			雄：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680			
		2 世代繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm	親動物：929 児動物：192	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199
			F0 雄：0、50、213、1,100 F0 雌：0、51、223、1,110 F1 雄：0、47、192、929 F1 雌：0、49、199、988	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）
		発生毒性試験	0、100、 300、1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
	イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、3,200、8,000、20,000、ppm	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制
			雄：0、144、322、850 雌：0、150、345、902			

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾール酢酸	ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm 雄：10.6、103、788 雌：10.1、97.2、704	雌雄：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788.3 雌：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。

＜別紙１：検査値等略称＞

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
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
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

＜参照＞

1 JMPR: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part Ⅱ. Toxicological. p437-490(2008)

2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)

3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)

4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332

5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410

6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al:Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derivered structures:A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226

7 Menegola E, Broccia ML,: Citral, Renzo FD, Giavini E:Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

厚生労働省発健生0116第1号
令 和 6 年 1 月 16 日

薬事・食品衛生審議会
会長　　奥田　晴宏　殿

厚生労働大臣　　武見　敬三
（　公　印　省　略　）

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品フェノキシエタノール
農薬及び動物用医薬品エマメクチン安息香酸塩
農薬及び動物用医薬品テフルベンズロン
農薬イソピラザム
農薬ヘキサコナゾール
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル
農薬メタフルミゾン

以上

令和６年２月６日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和６年１月 16 日付け厚生労働省発健生 0116 第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づくベンチアバリカルブイソプロピルに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ベンチアバリカルブイソプロピル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことから、農薬・動物用医薬品部会（以下、「本部会」という。）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。

なお、今般の基準値設定依頼に当たって、毒性や代謝に関する新たな知見の提出がなく、 既存の食品健康影響評価の結果に影響はないと考えられることから、本部会での審議後に食品安全委員会に対して食品健康影響評価の要請を行うこととしている。

１．概要

（１）品目名：ベンチアバリカルブイソプロピル[Benthiavalicarb-isopropyl (ISO)]

（２）分　類：農薬

（３）用　途：殺菌剤

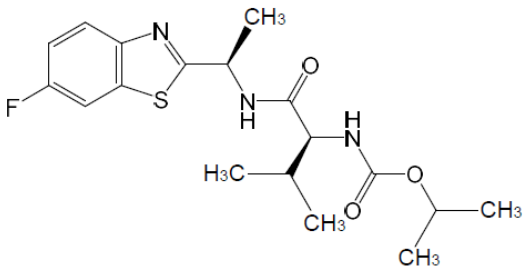
アミノ酸アミドカルバメート系殺菌剤である。細胞壁構成成分であるセルロースの生合成を阻害することにより、殺菌効果を示すと考えられている。

（４）化学名及びCAS番号

Isopropyl [(*S*)-1-{[(*R*)-1-(6-fluorobenzo[d]thiazol-2-yl)ethyl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (IUPAC)

Carbamic acid, *N*-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-(6-fluoro-2-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]-,1-methylethyl ester (CAS：No. 177406-68-7)

（５）構造式及び物性



分 子 式　$C_{18}H_{24}FN_3O_3S$

分 子 量　381.47

水溶解度　1.314×10^{-2} g/L (20℃, pH 6.3)

分配係数　$\log_{10}$Pow ＝ 2.52

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

今般の基準値設定依頼に当たって、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされている項目を四角囲いしている。

① 15.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
トマト ミニトマト	疫病						
ばれいしょ				収穫7日前まで	5回以内		5回以内
はくさい たまねぎ	べと病				3回以内		3回以内
ぶどう			200～700 L/10 a	収穫14日前まで			

② 12.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・33.0%フルオピコリドフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
かんきつ	褐色腐敗病	5000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ぶどう	べと病			収穫30日前まで			
きゅうり			100～300 L/10 a	収穫前日まで			
ほうれんそう				収穫7日前まで			
バジル				収穫前日まで			
はくさい	べと病 白さび病			収穫7日前まで			

② 12.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・33.0%フルオピコリドフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
レタス 非結球レタス	べと病	5000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	散布	3回以内 （灌注は1回以内、散布は2回以内）
		500倍	ｾﾙ成型育苗ﾄﾚｲ1箱又はﾍﾟｰﾊﾟｰﾎﾟｯﾄ1冊（約30×60 cm、使用土壌約1.5～4 L）当たり 0.5 L	定植前日～ 定植当日	1回	灌注	
たまねぎ	白色疫病	3000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内
	べと病						
		24倍	1.6 L/10 a			無人航空機による散布	

③ 10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・60.0%シモキサニル顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	2000～ 3000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前 まで	4回以内	散布	5回以内
		750倍	25 L/10 a				
		40倍	1.6 L/10 a			無人航空機による散布	
だいず	べと病	3000倍	100～300 L/10 a	収穫21日前 まで	2回以内	散布	2回以内

④　10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・24.0%シモキサニル顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病	2000～3000倍	200～700 L/10 a	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり			100～300 L/10 a	収穫前日まで			
メロン		2000倍		収穫3日前まで			5回以内
すいか	褐色腐敗病						
かぼちゃ	疫病						3回以内
ねぎ	べと病			収穫14日前まで			
たまねぎ				収穫7日前まで			
	白色疫病						
トマト ミニトマト	疫病			収穫前日まで			
なす	褐色腐敗病	2000～3000倍					4回以内
らっきょう	白色疫病	2000倍		収穫14日前まで			3回以内
だいず	茎疫病			収穫7日前まで	2回以内		2回以内
	べと病	2000～3000倍					
ばれいしょ	疫病	1500～2000倍			4回以内		5回以内

⑤　5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%TPN顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	1000～1500倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	褐斑病 うどんこ病 黒星病	1000倍					
アスパラガス	疫病	1500倍					

⑤　5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%TPN顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
ミニトマト	疫病	1500倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	3回以内
トマト	疫病	1000～1500倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
トマト	葉かび病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ばれいしょ	疫病 夏疫病	750～1000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	5回以内	散布	5回以内
ばれいしょ	疫病 夏疫病	250倍	25 L/10 a	収穫7日前まで	5回以内	散布	5回以内
ばれいしょ	疫病 夏疫病	32倍	3.2 L/10 a	収穫7日前まで	5回以内	無人航空機による散布	5回以内
ばれいしょ	疫病 夏疫病	16倍	1.6 L/10 a	収穫7日前まで	5回以内	無人航空機による散布	5回以内
はくさい	べと病 白さび病 黒斑病 白斑病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	散布	3回以内
ブロッコリー	べと病	1000倍	100～300 L/10 a	出蕾前ただし、収穫21日前まで	2回以内	散布	3回以内
たまねぎ	べと病 白色疫病 灰色かび病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
なす	褐色腐敗病 すすかび病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	4回以内	散布	4回以内
すいか	褐色腐敗病 炭疽病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫3日前まで	5回以内	散布	5回以内
メロン	べと病 つる枯病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫3日前まで	5回以内	散布	5回以内
まくわうり注)	べと病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
かぼちゃ	べと病 疫病 うどんこ病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内

注)前回の部会で評価済みだが、まだ農薬登録がされていない。

⑤　5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%TPN顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
キャベツ	べと病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内	散布	2回以内
ねぎ	葉枯病				3回以内		3回以内
らっきょう	白色疫病						
だいず	茎疫病 べと病 紫斑病			収穫21日前まで	2回以内		2回以内

⑥　5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%水酸化第二銅水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病	1000倍	200～700 L/10 a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
いちじく	疫病			収穫前日まで			
いちご			100～300 L/10 a			株元散布	
ブロッコリー きゅうり	べと病					散布	

⑦　3.75%ベンチアバリカルブイソプロピル・70.0%マンゼブ水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
ぶどう	晩腐病 黒とう病 べと病	1000倍	200～700 L/10 a	収穫45日前まで	2回以内	散布	3回以内
きゅうり	褐斑病 べと病		100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内		
はくさい	べと病			収穫30日前まで	1回		
キャベツ		750～1000倍			2回以内		2回以内
メロン		1000倍		収穫7日前まで	5回以内		5回以内
すいか	褐色腐敗病						

⑦　3.75%ベンチアバリカルブイソプロピル・70.0%マンゼブ水和剤（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	使用回数	使用方法	ﾍﾞﾝﾁｱﾊﾞﾘｶﾙﾌﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙを含む農薬の総使用回数
かぼちゃ	疫病 べと病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫21日前まで	2回以内	散布	3回以内
トマト	疫病			収穫前日まで			
たまねぎ	べと病 白色疫病	750～1000倍		収穫7日前まで	3回以内		
ねぎ	べと病 黒斑病			収穫14日前まで			
ばれいしょ	疫病	1000倍		収穫7日前まで	5回以内		5回以内
さといも					2回以内		2回以内

（２）海外での使用方法

①　3.5%ベンチアバリカルブイソプロピル・35%塩基性塩化銅水和剤（韓国）

作物名	適用	希釈倍率	使用時期	使用回数	使用方法
とうがらし (甘とうがらし類を含む)	疫病	1000倍	収穫3日前まで	3回以内	茎葉処理

②　3.5%ベンチアバリカルブイソプロピル・56%プロピネブ水和剤（韓国）

作物名	適用	希釈倍率	使用時期	使用回数	使用方法
とうがらし (甘とうがらし類を含む)	疫病	1000倍	収穫7日前まで	3回以内	茎葉処理
	炭疽病				

３．代謝試験

（１）植物代謝試験

植物代謝試験が、ばれいしょ、トマト、ぶどう及びはくさいで実施されており、可食部で10%TRR[注)] 以上認められた代謝物は、構造未同定の糖抱合体（ばれいしょ）であった。

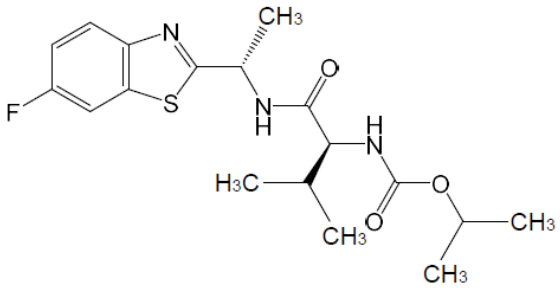
注）%TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

【代謝物等略称一覧】

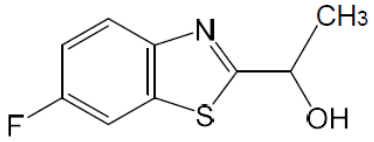
略称	JMPR評価書の略称	化学名
S-L体[注)]	－	イソプロピル=[(*S*)-1-{[(*S*)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]カルバモイル}-2-メチルプロピル]カルバメート
M-3	－	1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアルコール

注）S-L体は、親化合物の異性体である。

－：JMPRで評価されていない。



S-L体



代謝物M-3

注）残留試験の分析対象となっている代謝物等について構造式を明記した。

４．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・ベンチアバリカルブイソプロピル

・S-L体

・代謝物M-3及びその抱合体

②　分析法の概要

【国内】

ｉ）ベンチアバリカルブイソプロピル

試料からアセトンで抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

または、試料からアセトン、アセトニトリル又はアセトニトリル・水（9：1）で抽出し、必要に応じて塩化ナトリウム及びリン酸緩衝液を加えて塩析する。オクタデシルシリル化シリカゲル（C_{18}）カラム、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラム又はC_{18}カラム及びグラファイトカーボン/エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル（PSA）積層カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）又はLC-MS/MSで定量する。

あるいは、試料からアセトン・水（4：1）混液で抽出し、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（7：3）混液に転溶する。アミノプロピルシリル化シリカゲル（NH_2）カラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

定量限界：0.005～0.05 mg/kg

ⅱ）ベンチアバリカルブイソプロピル及びS-L体

試料からアセトンで抽出し、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（7：3）混液に転溶し、NH_2カラム、グラファイトカーボンカラム又は多孔性ケイソウ土等のカラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）又はLC-MSで定量する。

なお、S-L体の分析値は、換算係数1.0を用いてベンチアバリカルブイソプロピル濃度に換算した値として示した。

定量限界：ベンチアバリカルブイソプロピル　0.005～0.025 mg/kg
S-L体　0.005～0.025 mg/kg
（ベンチアバリカルブイソプロピル換算濃度）

ⅲ）代謝物M-3（抱合体を含む。）

試料からアセトンで抽出し、酵素処理により脱抱合化する。*n*-ヘキサン・酢酸エチル（7：3）混液に転溶し、NH_2カラム、グラファイトカーボンカラム又は多孔性ケイソウ土等のカラムを用いて精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）で定量する。なお、代謝物M-3（抱合体を含む。）の分析値は、換算係数1.93を用いてベンチアバリカルブイソプロピル濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.01 mg/kg（ベンチアバリカルブイソプロピル換算濃度）

【海外】

ⅰ）ベンチアバリカルブイソプロピル、S-L体及び代謝物M-3

試料からアセトン・酢酸（50：1）混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製する。シリカゲルカラムで、代謝物M-3の画分と、ベンチアバリカルブイソプロピル及びS-L体の画分に分け、それぞれNH_2カラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

または、試料からアセトン・酢酸（50：1）混液で抽出し、凝固法で処理した後、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムで代謝物M-3の画分と、ベンチアバ

リカルブイソプロピル及びS-L体の画分に分け、ベンチアバリカルブイソプロピル及びS-L体の画分はさらにNH_2カラムを用いて精製した後、アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ（GC-FTD）で定量する。

なお、S-L体及び代謝物M-3の分析値は、それぞれ換算係数1.0及び1.93を用いてベンチアバリカルブイソプロピル濃度に換算した値として示した。

定量限界：ベンチアバリカルブイソプロピル　0.01～0.02 mg/kg
S-L体　0.01～0.02 mg/kg
(ベンチアバリカルブイソプロピル換算濃度)
代謝物M-3　0.01～0.02 mg/kg
(ベンチアバリカルブイソプロピル換算濃度)

（２）作物残留試験結果

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

５．ADI及びARfDの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたベンチアバリカルブイソプロピルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：6.9 mg/kg 体重/day
(動物種)　雄ラット
(投与方法)　混餌
(試験の種類) 繁殖試験
(期間)　2世代
安全係数：100
ADI：0.069 mg/kg 体重/day

ラットにおいては雄で肝細胞腺腫、雌で子宮腺腫、マウスにおいては雌雄で肝細胞腺腫、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、肝芽細胞腫及び肝細胞癌の発生頻度増加がそれぞれ認められたが、各腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

(参考)

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、ベンチアバリカルブイソプ

ロピ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。

（２）ARfD　　設定の必要なし

ベンチアバリカルブイソプロピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

６．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてトマト、ぶどうに、カナダにおいてトマト、ぶどうに、EUにおいてトマト、ぶどうに基準値が設定されている。

７．残留規制

（１）残留の規制対象

ベンチアバリカルブイソプロピルのみとする。

植物代謝試験の結果、親化合物が主要な残留物であったこと、また、一部の作物残留試験において、S-L体及び代謝物M-3の分析が行われているが、いずれも定量限界未満又は親化合物と比較して低い残留濃度であることから、残留の規制対象をベンチアバリカルブイソプロピルのみとする。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

８．暴露評価

（１）暴露評価対象

ベンチアバリカルブイソプロピルのみとする。

植物代謝試験の結果、親化合物が主要な残留物であったこと、また、一部の作物残留試験において、S-L体及び代謝物M-3の分析が行われているが、いずれも定量限界未満又は親化合物と比較して低い残留濃度であることから、暴露評価対象をベンチアバリカルブイソプロピルのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をベンチアバリカルブイソプロピル（親化合物のみ）としている。

（２）暴露評価

①　長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI／ADI(%)注)
国民全体（1歳以上）	12.9
幼小児（1～6歳）	23.2
妊婦	13.1
高齢者（65歳以上）	14.9

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

	EDI／ADI(%)注)
国民全体（1歳以上）	3.5
幼小児（1～6歳）	6.4
妊婦	3.5
高齢者（65歳以上）	4.1

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

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

（別紙1-1）

ベンチアバリカルブイソプロピルの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）[注1)] 【ベンチアバリカルブイソプロピル/S-L体/代謝物M-3】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
大豆 （乾燥子実）	2	*15.0%顆粒水和剤*	塗沫処理 種子重量の0.5% +2000倍散布 300 L/10 a	1+2	3, 7, 14	圃場A:*<0.01/*<0.01/-（*3回, 7日）(#)
						圃場B:*<0.01/*<0.01/-（*3回, 7日）(#)
ばれいしょ （塊茎）	2	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/-
						圃場B:*0.006/<0.005/-（*3回, 21日）
	2	5.0%顆粒水和剤	250倍散布 25 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/-
						圃場B:<0.005/<0.005/-
	6	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 167～200 L/10 a	5	7, 14, 21	圃場A:*0.007/-/-（*5回, 14日）
						圃場B:<0.005/-/-
						圃場C:<0.005/-/-
						圃場D:<0.005/-/-
						圃場E:<0.005/-/-
						圃場F:<0.005/-/-
さといも （塊茎）	3	3.75%水和剤	1000倍散布 178～197 L/10 a	2	*3*, 7, 14	圃場A:<0.01/-/-
						圃場B:<0.01/-/-
						圃場C:<0.01/-/-
はくさい （茎葉）	2	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.595/0.012/<0.01
						圃場B:0.026/<0.005/<0.01
	2	12.0%フロアブル	5000倍散布 80～300 L/10 a	3	*1*, 7, 14, 21	圃場A:0.17/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/-
キャベツ （茎葉）	2	*15.0%顆粒水和剤*	2000倍散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:*<0.01/*<0.01/-（*3回, 14日）(#)
						圃場B:*<0.01/*<0.01/-（*3回, 14日）(#)
ブロッコリー （花蕾）	2	5.0%水和剤	1000倍散布 256, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.29/-/-
						圃場B:0.38/-/-
レタス （茎葉）	6	12.0%フロアブル	500倍灌注処理 0.5 L/1箱 ＋5000倍散布 197～210 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.16/-/-
						圃場B:*0.17/-/-（*3回, 3日）
						圃場C:*0.33/-/-（*3回, 3日）
						圃場D:0.69/-/-
						圃場E:0.30/-/-
						圃場F:0.50/-/-
リーフレタス （茎葉）	2	12.0%フロアブル	500倍灌注処理 0.5 L/1箱 ＋5000倍散布 194.4, 190 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:1.66/-/-
						圃場B:5.00/-/-
サラダ菜 （茎葉）	2		500倍灌注処理 0.5 L/1箱 ＋5000倍散布 192, 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:4.40/-/-
						圃場B:3.28/-/-
たまねぎ （鱗茎）	2	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/<0.01
						圃場B:<0.005/<0.005/<0.01
	2	12.0%フロアブル	3000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/-
						圃場B:<0.005/<0.005/-
根深ねぎ（茎葉）	2	*15.0%顆粒水和剤*	2000倍散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:*0.16/*<0.02/-（*3回, 14日）(#)
葉ねぎ（茎葉）						圃場B:*0.21/*<0.02/-（*3回. 14日）(#)
アスパラガス （茎）	2	5.0%顆粒水和剤	1500倍散布 278, 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.08/-/-
						圃場B:0.05/-/-
らっきょう （鱗茎）	2	5.0%顆粒水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	3	*7*, 14, 21	圃場A:<0.01/-/-
						圃場B:<0.01/-/-
トマト （果実）	2	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:*0.154/0.011/<0.01（*3回, 3日）
						圃場B:0.364/0.020/<0.01
ミニトマト （果実）	2	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:0.71/<0.01/-
						圃場B:*0.50/<0.01/-（*3回, 7日）
	2	*12.0%フロアブル*	5000倍散布 200～300 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:*0.20/*<0.01/-（*3回, 1日）(#)
						圃場B:*0.06/**<0.01/-（*3回, 7日、**3回, 1日）(#)
なす （果実）	2	*15.0%顆粒水和剤*	2000倍散布 300, 303 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A:*0.24/*<0.01/-（*4回, 1日）(#)
						圃場B:*0.72/*<0.01/-（*4回, 1日）(#)
きゅうり （果実）	2	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300, 250 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.075/<0.005/<0.01
						圃場B:0.149/0.008/<0.01
	2	12.0%フロアブル	5000倍散布 200, 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.005/-
						圃場B:0.10/<0.005/-
かぼちゃ （果実）	2	*5.0%水和剤*	1000倍散布 300, 150 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:*0.04/-/-（*3回, 3日）(#)
						圃場B:*0.06/-/-（*3回, 3日）(#)
すいか （果肉）	2	*15.0%顆粒水和剤*	2000倍散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A:*<0.01/*<0.01/-（*5回, 3日）(#)
						圃場B:*<0.01/*<0.01/-（*5回, 3日）(#)
	2	5.0%顆粒水和剤	1000倍散布 150～300 L/10 a	5	*1*, 3, 7	圃場A:<0.01/-/-
						圃場B:<0.01/-/-

（別紙1-1）

ベンチアバリカルブイソプロピルの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）[注1)] 【ベンチアバリカルブイソプロピル/S-L体/代謝物M-3】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
メロン（果肉）	2	*15.0%顆粒水和剤*	2000倍散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A:*<0.01/*<0.01/-（*5回, 3日）(#)
						圃場B:*<0.01/*<0.01/-（*5回, 3日）(#)
	3	5.0%顆粒水和剤	1000倍散布 221～281 L/10 a	5	*1*, 3, 7	圃場A:<0.01/-/-
						圃場B:<0.01/-/-
						圃場C:<0.01/-/-
メロン（果実）	3	5.0%顆粒水和剤	1000倍散布 221～281 L/10 a	5	*1*, 3, 7	圃場A:0.15/-/-
						圃場B:*0.27/-/-（*5回, 7日）
						圃場C:0.17/-/-
まくわうり（果肉）	2	5.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:<0.01/-/-
						圃場B:<0.01/-/-
まくわうり（果実）	2	5.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.11/-/-
						圃場B:0.17/-/-
ほうれんそう	6	12.0%フロアブル	5000倍散布 156～198 L/10 a	3	1, *3*, 7	圃場A:5.90/-/-
						圃場B:3.16/-/-
					3, 7	圃場C:2.10/-/-
						圃場D:2.78/-/-
					3, 7	圃場E:2.94/-/-
						圃場F:2.02/-/-
温州みかん（果肉）	4	12.0%フロアブル	5000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:*0.03/-/-（*3回, 3日）
						圃場B:*0.02/-/-（*3回, 7日）
			5000倍散布 700, 660 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 35, 56	圃場C:0.02/-/-
						圃場D:0.02/-/-
温州みかん（果皮）	4	12.0%フロアブル	5000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:1.83/-/-
						圃場B:2.10/-/-
			5000倍散布 700, 660 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 35, 56	圃場C:*1.80/-/-（*3回, 7日）
						圃場D:1.10/-/-
温州みかん（果実）	4	12.0%フロアブル	5000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.35/-/- [注2)]
						圃場B:*0.36/-/- [注2)]（*3回, 3日）
			5000倍散布 700, 660 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 35, 56	圃場C:0.43/-/- [注2)]
						圃場D:0.26/-/- [注2)]
なつみかん（果実）	2	12.0%フロアブル	5000倍散布 700, 580 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.37/-/-
						圃場B:0.08/-/-
すだち（果実）	1	12.0%フロアブル	5000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.24/-/-
かぼす（果実）	1	12.0%フロアブル	5000倍散布 615 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.16/-/-
いちご（果実）	2	5.0%水和剤	1000倍散布 200, 150 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.56/-/-
						圃場B:0.24/-/-
ぶどう（果実）	2	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 700 L/10 a	3	30, 45, 60	圃場A:*0.840/*0.052/-（*3回, 30日）
						圃場B:*0.774/*0.033/-（*3回, 30日）
	4	15.0%顆粒水和剤	2000倍散布 320, 333 L/10 a	3	*7*, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56	圃場A:0.11/-/-
						圃場B:0.54/-/-
					7, 14, 21, 28	圃場C:0.66/-/-
						圃場D:0.58/-/-
	3	12.0%フロアブル	5000倍散布 300, 500 L/10 a	3	*14, 21,* 28	圃場A:*0.20/*<0.005/-（*3回, 28日）
					7, 14, 28, 42, 56	圃場B:*0.22/-/-（*3回, 42日）
					14, 21, 28	圃場C:*0.27/*0.006/-（*3回, 28日）
いちじく（果実）	2	5.0%水和剤	1000倍散布 312, 400 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.34/-/-
						圃場B:0.31/-/-
バジル	2	12.0%フロアブル	5000倍散布 174～288 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:1.78/-/-
						圃場B:3.76/-/-

-：分析せず

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で試験が行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。
　表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2）作物残留試験において測定した果肉及び果皮の重量比のデータから、果実全体の残留濃度を算出した。

（別紙1-2）

ベンチアバリカルブイソプロピルの作物残留試験一覧表（韓国）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）注) 【ベンチアバリカルブイソプロピル/S-L体/代謝物M-3】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうがらし（果実）	1	3.5%水和剤	*500*倍散布 242 L/10 a	2,3	1,3,5,7	圃場A:0.34/<0.02/<0.02（#）
	1	*1.75%顆粒水和剤*	*500*倍散布 250 L/10 a	4	1,3,5,7	圃場A:*0.42/*<0.02/*<0.02（*4回,3日）(#)

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で試験が行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。
　表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

農薬名　ベンチアバリカルブイソプロピル

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
大豆	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(#)(¥)
ばれいしょ	0.01	0.01	○			<0.005～0.007(n=6)
さといも類（やつがしらを含む。）	0.01	0.01	○			<0.01,<0.01,<0.01
はくさい	2	2	○			0.026,0.595(¥)
キャベツ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(#)(¥)
ブロッコリー	1	1	○			0.29,0.38(¥)
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	15	15	○			1.66,5.00（リーフレタス）、3.28,4.40(サラダ菜)
たまねぎ	0.02	0.02	○			<0.005,<0.005(¥)
ねぎ（リーキを含む。）	0.5	0.7	○			0.107,0.141(#)(¥) ※1
アスパラガス	0.3	0.3	○			0.05,0.08(¥)
その他のゆり科野菜	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(¥)(らっきょう)
トマト	2	2	○			0.50,0.71(¥)(ミニトマト)
なす	1	2	○			0.161,0.482(#)(¥) ※1
その他のなす科野菜	1	2				【0.17,0.42(#)(¥)（韓国とうがらし）】※2
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5	0.5	○			0.075,0.149(¥)
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.3	0.3	○			0.04,0.06(#)(¥)
すいか	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(¥)
メロン類果実（果皮を含む。）	0.6	0.6	○			0.15,0.17,0.27
まくわうり（果皮を含む。）	0.5	0.5				0.11,0.17(¥)
ほうれんそう	10		申			2.02～5.90(n=6)
みかん（外果皮を含む。）	1	1	○			0.26～0.43（n=4）
なつみかんの果実全体	1	1	○			0.08,0.37(¥)
レモン	0.7	1	○			0.16(かぼす),0.24(すだち)(¥)
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	1	1	○			（みかん（外果皮を含む。）参照）
グレープフルーツ	1	1	○			（なつみかんの果実全体参照）
ライム	0.7	1	○			（レモン参照）
その他のかんきつ類果実	1	1	○			（みかん（外果皮を含む。）参照）
いちご	2	2	○			0.24,0.56(¥)
ぶどう	2	2	○			0.11～0.66(n=4)
その他の果実	1	1	○			0.31,0.34(¥)(いちじく)
その他のスパイス	6	6	○			1.10～2.10（n=4）(みかん果皮)
その他のハーブ	10		申			1.78,3.76(¥)（バジル）
はちみつ	0.05	0.05				※3

太枠：本基準（暫定基準以外の基準）を見直した基準値

○：既に、国内において登録等がされているもの

申：農薬の登録申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

(#)：適用の範囲内で試験が行われていない作物残留試験成績

(¥)：基準値設定の根拠とした作物残留試験成績（最大値）

※1）ねぎ（リーキを含む。）及びなすについては、プロポーショナリティ（proportionality）の原則に基づき、処理濃度の比例性を考慮して換算した。なお、GAPに適合した使用量として、ねぎ（リーキを含む。）は10.0%顆粒水和剤2000倍散布、なすは5.0%顆粒水和剤1000倍散布を基に換算した。

※2）とうがらしについて、3.5%水和剤の試験成績については、プロポーショナリティ（proportionality）の原則に基づき、処理濃度の比例性を考慮して換算した。なお、GAPに適した使用量として、3.5%水和剤1000倍散布を基に換算した。1.75%顆粒水和剤の4回散布の試験成績については、GAPは3回散布で過剰なデータではあるが、半減期は5.24日で散布間隔は10日であり、初回の散布が3半減期（15.72日）以前であることから、その影響は無視できるものとした。

※3）「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」（令和元年7月30日農薬・動物用医薬品部会（令和5年3月31日一部改訂））の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

（別紙３）

ベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
大豆	0.05	0.01	2.0	0.4	1.0	0.2	1.6	0.3	2.3	0.5
ばれいしょ	0.01	0.005	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
さといも類（やつがしらを含む。）	0.01	0.01	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
はくさい	2	0.311	35.4	5.5	10.2	1.6	33.2	5.2	43.2	6.7
キャベツ	0.05	0.01	1.2	0.2	0.6	0.1	1.0	0.2	1.2	0.2
ブロッコリー	1	0.335	5.2	1.7	3.3	1.1	5.5	1.8	5.7	1.9
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	15	3.585	144.0	34.4	66.0	15.8	171.0	40.9	138.0	33.0
たまねぎ	0.02	0.005	0.6	0.2	0.5	0.1	0.7	0.2	0.6	0.1
ねぎ（リーキを含む。）	0.5	0.124	4.7	1.2	1.9	0.5	3.4	0.8	5.4	1.3
アスパラガス	0.3	0.065	0.5	0.1	0.2	0.0	0.3	0.1	0.8	0.2
その他のゆり科野菜	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
トマト	2	0.605	64.2	19.4	38.0	11.5	64.0	19.4	73.2	22.1
なす	1	0.322	12.0	3.9	2.1	0.7	10.0	3.2	17.1	5.5
その他のなす科野菜	1	0.295	1.1	0.3	0.1	0.0	1.2	0.4	1.2	0.4
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5	0.112	10.4	2.3	4.8	1.1	7.1	1.6	12.8	2.9
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.3	0.05	2.8	0.5	1.1	0.2	2.4	0.4	3.9	0.7
すいか	0.05	0.01	0.4	0.1	0.3	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1
メロン類果実（果皮を含む。）	0.6	0.197	2.1	0.7	1.6	0.5	2.6	0.9	2.5	0.8
まくわうり（果皮を含む。）	0.5	0.14	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.1
ほうれんそう	10	3.15	128.0	40.3	59.0	18.6	142.0	44.7	174.0	54.8
みかん（外果皮を含む。）	1	0.35	17.8	6.2	16.4	5.7	0.6	0.2	26.2	9.2
なつみかんの果実全体	1	0.225	1.3	0.3	0.7	0.2	4.8	1.1	2.1	0.5
レモン	0.7	0.2	0.4	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	1	0.35	7.0	2.5	14.6	5.1	12.5	4.4	4.2	1.5
グレープフルーツ	1	0.225	4.2	0.9	2.3	0.5	8.9	2.0	3.5	0.8
ライム	0.7	0.2	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他のかんきつ類果実	1	0.35	5.9	2.1	2.7	0.9	2.5	0.9	9.5	3.3
いちご	2	0.4	10.8	2.2	15.6	3.1	10.4	2.1	11.8	2.4
ぶどう	2	0.473	17.4	4.1	16.4	3.9	40.4	9.6	18.0	4.3
その他の果実	1	0.325	1.2	0.4	0.4	0.1	0.9	0.3	1.7	0.6
その他のスパイス	6	1.708	0.6	0.2	0.6	0.2	0.6	0.2	1.2	0.3
その他のハーブ	10	2.77	9.0	2.5	3.0	0.8	1.0	0.3	14.0	3.9
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計			490.7	133.0	263.9	72.9	530.0	141.4	575.8	158.3
ADI比（%）			12.9	3.5	23.2	6.4	13.1	3.5	14.9	4.1

TMDI：理論最大一日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI：推定一日摂取量（Estimated Daily Intake）

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。

ねぎ（リーキを含む。）、なす及びその他のなす科野菜については、プロポーショナリティ（proportionality）の原則に基づき、処理濃度の比例性を考慮して換算した値を、評価に用いた数値に使用した。

（参考）

これまでの経緯

平成１５年１２月１９日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：きゅうり、トマト及びばれいしょ）
平成１５年１２月２５日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１８年１１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１８年１１月１５日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成１９年　４月２６日	残留農薬基準告示
平成１９年　４月２６日	初回農薬登録
平成１９年１１月２９日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：なす、キャベツ等）
平成１９年１２月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２０年　３月１３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２０年　４月１１日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２１年　６月　４日	残留農薬基準告示
平成２１年１１月　２日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：すいか）
平成２２年　２月２２日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２２年１１月２４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぼちゃ及びアスパラガス）
平成２３年　２月１０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２３年　５月２４日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２４年　４月２６日	残留農薬基準告示
平成２４年　３月１３日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：らっきょう）
平成２４年　５月１６日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請

平成２４年１０月２９日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年　２月２７日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２５年　８月　６日　残留農薬基準告示

平成２５年　９月２７日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：いちご、ブロッコリー等）
平成２５年１２月　６日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２６年　３月２４日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年　９月３０日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２７年　２月２０日　残留農薬基準告示

平成２６年１１月１９日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ）
平成２７年　１月　８日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年　７月　７日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　１月２８日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２８年　９月１６日　残留農薬基準告示

平成３０年　８月　７日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：レタス及び非結球レタス）
平成３１年　４月１７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
令和　元年　７月３０日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和　元年１０月１１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
令和　２年　６月１８日　残留農薬基準告示

令和　２年　３月２３日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さといも）
令和　２年１１月１７日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：まくわうり）
令和　３年　３月２２日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請

令和　３年　６月１５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
令和　３年１２月　７日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
令和　４年　８月１０日　残留農薬基準告示

令和　３年　５月２５日　薬事・食品衛生審議会へ諮問（基本原則の一部改訂に伴う残留基準設定）
令和　３年　６月１６日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　３年　６月２２日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和　３年　７月　７日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
令和　３年１２月１７日　残留農薬基準告示

令和　３年１１月１７日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：バジル、ほうれんそう）
令和　６年　１月１６日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　６年　１月２２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

◎穐山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏	民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

（◎：部会長、○：部会長代理）

答申（案）

ベンチアバリカルブイソプロピルについては、以下のとおり食品中の農薬の残留基準を設定することが適当である。

ベンチアバリカルブイソプロピル

今回残留基準を設定する「ベンチアバリカルブイソプロピル」の規制対象は、ベンチアバリカルブイソプロピルのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.05
ばれいしょ	0.01
さといも類（やつがしらを含む。）	0.01
はくさい	2
キャベツ	0.05
ブロッコリー	1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	15
たまねぎ	0.02
ねぎ（リーキを含む。）	0.5
アスパラガス	0.3
その他のゆり科野菜[注1)]	0.05
トマト	2
なす	1
その他のなす科野菜[注2)]	1
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.3
すいか	0.05
メロン類果実（果皮を含む。）	0.6
まくわうり（果皮を含む。）	0.5
ほうれんそう	10
みかん（外果皮を含む。）	1
なつみかんの果実全体	1
レモン	0.7
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	1
グレープフルーツ	1
ライム	0.7
その他のかんきつ類果実[注3)]	1

食品名	残留基準値 ppm
いちご	2
ぶどう	2
その他の果実[注4)]	1
その他のスパイス[注5)]	6
その他のハーブ[注6)]	10
はちみつ	0.05

注1）「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（リーキを含む。）、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注2）「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3）「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（ネーブルオレンジを含む。）、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4）「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（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。）、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注5）「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（ネーブルオレンジを含む。）の果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注6）「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　３４４　号
令和３年６月15日

厚生労働大臣
　田村　憲久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋
（　公　印　省　略　）

食品健康影響評価の結果の通知について

令和３年３月22日付け厚生労働省発生食0322第３号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたベンチアバリカルブイソプロピ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

ベンチアバリカルブイソプロピルの一日摂取許容量を0.069 mg/kg体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別　添

農薬評価書

ベンチアバリカルブイソプロピル

（第８版）

２０２１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 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
○　要　約 10

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 13
１．動物体内運命試験 13
（１）吸収 13
（２）分布 14
（３）代謝 16
（４）排泄 17
２．植物体内運命試験 18
（１）ばれいしょ 18
（２）トマト 19
（３）トマト幼苗 20
（４）ぶどう 20
（５）はくさい 21
３．土壌中運命試験 21
（１）好気的土壌中運命試験① 21
（２）好気的土壌中運命試験② 22
（３）分解物の土壌中運命試験 22
（４）土壌吸着試験 23
４．水中運命試験 23
（１）加水分解試験 23
（２）水中光分解試験 23
５．土壌残留試験 23
６．作物残留試験 24

（１）作物残留試験 24
（２）推定摂取量 24
７．一般薬理試験 25
８．急性毒性試験 26
（１）急性毒性試験 26
（２）急性神経毒性試験 27
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 27
１０．亜急性毒性試験 27
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 27
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 28
（３）28 日間亜急性毒性試験(ラット) 29
（４）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 29
（５）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 30
（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 31
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 31
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 31
（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 31
（３）２年間発がん性試験（マウス） 32
１２．生殖発生毒性試験 34
（１）２世代繁殖試験（ラット） 34
（２）発生毒性試験（ラット）① 34
（３）発生毒性試験（ラット）② 35
（４）発生毒性試験（ウサギ） 35
１３．遺伝毒性試験 36
１４．その他の毒性試験 39
（１）肝腫瘍のメカニズム試験 39
（２）甲状腺腫瘍発生メカニズム試験 41
（３）子宮腫瘍発生メカニズム試験 42
（４）二段階形質転換試験 43

Ⅲ．食品健康影響評価 44
・別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称 48
・別紙２：検査値等略称 49
・別紙３：作物残留試験成績（国内） 50
・別紙４：作物残留試験成績（海外） 57
・別紙５：推定摂取量 58
・参照 60

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2003 年 12 月 19 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：きゅうり、トマト及びばれいしょ）
2003 年 12 月 25 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1225008 号）
2003 年 12 月 26 日　関係書類の接受（参照 1～78）
2004 年 1 月 8 日　第 26 回食品安全委員会（要請事項説明）
2004 年 1 月 14 日　第 5 回農薬専門調査会
2004 年 6 月 2 日　追加資料受理（参照 79）
2004 年 6 月 30 日　第 13 回農薬専門調査会
2004 年 12 月 16 日　追加資料受理（参照 80）
2004 年 3 月 2 日　第 25 回農薬専門調査会
2005 年 8 月 19 日　追加資料受理（参照 81）
2005 年 10 月 12 日　第 37 回農薬専門調査会
2006 年 3 月 6 日　追加資料受理（参照 82）
2006 年 9 月 6 日　第 4 回農薬専門調査会総合評価第一部会
2006 年 9 月 25 日　第 3 回農薬専門調査会幹事会
2006 年 10 月 5 日　第 162 回食品安全委員会（報告）
2006 年 10 月 5 日　から 11 月 3 日まで　国民からの意見・情報の募集
2006 年 11 月 15 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
2006 年 11 月 16 日　第 168 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 83）
2007 年 4 月 26 日　残留農薬基準告示（参照 84）
2007 年 4 月 26 日　初回農薬登録

－第 2 版関係－

2007 年 11 月 29 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：なす、キャベツ等）
2007 年 12 月 18 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1218003 号）、関係書類の接受（参照 85、86）
2007 年 12 月 20 日　第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年 3 月 5 日　第 37 回農薬専門調査会幹事会
2008 年 3 月 12 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008 年 3 月 13 日　第 230 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 87）
2009 年 6 月 4 日　残留農薬基準告示（参照 88）

－第 3 版関係－

2009 年 11 月 2 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：すいか）

2010 年　2 月 22 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 0222 第 2 号）、関係書類の接受（参照 89～101）
2010 年　2 月 25 日　第 321 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010 年 11 月 24 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぼちゃ及びアスパラガス）
2010 年 12 月　2 日　関係書類の接受（参照 102～104）
2011 年　2 月　1 日　第 70 回農薬専門調査会幹事会
2011 年　2 月　7 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　2 月 10 日　第 366 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 106）
2012 年　4 月 26 日　残留農薬基準告示（参照 107）

－第 4 版関係－
2012 年　3 月 13 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：らっきょう）
2012 年　5 月 16 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0516 第 5 号）
2012 年　5 月 21 日　関係書類の接受（参照 108～110）
2012 年　5 月 24 日　第 432 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年 10 月 29 日　第 451 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 111）
2013 年　8 月　6 日　残留農薬基準告示（参照 112）

－第 5 版関係－
2013 年　9 月 27 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：いちご、ブロッコリー等）
2013 年 12 月　6 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1206 第 2 号）
2013 年 12 月 10 日　関係書類の接受（参照 113～115）
2013 年 12 月 16 日　第 498 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年　1 月　6 日　追加資料受理（参照 116）
2014 年　3 月 24 日　第 508 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 117）
2015 年　2 月 20 日　残留農薬基準告示（参照 118）

－第 6 版関係－
2014 年 11 月 26 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ）
2015 年　1 月　8 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0108 第 9 号）、関係書類の接受（参照 119～123）
2015 年　1 月 20 日　第 545 回食品安全委員会（要請事項説明）

2015 年　4 月 22 日　第 44 回農薬専門調査会評価第四部会
2015 年　5 月 15 日　第 123 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　5 月 26 日　第 562 回食品安全委員会（報告）
2015 年　5 月 27 日　から 6 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　6 月 29 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　7 月　7 日　第 569 回食品安全委員会（報告）
（同日付厚生労働大臣へ通知）（参照 124）
2016 年　9 月 16 日　残留農薬基準告示（参照 125）

－第 7 版関係－
2018 年　8 月　7 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：レタス及び非結球レタス）
2019 年　4 月 17 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0417 第 13 号）、関係書類の接受（参照 126～131）
2019 年　4 月 23 日　第 740 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年　7 月 30 日　第 751 回食品安全委員会（審議）
（同日付厚生労働大臣へ通知）（参照 132）
2020 年　6 月 18 日　残留農薬基準告示（参照 133）

－第 8 版関係－
2020 年　3 月　23 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さといも）
2020 年 11 月　17 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：まくわうり）
2021 年　3 月　22 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0322 第 3 号）、関係書類の接受（参照 134～137）
2021 年　3 月　30 日　第 810 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年　6 月　15 日　第 820 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 6 月 30 日まで）
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子

村田容常	村田容常	村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から	

（2017 年 1 月 6 日まで）

佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
熊谷　進	川西　徹
吉田　緑	吉田　緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田　充

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

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
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***
布柴達男
根岸友惠
平塚　明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
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
根岸友惠
根本信雄
平塚　明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田　緑
若栗　忍

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

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*;	代田眞理子	森田　健

座長**)

山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

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

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
栗形麻樹子		

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

要　約

アミノ酸アミドカーバメート系殺菌剤である「ベンチアバリカルブイソプロピル」（CAS No.177406-68-7）について、各種資料を用いて、食品健康影響評価を実施した。第 8 版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（さといも及びまくわうり）の成績等が新たに提出された。

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

各種毒性試験結果から、ベンチアバリカルブイソプロピル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞過形成）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験では、肝臓（ラット及びマウス）、子宮（ラット）、甲状腺（マウス）に腫瘍の増加が認められたが、いずれも発生機序は遺伝毒性よるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をベンチアバリカルブイソプロピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 6.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.069 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ベンチアバリカルブイソプロピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：ベンチアバリカルブイソプロピル

英名：benthiavalicarb-isopropyl（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：イソプロピル[(*S*)-1-{[(*R*)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-エチル]カルバモイル}-2-メチルプロピル]カーバメート

英名：isopropyl[(*S*)-1-{[(*R*)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl]carbamoyl}-2-methylpropyl]carbamate

CAS (No.177406-68-7)

和名：[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチル]アミノ]カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸

英名：[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-(6-fluoro-2-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamic acid

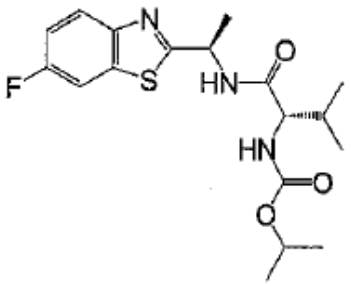
４．分子式

$C_{18}H_{24}FN_3O_3S$

５．分子量

381.46

６．構造式



７．開発の経緯

ベンチアバリカルブイソプロピルは、1992 年に株式会社ケイ・アイ研究所により開発されたアミノ酸アミドカーバメート系殺菌剤であり、作用機構はリン脂

質の生合成系阻害である。

第8版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：さといも及びまくわうり）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．１～４］は、ベンチアバリカルブイソプロピルのフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]BVI」という。）及びバリン部のα-炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[val-^{14}C]BVI」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からベンチアバリカルブイソプロピルの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）吸収

①　血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 2 又は 5 匹）に[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を 5 mg/kg 体重（以下［１.］において「低用量」という。）又は 400 mg/kg 体重（以下［1.］において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

[val-^{14}C]BVI の C_{max} 及び $T_{1/2}$ は[phe-^{14}C]BVI に比べ高い値が認められた。（参照 2）

表１　全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[phe-^{14}C]BVI				[val-^{14}C]BVI			
投与量(mg/kg 体重)		5		400		5		400	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max}(hr)	3.4	9.2	9.5	9.6	5.4	6.8	12.0	12.0
	C_{max}(μg/g)	0.32	0.42	6.55	7.18	0.56	0.50	26.2	20.6
	$T_{1/2}$(hr)	15.1	34.9	10.4	35.7	312	363	259	214
	$AUC_{0\text{-}t}$(μg・hr/g)	4.52	10.7	107	126	32.8	29.9	2,000	1,410
血漿	T_{max}(hr)	2.0	4.4	10.5	10.4	6.0	6.0	13.6	9.6
	C_{max}(μg/g)	0.53	0.55	7.50	8.06	0.68	0.65	34.7	25.7
	$T_{1/2}$(hr)	16.3	20.6	15.2	14.4	149	127	103	109
	$AUC_{0\text{-}t}$(μg・hr/g)	6.86	12.7	140	190	27.2	24.0	1,830	1,170

②　吸収率

胆汁中排泄試験［１.（４）②］より得られた総放射能回収率から、糞中排泄率及びケージ残渣中放射能量の合計量を減じて算出された吸収率は低用量群で 88.7%～97.2%、高用量群で 41.1%～53.6%であった。（参照 2）

（２）分布

①　単回投与

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）に[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの試験群においても組織中放射能は速やかに減少し、肝臓及び腎臓を含む全組織で投与 168 時間後には、[val-^{14}C]BVI の低用量群の雄及び高用量群の雌雄におけるカーカス[1]を除き 1%TAR を超える組織はなかった。（参照 2）

表２　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	検体	性別	T_{max} 付近 1)	投与 168 時間後
5 mg/kg 体重	[phe-^{14}C] BVI	雄	膀胱(8.43)、胆管(6.45)、肝臓(3.46)、脳下垂体(1.76)、前立腺(1.34)、甲状腺(1.18)、副腎(1.11)、リンパ節(1.10)、大動脈(1.08)、脂肪(0.97)、腎臓(0.95)、その他(0.7 未満)	肝臓(0.14)、その他(0.1 未満)
		雌	胆管(3.22)、肝臓(2.78)、膀胱(2.27)、リンパ節(2.25)、脳下垂体(1.69)、脂肪(1.40)、副腎(1.22)、腎臓(1.12)、卵巣(1.00)、その他(1.0 未満)	肝臓(0.11)、その他(0.10 未満)
	[val-^{14}C] BVI	雄	胆管(7.19)、膀胱(4.51)、肝臓(3.99)、膵臓(1.64)、甲状腺(1.42)、副腎(1.30)、リンパ節(1.17)、腎臓(1.14)、脂肪(1.06)、その他(1.0 未満)	肝臓(0.34)、大動脈(0.22)、腎臓(0.20)、副腎(0.16)、心臓(0.15)、甲状腺(0.14)、肺(0.14)、前立腺(0.12)、膀胱(0.12)、皮膚(0.11)、気管(0.11)、血液(0.11)、その他(0.1 未満)
		雌	胆管(4.99)、リンパ節(4.12)、肝臓(3.21)、膵臓(1.82)、脂肪(1.56)、子宮(1.54)、副腎(1.38)、卵巣(1.38)、甲状腺(1.24)、腎臓(1.12)、褐色脂肪(1.09)、ハーダー腺(1.04)、大動脈(1.00)、その他(0.9 以下)	骨(0.35)、肝臓(0.29)、胆管(0.15)、腎臓(0.14)、副腎(0.12)、大動脈(0.10)、その他(0.1 未満)
400 mg/kg 体重	[phe-^{14}C] BVI	雄	膀胱(330)、胆管(176)、リンパ節(103)、肝臓(91.0)、副腎(81.1)、大動脈(80.5)、甲状腺(68.2)、脂肪(57.7)、前立腺(55.2)、その他(45.0 未満)	肝臓(3.24)、肺(2.62)、脾臓(2.51)、その他(0.9 未満)

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

投与量	検体	性別	T_{max} 付近 [1)]	投与 168 時間後
		雌	膀胱(158)、リンパ節(142)、脂肪(129)、胆管(122)、脳下垂体(112)、肝臓(92.6)、副腎(91.5)、褐色脂肪(90.2)、大動脈(83.9)、骨髄(64.5)、卵巣(63.3)、甲状腺(54.3)、膵臓(51.2)、その他(50 未満)	肝臓(4.21)、その他(2.3 未満)
	[val-^{14}C]BVI	雄	膀胱(282)、リンパ節(159)、胆管(154)、肝臓(109)、脳下垂体(88.2)、甲状腺(79.9)、副腎(77.5)、膵臓(69.7)、前立腺(66.4)、大動脈(53.9)、脂肪(50.6)、その他(45 未満)	胆管(18.6)、肝臓(18.1)、腎臓(12.5)、副腎(11.4)、大動脈(9.87)、心臓(9.61)、膀胱(8.70)、肺(8.19)、その他(8 未満)
		雌	胆管(158)、脳下垂体(144)、膀胱(125)、リンパ節(123)、肝臓(100)、副腎(85.1)、大動脈(82.9)、膵臓(71.4)、褐色脂肪(70.0)、卵巣(67.5)、骨髄(65.8)、甲状腺(53.9)、脂肪(53.3)、ハーダー腺(52.1)、その他(50 未満)	肝臓(15.7)、胆管(12.7)、腎臓(10.3)、大動脈(8.51)、副腎(7.64)、膀胱(6.50)、その他(6 未満)

1) : 5 mg/kg 体重投与群は投与 6 時間後、400 mg/kg 体重投与群は投与 8 時間後。

② 反復投与

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[val-^{14}C]BVI を低用量で 7 又は 14 日間反復強制経口投与し、組織内分布試験が実施された。試料は最終投与 1、3、7 及び 14 日後に採取された。

組織内分布及び残留放射能の消長は表 3 に示されている。

7 日投与群の最終投与 1 日後で、組織中には雌雄それぞれ 1.9%TAR 及び 3.3%TAR の残留放射能が認められた。14 日投与群の最終投与 1 日後で、組織中に雌雄それぞれ 1.0%TAR 及び 2.4%TAR の残留放射能が認められた。組織内残留放射能は時間経過とともに減少し、14 日投与群の投与 14 日後で雌雄ともに皮膚及び血液を除き概ね 0.1%TAR 以下となった。組織内残留放射能は、いずれの時期においても雌に比較して雄に高い傾向が認められた。

残留放射能濃度は雌に比べ雄で高い傾向を示した。いずれの時期においても雌雄ともに消化管に最も高い濃度が認められ、14 日投与群の最終投与 14 日後には、雄ではハーダー腺及び心臓を除いて血液中濃度（0.934 μg/g）以下であり、雌では全ての組織において血液中濃度（0.575 μg/g）以下であり、特に放射能の残留する組織はないものと考えられた。（参照 95）

表３　組織内分布及び残留放射能の消長（μg/g）

群		雄	雌
7 日間投与群	最終投与 1 日後	盲腸(7.97)、回腸(5.84)、空腸(3.68)、肝臓(3.13)、胆管(3.01)、結腸(2.61)、皮膚(2.58)、十二指腸(1.74)、下垂体(1.63)、骨髄(1.61)、その他(1.5 未満)	回腸(15.3)、盲腸(14.7)、結腸(6.72)、空腸(5.82)、肝臓(3.65)、十二指腸(3.13)、胆管(2.55)、甲状腺(1.53)、ハーダー腺(1.01)、その他(1.0 未満)
14 日間投与群	最終投与 1 日後	回腸(18.6)、盲腸(12.3)、空腸(7.55)、胆管(5.22)、肝臓(5.11)、結腸(4.93)、十二指腸(4.92)、ハーダー腺(2.66)、下垂体(2.54)、腎臓(2.43)、甲状腺(2.13)、骨髄(2.12)、その他(2.0 未満)	盲腸(7.94)、回腸(7.37)、結腸(4.60)、肝臓（4.30）、胆管(4.24)、胃(2.57)、空腸(2.19)、十二指腸(1.69)、下垂体(1.67)、甲状腺(1.28)、その他(1.2 未満)
	最終投与 7 日後	肝臓(1.58)、ハーダー腺(1.24)、腎臓(1.17)、心臓(1.13)、甲状腺(1.12)、副腎(1.07)、動脈(1.06)、血液(0.96)、脾臓(0.96)、筋肉(0.96)、その他(0.96 未満)	肝臓(1.38)、腎臓(0.78)、甲状腺(0.77)、ハーダー腺(0.76)、胆管(0.72)、心臓(0.70)、血液(0.65)、その他(0.6 未満)
	最終投与 14 日後	心臓(1.04)、ハーダー腺(0.96)、血液(0.93)、筋肉(0.88)、肝臓(0.81)、皮膚(0.78)、腎臓(0.78)、動脈(0.78)、脾臓(0.68)、顎下腺(0.68)、肺(0.66)、甲状腺(0.65)、十二指腸(0.61)、その他(0.6 未満)	血液(0.58)、心臓(0.57)、ハーダー腺(0.53)、肝臓(0.53)、腎臓(0.51)、脾臓(0.47)、十二指腸(0.44)、筋肉(0.40)、小脳(0.40)、顎下腺(0.39)、甲状腺(0.39)、その他(0.35 未満)

（３）代謝

①　単回投与

尿及び糞中排泄試験［１.（４）①］で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験［１.（４）②］で得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験［１.（２）①］で得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中からは未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物として M-15、M-18 及び M-19 が、投与後 72 時間にそれぞれ 0.4%TAR～1.2%TAR、0.1%TAR～0.7%TAR 及び 0.6%TAR～1.2%TAR 検出された。

投与後 120 時間に糞中からは、低用量群では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 0.3%TAR～2.2%TAR、主要代謝物として M-15 が 21.1%TAR～31.5%TAR、高用量群では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが多くの割合を占め、12.1%TAR～22.2%TAR 検出された。

血漿中、肝臓中及び腎臓中からは、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルのほか、主要代謝物として M-15 及び M-18 が認められた。

胆汁中からは未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物としてM-15のグルクロン酸抱合体であるB11が検出された。そのほか、代謝物 M-3、M-15 及び多くの微量代謝物が認められた。

ベンチアバリカルブイソプロピルの主要代謝経路は、基本骨格の水酸化及びその抱合であり、アミド結合の開裂も認められた。ベンチアバリカルブイソプロピルはエポキシド中間体を経てグルタチオン抱合を受け代謝されると推定された。さらに各代謝物のグルタチオン抱合体はシステイニルグリシン、システイン抱合体を経てメルカプツール酸抱合体に代謝変換され、さらにメルカプツール酸はチオール体に分解され、次いでメチルスルフィドを経てメチルスルホンに酸化されるものと推定された。（参照 2）

② 反復投与における代謝物の同定・定量

ラットを用いた試験［１.（２）②］で得られた血漿、尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中代謝物の分析は微量のため分析できなかった。尿中には少量の代謝物 M-15、M-18 及び M-19 が確認された。単回投与試験と異なる代謝物として、尿中に代謝物 M-19 の異性体と考えられる代謝物が認められた。（参照 95）

③ ラット肝 S-9 における代謝試験

[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を 7.1～7.6 μmol/g protein でラット肝 S9 溶液（約 2 mg protein/mL を含有）に添加し、ベンチアバリカルブイソプロピルの代謝速度の測定及び代謝物の同定試験が実施された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは経時的に減少し、消失半減期は 1.8～1.9 分であった。主要代謝物はグルタチオン抱合体及びベンゾチアゾール体が水酸化された M-15 と同定された。

主要代謝経路はグルタチオン抱合化及び代謝物 M-15 への変換であると考えられた。（参照 3）

（４）排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄経路及び速度において、性差及び標識体の差はなく、いずれの投与群でも放射能の排泄は早く、投与後 48 時間で 72%TAR 以上が排泄された。（参照 2）

表４　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[phe-^{14}C]BVI				[val-^{14}C]BVI			
投与量	5 mg/kg		400 mg/kg		5 mg/kg		400 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	14.3	24.9	8.41	13.1	9.0	22.3	7.1	11.5
糞	81.8	67.3	79.0	78.0	79.2	62.7	83.1	80.6
ケージ洗浄液	2.7	4.2	1.6	2.1	2.3	5.0	2.7	2.5
ケージ残渣	0.1	0.7	0.01	0.1	0.02	1.2	0.2	0.2
カーカス	0.1	0.03	0.2	0.4	1.5	0.8	1.5	1.1
組織	1.5	0.4	0.2	0.2	1.4	0.7	0.5	0.3
総回収率	100	97.5	89.4	93.8	93.4	92.7	95.0	96.3

②　胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中排泄では、用量間で明らかな差が認められ、低用量群では 63.6%TAR～90.4%TAR が、高用量群では 27.8%TAR～40.3%TAR が排泄された。ラット体内において、投与放射能は低用量群では胆汁を介して糞中に主に排泄されたが、高用量群では吸収されず直接糞中に排泄されるものが増加した。（参照 2）

表５　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[phe-^{14}C]BVI				[val-^{14}C]BVI			
投与量	5 mg/kg		400 mg/kg		5 mg/kg		400 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.96	4.2	10.3	2.1	9.3	19.1	13.1	3.8
糞	1.1	1.9	32.2	60.9	1.5	3.8	42.2	54.0
ケージ洗浄液	1.1	1.6	2.4	0.3	0.9	3.9	4.5	2.3
ケージ残渣	NS	0.2	0.01	0.01	0.01	ND	0.04	2.1
胆汁	86.6	90.4	37.4	40.3	78.1	63.6	27.8	30.7
カーカス	2.28	1.0	3.4	3.8	2.1	2.1	3.8	4.3
総回収率	97.1	99.3	85.8	107	91.8	92.5	91.5	97.2

NS：試料なし、ND：検出されず

２．植物体内運命試験

（１）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Wilja）の種芋の発芽 15 日後に[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を 100 g ai/ha の用量で、土壌に散布し（土壌処理試験区）90 日

後に成熟した塊茎及び茎葉を採取、又は種芋の発芽後、7 日間隔で茎葉に 6 回散布し（茎葉試験区）最終散布から 14 日後に成熟した塊茎及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

土壌処理試験区では、茎葉部で 0.0411～0.0781 mg/kg、塊茎で 0.0009～0.0010 mg/kg の残留放射能が検出された。茎葉部では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 10.2%TRR～10.9%TRR、代謝物として、未同定代謝物 1、2、3 及び 6 が検出され、そのうち最大は未同定代謝物 1 の 29.5%TRR であった。茎葉処理試験区では、茎葉部で 4.57～5.86 mg/kg、塊茎で 0.0026～0.0145 mg/kg の残留放射能が検出された。茎葉部では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 87.8%TRR～90.3%TRR、代謝物として未同定代謝物 1、2 及び 6 が検出されたが、いずれも 3.2%TRR 以下であった。これらの代謝物は糖抱合体であり、アグリコン部分は未同定代謝物 1 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環に水酸基が導入された化合物でその位置が特定されていないもの、未同定代謝物 2 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環の 5 位に水酸基が導入されたもの、未同定代謝物 6 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環 6 位のフッ素が脱離し、その位置に水酸基が導入されたものであると推定された。ベンチアバリカルブイソプロピルの光学異性体は検出されなかった。（参照 4）

（２）トマト

トマト（品種：Ailsa Craig）に[phe-^{14}C]BVI を各 100 g ai/ha の用量で、発芽後、7～14 日間隔で計 6 回散布し、最終処理 14 日後、28 日後、35 日後、42 日後、49 日後及び 56 日後に採取した果実及び葉部を検体とし、植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能濃度は、最終散布 14 日後で 0.0181～0.0212 mg/kg、56 日後で 0.0067～0.0072 mg/kg であった。14 日後の果実中の残留物は、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 88.8%TRR、未同定代謝物の総量が 8.2%TRR であり、未同定代謝物は最大で 4.2%TRR 検出された。56 日後の果実中の残留物は、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 54.7%TRR、未同定代謝物の総量が 40.9%TRR であり、未同定代謝物は最大で 9.4%TRR 検出された。

葉部の残留放射能測定は 56 日後の試料についてのみ行われており、総残留放射能濃度は 2.33 mg/kg であり、主要残留物として未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 95.1%TRR を占めた。

ベンチアバリカルブイソプロピルはトマトにおいてほとんど代謝されず、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルがトマトにおける主要残留物であった。（参照 5）

（３）トマト幼苗

トマト幼苗（品種：ポンテローザ）に[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を、①水耕液に 0.443～0.553 μg/mL の用量で添加した根部吸収試験、②0.177～1.6 μg/mL の用量でトマト幼苗の葉面局部塗布後の吸収・移行・代謝を観察した試験が実施された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは水耕液から速やかに吸収され、処理 7 日後に茎葉部に 34.3%TAR～39.1%TAR が、根部に 9.2%TAR～15.0%TAR が分布した。茎葉中の主要残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであり、89.5%TRR～90.6%TRR を占めた。代謝物として M-11 及び M-15 が微量検出された。根での主要残留物はベンチアバリカルブイソプロピルであり、73.8%TRR～87.3%TRR を占めた。代謝物として M-3 が 11.0%TRR、M-11 及び M-15 が微量検出された。

葉面塗布 7 日後、処理部位から 93.6%TAR～99.7%TAR が回収され、ほとんどが未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであり、代謝物として M-11 が微量検出された。他の部位への移行はごく微量であった。

トマト幼苗における主たる残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであり、70%TRR 以上を占めた。代謝物は少数で、微量検出されたのみであった。

[phe-^{14}C]BVI を添加した水耕処理の根部の主要代謝物は M-3 抱合体（X）で、M-3 として 0.26 mg/kg（11.0%TRR）検出された。[val-^{14}C]BVI 処理では代謝物 M-11 及び M-15 が微少量検出された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは、トマト幼苗に吸収されると主にベンゾチアゾリルエチルカルバモイル部位の加水分解又は酸化により M-3 に代謝された。イソプロピル基の水酸化により M-11、ベンゾチアゾール環 5 位の水酸化により M-15（抱合体として存在）に代謝された。これら代謝物は、グルコース、セルロース等の植物構成成分に取り込まれるものと推定された。（参照 7）

（４）ぶどう

ぶどう（品種：Reichensteiner）の茎葉に[phe-^{14}C]BVI 又は[val-^{14}C]BVI を各 100 g ai/ha の用量で、7～14 日間隔で計 6 回散布し、最終散布後 17 日以内に採取した果実及び葉部を検体とし、植物体内運命試験が実施された。

果実中における総残留放射能濃度は 0.241～0.327 mg/kg であった。残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 95.8%TRR～96.5%TRR、未同定代謝物の総量が 1.5%TRR～2.0%TRR であり、最も多かった未同定代謝物は 0.7%TRR～1.0%TRR であった。

葉部中の総残留放射能濃度は 14.0～23.1 mg/kg であった。残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 94.0%TRR～94.6%TRR、未同定代謝物

の総量が 0.9%TRR～1.0%TRR であり、最も多かった未同定代謝物は 0.3%TRR～0.5%TRR であった。葉部抽出液からベンチアバリカルブイソプロピルの光学異性体は検出されなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピルはぶどうにおいてほとんど代謝されず、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルがぶどうにおける主要残留物であった。（参照 6）

（５）はくさい

ファイトトロン内で栽培されたはくさい（品種：舞風白菜）に、[phe-^{14}C]BVI を 225 g ai/ha の用量で定植 75 日後に 1 回散布し、最終散布 21 及び 56 日後に外葉部及び結球部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

結球部及び外葉部ともに放射能濃度はほぼ同等であり、結球部に 73%、外葉に 27%の放射能が存在した。

はくさい中放射能の約 90%TRR は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであった。代謝物 M-14、M-15 及び M-11 が検出されたが、ごく微量であった。そのほか、代謝物 M-3 の糖抱合体、代謝物 M-11 以外のバリン側鎖の水酸化物の糖抱合体が少量検出された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは、一部がバリン側鎖の水酸化を受け又は開裂（代謝物 M-3 の生成）し糖抱合を受けるものの、大部分は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルとして存在すると考えられた。（参照 96）

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

[phe-^{14}C]BVI を英国の砂壌土及び埴壌土に、[val-^{14}C]BVI を英国の砂壌土にそれぞれ 2 mg/kg の濃度で添加後、好気的条件下、20℃の暗所で 120 又は 365 日間（365 日間は砂壌土のみ）インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

砂壌土の 365 日試験における抽出放射能量は経時的に減少し、[phe-^{14}C]BVI 処理区（120 日後 34.9%TAR、365 日後 13.6%TAR）より[val-^{14}C]BVI 処理区（120 日後 5.0%TAR、365 日後 4.0%TAR）で速やかに減少した。120 日試験では、抽出放射能は 120 日後に砂壌土で 61.9%TAR、埴壌土で 23.7%TAR～33.2%TAR であった。

揮発性物質は経時的に増加し、[val-^{14}C]BVI 処理区では 120 日後に 44.8%TAR、365 日後に 54.0%TAR に達した。$^{14}CO_2$ の発生量が多かったことから、$^{14}CO_2$ 捕集能力を増強させた 120 日間の追加試験を行ったところ、120 日後の $^{14}CO_2$ の捕集率が 53%であり、先の試験では CO_2 は完全に捕集できていなかったものと考えられた。[phe-^{14}C]BVI 処理区では、砂壌土に処理した 365 日の試験で、365 日後 20.1%TAR の $^{14}CO_2$ を回収した。

抽出残渣中放射能量は、[val-^{14}C]BVI 処理区の 365 日試験では 59 日後に 41.2%TAR まで増加し、365 日後では 26.5%TAR まで低下した。[phe-^{14}C]BVI 処理区では、抽出残渣放射能は徐々に増加し、365 日後に 61.6%TAR に達した。120 日間試験では、砂壌土及び埴壌土ではそれぞれ 22.5%TAR 及び 45.5%TAR～58.2%TAR に達した。

[val-^{14}C]BVI 処理土壌から抽出された未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは、30 日後に 28.3%TAR、365 日後には 1%TAR 以下であった。[phe-^{14}C]BVI 処理区では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 120 日試験で 1.3%TAR～2.4%TAR、365 日試験で 0.3%TAR であった。主要分解物は M-1、M-3、M-4 及び M-5 であり、最大量は土壌の種類により多少異なるが、それぞれ分解物 M-1 が 9.8%TAR～27.7%TAR、分解物 M-3 が 2.2%TAR～12.3%TAR、分解物 M-4 が 7.6%TAR～9.8%TAR、分解物 M-5 が 12.1%TAR～26.8%TAR であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの土壌中での推定半減期は 10.6～19.1 日であった。主要分解物 M-5 の推定半減期は 17.4～40.4 日であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの土壌中での分解経路は、①ベンチアゾール環側のアミド結合の加水分解による分解物 M-5 の生成、②分解物 M-5 の脱アミノ化による分解物 M-4 の生成、③分解物 M-4 のケトン部分の還元による分解物 M-3 の生成、④さらに、エタノール側鎖の加水分解による分解物 M-1 の生成であると考えられた。（参照 8）

（２）好気的土壌中運命試験②

[phe-^{14}C]BVI を軽埴土（茨城）及び埴壌土（静岡）の非滅菌又は滅菌土壌に 0.75 mg/kg の濃度で添加後、好気的条件下、30℃の暗所で 56 日間インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは経時的に減少し、56 日後に 0.8%TAR～3.8%TAR、主要分解物として M-1、M-3、M-4 及び M-5 が、いずれも 7～28 日後に最大となった後に減少し、56 日後は最も多かった分解物 M-5 で 6.0%TAR であった。$^{14}CO_2$ の累積発生量は 6.1%TAR～17.5%TAR であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの推定半減期は 3.1～7.2 日、分解物 M-5 の推定半減期は 16～29 日であった。（参照 9）

（３）分解物の土壌中運命試験

分解物 M-1、M-3 及び M-4 について埴壌土又は砂壌土を用いて好気的条件下における土壌中運命試験が実施された。推定半減期は分解物 M-1 については 4～13 日、分解物 M-3 は 2～7 日、分解物 M-4 は 0.06～0.18 日であった。（参照 10～12）

（４）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌（2 種類の黒ボク土：群馬及び茨城、造成土：静岡、灰色低地土：静岡）を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.90～10.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 219～470 であった。（参照 13）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

[phe-^{14}C]BVI を pH 5（クエン酸ナトリウム）、pH 7（トリスマレイン酸ナトリウム）及び pH 9（四ホウ酸ナトリウム）の各緩衝液に 4 mg/L の濃度になるように添加し、25℃±0.5℃で 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

本試験条件下では顕著な分解は認められなかった。複数の未同定分解物が検出され、主要分解物は未同定分解物 1 であり、生成量は 1.1%TAR（pH5、21 日）であった。異性化は認められなかった。分解が緩慢であったため、正確な推定半減期は算出できなかった。（参照 14）

（２）水中光分解試験

ベンチアバリカルブイソプロピルを滅菌した蒸留水及び自然水（静岡）に 2 μg/mL の濃度になるように添加し、24.8℃で 14 日間キセノン光照射（300～800 nm の範囲で 400 W/m^2：太陽光換算約 80 日）し、水中光分解試験が実施された。

光照射区における物質収支は、蒸留水において 93.5%、自然水において 97.1%であり、ベンチアバリカルブイソプロピルはキセノン光照射により分解されにくく、分解速度は極めて緩やかであった。太陽光に換算した推定半減期は、蒸留水で 740 日、自然水で 1,700 日であった。（参照 15）

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、造成土・埴壌土（静岡）及び沖積土・壌土（長野）を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、分解物（M-1、M-3、M-4 及び M-5）並びに S-L 体を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 6 に示されている。（参照 16）

表６　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)	
			ベンチアバリカルブイソプロピル	ベンチアバリカルブイソプロピル＋分解物
容器内試験	0.75 mg/kg	火山灰・軽埴土	7.2	22
		造成・埴壌土	3.1	6.6
ほ場試験 1	225 g ai/ha	火山灰・軽埴土	26	28
		沖積・壌土	15	16
ほ場試験 2		火山灰・軽埴土	41.1	112
		沖積・壌土	19.3	105

注）容器内試験では純品、ほ場試験では顆粒水和剤（15%）の 2,000 倍希釈液が用いられた。
分析対象化合物：容器内試験及びほ場試験 2（分解物 M-1、M-3、M-4 及び M-5 並びに S-L 体）
ほ場試験 1（分解物 M-3 及び S-L 体）

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

果物、野菜等を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、S-L 体及び代謝物 M-3 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

国内での試験結果は別紙 3、海外での試験結果は別紙 4 に示されている。

国内でのベンチアバリカルブイソプロピルの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したリーフレタスの 5.00 mg/kg であった。

海外でのベンチアバリカルブイソプロピルの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したとうがらし（葉）の 24.9 mg/kg であった。S-L 体及び代謝物 M-3 は定量限界未満か、検出されてもベンチアバリカルブイソプロピルと比べて少量であった。（参照 17～19、97～100、102～104、109、110、114～116、120、121、128～131、135～137）

（２）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピルをばく露評価対象化合物とした際に、食品中より摂取される推定摂取量が表 7 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からベンチアバリカルブイソプロピルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表７　食品中より摂取されるベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重:56.1 kg)
摂取量 (μg/人/日)	82.0	44.0	94.4	89.1

７．一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。（参照 20）

表８　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	一般状態	SD ラット	雄 5	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 8	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 8	0、200、600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で強直性屈曲痙攣の抑制が認められた。
呼吸循環器系	収縮期血圧	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
	心拍数	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
腎機能	尿量、尿中電解質、尿浸透圧	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で尿浸透圧の上昇が認められた。
血液系	溶血作用	JW ウサギ	雄 6	1×10^{-6} g/mL 1×10^{-5} g/mL 1×10^{-4} g/mL (*in vitro*)	1×10^{-4} g/mL	－	影響なし

注）マウス及びラットについては、ベンチアバリカルブイソプロピル原体を CMC・Na 水溶液（0.5%w/v）に懸濁したものを検体として単回強制経口投与された。

－：最小作用量は設定できず。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

ベンチアバリカルブイソプロピルの急性毒性試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。（参照 21～31、90）

表９　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口*	Wistar ラット 雌 3 匹		>2,000	不活発状態、円背位及び立毛 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		呼吸困難、喘ぎ、自発運動低下、白色物質付着、赤色物質付着等 死亡例：4.6 mg/L
		>4.6	>4.6	

*：原体混在物の混在率を改善した原体が使用された。

代謝物 M-1、M-3、M-4、M-5 及び M-15、S-L 体並びに原体混在物 I-1（R）、I-1（S）、I-4、I-12 及び I-13 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。

表 10　急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	LD_{50}(mg/kg 体重)	
	雄	雌
代謝物 M-1	545	467
代謝物 M-3	>2,000	>2,000
代謝物 M-4	>2,000	>2,000
代謝物 M-5	605	545
代謝物 M-15	>2,000	>2,000
S-L 体	>2,000	>2,000
原体混在物 I-1（R）	>2,000	>2,000
原体混在物 I-1（S）	>2,000	>2,000
原体混在物 I-4	>2,000	>2,000
原体混在物 I-12	1,200	840
原体混在物 I-13	>2,000	>2,000

（２）急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（原体 : 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%カルボキシメチルセルロース）投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。一般状態の変化及び詳細な症状観察並びに FOB 及び自発運動量測定において、投与による影響は認められなかった。

神経病理組織学的検査では、雄 5 例中 1 例に側脳室の拡張、他の 1 例に坐骨神経線維変性が認められ、雌 5 例中 1 例に坐骨神経及び腓骨神経の神経線維変性が認められたが、軽微な変化であり、他の検査において影響が認められないことから、本剤の毒性影響ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 91）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼粘膜に対しては僅かな刺激性を有し、皮膚刺激性は認められなかった。

Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であった。（参照 32～35）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 又は 20 匹）を用いた混餌（原体 : 0、50、200、5,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	14.1	353	1,440
	雌	3.9	15.3	379	1,550

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、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、GGT の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄 : 14.1 mg/kg 体重/日、雌 : 15.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 12　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・RBC 減少、PLT 増加 ・遊離 Chol、PL 及び Alb 増加 ・腎及び精巣比重量増加 ・肝細胞肥大	・Alb 増加 ・TP 及びカルシウム増加 ・心絶対重量増加 ・肝細胞肥大
5,000 ppm 以上	・Ht 及び Hb 減少 ・T.Chol 及び GGT 増加 ・TP 及びカルシウム増加 ・肝及び副腎絶対及び比重量[2]増加	・Ht 及び Hb 減少 ・PLT、T.Chol、総遊離 Chol、PL 及び GGT 増加 ・A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量、腎及び副腎絶対重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

40 ppm 以上投与群の雌で胸腺比重量減少が認められたが、背景データの範囲内であり、胸腺の病理組織学的所見では生理的退縮像と同様であったことから、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Alb の減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重/日、雌で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 37）

表 13　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・RBC、Hb、Ht、MCHC 及びカルシウム減少 ・PLT、MCV、網状赤血球率、TP 及び Alb 減少 ・ALP、T.Bil 及び GGT 増加 ・結膜蒼白 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び肝クッパー細胞色素沈着	・RBC、Hb、Ht、MCHC 及びカルシウム減少 ・PLT、MCV、網状赤血球率、ALP、T.Bil 及び GGT 増加 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞肥大及び肝クッパー細胞色素沈着
200 mg/kg 体重/日以上	200 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・TP、Alb、Alb 分画、分画量及び A/G 比減少 ・肝比重量増加
40 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

（３）28 日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体 : 0、50、500、7,000、20,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14　28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	45.1	621	1,870	4,920
	雌	4.6	47.8	656	1,860	4,890

各投与群で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、7,000 ppm 以上投与群の雌雄で PLT 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：45.1 mg/kg 体重/日、雌：47.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40、80）

表 15　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・死亡(1 例) ・体重増加抑制(投与 1 週以降の全投与期間) ・T.Chol、コレステロールエステル及び PL 増加 ・甲状腺ろ胞細胞過形成	・Ht 及び Hb 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞過形成
20,000 ppm 以上	・Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・遊離 Chol 増加 ・腎及び精巣比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死、肝細胞分裂像増加及び肝細胞空胞化	・MCV 減少 ・TP、GGT、遊離 Chol、T.Chol 及び PL 増加 ・腎比重量増加 ・肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死及び肝細胞分裂像増加
7,000 ppm 以上	・PLT 増加 ・TP 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・PLT 増加 ・コレステロールエステル増加 ・遊離脂肪酸減少
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体 : 0、50、500、7,000、20,000 及び 50,000ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群(ppm)		50	500	7,000	20,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.7	105	1,410	3,970	9,470
	雌	12.7	120	1,610	4,380	10,800

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞単細胞壊死等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：10.7 mg/kg 体重/日、雌：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39、80）

表 17　28 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
50,000 ppm	・摂餌量減少及び体重増加抑制(投与 1 週以降の全投与期間) ・MCV 及び MCH 減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・副腎皮質/髄質細胞肥大 ・胸腺萎縮	・摂餌量減少 ・RBC、Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・PLT 増加 ・副腎皮質/髄質細胞肥大
20,000 ppm 以上	・MCH 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量減少	・Ht 減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・肝細胞分裂像増加及び肝細胞核異型化
7,000 ppm 以上	・PLT 増加 ・腎比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞核異型化 ・前胃角化亢進	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞空胞化 ・前胃角化亢進
500 ppm 以上	・肝細胞単細胞壊死、肝細胞巣状壊死、肝細胞空胞化及び肝細胞分裂像増加	・肝細胞単細胞壊死
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（５）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 18　28 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		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.7	174	1,850
	雌	19.3	186	1,850

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 0～1 週及び 0～4 週）及び食餌効率の低下が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm（174 mg/kg 体重/日）、雌で 20,000 ppm（1,850 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 38）

（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、各投与群 3 例及び 1 例に落屑が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群雌雄で、局所的痂皮が各 1 例認められたが、検体処理との相関は認められなかった。

全投与群の雌雄で皮膚の顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積を伴う軽度の扁平上皮過形成がみられたが、局所的な処理による物理的刺激に対する反応であると考えられた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 92）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、4、40 及び 400 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。

いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 41）

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット［慢性毒性試験群：一群雌雄各 30（投与 26、52 及び 78 週にて雌雄各 10 匹ずつ計画殺）匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹］を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 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 19　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		50 ppm	200 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	9.9	250	518
	雌	3.2	12.5	318	649

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 20 に、肝臓及び子宮

における腫瘍性病変の発生頻度は表 21 に示されている。

腫瘍性病変としては、10,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫、5,000 ppm 以上投与群の雌で子宮腺癌の有意な増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：9.9 mg/kg 体重/日、雌：12.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42、81）

表 20　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
10,000 ppm	・食餌効率低下及び軟便尾部結節 ・Ht 及び Hb 減少 ・膵臓萎縮 ・腎リンパ球浸潤、腎硝子様円柱、腎線維化及び腎移行上皮過形成ハーダー腺腺腔拡張	・食餌効率低下及び摂餌量増加 ・膵臓萎縮 ・腎リンパ球浸潤及び好塩基性尿細管
5,000 ppm 以上	・摂餌量増加 ・MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・TP 及び GGT 増加 ・肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝海綿性変性及び肝変異細胞巣 ・腎結石、慢性腎症、尿細管拡張及び腎硝子滴変性 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成	・RBC、Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・PLT、カルシウム、T.Chol、遊離 Chol、PL、TP 及び GGT 増加 ・肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝マクロファージ/泡沫細胞集簇 ・糸球体硬化、腎結石、腎硝子様円柱及び腎褐色色素沈着 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ハーダー腺腔拡張
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 21　肝臓及び子宮における腫瘍性病変の発生頻度

	雄					雌				
投与量	0	50	200	5,000	10,000	0	50	200	5,000	10,000
所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝細胞腺腫	1	2	2	2	8*	4	0	2	1	2
肝細胞腺癌	0	2	0	0	2	0	0	0	1	0
子宮腺腫	-	-	-	-	-	1	0	2	2	0
子宮腺癌	-	-	-	-	-	3	3	4	13*	12*

*：p≦0.05（Fisher の直接確率検定）
検査動物数は、発がん性試験群及び慢性毒性試験群（52 週、78 週）の合計である。

（３）２年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各

20 匹（52 及び 78 週にて雌雄各 10 匹ずつ計画殺）を用いた混餌（原体：0、20、100、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 22　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	13.7	358	731
	雌	3.7	18.6	459	928

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 23 に、甲状腺及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 24 に示されている。

腫瘍性病変としては、5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫が、雄で肝芽細胞腫及び肝細胞癌の有意な増加が認められた。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：13.7 mg/kg 体重/日、雌：18.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

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

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・死亡率増加(試験終了時) ・削痩、立毛、蒼白及び呼吸促迫(投与 79 週以降) ・腎尿細管空胞変性減少及び腎褐色色素沈着	・肝細胞核大小不同性、肝マクロファージ集簇、肝炎症性細胞浸潤、肝細胞巣状壊死及び肝細胞単細胞壊死 ・卵巣萎縮
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・食餌効率の低下 ・PLT 及び骨髄巨核球増加 ・前胃潰瘍、前胃リンパ球浸潤及び扁平上皮過形成 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 ・肝小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、変異肝細胞巣、肝血管拡張、肝細胞核大小不同性、肝多核肝細胞、肝細胞巣状壊死、肝細胞単細胞壊死、肝マクロファージ集簇、肝炎症性細胞浸潤、肝小肉芽腫、肝細胆管/胆管増生、肝髄外造血、びまん性肝細胞脂肪化減少及び多核肝細胞出現増加 ・甲状腺ろ胞拡張及びろ胞細胞過形成 ・腎鉱質沈着減少、副腎皮質限局性肥大/過形成及び副腎皮質肥大/過形成	・PLT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・肝小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び変異肝細胞巣 ・甲状腺ろ胞拡張及びろ胞細胞過形成 ・副腎皮質肥大/過形成
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 24　甲状腺及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

	雄					雌				
投与群(ppm)	0	20	100	2,500	5,000	0	20	100	2,500	5,000
所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	0	4	9*	0	0	1	2	2
肝細胞腺腫	21	9*	17	51**	64**	5	3	4	27**	29**
肝芽細胞腫	0	0	0	12**	11**	0	0	0	0	0
肝細胞癌	12	13	12	36**	43**	3	3	3	7	6

*：p≦0.05、**：p≦0.01（Fisher の直接確率検定）

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.9	68.5	702
		雌	7.7	76.0	771
	F_1 世代	雄	10.0	99.7	1,060
		雌	9.9	106	1,110

親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加（P、F_1）、肝細胞肥大（P、F_1）が、1,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加（P）、肝細胞肥大（P、F_1）が認められた。児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加（F_1、F_2）が認められた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 100 ppm（P：6.9 mg/kg 体重/日、F_1：10.0 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（P：76.0 mg/kg 体重/日、F_1：106 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 1,000 ppm（P 雄：68.5 mg/kg 体重/日、P 雌：76.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：99.7 mg/kg 体重/日、F_1 雌：106 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 44）

（２）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、100

及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%CMC･Na 水溶液に懸濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対及び比重量増加が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎絶対及び比重量増加並びに肝肥大が認められた。

胎児では検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 45）

（３）発生毒性試験（ラット）②

欧州当局からの要請に基づき妊娠 5 日からの投与による検体の影響を確認するため、SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、1%Tween80 含有 0.5%CMC・Na 水溶液に懸濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量の有意な増加が、100 mg/kg 体重/日投与群で副腎の絶対及び比重量の有意な増加が認められた。胎児においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 93）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、0.5%CMC･Na 水溶液に懸濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で流産（2 例）、肝肥大及び肝比重量の増加が認められた。1 例の流産は妊娠期間の後半に摂餌がみられず、母体の栄養状態悪化に起因したものと考えられた。

胎児の外表、内臓及び骨格所見には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 46）

１３．遺伝毒性試験

ベンチアバリカルブイソプロピルの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いたコメット試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo / in vitro* UDS 試験、マウス肝臓における酸化的 DNA 損傷試験、ラット肝臓・子宮における酸化的 DNA 損傷試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験及びトランスジェニックマウスの肝臓を用いた遺伝子突然変異試験が行われた。

結果は表 26 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験の TA98 株において S9 存在下で 500～1,000 μg/プレートの用量で対照の 3～4.8 倍の復帰変異コロニー数の増加が認められたが、その他の試験は全て陰性であった。

TA98 株の S9 存在下で再現性のある陽性反応が認められたが、代謝物 I-12 などの原体混在物の混在率を低減した原体では陰性であったこと、培養細胞においては DNA 損傷性や遺伝子突然変異の誘発性は見られなかったこと、*in vivo* での評価においてマウス及びラットの肝臓等における酸化的 DNA 損傷性が見られなかったこと、十分高用量まで試験されたラット肝細胞を用いた UDS 試験及び肝臓を標的としたトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の *in vivo* 試験で陰性であったこと、さらに染色体異常の誘発性に関しては *in vitro*、*in vivo* ともに認められないことから、生体にとって特に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 47～51、53～58、94）

表 26　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2*uvrA* 株)	1 回目：8～5,000 μg/プレート (+/-S9) 2 回目：32～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陽性 TA98 (+S9)
			1 回目：15.8～5,000 μg/プレート(+/-S9)* 2 回目：8.19～5,000 μg/プレート(+/-S9)*	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	実験 1：5～50 μg/mL 実験 2：15.6～500 μg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	3.75～120 μg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL)	955～3,820 μg/mL(+/-S9)	陰性
	コメット試験	ヒトリンパ球	62.2～173 μg/mL(-S9) 173～800 μg/mL(+S9)	陰性
in vivo/ in vitro	UDS 試験	Fischer ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
in vivo	酸化的 DNA 損傷試験(肝臓)	B6C3F1 マウス (一群雌雄各 5 匹)	100、500 ppm(混餌投与) 雄：19.4、1,030 mg/kg 体重 雌：26.1、1,200 mg/kg 体重	陰性
	酸化的 DNA 損傷試験(肝臓)	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	200、10,000 ppm(混餌投与) 雄：17.4、798 mg/kg 体重 雌：17.1、915 mg/kg 体重	陰性
	酸化的 DNA 損傷試験(肝臓・子宮)	Fischer ラット (一群雌 10 匹)	200、10,000 ppm(混餌投与) 11.6、576 mg/kg 体重	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	2,000 mg/kg 体重 （1 日 2 回経口投与）	陰性
	遺伝子突然変異試験	トランスジェニックマウス (Muta™ Mouse) (肝臓)(一群雄 5 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (1 日 1 回、5 日間経口投与)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：原体混在物の混在率を改善した原体を使用

代謝/分解物 M-1（主に土壌由来）、M-3（主に動物、植物及び土壌由来）、M-4（主に土壌由来）、M-5（主に土壌由来）及び M-15（主に動物及び植物由来）、S-L 体並びに原体混在物 I-12 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。

代謝/分解物 M-4 及び I-12 が TA98 株において S9 mix 存在下で各々対照の 6 倍（1,250 μg/プレート）及び 7.8 倍（320 μg/プレート）の増加が認められ、陽性であった。その他は全て陰性であった。

代謝/分解物 M-4 は土壌中分解物で、土壌中推定半減期が数時間という極めて短時間であること、また、原体混在物 I-12 は 0.5%以下の低い含有量であることを考えると、これらのものがヒトに健康被害をもたらすとは考え難かった。（参照 59～65）

表 27　遺伝毒性試験概要（代謝分解物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	投与量・処理濃度	結果
M-1	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*uvr*A 株)	156～5,000 μg/mL(-S9) 78.1～5,000 μg/mL(+S9)	陰性
M-3	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*uvr*A 株)	78.1～5,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
M-4	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*uvr*A 株)	156～5,000 μg/mL(-S9) 78.1～5,000 μg/mL(+S9)	陽性 TA98 (+S9)
M-5	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*uvr*A 株)	78.1～5,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
M-15	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*uvr*A 株)	156～5,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
S-L 体	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*uvr*A 株)	156～5,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
I-12	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	本試験： 0.625～320 μg/mL(-S9) 10.0～1,280 μg/mL(+S9) 追加試験： 0.625～160 μg/mL(-S9)	陽性 TA98 (+S9)

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の毒性試験

（１）肝腫瘍のメカニズム試験

①ラットを用いた肝 2 段階発がんイニシエーション試験

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた単回経口（原体 : 2,000 mg/kg 体重）投与による 10 週間の発がんイニシエーション試験（イニシエーター陽性対照物質：DEN、プロモーター：PB）が実施された。

GST-P 陽性細胞巣の数及び面積を指標としたところ、投与群は陽性細胞巣の数及び面積において溶媒投与群との反応に差がなく、DEN 投与群と比較すると統計学的に有意な低値を示した。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルは肝臓に対する発がんイニシエーション作用はないと考えられた。（参照 66）

②ラットを用いた肝 2 段階発がんプロモーション試験

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：10,000 ppm ; 587～634 mg/kg 体重/日に相当）投与による 8 週間発がんプロモーション試験（イニシエーター：DEN、プロモーター陽性対照物質：PB）が実施された。

DEN+ベンチアバリカルブイソプロピル投与群及び DEN+PB 群で有糸分裂像が増加し、また、GST-P 陽性細胞巣の数及び面積が増加した。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルは DEN をイニシエーターとした場合にプロモーション作用を示すと考えられた。（参照 67）

③マウスを用いた薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 8 匹）を用いた 1 日 1 回 7 日間強制経口（原体 : 10 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、総 P450 量の増加、P450 分子種の増加（Cyp1a1（1a2）、Cyp2b1（2b2）及び Cyp3a11）及び肝細胞肥大、雄で肝細胞壊死が認められた。BrdU 免疫組織染色の標識率は投与群と対照群で明らかな差は認められなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピル投与によりマウスの肝臓に増加した CYP 分子種は、PB 投与による酵素誘導パターンと類似していた。また、細胞増殖活性に対する影響は極めて弱いと考えられた。（参照 68）

④ラットを用いた薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験

Fischer ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた 1 日 1 回 7 日間強制経口（原体 : 10 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、CYP 分子種

（CYP2B1（2B2）、CYP3A2）の増加、雄で CYP1A1（1A2）及び総 CYP 量の増加が認められた。BrdU 免疫組織染色の標識率は投与群と対照群で有意な差は認められなかった。（参照 69）

⑤マウスを用いた肝細胞増殖活性測定

B6C3F1 マウスの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T_3 及び T_4 の測定[14.（2）①]で得られたマウスの肝臓試料を用いて PCNA 免疫組織化学検査が実施された。

PCNA 標識率に有意な差は認められなかった。（参照 70）

⑥ラット及びマウスにおける肝脂質過酸化量測定

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）及び B6C3F1 マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いて 7 日間混餌（ラット：原体：0、50 及び 10,000 ppm；雄：0、3.6 及び 753、雌：0、3.7 及び 729 mg/kg 体重/日に相当、マウス：原体：0、100 及び 5,000 ppm；雄：0、19.4 及び 1,070、雌：0、21.4 及び 1,370 mg/kg 体重/日に相当）投与し、過酸化脂質量を蛋白量 1 mg 当たりのチオバルビツール酸価（TBA 価）として算出することにより肝中脂質過酸化量の測定が行われた。

ラットの 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が、雄で TBA 価増加が、マウスの 5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加及び TBA 価増加が認められた。

肝脂質過酸化能の程度は、マウス雄＞マウス雌・ラット雄であり、酸化ストレスの程度がマウス雄で最も強度であり、マウス雌とラット雄は同程度であった。（参照 80）

⑦ラット及びマウス肝臓における肝細胞増殖活性測定

ラット及びマウス 28 日間反復経口投与試験［10.（3）及び 10.（4）］、ラット 90 日間亜急性毒性試験［10.（1）］並びにマウス 90 日間亜急性毒性試験（マウス発がん性試験［11.（3）］の予備試験）から得られた保存肝臓試料を用いて、肝臓における PCNA 標識率の測定が行われた。

ラット 28 日間では、50,000 ppm 群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

ラット 90 日間では対照群とほぼ同等であった。

マウス 28 日間では、20,000 及び 50,000 ppm 群で PCNA 標識率の有意な増加がみられ、高投与群における細胞増殖活性が認められた。

マウス 90 日間では、20,000 ppm 群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

以上のことより、肝細胞腫瘍が誘発されたマウスに高用量のベンチアバリカルブイソプロピルを投与すると、肝細胞の増殖活性が増加すると考えられた。

（参照 71）

＜まとめ＞

高用量のベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓に対して CYP 分子種の薬物代謝酵素誘導を示し、ラットを用いた肝 2 段階発がん試験では、イニシエーション作用は認められず、プロモーション作用が認められた。また、発がん用量を投与した雄ラット及び雌雄マウスにおいて肝脂質過酸化量の増加が認められた。これらのことから、雄ラット及び雌雄マウスに認められた本剤による肝腫瘍発生は、代謝酵素誘導及び脂質過酸化が関わる肝発がんプロモーション作用によるものと考えられた。

（２）甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

①マウスの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T_3 及び T_4 の測定試験

B6C3F1 マウス（一群雄 6 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 5,000 ppm；0、17.0 及び 855 mg/kg 体重/日に相当）投与による 7 及び 14 日間の肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T_3 及び T_4 の測定試験が実施された。

5,000 ppm 投与群で肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中 T_4 の減少、肝絶対及び比重量の増加、肝肥大及び肝臓の暗色化が認められた。血清中 TSH 及び T_3 には変化が認められなかった。（参照 72）

②マウス血清中 TSH 測定試験

B6C3F1 マウス（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 5,000 ppm；0、15.7 及び 810 mg/kg 体重/日に相当）投与による 16 週間のマウス血清中 TSH 測定試験が実施された。

5,000 ppm 投与群で血清中 TSH の増加が認められた。

マウスの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T_3 及び T_4 の測定試験［14.（２）①］で肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中 T_4 の減少が認められたことに加え、本試験で血清中 TSH 濃度の増加が認められたことから、ベンチアバリカルブイソプロピルによる甲状腺腫瘍の発生は、内分泌ホルモンのフィードバック調節の結果に起因することが一因であると考えられた。（参照 73）

③ラットの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T_3 及び T_4 の測定試験

Fischer ラット（一群雄 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200 及び 10,000 ppm；0、13.3 及び 661 mg/kg 体重/日に相当）投与による 14 日間の肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T_3 及び T_4 の測定試験が実施された。

10,000 ppm 投与群で摂餌量の増加、肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中 T_4 の減少、肝絶対及び比重量の増加及び肝肥大が認められた。血

清中 TSH は有意ではないが増加傾向が認められ、血清中 T_3 には変化は認められなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピルはラット肝臓の UDP-GT を誘導することにより血清中 T_4 を減少させ、そのフィードバック機構により甲状腺を刺激した（ろ胞上皮細胞過形成）と考えられた。（参照 74）

＜まとめ＞

ベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓の UDP-GT を誘導することで血清中 T_4 を減少させ、そのフィードバック機構により甲状腺機能が亢進し、マウスで甲状腺腫瘍が、ラットで甲状腺ろ胞上皮細胞過形成が誘発されたと考えられた。

（３）子宮腫瘍発生メカニズム試験

①卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験

卵巣摘出 Fischer ラット（一群雌 6 匹）を用いた 1 日 1 回 14 日間の強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重）投与による子宮肥大試験が実施された。

子宮重量はいずれの投与群でも溶媒対照群と同程度であり、病理組織学検査においても未熟な子宮組織以外に所見は観察されなかった。子宮内膜細胞の BrdU 標識率にも差は認められなかった。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルの子宮肥大作用及び子宮の細胞増殖作用は認められず、エストロゲン作用を示唆する変化は認められないと考えられた。（参照 75）

②ラットの卵巣、子宮及び肝中アロマターゼ活性、肝のエストロゲン代謝酵素測定及び血清中ホルモン測定

Fischer ラット（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200 及び 10,000 ppm；0、11.6 及び 576 mg/kg 体重/日に相当）投与による 8 週間の子宮癌発生メカニズム試験が実施された。

10,000 ppm 投与群で肝臓中の酵素（アロマターゼ、エストラジオール-2-ヒドロキシラーゼ及びエストラジオール-4-ヒドロキシラーゼ）活性の増加、肝絶対及び比重量の増加、肝臓の暗色化が認められた。卵巣及び子宮中のアロマターゼ活性、血清中の黄体形成ホルモン、17β-エストラジオール及びプロゲステロンの濃度、17β-エストラジオール/プロゲステロン比並びに卵巣及び子宮の重量変化は認められなかった。（参照 56、76、77）

＜まとめ＞

本剤は子宮肥大試験で陰性であり、また、血清のエストロゲン等のホルモンレ

ベルに影響を及ぼさなかった。一方、肝臓のエストロゲン関連代謝酵素の測定結果から、エストロゲンより発がん性の高い 4-ヒドロキシエストラジオール生成も高いレベルにあった可能性が示唆されたことから、これが子宮腺癌が増加した要因になった可能性も考えられたが、食品安全委員会は子宮腺癌の発癌機構については現時点では不明であると結論した。

（４）二段階形質転換試験

マウス全胎児由来 BALB/c 3T3 細胞に原体を 10.4～80.0 μg/mL の濃度で添加して二段階形質転換試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 52）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンチアバリカルブイソプロピル」の食品健康影響評価を実施した。第 8 版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（さといも及びまくわうり）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したベンチアバリカルブイソプロピルのラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は 2.0～6.0 時間（低用量）、9.6～13.6 時間（高用量）で最高に達し、吸収率は低用量で 88.7%～97.2%で、高用量で 41.1%～53.6%と算出された。投与放射能は、低用量では主に胆汁を介して糞中に排泄され、高用量では主に直接糞中に排泄されると考えられた。組織内分布は肝臓及び腎臓で高かったが、組織内の放射能濃度は速やかに減少し、投与 168 時間後は全組織において 1%TAR 以下であった。尿中からは未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物は M-15、M-18 及び M-19 であった。糞中からは、低用量では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルのほか、主要代謝物として M-15 が検出され、高用量では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが多くの割合を占めた。主要代謝経路は基本骨格の水酸化及び抱合と考えられた。

^{14}C で標識したベンチアバリカルブイソプロピルの植物体内運命試験において、いずれの作物においても約 90%TRR が未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル、S-L 体及び代謝物 M-3 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ベンチアバリカルブイソプロピルの最大残留値は、国内ではリーフレタスの 5.00 mg/kg、海外ではとうがらし（葉）の 24.9 mg/kg であった。S-L 体及び代謝物 M-3 は定量限界未満か、検出されてもベンチアバリカルブイソプロピルと比べて少量であった。

各種毒性試験結果から、ベンチアバリカルブイソプロピル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞過形成）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットにおいては雄で肝細胞腺腫、雌で子宮腺癌、マウスにおいては雌雄で肝細胞腺腫、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、肝芽細胞腫及び肝細胞癌の発生頻度増加がそれぞれ認められたが、各腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をベンチアバリカルブイソプロピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 28 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は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 6.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.069 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ベンチアバリカルブイソプロピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.069 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	6.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

参考

＜米国＞（2006 年）

cRfD	0.099 mg/kg 体重/日
（cRfD 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）	9.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

＜欧州＞（2007 年）

ADI	0.1 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）	9.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 28　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 [1)]
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、50、200、5,000、20,000 ppm 雄：0、3.5、14.1、353、1,440 雌：0、3.9、15.3、379、1,550	雄：14.1 雌：15.3	雄：353 雌：379	雌雄:肝絶対及び比重量増加、GGT の増加等
	28 日間亜急性毒性試験	0、50、500、7,000、20,000、50,000 ppm 雄：0、4.5、45.1、621、1,870、4,920 雌：0、4.6、47.8、656、1,860、4,890	雄：45.1 雌：47.8	雄：621 雌：656	雌雄：PLT 増加等
	28 日間亜急性神経毒性試験	0、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、17.7、174、1,850 雌：0、19.3、186、1,850	雄：174 雌：1,850	雄：1,850 雌：－	雄:体重増加抑制及び食餌効率の低下 雌:毒性所見なし （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、50、200、5,000、10,000 ppm 雄：0、2.5、9.9、250、518 雌：0、3.2、12.5、318、649	雄：9.9 雌：12.5	雄：250 雌：318	雌雄：肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加等
	2 世代繁殖試験	0、100、1,000、10,000 ppm P 雄：0、6.9、68.5、702 P 雌：0、7.7、76.0、771 F_1 雄：0、10.0、99.7、1,060 F_1 雌：0、9.9、106、1,110	親動物 P 雄：6.9 P 雌：76.0 F_1 雄：10.0 F_1 雌：106 児動物 P 雄：68.5 P 雌：76.0 F_1 雄：99.7 F_1 雌：106	親動物 P 雄：68.5 P 雌：771 F_1 雄：99.7 F_1 雌：1,110 児動物 P 雄：702 P 雌：771 F_1 雄：1,060 F_1 雌：1,110	親動物 雌雄:肝細胞肥大等 児動物 雌雄:肝絶対及び比重量増加 （繁殖能に対する影響は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
	発生毒性試験 ①	0、10、100、1,000	母動物：10 胎児：1,000	母動物：100 胎児：－	母動物:副腎絶対及び比重量増加並びに肝肥大 胎児:毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験 ②	0、10、100、1,000	母動物：10 胎児：1,000	母動物：100 胎児：－	母動物:副腎絶対及び比重量増加 胎児:毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	28 日間亜急性毒性試験	0、50、500、7,000、20,000、50,000 ppm 雄：0、10.7、105、1,410、3,970、9,470 雌：0、12.7、120、1,610、4,380、10,800	雄：10.7 雌：12.7	雄：105 雌：120	雌雄:肝細胞単細胞壊死等
	2 年間発がん性試験	0、20、100、2,500、5,000 ppm 雄：0、2,7、13.7、358、731 雌：0、3.7、18.6、459、928	雄：13.7 雌：18.6	雄：358 雌：459	雌雄:肝細胞肥大等
ウサギ	発生毒性試験	0、10、20、40	母動物：20 胎児：40	母動物：40 胎児：－	母動物:肝比重量増加等 胎児:毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、40、200、1,000	雄：200 雌：40	雄：1,000 雌：200	雌雄:Alb の減少等
	1 年間慢性毒性試験	0、4、40、400	雌雄：400	雌雄：－	雌雄:毒性所見なし
ADI			NOAEL：6.9 SF：100 ADI：0.069		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験		

ADI:許容一日摂取量　NOAEL:無毒性量　SF:安全係数　－:最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

＜別紙１：代謝物／分解物／原体混在物略称＞

略称	化学名
M-1	6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾチアゾール
M-3	1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアルコール
M-4	(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルケトン
M-5	I-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン
M-11	*N*-[1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチル-3-ヒドロキシブタンアミド
M-15	イソプロピル[(*S*)-1-[I-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾチアゾール-2-イル)-エチルカルバモイル]-2-メチルプロピル]カーバメート
M-18	*N*-[1-(6-フルオロ-5-メチルスルフォニル-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチルブタンアミド
M-19	*N*-[1-(6-フルオロ-5-メチルスルフォニル-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチル-3-ヒドロキシブタンアミド
B11	M-15 の *O*-グルクロン酸抱合体
X	M-3 の抱合体
未同定代謝物 1	－
未同定代謝物 2	－
未同定代謝物 3	－
未同定代謝物 6	－
未同定分解物 1	－
S-L 体	イソプロピル=[(*S*)-1-{[(*S*)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]カルバモイル}-2-メチルプロピル]カルバマート（ベンチアバリカルブイソプロピルの異性体）
原体混在物 I-1（R）	
原体混在物 I-1（S）	
原体混在物 I-4	
原体混在物 I-12	
原体混在物 I-13	

－：未同定

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
CMC･Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYP	チトクローム P450
DEN	ジエチルニトロソアミン
FOB	機能観察総合評価
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）］
GST-P	胎盤型グルタチオン *S*−トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
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
8-OHdG	8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードチロニン
T_4	チロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TBA	チオバルビツール酸
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	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（国内）＞

作物名 （分析部位） 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカル ブイソプロピル		S-L 体		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず （乾燥子実） 2004 年度	2	種子処理 ＋ 散布 225WDG	3[a]	3[a] 7 14	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－
ばれいしょ （塊茎） 2000 年度	2	225 WDG	3	7 14 21	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 0.005*	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	－
ばれいしょ （塊茎） 2006 年度	2	50 WDG	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	－
ばれいしょ （塊茎） 2016 年度	3	125～ 137 WDG	5	7 14 21	<0.005 0.007 <0.005	<0.005 0.006* <0.005	－	－	－
ばれいしょ （塊茎） 2017 年度	3	136～ 150 WDG	5	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	－	－	－
さといも （塊茎） 2018 年度	3	66.8～ 73.9 WP	2	3[a] 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－	－	－
はくさい （茎葉） 1999 年度	2	225 WDG	3	7 14 21	0.596 0.063 0.036	0.252 0.034 0.013*	0.012 <0.005 <0.005	0.008* <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
はくさい (茎葉) 2006 年度	2	19～72 SC	3	7 14 21	0.17 0.03 <0.01	0.08 0.02* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－
キャベツ （茎葉） 2002 年度	2	225 WDG	3[a]	3[a] 7[a] 14	0.03 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－
ブロッコリー （露地） （花蕾） 2008 年度	2	100～ 128 WP	3	1 3 7	0.38 0.27 0.16	0.30 0.23 0.09	－	－	－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカルブイソプロピル		S-L 体		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
レタス (施設) (茎葉) 2016 年度	3	0.12 g ai/箱 SC×1 + 47.3～50.4SC×2	3	1 3 7 14	0.24 0.33 0.32 0.09	0.17 0.21 0.19 0.05	－	－	－
レタス (施設) (茎葉) 2017 年度	3	0.12 g ai/箱 SC×1 + 47.8～48.7SC×2	3	1 3 7 14	0.69 0.32 0.21 0.11	0.50 0.27 0.16 0.07*	－	－	－
リーフレタス (施設) (茎葉) 2016 年度	2	0.12 g ai/箱 SC×1 + 45.6～46.7SC×2	3	1 3 7 14	5.00 4.50 3.16 1.97	3.33 2.82 2.08 1.14	－	－	－
サラダ菜 (施設) (茎葉) 2016 年度	2	0.12 g ai/箱 SC×1 + 46.1～48SC×2	3	1 3 7 14	4.40 3.82 2.16 0.75	3.84 3.10 1.52 0.52	－	－	－
たまねぎ (鱗茎) 2000 年度 2001 年度	2	113～225 WDG	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (鱗茎) 2007 年度	2	80 SC	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	－
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2016 年度	2	80 SC	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	－	－	－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカルブイソプロピル		S-L 体		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2016 年度	2	80 SC	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	－	－	－
ねぎ (茎葉) 2002 年度	2	225 WDG	3	3 [a] 7 [a] 14	1.04 0.57 0.22	0.69 0.37 0.14*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	－
アスパラガス (茎) 2009 年度	2	93～ 100 WDG	3	1 3 7	0.08 0.04 <0.01	0.07 0.03 <0.01	－	－	－
らっきょう (鱗茎) 2009 年度	2	100 WDG	3	7 [a] 14 21	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	－	－	－
トマト (果実) 2000 年度	2	225 WDG	3	1 3 7	0.371 0.356 0.335	0.243 0.241 0.211	0.021 0.020 0.019	0.014 0.013 0.011	<0.01 <0.01 <0.01
ミニトマト (果実) 2004 年度	2	225 WDG	3	1 7 14	0.72 0.67 0.68	0.52 0.56 0.52	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－
ミニトマト (果実) 2006 年度	2	60～72SC	3	1 7 14 21	0.20 0.21 0.17 0.19	0.12 0.12 0.11 0.10	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	－
なす (果実) 2002 年度	2	225 WDG	4	1 3 7	0.73 0.42 0.17	0.43 0.25 0.09	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－
きゅうり (果実) 2000 年度	2	188～ 225 WDG	3	1 3 7	0.151 0.080 0.023	0.101 0.055 0.020	0.008 <0.005 <0.005	0.006* <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
きゅうり (果実) 2007 年度	2	48～72 SC	3	1 3 7	0.11 0.05 0.020	0.072 0.034 0.011*	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカルブイソプロピル		S-L 体		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
かぼちゃ (果実) 2008 年度	2	75~150 WP	3	1[a] 3 7	0.12 0.07 0.06	0.08 0.05 0.04	－	－	－
すいか (果肉) 2002 年度	2	225 WDG	5	1[a] 3 7	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－
すいか (果肉) 2008 年度	2	75～ 150 WDG	5	1[a] 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－	－	－
メロン (果肉) 2002 年度	2	225 WDG	5	1[a] 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	－
まくわうり (果肉) 2018 年度	1	150 WDC	3	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	－	－	－
まくわうり (果肉) 2019 年度	1	150 WDC	3	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	－	－	－
まくわうり (果実) 2018 年度	1	150 WDC	3	1 3 7 14	0.11 0.06 0.06 0.04	0.11 0.06 0.06 0.04	－	－	－
まくわうり (果実) 2019 年度	1	150 WDC	3	1 3 7 14	0.17 0.09 0.08 0.07	0.17 0.09 0.08 0.07	－	－	－
みかん (果肉) 2008 年度	2	120 SC	3	1 3 7 14	0.01 0.03 0.03 0.03	0.01* 0.02* 0.02 0.02	－	－	－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカルブイソプロピル		S-L 体		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
みかん (果皮) 2008 年度	2	120 SC	3	1 3 7 14	2.17 2.01 1.68 1.74	1.66 1.60 1.31 1.30	−	−	−
みかん (果肉) 2009 年度	2	158～ 168 SC	3	1 7 14 21 35 56	0.02 <0.01 0.01 0.02 0.01 <0.01	0.02* <0.01 0.01* 0.01* 0.01* <0.01	−	−	−
みかん (果皮) 2009 年度	2	158～ 168 SC	3	1 7 14 21 35 56	1.74 1.85 1.50 1.69 1.59 1.63	1.16 1.12 1.05 1.16 0.90 0.90	−	−	−
なつみかん (果実) 2008 年度	2	139～ 168 SC	3	1 3 7 14	0.38 0.25 0.11 0.08	0.19 0.11 0.06 0.04	−	−	−
すだち (果実) 2008 年度	1	120 SC	3	1 3 7 14	0.24 0.11 0.08 0.04	0.24 0.11 0.08 0.04	−	−	−
かぼす (果実) 2008 年度	1	148 SC	3	1 3 7 14	0.16 0.12 0.11 0.07	0.16 0.12 0.10 0.07	−	−	−
いちご (施設) (果実) 2008 年度	1	100 WP	3	1 3 7	0.58 0.40 0.25	0.50 0.38 0.18	−	−	−

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカルブイソプロピル		S-L 体		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
いちご (施設) (果実) 2009 年度	1	75 WP	3	1 3 7	0.24 0.21 0.15	0.20 0.18 0.11	−	−	−
ぶどう (果実) 2000 年度	2	525 WDG	3	30 45 60	0.877 0.790 0.630	0.739 0.547 0.347	0.057 0.052 0.031	0.039 0.038 0.024	−
ぶどう (果実) 2007 年度	2	72 SC	3	14[a] 21[a] 28[a]	0.772 0.569 0.27	0.418 0.345 0.194	0.007 0.005 0.006	0.006* 0.005* 0.006*	−
ぶどう (果実) 2009 年度	1	72 SC	3	7[a] 14[a] 28[a] 42 56	0.35 0.27 0.22 0.23 0.17	0.31 0.24 0.19 0.20 0.17	−	−	−
ぶどう (施設) (果実) 2015 年度	2	200 SC	3	7[a] 14 21 28 35 42 49 56	0.62 0.55 0.48 0.42 0.34 0.28 0.25 0.23	0.37 0.33 0.29 0.26 0.20 0.18 0.16 0.14	−	−	−
ぶどう (施設) (果実) 2015 年度	2	200 SC	3	7[a] 14 21 28	0.74 0.67 0.59 0.53	0.71 0.62 0.53 0.45	−	−	−
いちじく (露地) (果実) 2008 年度	2	156～ 200 WP	3	1 3 7	0.36 0.24 0.13	0.33 0.20 0.11	−	−	−

注）WDG：顆粒水和剤、SC：フロアブル剤、WP：水和剤
・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として計算し、*印を付した。

・－：分析しなかった。
・S-L 体はベンチアバリカルブイソプロピルと同分子量である。
・M-3 はベンチアバリカルブイソプロピルに換算済みである。換算係数はベンチアバリカルブイソプロピル/M-3＝1/1.9 である。
・農薬の使用回数及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に[a]を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に＜を付して記載した。

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					ベンチアバリカルブイソプロピル		S-L体		M-3	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうがらし (施設) (実) 2003年	1	169 WP	2	1	0.41	0.37	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.33	0.32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.28	0.25	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.13	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			3	1	0.53	0.45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.36	0.34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.34	0.34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.18	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
とうがらし (施設) (葉) 2003年	1	169 WP	2	1	20.1	19.6	0.43	0.38	<0.04	<0.04
				3	18.8	18.2	0.30	0.27	<0.04	<0.04
				5	16.8	15.9	0.48	0.31	0.07	0.06
				7	13.2	11.6	0.34	0.29	0.07	0.07
			3	1	24.9	21.8	0.62	0.56	0.07	0.07
				3	19.9	19.2	0.57	0.48	0.07	0.07
				5	18.3	17.9	0.52	0.46	0.07	0.07
				7	16.3	15.4	0.53	0.46	0.08	0.07
とうがらし (施設) (実) 2003年	1	87.5 WDG	4	1	0.58	0.54	0.03	0.03	<0.02	<0.02
				3	0.47	0.42	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.32	0.30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.26	0.25	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
とうがらし (施設) (葉) 2003年	1	87.5 WDG	4	1	8.00	7.60	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				3	7.23	6.64	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				5	6.40	6.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				7	4.42	4.17	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
ばれいしょ 2004年	1	87.5 WDG	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注）WDG：顆粒水和剤、WP：水和剤

・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に＜を付して記載した。

＜別紙５：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ばれいしょ	0.006	38.4	0.23	34.0	0.20	41.9	0.25	35.1	0.21
はくさい	0.252	17.7	4.46	5.1	1.29	16.6	4.18	21.6	5.44
ブロッコリー	0.30	5.2	1.56	3.3	0.99	5.5	1.65	5.7	1.71
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	3.84	9.6	36.9	4.4	16.9	11.4	43.8	9.2	35.3
ねぎ	0.14	9.4	1.32	3.7	0.52	6.8	0.95	10.7	1.50
アスパラガス	0.07	1.7	0.12	0.7	0.05	1.0	0.07	2.5	0.18
トマト	0.56	32.1	18.0	19.0	10.6	32.0	17.9	36.6	20.5
ナス	0.43	12.0	5.16	2.1	0.90	10.0	4.30	17.1	7.35
きゅうり	0.101	20.7	2.09	9.6	0.97	14.2	1.43	25.6	2.59
かぼちゃ	0.05	9.3	0.47	3.7	0.19	7.9	0.40	13.0	0.65
みかん	0.02	17.8	0.36	16.4	0.33	0.6	0.01	26.2	0.52
なつみかんの果実全体	0.19	1.3	0.25	0.7	0.13	4.8	0.91	2.1	0.40
その他のかんきつ類果実	0.24	5.9	1.42	2.7	0.65	2.5	0.60	9.5	2.28
いちご	0.50	5.4	2.70	7.8	3.90	5.2	2.60	5.9	2.95
ぶどう	0.739	8.7	6.43	8.2	6.06	20.2	14.9	9.0	6.65
その他の果実	0.33	1.2	0.40	0.4	0.13	0.9	0.30	1.7	0.56
その他のスパイス	1.66	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.2	0.33
合計			82.0		44.0		94.4		89.1

・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 105）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量（μg/人/日）
・さといも、たまねぎ、らっきょう、すいか、メロン及びまくわうりは、全て定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
・レタスについては、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち、残留値の最も高いミニトマトの値を用いた。
・その他の果実については、いちじくの値を用いた。
・その他のかんきつ類果実については、すだち及びかぼすのうち、残留値の最も高いすだちの値を用いた。

・その他のスパイスについては、みかん（果皮）の値を用いた。

＜参照＞

1　農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2005 年改訂、一部公表
2　^{14}C-標識ベンチアバリカルブイソプロピルを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Lid（英）、2001 年、未公表
3　ベンチアバリカルブイソプロピルのラット肝 S-9 における代謝試験（GLP 対応）：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、2001 年、未公表
4　ばれいしょにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Lid（英）、2001 年、未公表
5　トマトにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Lid（英）、2001 年、未公表
6　ぶどうにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Lid（英）、2001 年、未公表
7　ベンチアバリカルブイソプロピルのトマト幼苗における代謝・移行性試験（GLP 対応）：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、2001 年、未公表
8　好気的土壌中運命試験（その 1）（GLP 対応）: Covance Laboratories（英）、2001 年、未公表
9　好気的土壌中運命試験（その 2）（GLP 対応）：クミアイ化学工業株式会社生物科学研究所、2001 年、未公表
10　M-1 の好気的土壌における分解（GLP 対応）: Covance Laboratories（英）、2001 年、未公表
11　M-3 の好気的土壌における分解（GLP 対応）: Covance Laboratories（英）、2001 年、未公表
12　M-4 の好気的土壌における分解（GLP 対応）: Covance Laboratories（英）、2002 年、未公表
13　土壌吸着性試験：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、1999 年、未公表
14　加水分解運命試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Lid（英）、2000 年、未公表
15　水中光分解運命試験：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、1999 年、未公表
16　土壌残留試験成績：クミアイ化学工業株式会社、2000 年、未公表
17　作物残留試験成績：財団法人　日本食品分析センター、未公表
18　作物残留試験成績：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、未公表
19　作物残留試験成績：株式会社エコプロ・リサーチ、未公表
20　生体機能への影響に関する試験 原体における一般薬理試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表

21 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
22 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
23 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
24 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc（米国）、2000 年、未公表
25 代謝物 M-1 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
26 代謝物 M-3 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
27 代謝物 M-4 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
28 代謝物 M-5 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
29 代謝物 M-15 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
30 S-L 体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
31 混在物 I-12 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
32 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2000 年、未公表
33 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、1999 年、未公表
34 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2000 年、未公表
35 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2000 年、未公表
36 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
37 ビーグル犬を用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1999 年、未公表
38 ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2002 年、未公表

39 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 ; クミアイ化学　生物科学研究所、1996 年、未公表
40 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 ; クミアイ化学　生物科学研究所、1996 年、未公表
41 ビーグル犬を用いた経口投与による 1 年間反復投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
42 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
43 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
44 ラットを用いた二世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1999 年、未公表
45 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
46 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
47 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）: Covance Laboratories（英）、1999 年、未公表
48 ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）: Covance Laboratories（英）、1999 年、未公表
49 マウスリンパ腫細胞（MLA）を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英）、1999 年、未公表
50 チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英）、1998 年、未公表
51 ヒトリンパ球を用いた単一細胞 DNA 鎖切断（SCG：コメット）試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
52 BALB/c 3T3 細胞を用いる 2 段階トランスフォーメーション試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
53 ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
54 マウスを用いた肝臓における酸化的 DNA 損傷試験：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
55 ラットを用いた肝臓における酸化的 DNA 損傷試験：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
56 ラットを用いた子宮癌発生メカニズム試験－肝臓及び子宮中の 8-OHdG の測定及び免疫組織学的考察－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表

57 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2000 年、未公表
58 トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
59 代謝物 M-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
60 代謝物 M-3 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
61 代謝物 M-4 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
62 代謝物 M-5 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
63 代謝物 M-15 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
64 S-L 体の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
65 混在物 I-12 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
66 ラットを用いた肝 2 段階発癌試験－イニシエーション試験－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
67 ラットを用いた肝 2 段階発癌試験－プロモーション試験－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
68 マウスを用いた薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖確認試験：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
69 ラットを用いた薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖確認試験：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
70 肝臓腫瘍発生メカニズム試験－マウスを用いた肝細胞増殖発生測定－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
71 肝臓腫瘍発生メカニズム試験－マウス及びラット肝臓における肝細胞増殖活性測定－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
72 マウスを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験－肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
73 マウスを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験－マウス血清中の TSH 測定－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
74 ラットを用いた甲状腺機能亢進メカニズム試験－肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表

75 卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
76 ラットを用いた子宮腺癌発生メカニズム試験－卵巣、子宮、肝中アロマターゼ活性及び血清中性ホルモン－（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
77 ラットを用いた子宮腺癌発生メカニズム試験－肝臓中エストラジオールヒドロキシラーゼ活性測定－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
78 食品健康影響評価について（平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安 1225008 号）
79 ベンチアバリカルブイソプロピルの安全性評価資料の追加資料について（2004 年 5 月 12 日）：クミアイ化学工業株式会社、2004 年、未公表
80 ベンチアバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価の要求事項に関する回答書（平成 16 年 10 月 7 日）：クミアイ化学工業株式会社、2004 年、未公表
81 ベンチアバリカルブイソプロピル　食品影響評価の要求事項に対する回答書：クミアイ化学工業株式会社、2005 年、未公表
82 ベンチアバリカルブイソプロピル　食品影響評価の要求事項に対する回答書（平成 17 年 11 月 29 日）：クミアイ化学工業株式会社、2005 年 11 月、未公表
83 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 18 年 11 月 16 日付け府食第 911 号）
84 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 19 年 4 月 26 日付け厚生労働省告示第 189 号）
85 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安 1218003 号）
86 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2007 年改訂、一部公表
87 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 3 月 13 日付け府食第 284 号）
88 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 21 年 6 月 4 日付け厚生労働省告示第 325 号）
89 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2010 年改訂、一部公表
90 ラットにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英国）、2006 年、未公表
91 ラットを用いた単回経口投与による急性神経毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratoried（米国）、2001 年（2002 年修正）、未公表

92 ラットを用いた 4 週間反復投与経皮毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2000 年、未公表
93 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（英国）、2004 年、未公表
94 細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英国）、2004 年、未公表
95 ラットを用いた 14 日間連続投与後の組織内分布及び消長調査に関する代謝実験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英国）、2003 年、未公表
96 はくさいにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
97 作物残留試験結果：日本食品分析センター、2007 年、未公表
98 作物残留試験結果：バイエルクロップサイエンス株式会社、2007 年、未公表
99 作物残留試験結果：株式会社エコプロ・リサーチ、2007 年、未公表
100 作物残留試験結果：クミアイ化学株式会社、2007 年、未公表
101 食品影響評価について（平成 22 年 2 月 22 日付け厚生労働省発食安 0222 第 2 号）
102 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2010 年 10 月 12 日改訂、一部公表
103 作物残留試験結果：クミアイ化学工業株式会社、2008 年、未公表
104 作物残留試験結果：クミアイ化学工業株式会社、2009 年、未公表
105 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
106 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 2 月 10 日付け府食第 126 号）
107 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 24 年 4 月 26 日付け厚生労働省告示第 345 号）
108 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 5 号）
109 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2012 年 2 月 29 日改訂、一部公表
110 作物残留試験結果：クミアイ化学工業株式会社、2011 年、未公表
111 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 10 月 29 日付け府食第 951 号）
112 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 8 月 6 日付け厚生労働省告示第 268 号）

113 食品健康影響評価について（平成 25 年 12 月 6 日付け厚生労働省発食安 1206 第 2 号）
114 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2013 年 8 月 13 日改訂、一部公表
115 作物残留試験：クミアイ化学工業株式会社、未公表
116 韓国物残留試験：クミアイ化学工業株式会社、未公表
117 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 3 月 24 日付け府食第 243 号）
118 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 27 年 2 月 20 日付け厚生労働省告示第 30 号）
119 食品健康影響評価について（平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 9 号）
120 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2014 年 7 月 2 日改訂、一部公表
121 作物残留試験成績（かんきつ）：クミアイ化学工業株式会社、2013 年、未公表
122 EPA：Benthiavalicarb-isopropyl: Human health risk assessment for proposed uses on inported grapes and tomatoes（2006）
123 EFSA：Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance benthiavalicarb（2007）
124 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 7 月 7 日付け府食第 581 号）
125 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 28 年 9 月 16 日付け厚生労働省告示第 342 号）
126 食品健康影響評価について（平成 31 年 4 月 17 日付け厚生労働省発生食 0417 第 13 号）
127 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2018 年 6 月 29 日改訂、一部公表
128 作物残留試験成績（レタス）（GLP 対応）：株式会社エスコ、2016 年、未公表
129 作物残留試験成績（レタス）（GLP 対応）：株式会社エスコ、2017 年、未公表
130 作物残留試験成績（リーフレタス）：株式会社エコプロ・リサーチ、2017 年、未公表
131 作物残留試験成績（サラダ菜）：株式会社エコプロ・リサーチ、2017 年、未公表

132 食品健康影響評価の結果の通知について(令和元年 7 月 30 日付け府食第 216 号)
133 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（令和 2 年 6 月 18 日付け厚生労働省告示第 238 号）
134 食品健康影響評価について（令和 3 年 3 月 22 日付け厚生労働省発生食 0322 第 3 号）
135 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2020 年 8 月 18 日改訂、一部公表
136 カンパネラ水和剤　さといも　作物残留分析（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
137 プロポーズ顆粒水和剤　まくわうり　作物残留試験報告書：一般財団法人日本食品分析センター、2019 年、未公表

厚生労働省発健生0116第1号
令 和 6 年 1 月 16 日

薬事・食品衛生審議会
会長　　奥田　晴宏　殿

厚生労働大臣　　武見　敬三
（　公　印　省　略　）

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品フェノキシエタノール
農薬及び動物用医薬品エマメクチン安息香酸塩
農薬及び動物用医薬品テフルベンズロン
農薬イソピラザム
農薬ヘキサコナゾール
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル
農薬メタフルミゾン

以上

令和６年２月６日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和６年１月 16 日付け厚生労働省発健生 0116 第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づくメタフルミゾンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メタフルミゾン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことから、農薬・動物用医薬品部会（以下、「本部会」という。）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。

なお、今般の基準値設定依頼に当たって、毒性や代謝に関する新たな知見の提出がなく、既存の食品健康影響評価の結果に影響はないと考えられることから、本部会での審議後に食品安全委員会に対して食品健康影響評価の要請を行うこととしている。

１．概要

（１）品目名：メタフルミゾン[Metaflumizone (ISO)]

（２）分　類：農薬

（３）用　途：殺虫剤

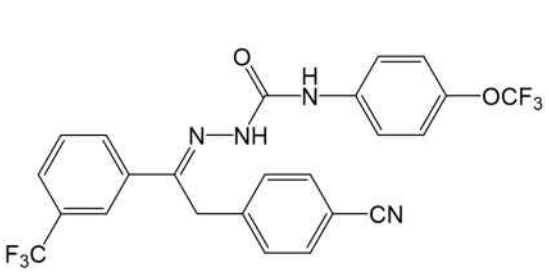
トリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である。昆虫の神経細胞のナトリウムチャネルに作用し、神経系の情報伝達を阻害することにより殺虫効果を示すと考えられている。

（４）化学名及びCAS番号

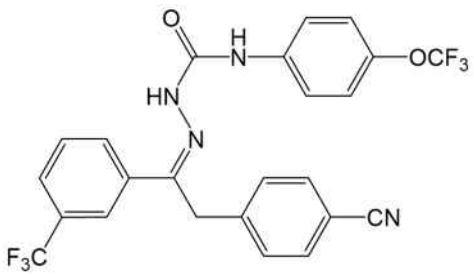
(*EZ*)-2-{2-(4-Cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene}-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]hydrazine-1-carboxamide (IUPAC)

Hydrazinecarboxamide, 2-[2-(4-cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
(CAS：No. 139968-49-3)

（５）構造式及び物性



*E*体



*Z*体

（*E*体：90%以上、*Z*体：10%以下）

分 子 式　　$C_{24}H_{16}F_6N_4O_2$
分 子 量　　506.40
水溶解度　　メタフルミゾン：1.79 × 10^{-6} g/L（20℃）
*E*体：1.07 × 10^{-6} g/L（20℃）
*Z*体：1.87 × 10^{-6} g/L（20℃）
分配係数　　*E*体：$\log_{10}$Pow ＝ 5.1（pH 5）
*Z*体：$\log_{10}$Pow ＝ 4.4（pH 5）

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

今般の基準値設定依頼に当たって、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされている項目を四角囲いしている。

① 25.0%メタフルミゾンフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>メタフルミゾンを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">かんきつ</td><td rowspan="2">ゴマダラカミキリ</td><td>200倍</td><td>5～200 L/10 a</td><td rowspan="2">収穫7日前まで</td><td rowspan="5">3回以内</td><td>主幹から株元に散布</td><td rowspan="5">3回以内</td></tr>
<tr><td>1000～4000倍</td><td rowspan="4">200～700 L/10 a</td><td rowspan="4">散布</td></tr>
<tr><td>アゲハ類
ヨモギエダシャク
クワノミハムシ
ミカンナガタマムシ</td><td>1000～2000倍</td></tr>
<tr><td>キウイフルーツ</td><td>ケムシ類</td><td rowspan="2">1000倍</td><td rowspan="6">収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>うめ</td><td>ケムシ類
クビアカツヤカミキリ</td></tr>
<tr><td rowspan="3">もも類
すもも</td><td>ケシキスイ類</td><td>1000～2000倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">クビアカツヤカミキリ</td><td>100～200倍</td><td>5～200 L/10 a</td><td rowspan="2">2回以内</td><td>樹幹散布</td><td rowspan="2">4回以内
（樹幹散布は2回以内、散布は2回以内）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1000倍</td><td rowspan="2">200～700 L/10 a</td><td rowspan="4">散布</td></tr>
<tr><td>ケムシ類</td><td rowspan="2">3回以内</td><td rowspan="3">3回以内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">とうもろこし</td><td>アワノメイガ</td><td>1000～2000倍</td><td rowspan="2">100～300 L/10 a</td></tr>
<tr><td>ツマジロクサヨトウ</td><td>1000倍</td></tr>
<tr><td>アスパラガス</td><td rowspan="3">ハスモンヨトウ</td><td rowspan="2">1000～2000倍</td><td>100～800 L/10 a</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ごぼう</td><td rowspan="2">100～300 L/10 a</td></tr>
<tr><td>ヒョウタンゾウムシ類</td><td>1000倍</td></tr>
</table>

① 25.0%メタフルミゾンフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタフルミゾンを含む農薬の総使用回数
トマト ミニトマト	トマトキバガ	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	オオタバコガ ハスモンヨトウ	1000～2000倍					
ピーマン	オオタバコガ						
なす	オオタバコガ ニジュウヤホシテントウ ハスモンヨトウ						
にんじん	ハスモンヨトウ ヒョウタンゾウムシ類	1000倍					
ねぎ	シロイチモジヨトウ	8倍	1.6 L/10 a		2回以内	無人航空機による散布	2回以内
		10倍	2 L/10 a				
		16倍	3.2 L/10 a				
		1000倍	100～300 L/10 a			散布	
ほうれんそう	ハスモンヨトウ シロオビノメイガ	1000～2000倍			3回以内		3回以内
	ウリハムシモドキ	1000倍					
キャベツ	コナガ アオムシ キスジノミハムシ						
	ハイマダラノメイガ ハスモンヨトウ オオタバコガ ヨトウムシ ウワバ類	1000～2000倍					
	コナガ アオムシ ハスモンヨトウ オオタバコガ ヨトウムシ ウワバ類	8倍	1.6 L/10 a			無人航空機による散布	
		10倍	2 L/10 a				
		16倍	3.2 L/10 a				
だいこん	キスジノミハムシ ダイコンハムシ	1000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内
	ハイマダラノメイガ ヨトウムシ カブラハバチ類	1000～2000倍					
かぶ	コナガ アオムシ キスジノミハムシ	1000倍		収穫3日前まで			

① 25.0%メタフルミゾンフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタフルミゾンを含む農薬の総使用回数
はくさい	コナガ アオムシ キスジノミハムシ ダイコンハムシ ヨトウムシ ハスモンヨトウ カブラハバチ類	8倍	1.6 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	無人航空機による散布	3回以内
		10倍	2 L/10 a				
		16倍	3.2 L/10 a				
	コナガ アオムシ ハイマダラノメイガ キスジノミハムシ ダイコンハムシ	1000倍	100～300 L/10 a			散布	
	ヨトウムシ ハスモンヨトウ カブラハバチ類	1000～ 2000倍					
レタス	ハスモンヨトウ オオタバコガ	8倍	1.6 L/10 a			無人航空機による散布	
		10倍	2 L/10 a				
		16倍	3.2 L/10 a				
非結球レタス		8倍	1.6 L/10 a		2回以内		2回以内
		10倍	2 L/10 a				
		16倍	3.2 L/10 a				
ブロッコリー	ヨトウムシ ハスモンヨトウ	1000～ 2000倍	100～300 L/10 a			散布	
	コナガ	1000倍					
	ヨトウムシ ハスモンヨトウ コナガ	8倍	1.6 L/10 a			無人航空機による散布	
		10倍	2 L/10 a				
		16倍	3.2 L/10 a				
非結球あぶらな科葉菜類	コナガ キスジノミハムシ	1000倍	100～300 L/10 a		3回以内	散布	3回以内
	ハスモンヨトウ	2000倍					
えだまめ だいず		1000～ 2000倍					
	フタスジヒメハムシ	1000倍					

① 25.0%メタフルミゾンフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタフルミゾンを含む農薬の総使用回数
しょうが	ハスモンヨトウ アワノメイガ	1000～2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
		16倍	3.2 L/10 a			無人航空機による散布	
かんしょ	ハスモンヨトウ ナカジロシタバ ヨツモンカメノコハムシ	10～16倍	0.8～1.6 L/10 a				
		1000～2000倍	100～300 L/10 a			散布	
さといも	ハスモンヨトウ						
食用ミニバラ	オオタバコガ	1000倍					
カリフラワー	コナガ アオムシ ヨトウムシ				2回以内		2回以内

② 0.20%メタフルミゾン粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタフルミゾンを含む農薬の総使用回数
キャベツ はくさい	コオロギ類 ネキリムシ類 ハスモンヨトウ	3～6 kg/10 a	収穫7日前まで	3回以内	株元散布	3回以内
だいこん	ネキリムシ類			2回以内		2回以内
ブロッコリー	ネキリムシ類 コオロギ類		収穫前日まで			
非結球レタス	ネキリムシ類					
レタス				3回以内		3回以内
ねぎ				2回以内		2回以内
しょうが				3回以内		3回以内
アスパラガス いちご	ハスモンヨトウ					
にんじん	ネキリムシ類 ハスモンヨトウ					
	コオロギ類	6 kg/10 a				
ごぼう だいず えだまめ	ネキリムシ類	3～6 kg/10 a				
たまねぎ		6 kg/10 a				

③　19.0%メタフルミゾン・12.0%トルフェンピラドフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタフルミゾンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ゴマダラカミキリ チャノキイロアザミウマ	2000倍	200～700 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	散布	3回以内
キャベツ	コナガ アオムシ ヨトウムシ ハスモンヨトウ オオタバコガ ウワバ類 ハイマダラノメイガ アブラムシ類 ネギアザミウマ	1000倍	100～300 L/10 a	収穫14日前まで			
はくさい	コナガ アオムシ ヨトウムシ ハイマダラノメイガ アブラムシ類 ナモグリバエ ネギアザミウマ						
レタス	オオタバコガ アブラムシ類 ナモグリバエ ハスモンヨトウ	1000～1500倍					
	ヨトウムシ ウワバ類	1500倍					
ねぎ	シロイチモジヨトウ ネギコガ ネギアザミウマ	1000倍		収穫7日前まで			2回以内

３．代謝試験

（１）植物代謝試験

植物代謝試験が、キャベツ、トマト及び綿実で実施されており、可食部で10%TRR[注)]以上認められた代謝物は、代謝物D（キャベツ、トマト及び綿実）であった。

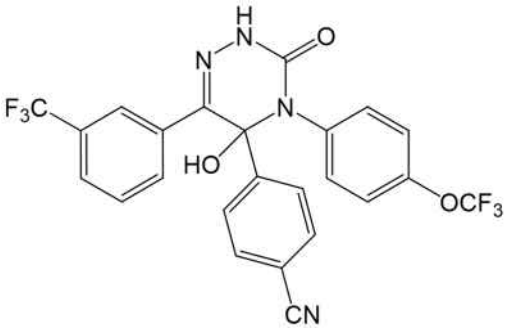
注）%TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

（２）家畜代謝試験

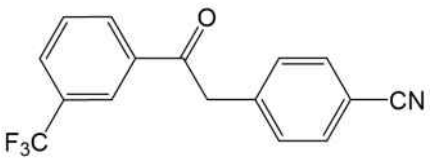
家畜代謝試験が、泌乳山羊及び産卵鶏で実施されており、可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物W（抱合体を含む。）（泌乳山羊の肝臓及び腎臓）であった。

【代謝物略称一覧】

略称	JMPR評価書の略称	化学名
C	M320I23	4-[5-ヒドロキシ-3-オキソ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンゾニトリル
D	M320I04	*p*-[*m*-(トリフルオロメチル)フェナシル]ベンゾニトリル
W	M320I25	4-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ベンゾニトリル
W抱合体	M320I26	2-アミノ-ペンタン二酸1-[2-(4-シアノ-フェニル)-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]エステル



代謝物C



代謝物D

注）残留試験の分析対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

４．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・メタフルミゾン（*E*体）
・メタフルミゾン（*Z*体）
・代謝物C
・代謝物D

②　分析法の概要

ｉ）メタフルミゾン（*E*体）、メタフルミゾン（*Z*体）

試料からメタノール・水（7：3）混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（7：3）混液に転溶する。エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル（PSA）カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

定量限界：メタフルミゾン（*E*体）　0.05 mg/kg
　　メタフルミゾン（*Z*体）　0.05 mg/kg

ⅱ）代謝物C

試料からメタノール・水（7：3）混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（6：4）混液に転溶する。PSAカラム、グラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

なお、代謝物Cの分析値は、換算係数0.97を用いてメタフルミゾン濃度に換算した値として示した。

定量限界：代謝物C　　0.05 mg/kg（メタフルミゾン換算濃度）

ⅲ）代謝物D

試料からメタノール・水（7：3）混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（8：2）混液に転溶する。PSAカラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

なお、代謝物Dの分析値は、換算係数1.75を用いてメタフルミゾン濃度に換算した値として示した。

定量限界：代謝物D　　0.09 mg/kg（メタフルミゾン換算濃度）

ⅳ）メタフルミゾン（*E*体）、メタフルミゾン（*Z*体）及び代謝物D

試料からメタノール・水（7：3）混液で抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲル（C_{18}）カラム又はPSAカラムを用いて精製する。次に、PSAカラム、PSA・シリカゲル連結カラム、シクロヘキシルシリル化シリカゲルカラム及びPSA・シリカゲル連結カラム又はジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラム及びPSAカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

または、試料に試料重量の5%のL-アスコルビン酸ナトリウム、又は試料重量の5%のL-アスコルビン酸ナトリウム及び5、10又は15%のリン酸水素二ナトリウムを加えて磨砕する。メタノール・水（7：3）混液で抽出し、C_{18}カラム又はC_{18}カラム及びPSAカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

あるいは、試料に試料重量の20%のL-アスコルビン酸ナトリウムを加えて磨砕する。アセトンで抽出し、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（4：1）混液に転溶する。グラファイトカーボン/PSA積層カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

なお、代謝物Dの分析値は、換算係数1.75を用いてメタフルミゾン濃度に換算した値として示した。

定量限界：メタフルミゾン（*E*体）0.01～0.05 mg/kg
メタフルミゾン（*Z*体）0.01～0.05 mg/kg
代謝物D　　0.018～0.09 mg/kg（メタフルミゾン換算濃度）

（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。

５．魚介類における推定残留濃度

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、本剤の水域環境中予測濃度[注1)]及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留濃度を算出した。

（１）水域環境中予測濃度

本剤は水田以外においてのみ使用される。メタフルミゾンの非水田PECtier1[注2)]は、0.028 μg/Lと示されている。

（２）生物濃縮係数

ベンゾニトリル環の炭素を^{14}Cで標識したメタフルミゾン（第一濃度区：0.04 mg/kL、第二濃度区：0.40 mg/kL）を用いた6週間の取込期間及び8週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。メタフルミゾンの分析の結果から、BCFk[注3)]は7,900 L/kgと示されている。

（３）推定残留濃度

（１）及び（２）の結果から、メタフルミゾンの水域環境中予測濃度：0.028 μg/L、BCF：7,900 L/kgとし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

推定残留濃度 ＝0.028 μg/L × (7,900 L/kg × 5) ＝ 1,106 μg/kg ＝ 1.106 mg/kg

注1）農薬取締法第4条第1項第8号に基づく水域の生活環境動植物の被害防止に係る農薬登録基準設定における規定に準拠

注2）既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出

注3）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

６．畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料中の残留農薬濃度及び動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）

② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、ジクロロメタンに転溶した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓　0.02 mg/kg
　　乳及び卵　0.01 mg/kg

（2）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛（ホルスタイン・フリージアン種、体重489～754 kg、3頭/群（16.5 ppm投与群のみ6頭/群））に対して、飼料中濃度として0.2、1.0、5.5及び16.5 ppmに相当する量のメタフルミゾンを含むカプセルを45日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるメタフルミゾン(*E*体及び*Z*体)の濃度をLC-MS/MSで測定した。乳については、投与開始1、3、5、8、12、15、18、21、25、28、32、36、40、42及び45日後に採取した乳に含まれるメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）の濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）

	0.2 ppm投与群	1.0 ppm投与群	5.5 ppm投与群	16.5 ppm投与群[注1)]
筋肉	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	0.0625（最大） 0.0444（平均）
脂肪	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	0.0429（最大） 0.0273（平均）	0.182　(最大) 0.153　(平均)	0.864　(最大) 0.566　(平均)
肝臓	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	0.0588（最大） 0.0417（平均）
腎臓	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	<0.02　(最大) <0.02　(平均)	0.0531（最大） 0.0424（平均）
乳[注2)]	<0.01　(平均)	<0.01　(平均)	0.0146（平均）	0.0479（平均）

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓 0.02 mg/kg、乳 0.01 mg/kg

注1）16.5 ppm投与群の試料については、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓については3頭から採取し、乳については6頭から採取した。

注2）投与期間中に採取した乳中の濃度をそれぞれ1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。プラトーとなる8日以降の値を使用して算出した。

上記の結果に関連して、JMPRは、肉牛及び乳牛の最大飼料由来負荷[注1)]をいずれも3.28 ppm、平均的飼料由来負荷[注2)]をいずれも3.28 ppmと評価している。

注1）最大飼料由来負荷（Maximum dietary burden）：飼料の原料に農薬が最大まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注2）平均的飼料由来負荷（Mean dietary burden）：飼料の原料に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる）、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる平均濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた残留試験

産卵鶏（白色レグホン種、体重1.16～1.74 kg、12羽/群（1.0 ppm投与群のみ24羽/群））に対して、飼料中濃度として0.1、0.3及び1 ppmに相当する量のメタフルミゾンを含むカプセルを55日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪及び肝臓に含まれるメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）の濃度をLC-MS/MSで測定した。卵については、投与開始1、3、5、8、12、15、18、21、25、28、32、35、39、42、46、50及び55日後に採卵した卵に含まれるメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）の濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表2を参照。

表2. 産卵鶏の試料中の残留濃度（mg/kg）[注1)]

	0.1 ppm投与群	0.3 ppm投与群	1.0 ppm投与群[注2)]
筋肉	0.021（最大） 0.020（平均）	0.031（最大） 0.026（平均）	0.057（最大） 0.049（平均）
脂肪	0.338（最大） 0.316（平均）	1.245（最大） 1.066（平均）	3.493（最大） 3.069（平均）
肝臓	0.033（最大） 0.031（平均）	0.114（最大） 0.095（平均）	0.298（最大） 0.235（平均）
卵	0.061（最大） 0.043（平均）	0.295（最大） 0.132（平均）	0.909（最大） 0.463（平均）

定量限界：筋肉、脂肪及び肝臓 0.02 mg/kg、卵 0.01 mg/kg

注1）3羽分の試料を1検体として測定した。

注2）1.0 ppm投与群の試料については、筋肉、脂肪及び肝臓については12羽から採取し、卵については24羽から採卵した。

（3）飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和51年農林省令第35号）に定める飼料一般の成分規格や飼料となる作物の残留試験成績等を基に、飼料の最大給与割合等を考慮して最大飼料由来負荷が算出されている。

最大飼料由来負荷は、乳牛において0.383 ppm、肉牛において0.539 ppm、産卵鶏において0.189 ppm、肉用鶏において0.213 ppmと示されている。また、平均的飼料由来負荷は、乳牛において0.383 ppm、肉牛において0.539 ppm、産卵鶏において0.189 ppm、肉用鶏において0.213 ppmと示されている。

（4）推定残留濃度

牛及び鶏について、最大及び平均的飼料由来負荷と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表3-1及び3-2を参照。

表3-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	<0.02 (<0.02)	0.113 (0.092)	<0.02 (<0.02)	<0.02 (<0.02)	0.012 (0.012)
肉牛	<0.02 (<0.02)	0.113 (0.092)	<0.02 (<0.02)	<0.02 (<0.02)	

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

表3-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.025 (0.023)	0.742 (0.650)	0.069 (0.059)	0.165 (0.083)
肉用鶏	0.027 (0.023)	0.850 (0.740)	0.079 (0.067)	

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

7．ADI及びARfDの評価

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

（1）ADI

無毒性量：12 mg/kg 体重/day

（動物種）　イヌ

（投与方法）　カプセル経口

（試験の種類）慢性毒性試験

（期間）　1年間

安全係数：100

ADI：0.12 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で肝細胞好塩基性化が認められた。この病変の発現要因は不明であるが、投与群において肝腫瘍等の増殖性変化を伴っていないことから、前がん病変とは関連しない変化と考えられた。

（参考）

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

（２）ARfD　　設定の必要なし

メタフルミゾンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

８．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2009年にADIが設定され、ARfDは設定の必要なしと評価されている。国際基準はばれいしょ、芽キャベツ等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてなす、かんきつ類等に、EUにおいてはくさい、畜産物等に基準値が設定されている。

９．残留規制

（１）残留の規制対象

メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）のみとする。

植物代謝試験の結果、主な残留物は親化合物であるメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）であった。10%TRRを超える代謝物として代謝物Dが認められ、また、作物残留試験において、メタフルミゾン（*E*体）、メタフルミゾン（*Z*体）、代謝物C及び代謝物Dの分析が行われているが、代謝物C及び代謝物Dの残留濃度はメタフルミゾン（*E*体）及びメタフルミゾン（*Z*体）と比較して低いことから、農産物における残留の規制対象には代謝物C及び代謝物Dを含めず、メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）とする。

家畜代謝試験の結果も、主な残留物は親化合物であるメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）であった。10%TRRを超える代謝物として代謝物W及び代謝物W抱合体が認められているが、代謝試験における主要な残留物はメタフルミゾン（*E*体）及びメタフルミゾン（*Z*体）であることから、畜産物及び魚介類における残留の規制対象には代謝物W及び代謝物W抱合体を含めず、メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）とする。

JMPRでは、農産物及び畜産物の残留の規制対象をメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体の和）としている。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

１０．暴露評価

（１）暴露評価対象

農産物にあってはメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）及び代謝物Dとし、畜産物及び魚介類にあっては、メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）とする。

植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として代謝物Dが認められ、また、作物

残留試験において、代謝物Dの残留濃度は、メタフルミゾン（*E*体）及びメタフルミゾン（*Z*体）と比較すると低い値であるものの、相当量の残留を認めていることから、農産物における暴露評価対象には代謝物Dを含め、メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）及び代謝物Dとする。

家畜代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として代謝物W及び代謝物W抱合体が認められているが、代謝試験における主要な残留物はメタフルミゾン（*E*体）及びメタフルミゾン（*Z*体）であり、代謝物Wは肝臓のみで10%TRR以上認められる代謝物であることから畜産物及び魚介類における暴露評価対象には代謝物W及び代謝物W抱合体を含めず、メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）とする。

JMPRでは、農産物及び畜産物の暴露評価対象をメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体の和）としている。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）及び代謝物D、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）（親化合物のみ）としている。

（２）暴露評価結果

①　長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。なお、農産物については、暴露評価対象がメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）及び代謝物Dであることから、代謝物Dも含めて暴露評価を実施した。

	EDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	23.1
幼小児（1～6歳）	36.3
妊婦	21.9
高齢者（65歳以上）	28.2

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

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

（別紙1）

メタフルミゾンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注1)	各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注2)	各化合物の残留濃度（mg/kg）注3)【メタフルミゾン（E体）/メタフルミゾン（Z体）/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
とうもろこし（子実）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
未成熟とうもろこし（種子）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
だいず（乾燥子実）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 170 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.16（3回, 3日）	圃場A:0.18（3回, 3日）	圃場A:*0.06/*0.10/-/<0.02（*3回, 3日）
						圃場B:0.16	圃場B:0.18	圃場B:0.06/0.10/-/<0.02
	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
さといも（塊茎）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 166, 167 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
かんしょ（塊根）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 150 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
だいこん（根）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	2	*1, 3, 7*	圃場A:<0.10	圃場A:<0.19	圃場A:<0.05/<0.05/-/<0.09
						圃場B:<0.10	圃場B:<0.19	圃場B:<0.05/<0.05/-/<0.09
	2	*1.0%*粒剤	3 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7	圃場A:<0.10（2回, 7日）(#)	圃場A:<0.19（2回, 7日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 7日）(#)
						圃場B:<0.10（2回, 7日）(#)	圃場B:<0.19（2回, 7日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 7日）(#)
だいこん（葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	2	*1, 3, 7*	圃場A:16.34	圃場A:19.21	圃場A:6.14/10.2/-/3.10
						圃場B:16.52	圃場B:21.05	圃場B:5.94/10.6/-/4.53
	2	*1.0%*粒剤	3 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7	圃場A:<0.10（2回, 7日）(#)	圃場A:<0.19（2回, 7日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 7日）(#)
						圃場B:<0.10（2回, 7日）(#)	圃場B:<0.19（2回, 7日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 7日）(#)
だいこん（つまみ菜）	1	0.20%粒剤	6 kg/10 a *全面散布*	2	8	圃場A:<0.02（2回, 8日）(#)	圃場A:<0.038（2回, 8日）(#)	圃場A:*<0.01/*<0.01/-/*<0.018（*2回, 8日）(#)
だいこん（間引菜）	1	0.20%粒剤	6 kg/10 a *全面散布*	2	14	圃場A:<0.02（2回, 14日）(#)	圃場A:<0.038（2回, 14日）(#)	圃場A:*<0.01/*<0.01/-/*<0.018（*2回, 14日）(#)
かぶ（根）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 192, 200, 179 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:0.10	圃場A:0.12	圃場A:0.06/0.04/-/<0.02
						圃場B:0.04（2回, 7日）	圃場B:0.06（2回, 7日）	圃場B:0.02/*0.02/-/<0.02（*2回, 7日）
						圃場C:0.05	圃場C:0.07	圃場C:0.03/*0.03/-/<0.02（*2回, 14日）
かぶ（葉）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 192, 200, 179 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:16.72	圃場A:17.1	圃場A:5.72/11.0/-/0.38
						圃場B:15.22	圃場B:15.46	圃場B:5.32/9.90/-/*0.38（*2回, 7日）
						圃場C:21.37	圃場C:21.69	圃場C:9.17/12.2/-/*0.51（*2回, 7日）
はくさい（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 250～350, 150～200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:5.24（3回, 3日）	圃場A:5.59（3回, 3日）	圃場A:*1.88/*3.36/<0.05/*1.01（*3回, 3日）
						圃場B:2.56（3回, 3日）	圃場B:2.68（3回, 3日）	圃場B:1.04/*1.60/*0.06/0.67（*3回, 3日）
	2	*1.0%*粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.10（3回, 1日）(#)	圃場A:<0.19（3回, 1日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*3回, 1日）(#)
						圃場B:<0.10（3回, 1日）(#)	圃場B:<0.19（3回, 1日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*3回, 1日）(#)
キャベツ（葉球）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300～367, 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:2.88	圃場A:2.97	圃場A:1.14/1.74/<0.05/0.25
						圃場B:1.16	圃場B:1.36（3回, 3日）	圃場B:0.42/0.74/<0.05/*0.28（*3回, 3日）
	2	*1.0%*粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.10（3回, 1日）(#)	圃場A:<0.19（3回, 1日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*3回, 1日）(#)
						圃場B:<0.10（3回, 1日）(#)	圃場B:<0.19（3回, 1日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*3回, 1日）(#)
こまつな（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:13.49	圃場A:13.63	圃場A:4.90/8.59/-/0.14
						圃場B:27.8（3回, 3日）	圃場B:28.32（3回, 3日）	圃場B:12.6/*16.4/-/*0.52（*3回, 3日）
みずな（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 150 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:16.14	圃場A:16.315	圃場A:6.90/9.24/-/*0.28（*3回, 7日）
						圃場B:30.2	圃場B:30.358	圃場B:14.2/16.0/-/0.158
チンゲンサイ（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 180, 170 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:2.62（3回, 3日）	圃場A:2.655（3回, 3日）	圃場A:1.28/*1.42/-/**0.105（*3回, 3日、**3回, 7日）
						圃場B:3.44	圃場B:3.48	圃場B:1.58/1.86/-/*0.053（*3回, 3日）
カリフラワー（花蕾）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 260～300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:1.33	圃場A:1.35	圃場A:0.86/0.47/-/<0.02
						圃場B:0.78	圃場B:0.80	圃場B:0.50/0.28/-/<0.02
ブロッコリー（花蕾）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:5.08	圃場A:5.17	圃場A:3.16/1.92/-/<0.09
						圃場B:3.40	圃場B:3.49	圃場B:1.76/1.64/-/*0.14（*2回, 3日）
	2	*1.0%*粒剤	3 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7	圃場A:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場A:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
						圃場B:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場B:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
ごぼう（根部）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 195, 177 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
レタス（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300, 250 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:7.60	圃場A:7.653	圃場A:3.62/3.98/-/*0.10（*3回, 3日）
						圃場B:3.45（3回, 3日）	圃場B:3.47（3回, 3日）	圃場B:*1.83/*1.62/-/**0.04（*3回, 3日、**3回, 7日）
	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
リーフレタス（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 250 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:7.32（2回, 3日）	圃場A:7.408（2回, 3日）	圃場A:3.89/*3.64/-/**0.088（*2回, 3日、**2回, 7日）
						圃場B:33.5	圃場B:33.71	圃場B:15.6/17.9/-/*0.35（*2回, 3日）
	2	*1.0%*粒剤	3 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7	圃場A:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場A:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
						圃場B:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場B:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
サラダ菜（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:26.0	圃場A:26.385	圃場A:13.8/12.2/-/*0.98（*2回, 3日）
						圃場B:34.5	圃場B:35.13	圃場B:16.0/*18.7/-/**2.00（*2回, 3日、**2回, 7日）
	2	*1.0%*粒剤	3 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7	圃場A:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場A:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
						圃場B:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場B:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
たまねぎ（鱗茎）	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02
ねぎ（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:2.93	圃場A:3.64（2回, 3日）	圃場A:1.46/*1.72/-/*0.72（*2回, 3日）
						圃場B:1.14	圃場B:1.23	圃場B:0.58/0.60/-/<0.09
	2	*1.0%*粒剤	3 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7	圃場A:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場A:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場A:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
						圃場B:<0.10（2回, 1日）(#)	圃場B:<0.19（2回, 1日）(#)	圃場B:*<0.05/*<0.05/-/*<0.09（*2回, 1日）(#)
アスパラガス（若茎）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 206.4, 289 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.20	圃場A:0.22	圃場A:0.08/0.12/-/<0.02
						圃場B:0.19	圃場B:0.21	圃場B:0.11/0.08/-/<0.02
	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a *全面散布*	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02（#）	圃場A:<0.04（#）	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02（#）
						圃場B:<0.02（#）	圃場B:<0.04（#）	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02（#）
にんじん（根部）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 190, 175 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:0.07	圃場B:0.09	圃場B:0.05/*0.03/-/<0.02（*3回, 7日）
	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/-/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/-/<0.02

（別紙1）

メタフルミゾンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）[注1]	各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）[注2]	各化合物の残留濃度（mg/kg）[注3] 【メタフルミゾン（E体）/メタフルミゾン（Z体）/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
ミニトマト（果実）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 250, 249 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:2.66	圃場A:2.73	圃場A:1.26/1.40/−/*0.11（*3回, 3日）
						圃場B:2.34	圃場B:2.39	圃場B:1.18/1.16/−/0.07
ピーマン（果実）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 230, 282 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:2.76	圃場A:2.78	圃場A:1.10/1.66/−/<0.02
						圃場B:2.83	圃場B:2.85	圃場B:1.45/1.38/−/<0.02
なす（果実）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300, 282 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.76（3回, 3日）	圃場A:0.78（3回, 3日）	圃場A:*0.38/*0.38/−/<0.02（*3回, 3日）
						圃場B:1.20	圃場B:1.22	圃場B:0.81/0.39/−/<0.02
ほうれんそう（茎葉）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 157.9 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:51.0	圃場A:51.77	圃場A:18.6/32.4/−/*0.92（*3回, 3日）
						圃場B:25.2	圃場B:25.44	圃場B:10.8/*16.4/−/*0.88（*3回, 7日）
しょうが（根茎）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 185, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:0.04	圃場B:0.058	圃場B:0.02/0.02/−/<0.02
	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/−/<0.02
えだまめ（さや）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 190 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:5.16	圃場A:5.24	圃場A:2.22/2.94/−/0.08
						圃場B:4.06	圃場B:4.078	圃場B:1.61/2.45/−/0.02
	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7, 14	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/−/<0.02
温州みかん（果肉）	6	25.0%フロアブル	1000倍散布 575, 667, 556, 620, 575, 660 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.13	圃場A:0.15	圃場A:0.05/0.08/−/<0.02
						圃場B:0.07	圃場B:0.09	圃場B:0.03/0.04/−/<0.02
						圃場C:0.13（3回, 14日）	圃場C:0.15（3回, 14日）	圃場C:0.06/*0.07/−/<0.02（*3回, 14日）
						圃場D:0.06	圃場D:0.08	圃場D:0.02/0.04/−/<0.02
						圃場E:0.10	圃場E:0.12	圃場E:0.04/0.06/−/<0.02
						圃場F:0.10	圃場F:0.12	圃場F:0.04/0.06/−/<0.02
	6	25.0%フロアブル	200倍樹幹散布 150, 178, 167, 150, 178 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場C:<0.02	圃場C:<0.04	圃場C:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場D:<0.02	圃場D:<0.04	圃場D:<0.01/<0.01/−/<0.02
					7	圃場E:<0.02	圃場E:<0.04	圃場E:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場F:<0.02	圃場F:<0.04	圃場F:<0.01/<0.01/−/<0.02
温州みかん（果皮）	6	25.0%フロアブル	1000倍散布 575, 667, 556, 620, 575, 660 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:11.13	圃場A:11.37	圃場A:4.00/7.13/−/*0.42（*3回, 21日）
						圃場B:11.53（3回, 21日）	圃場B:11.85（3回, 21日）	圃場B:4.79/*7.03/−/*0.32（*3回, 21日）
						圃場C:12.53	圃場C:12.77	圃場C:6.16/6.37/−/*0.32（*3回, 21日）
						圃場D:14.74	圃場D:16.00	圃場D:5.44/9.30/−/*1.30（*3回, 14日）
						圃場E:9.80	圃場E:10.20	圃場E:3.68/6.12/−/*0.49（*3回, 21日）
						圃場F:17.46	圃場F:18.48	圃場F:6.96/10.5/−/*1.58（*3回, 21日）
	6	25.0%フロアブル	200倍樹幹散布 150, 178, 167, 150, 178 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場C:<0.02	圃場C:<0.04	圃場C:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場D:<0.02	圃場D:<0.04	圃場D:<0.01/<0.01/−/<0.02
					7	圃場E:<0.02	圃場E:<0.04	圃場E:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場F:0.02	圃場F:0.04	圃場F:<0.01/0.01/−/<0.02
温州みかん（果実）	6	25.0%フロアブル	1000倍散布 575, 667, 556, 620, 575, 660 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:2.43	圃場A:2.50	圃場A:0.88/1.55/−/*0.11[注4]（*3回, 21日）
						圃場B:1.90（3回, 21日）	圃場B:1.97（3回, 21日）	圃場B:0.74/*1.16/−/*0.07[注4]（*3回, 21日）
						圃場C:2.44	圃場C:2.50	圃場C:1.20/*1.26/−/**0.08[注4]（*3回, 14日、**3回, 21日）
						圃場D:2.99	圃場D:3.26	圃場D:1.10/1.89/−/*0.28[注4]（*3回, 14日）
						圃場E:1.90	圃場E:1.99	圃場E:0.72/1.18/−/*0.12[注4]（*3回, 21日）
						圃場F:3.09	圃場F:3.31	圃場F:1.23/1.86/−/*0.29[注4]（*3回, 21日）
なつみかん（果実）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 540, 600, 571 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:2.19（3回, 14日）	圃場A:2.31（3回, 14日）	圃場A:*0.79/*1.40/−/*0.12（*3回, 14日）
						圃場B:1.29	圃場B:1.41	圃場B:0.62/0.67/−/*0.14（*3回, 14日）
						圃場C:1.08	圃場C:1.15	圃場C:0.58/*0.56/−/*0.10（*3回, 21日）
	3	25.0%フロアブル	200倍樹幹散布 180, 171, 160 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場C:<0.02	圃場C:<0.04	圃場C:<0.01/<0.01/−/<0.02
かぼす（果実）	1	25.0%フロアブル	1000倍散布 560 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:2.13	圃場A:2.25	圃場A:0.82/1.31/−/0.12
	1	25.0%フロアブル	200倍樹幹散布 160 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
すだち（果実）	1	25.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:1.72	圃場A:1.79	圃場A:0.72/1.00/−/0.07
	1	25.0%フロアブル	200倍樹幹散布 167 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
もも（果肉）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 400～444 L/10 a ＋100倍樹幹散布 53～80 L/10 a	2+2	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場C:<0.02	圃場C:<0.04	圃場C:<0.01/<0.01/−/<0.02
もも（果皮を含み、種子を除く）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 400～444 L/10 a ＋100倍樹幹散布 53～80 L/10 a	2+2	1, 3, 7	圃場A:1.34（4回, 3日）	圃場A:1.36（4回, 3日）	圃場A:*0.58/*0.76/−/*0.02（*4回, 3日）
						圃場B:1.90	圃場B:1.92	圃場B:1.14/*0.77/−/<0.02（*4回, 3日）
						圃場C:1.09	圃場C:1.11	圃場C:0.68/0.41/−/<0.02
もも（果皮及び種子を含む）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 400～444 L/10 a ＋100倍樹幹散布 53～80 L/10 a	2+2	1, 3, 7	圃場A:1.27（4回, 3日）	圃場A:1.29（4回, 3日）	圃場A:*0.55/*0.72/−/<0.02[注5]（*4回, 3日）
						圃場B:1.78	圃場B:1.80	圃場B:1.06/*0.72/−/<0.02[注5]（*4回, 3日）
						圃場C:0.97	圃場C:0.99	圃場C:0.61/0.36/−/<0.02[注5]
すもも（果実）	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 453～500 L/10 a ＋100倍樹幹散布 50～160 L/10 a	2+2	1, 3, 7	圃場A:0.23（4回, 3日）	圃場A:0.25（4回, 3日）	圃場A:*0.09/*0.14/−/<0.02（*4回, 3日）
						圃場B:0.10	圃場B:0.12	圃場B:0.06/0.04/−/<0.02
うめ（果実）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 333, 400 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A:2.50	圃場A:2.68	圃場A:1.02/1.48/−/0.18
						圃場B:3.45	圃場B:3.49	圃場B:1.96/*1.54/−/*0.05（*3回, 3日）
		25.0%フロアブル	1000倍散布 389 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場C:9.99	圃場C:10.2	圃場C:4.62/*5.60/−/0.21（*3回, 3日）
いちご（果実）	2	0.20%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	1, 3, 7	圃場A:<0.02	圃場A:<0.04	圃場A:<0.01/<0.01/−/<0.02
						圃場B:<0.02	圃場B:<0.04	圃場B:<0.01/<0.01/−/<0.02

（別紙1）

メタフルミゾンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注1)	各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注2)	各化合物の残留濃度（mg/kg）注3)【メタフルミゾン（E体）/メタフルミゾン（Z体）/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
キウィー（果肉）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 350,360,333 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.07	圃場A:0.09	圃場A:0.05/0.02/-/<0.02
						圃場B:0.06	圃場B:0.08	圃場B:0.04/0.02/-/<0.02
						圃場C:0.07	圃場C:0.09	圃場C:0.05/0.02/-/<0.02
キウィー（果実）	3	25.0%フロアブル	1000倍散布 350,360,333 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:4.72	圃場A:4.79	圃場A:3.32/*1.48/-/0.07（*3回,7日）
						圃場B:5.56	圃場B:5.70	圃場B:3.68/*2.20/-/*0.18（*3回,7日）
						圃場C:5.04	圃場C:5.14	圃場C:3.53/*1.85/-/*0.16（*3回,7日）

－：分析せず

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1）メタフルミゾン（E体）及びメタフルミゾン（Z体）の合計濃度を示した。

注2）メタフルミゾン（E体）、メタフルミゾン（Z体）及び代謝物Dの合計濃度（メタフルミゾン濃度に換算した値）を示した。

注3）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

代謝物C及び代謝物Dの残留濃度は、メタフルミゾン濃度に換算した値で示した。

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

注4）果肉及び果皮の重量比から果実全体の残留濃度を算出した。

注5）果肉、果皮及び種子の重量比から果実全体の残留濃度を算出した。

農薬名　メタフルミゾン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
とうもろこし	0.1	0.1	○	0.04		<0.02,<0.02(¥)(とうもろこし(子実))
大豆	0.5	0.5	○	0.2		0.16,0.16(¥)
ばれいしょ	0.02	0.02		0.02		
さといも類(やつがしらを含む。)	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02(¥)
かんしょ	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02(¥)
さとうきび	0.02			0.02		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.3	0.3	○			<0.1,<0.1(¥)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	25	25	○			16.34,16.52(¥)
かぶ類の根	0.2	0.2	○			0.04,0.05,0.1
かぶ類の葉	60	60	○			15.22,16.72,21.37
はくさい	10	10	○			2.56,5.24(¥)
キャベツ	5	5	○			1.16,2.88(¥)
芽キャベツ	0.8	0.8		0.8		
ケール	40	40	○			(きょうな参照)
こまつな	40	40	○			13.49,27.8(¥)
きょうな	40	40	○			16.14,30.2(¥)(みずな)
チンゲンサイ	10	10	○	6		2.62,3.44(¥)
カリフラワー	3	3	○			0.78,1.33(¥)
ブロッコリー	10	10	○			3.40,5.08(¥)
その他のあぶらな科野菜	40	40	○			(きょうな参照)
ごぼう	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02(¥)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	80	80	○	7		26.0,34.5(サラダ菜)、7.32,33.5(リーフレタス)
たまねぎ	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02(¥)
ねぎ(リーキを含む。)	5	5	○			1.14,2.93(¥)
アスパラガス	0.5	0.5	○			0.19,0.20(¥)
にんじん	0.3	0.3	○			<0.02,0.07(¥)
トマト	5	5	○	0.6		2.34,2.66(¥)(ミニトマト)
ピーマン	5	5	○	0.6		2.76,2.83(¥)
なす	3	3	○	0.6		0.76,1.20(¥)
その他のなす科野菜	0.6	0.6		0.6		
メロン類果実(果皮を含む。)	1			1		
ほうれんそう	70	70	○			25.2,51.0(¥)
しょうが	0.2	0.2	○			<0.02,0.04(¥)
えだまめ	10	10	○			4.06,5.16(¥)
みかん(外果皮を含む。)	8	8	○	3		1.90～3.09(n=6)
なつみかんの果実全体	5	5	○			1.08,1.29,2.19
レモン	5	8	○	2		1.72(すだち),2.13(かぼす)(¥)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	8	8	○	3		(みかん(外果皮を含む。)参照)
グレープフルーツ	5	8	○			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	5	8	○	2		(レモン参照)
その他のかんきつ類果実	8	8	○			(みかん(外果皮を含む。)参照)
りんご	0.9			0.9		
もも(果皮及び種子を含む。)	4		申			0.97,1.27,1.78
ネクタリン	4		申			(もも(果皮及び種子を含む。)参照)
すもも(プルーンを含む。)	0.7		申			0.10,0.23(¥)
うめ	30	10	○・申			2.50,3.45,9.99
いちご	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02(¥)
ぶどう	5			5		

農薬名　メタフルミゾン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
キウィー（果皮を含む。）	15	15	○				4.72,5.04,5.56
その他のスパイス	40	40	○				9.80～17.46(n=6)(みかん(果皮))
その他のハーブ	40	40	○				(きょうな参照)
牛の筋肉	0.02	0.02		0.02			
豚の筋肉	0.02	0.02		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02		0.02			
牛の脂肪	0.2	0.03		0.15			
豚の脂肪	0.2	0.03		0.15			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	0.03		0.15			
牛の肝臓	0.02	0.02		0.02			
豚の肝臓	0.02	0.02		0.02			
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	0.02	0.02		0.02			
豚の腎臓	0.02	0.02		0.02			
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	0.02	0.02		0.02			
豚の食用部分	0.02	0.02		0.02			
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	0.01		0.02			
鶏の筋肉	0.03	0.03		0.02			推:0.027
その他の家きんの筋肉	0.03	0.03		0.02			(鶏の筋肉参照)
鶏の脂肪	0.9	0.9		0.08			推:0.850
その他の家きんの脂肪	0.9	0.9		0.08			(鶏の脂肪参照)
鶏の肝臓	0.08	0.08		0.02			推:0.079
その他の家きんの肝臓	0.08	0.08		0.02			(鶏の肝臓参照)
鶏の腎臓	0.08	0.08		0.02			(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの腎臓	0.08	0.08		0.02			(鶏の肝臓参照)
鶏の食用部分	0.08	0.08		0.02			(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの食用部分	0.08	0.08		0.02			(鶏の肝臓参照)
鶏の卵	0.2	0.2		0.02			推:0.165
その他の家きんの卵	0.2	0.2		0.02			(鶏の卵参照)
魚介類	2	2					推:1.106
はちみつ	0.05						※1
とうがらし(乾燥させたもの)				6			※2
干しぶどう				13			※2

太枠:本基準(暫定基準以外の基準)を見直した基準値

斜線:食品区分を別途新設すること等に伴い、削除した食品区分

○:既に、国内において登録等がされているもの

申:農薬の登録申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

(¥):基準値設定の根拠とした作物残留試験成績(最大値)

推:推定される残留濃度

※1)「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」(令和元年7月30日農薬・動物用医薬品部会(令和5年3月31日一部改訂))の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

※2)加工食品である「とうがらし(乾燥させたもの)」及び「干しぶどう」について、国際基準が設定されているが、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする。基準値が設定されていない加工食品については、原材料の基準値に基づき加工係数を考慮して適否を判断することとしている。なお、本物質について、JMPRは「とうがらし(乾燥させたもの)」の加工係数を10及び「干しぶどう」の加工係数を2.54と算出している。

（別紙３）

メタフルミゾンの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
とうもろこし	0.1	0.04	0.5	0.2	0.5	0.2	0.6	0.2	0.4	0.2
大豆	0.5	0.18	19.5	7.0	10.2	3.7	15.7	5.6	23.1	8.3
ばれいしょ	0.02	0.00	0.8	0.0	0.7	0.0	0.8	0.0	0.7	0.0
さといも類（やつがしらを含む。）	0.1	0.04	0.5	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.8	0.3
かんしょ	0.1	0.04	0.7	0.3	0.6	0.3	1.2	0.5	1.0	0.4
さとうきび	0.02	0.00	2.0	0.0	1.7	0.0	2.5	0.0	2.0	0.0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.3	0.19	9.9	6.3	3.4	2.2	6.2	3.9	13.7	8.7
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	25	20.13	42.5	34.2	15.0	12.1	77.5	62.4	70.0	56.4
かぶ類の根	0.2	0.083	0.6	0.2	0.2	0.1	0.0	0.0	1.0	0.4
かぶ類の葉	60	18.083	18.0	5.4	6.0	1.8	6.0	1.8	36.0	10.8
はくさい	10	4.135	177.0	73.2	51.0	21.1	166.0	68.6	216.0	89.3
キャベツ	5	2.165	120.5	52.2	58.0	25.1	95.0	41.1	119.0	51.5
芽キャベツ	0.8	0.163	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ケール	40	23.337	8.0	4.7	4.0	2.3	4.0	2.3	8.0	4.7
こまつな	40	20.975	200.0	104.9	72.0	37.8	256.0	134.2	256.0	134.2
きょうな	40	23.337	88.0	51.3	16.0	9.3	56.0	32.7	108.0	63.0
チンゲンサイ	10	3.068	18.0	5.5	7.0	2.1	18.0	5.5	19.0	5.8
カリフラワー	3	1.075	1.5	0.5	0.6	0.2	0.3	0.1	1.5	0.5
ブロッコリー	10	4.33	52.0	22.5	33.0	14.3	55.0	23.8	57.0	24.7
その他のあぶらな科野菜	40	23.337	136.0	79.3	24.0	14.0	32.0	18.7	192.0	112.0
ごぼう	0.1	0.04	0.4	0.2	0.2	0.1	0.4	0.2	0.5	0.2
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	80	25.658	768.0	246.3	352.0	112.9	912.0	292.5	736.0	236.1
たまねぎ	0.1	0.04	3.1	1.2	2.3	0.9	3.5	1.4	2.8	1.1
ねぎ（リーキを含む。）	5	2.435	47.0	22.9	18.5	9.0	34.0	16.6	53.5	26.1
アスパラガス	0.5	0.215	0.9	0.4	0.4	0.2	0.5	0.2	1.3	0.5
にんじん	0.3	0.065	5.6	1.2	4.2	0.9	6.8	1.5	5.6	1.2
トマト	5	2.56	160.5	82.2	95.0	48.6	160.0	81.9	183.0	93.7
ピーマン	5	2.815	24.0	13.5	11.0	6.2	38.0	21.4	24.5	13.8
なす	3	1.00	36.0	12.0	6.3	2.1	30.0	10.0	51.3	17.1
その他のなす科野菜	0.6	0.19	0.7	0.2	0.1	0.0	0.7	0.2	0.7	0.2
メロン類果実（果皮を含む。）	1	0.021	3.5	0.1	2.7	0.1	4.4	0.1	4.2	0.1
ほうれんそう	70	38.605	896.0	494.1	413.0	227.8	994.0	548.2	1218.0	671.7
しょうが	0.2	0.049	0.3	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1	0.3	0.1
えだまめ	10	4.659	17.0	7.9	10.0	4.7	6.0	2.8	27.0	12.6
みかん（外果皮を含む。）	8	2.588	142.4	46.1	131.2	42.4	4.8	1.6	209.6	67.8
なつみかんの果実全体	5	1.623	6.5	2.1	3.5	1.1	24.0	7.8	10.5	3.4
レモン	5	2.02	2.5	1.0	0.5	0.2	1.0	0.4	3.0	1.2
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	8	2.588	56.0	18.1	116.8	37.8	100.0	32.4	33.6	10.9
グレープフルーツ	5	2.588	21.0	10.9	11.5	6.0	44.5	23.0	17.5	9.1
ライム	5	2.02	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2
その他のかんきつ類果実	8	2.588	47.2	15.3	21.6	7.0	20.0	6.5	76.0	24.6
りんご	0.9	0.290	21.8	7.0	27.8	9.0	16.9	5.5	29.2	9.4
もも（果皮及び種子を含む。）	4	1.360	13.6	4.6	14.8	5.0	21.2	7.2	17.6	6.0
ネクタリン	4	1.360	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1
すもも（プルーンを含む。）	0.7	0.185	0.8	0.2	0.5	0.1	0.4	0.1	0.8	0.2
うめ	30	5.457	42.0	7.6	9.0	1.6	18.0	3.3	54.0	9.8
いちご	0.1	0.04	0.5	0.2	0.8	0.3	0.5	0.2	0.6	0.2
ぶどう	5	1.034	43.5	9.0	41.0	8.5	101.0	20.9	45.0	9.3
キウィー（果皮を含む。）	15	5.21	33.0	11.5	21.0	7.3	34.5	12.0	43.5	15.1
その他のスパイス	40	13.445	4.0	1.3	4.0	1.3	4.0	1.3	8.0	2.7
その他のハーブ	40	23.337	36.0	21.0	12.0	7.0	4.0	2.3	56.0	32.7
陸棲哺乳類の肉類	0.2	筋肉　0.02 脂肪　0.092	11.5	2.0	8.6	1.5	12.9	2.2	8.2	1.4
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.02	0.012	5.3	3.2	6.6	4.0	7.3	4.4	4.3	2.6
家きんの肉類	0.9	0.067	19.3	1.4	13.8	1.0	20.4	1.5	14.5	1.1
家きんの卵類	0.2	0.083	8.3	3.5	6.6	2.8	9.6	4.0	7.6	3.2

（別紙３）

メタフルミゾンの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
魚介類	2	0.343	186.2	31.9	79.2	13.6	106.4	18.2	229.6	39.4
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計			3561.3	1528.7	1751.5	717.9	3536.1	1533.9	4303.9	1896.2
ADI比（%）			53.9	23.1	88.5	36.3	50.4	21.9	63.9	28.2

TMDI：理論最大一日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI：推定一日摂取量（Estimated Daily Intake）

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

農産物におけるEDI試算については、暴露評価対象であるメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）及び代謝物Dをメタフルミゾンに換算した濃度の合計濃度を用いた。

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。なお、JMPRの暴露評価対象がメタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）のみであるため、以下の補正を行った。

・ばれいしょ、さとうきび：JMPRのSTMRが0であることから補正しなかった。

・芽キャベツ：ねぎ（葉）の作物残留試験（処理回数2回、PHI=3日）より算出した補正係数（1.30）を用いて、JMPRのSTMRを補正した。

・その他のなす科野菜、メロン類果実（果皮を含む。）、りんご及びぶどう：ミニトマトの作物残留試験（処理回数3回、PHI=3日）より算出した補正係数（1.06）を用いて、JMPRのSTMRを補正した。

「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面（湖や河川）魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留濃度を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留濃度を0として算出した係数（0.31）を推定残留濃度に乗じた値を用いてEDI試算した。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI試算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI試算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

（参考）

これまでの経緯

平成１８年　２月２２日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：はくさい、キャベツ）
平成１８年　２月２７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　８月２９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２１年　３月　６日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２１年　９月２８日	残留農薬基準告示、初回農薬登録
平成２３年　２月　７日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、さといも等）並びに基準値設定依頼（魚介類）
平成２３年　３月２２日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年　２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
平成２５年　５月１５日	残留農薬基準告示
平成２６年　２月　７日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：とうもろこし、アスパラガス等）
平成２６年　３月２０日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２６年　６月２４日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２７年　４月２１日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２８年１１月１４日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２９年　５月２３日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２９年　８月　２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成３０年　３月３０日	残留農薬基準告示

平成２９年１２月２０日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぶ、かんきつ等）
平成３０年　４月１８日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成３０年　５月２２日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成３０年　８月２３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
令和　元年　５月３０日　残留農薬基準告示

平成３０年１２月２０日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：カリフラワー及びたまねぎ）
令和　２年　８月　４日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（畜産物）
令和　２年１０月１９日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　３年　１月１２日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和　３年　５月１８日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
令和　３年１２月１７日　残留農薬基準告示

令和　５年　９月１９日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：もも類、すもも）
令和　６年　１月１６日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　６年　１月２２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

◎穐山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏	民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

（◎：部会長、○：部会長代理）

答申（案）

メタフルミゾンについては、以下のとおり食品中の農薬の残留基準を設定することが適当である。

メタフルミゾン

今回残留基準を設定する「メタフルミゾン」の規制対象は、メタフルミゾン（*E*体及び*Z*体）のみとする。

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.1
大豆	0.5
ばれいしょ	0.02
さといも類（やつがしらを含む。）	0.1
かんしょ	0.1
さとうきび	0.02
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.3
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	25
かぶ類の根	0.2
かぶ類の葉	60
はくさい	10
キャベツ	5
芽キャベツ	0.8
ケール	40
こまつな	40
きょうな	40
チンゲンサイ	10
カリフラワー	3
ブロッコリー	10
その他のあぶらな科野菜[注1)]	40
ごぼう	0.1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	80

食品名	残留基準値 ppm
たまねぎ	0.1
ねぎ（リーキを含む。）	5
アスパラガス	0.5
にんじん	0.3
トマト	5
ピーマン	5
なす	3
その他のなす科野菜[注2)]	0.6
メロン類果実（果皮を含む。）	1
ほうれんそう	70
しょうが	0.2
えだまめ	10
みかん（外果皮を含む。）	8
なつみかんの果実全体	5
レモン	5
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	8
グレープフルーツ	5
ライム	5
その他のかんきつ類果実[注3)]	8
りんご	0.9
もも（果皮及び種子を含む。）	4
ネクタリン	4
すもも（プルーンを含む。）	0.7
うめ	30
いちご	0.1
ぶどう	5
キウィー（果皮を含む。）	15
その他のスパイス[注4)]	40
その他のハーブ[注5)]	40

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物[注6)]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	0.2 0.2 0.2
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[注7)] 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[注8)]の筋肉	0.03 0.03
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.9 0.9
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.08 0.08
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.08 0.08
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.08 0.08
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.2 0.2
魚介類	2
はちみつ	0.05

注1）「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類（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、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2）「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3）「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（ネーブルオレンジを含む。）、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4）「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）の果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注5）「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注6）「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注7）「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注8）「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

府　食　第　８０４　号
令和３年１月１２日

厚生労働大臣
　田村　憲久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋
（　公　印　省　略　）

食品健康影響評価の結果の通知について

令和２年10月19日付け厚生労働省発生食1019第８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メタフルミゾンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メタフルミゾンの許容一日摂取量を0.12 mg/kg体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別　添

農薬評価書

メタフルミゾン

（第６版）

２０２１年１月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 12

Ⅰ．評価対象農薬の概要 13
１．用途 13
２．有効成分の一般名 13
３．化学名 13
４．分子式 13
５．分子量 13
６．構造式 14
７．開発の経緯 14

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 15
１．動物体内運命試験 15
（１）ラット① 15
（２）ラット② 23
（３）ヤギ 24
（４）ニワトリ 26
２．植物体内運命試験 28
（１）キャベツ 28
（２）トマト 28
（３）ワタ 29
３．土壌中運命試験 30
（１）好気的土壌中運命試験 30
（２）土壌吸着試験 30
４．水中運命試験 30
（１）加水分解試験 30
（２）水中光分解試験（蒸留水及び自然水） 31
５．土壌残留試験 31
６．作物等残留試験 32
（１）作物残留試験 32
（２）後作物残留試験 32
（３）畜産物残留試験 32
（４）魚介類における最大推定残留値 33

（５）推定摂取量 33
７．一般薬理試験 34
８．急性毒性試験 35
（１）急性毒性試験 35
（２）急性神経毒性試験 36
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 37
１０．亜急性毒性試験 37
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 37
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 37
（３）28 日間亜急性毒性試験（イヌ） ＜参考資料＞ 38
（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 39
（５）90 日間亜急性毒性試験（ラット、*Z*-異性体） 39
（６）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C） 40
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 41
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 41
（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 42
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 43
１２．生殖発生毒性試験 44
（１）２世代繁殖試験（ラット） 44
（２）発生毒性試験（ラット） 45
（３）発生毒性試験（ウサギ） 46
１３．遺伝毒性試験 46

Ⅲ．食品健康影響評価 49

・別紙１：代謝物/分解物略称 55
・別紙２：検査値等略称 57
・別紙３：作物残留試験成績 58
・別紙４：後作物残留試験 83
・別紙５：畜産物残留試験成績（泌乳牛） 84
・別紙６：畜産物残留試験成績（産卵鶏） 85
・別紙７：推定摂取量 86
・参照 88

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2006 年　2 月　22 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：はくさい、キャベツ）
2006 年　2 月　27 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 0227001 号）
2006 年　2 月　28 日 関係書類の接受（参照 1～41）
2006 年　3 月　 2 日 第 133 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年　9 月　 6 日 第 4 回農薬専門調査会総合評価第一部会
2007 年 12 月　18 日 追加資料受理（参照 42）
2008 年　5 月　 9 日 第 15 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2008 年　6 月　24 日 第 40 回農薬専門調査会幹事会
2008 年　7 月　17 日 第 247 回食品安全委員会(報告)
2008 年　7 月　17 日 から 8 月 15 日まで　国民からの意見・情報の募集
2008 年　8 月　26 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
2008 年　8 月　28 日 第 252 回食品安全委員会（報告）
2008 年　8 月　29 日 厚生労働大臣へ通知（参照 43）
2009 年　9 月　28 日 残留農薬基準告示（参照 44）、初回農薬登録

－第 2 版関係－

2011 年　2 月　 7 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、さといも等）並びに基準値設定依頼（魚介類）
2011 年　3 月　22 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 0322 第 10 号）
2011 年　3 月　25 日 関係書類の接受（参照 45～53）
2011 年　4 月　28 日 第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　1 月　13 日 第 79 回農薬専門調査会幹事会
2012 年　2 月　13 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　2 月　16 日 第 419 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 55）
2013 年　5 月　15 日 残留農薬基準告示（参照 56）

－第 3 版関係－

2014 年　2 月　 7 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：とうもろこし、アスパラガス等）
2014 年　3 月　20 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0320 第 6 号）

2014 年　3 月　25 日 関係書類の接受（参照 57～62）
2014 年　3 月　31 日 第 509 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年　6 月　24 日 第 519 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 63）

－第 4 版関係－
2016 年 11 月　14 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1114 第 5 号）、関係書類の接受（参照 64～74）
2016 年 11 月　22 日 第 630 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　1 月　18 日 第 60 回農薬専門調査会評価第二部会
2017 年　3 月　29 日 第 146 回農薬専門調査会幹事会
2017 年　4 月　11 日 第 645 回食品安全委員会（報告）
2017 年　4 月　12 日 から 5 月 11 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年　5 月　17 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年　5 月　23 日 第 650 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 75）
2018 年　3 月　30 日 残留農薬基準告示（参照 76）

－第 5 版関係－
2017 年 12 月　20 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぶ、かんきつ等）
2018 年　4 月　18 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0418 第 31 号）、関係書類の接受（参照 77～84）
2018 年　4 月　24 日 第 694 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年　5 月　22 日 第 697 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
2019 年　5 月　30 日 残留農薬基準告示（参照 85）

－第 6 版関係－
2018 年 12 月　20 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：カリフラワー及びたまねぎ）
2020 年 10 月　19 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1019 第 8 号）、関係書類の接受（参照 86～96）
2020 年 10 月　27 日 第 795 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年　1 月　12 日 第 802 回食品安全委員会（審議）

（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

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

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

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

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

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

（2017 年 1 月 6 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西みどり
堀口逸子
吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2007 年 3 月 31 日まで）
鈴木勝士（座長）　三枝順三　根岸友惠

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

泉　啓介
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[1]***
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
根岸友惠
根本信雄
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

（2012 年 3 月 31 日まで）

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
根岸友惠
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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

[1] 第 15 回農薬専門調査会確認評価第一部会に参考人として出席

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*　腰岡政二　細川正清
松本清司（座長代理）　佐藤　洋　本間正充
小澤正吾　杉原数美　山本雅子
川口博明　根岸友惠　吉田　充
桑形麻樹子

・評価第三部会
三枝順三（座長）　高木篤也　中山真義
納屋聖人（座長代理）　田村廣人　八田稔久
太田敏博　中島美紀　増村健一
小野　敦　永田　清　義澤克彦

・評価第四部会
西川秋佳（座長）　佐々木有　本多一郎
長野嘉介（座長代理）　代田眞理子　森田　健
井上　薫**　玉井郁巳　山手丈至
加藤美紀　中塚敏夫　與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

（2018 年 3 月 31 日まで）

・幹事会
西川秋佳（座長）　三枝順三　長野嘉介
納屋聖人（座長代理）　代田眞理子　林　　真
浅野　哲　清家伸康　本間正充*
小野　敦　中島美紀　與語靖洋

・評価第一部会
浅野　哲（座長）　桑形麻樹子　平林容子
平塚　明（座長代理）　佐藤　洋　本多一郎
堀本政夫（座長代理）　清家伸康　森田　健
相磯成敏　豊田武士　山本雅子
小澤正吾　林　　真　若栗　忍

・評価第二部会
三枝順三（座長）　高木篤也　八田稔久
小野　敦（座長代理）　中島美紀　福井義浩
納屋聖人（座長代理）　中島裕司　本間正充*
腰岡政二　中山真義　美谷島克宏
杉原数美　根岸友惠　義澤克彦

・評価第三部会
西川秋佳（座長）　加藤美紀　髙橋祐次

長野嘉介（座長代理）　川口博明　塚原伸治
與語靖洋（座長代理）　久野壽也　中塚敏夫
石井雄二　篠原厚子　増村健一
太田敏博　代田眞理子　吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

（2020 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）　代田眞理子　本間正充
納屋聖人（座長代理）　清家伸康　松本清司
赤池昭紀　中島美紀　森田　健
浅野　哲　永田　清　與語靖洋
小野　敦　長野嘉介

・評価第一部会

浅野　哲（座長）　篠原厚子　福井義浩
平塚　明（座長代理）　清家伸康　藤本成明
堀本政夫（座長代理）　豊田武士　森田　健
赤池昭紀　中塚敏夫　吉田　充*
石井雄二

・評価第二部会

松本清司（座長）　栗形麻樹子　山手丈至
平林容子（座長代理）　中島美紀　山本雅子
義澤克彦（座長代理）　本多一郎　若栗　忍
小澤正吾　増村健一　渡邉栄喜
久野壽也

・評価第三部会

小野　敦（座長）　佐藤　洋　中山真義
納屋聖人（座長代理）　杉原数美　八田稔久
美谷島克宏（座長代理）　高木篤也　藤井咲子
太田敏博　永田　清　安井　学
腰岡政二

・評価第四部会

本間正充（座長）　加藤美紀　玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）　川口博明　中島裕司
與語靖洋（座長代理）　代田眞理子　西川秋佳
乾　秀之　髙橋祐次　根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜第 60 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

永田　清　　松本清司

＜第 146 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　永田　清　　松本清司

上路雅子

要　約

トリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である「メタフルミゾン」（CAS No. 139968-49-3）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、作物残留試験（カリフラワー及びたまねぎ）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（キャベツ、トマト等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液（貧血）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）及び代謝物 D、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 12 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メタフルミゾンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺虫剤

２．有効成分の一般名

和名：メタフルミゾン

英名：metaflumizone（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：90-100%の
(*E*)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-(α,α,α-トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド
及び 0-10%の
(*Z*)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-(α,α,α-トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド
の混合物

英名：a mixture of 90-100%
(*E*)-2'-[2-(4-cyanophenyl)-1-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)ethylidene]-4-(trifluoromethoxy)carbanilohydrazide
and 10-0%
(*Z*)-2'-[2-(4-cyanophenyl)-1-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)ethylidene]-4-(trifluoromethoxy)carbanilohydrazide

CAS(No. 139968-49-3)

和名：2-[2-(4-シアノフェニル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]-*N*-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド

英名：2-[2-(4-cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]hydrazinecarboxamide

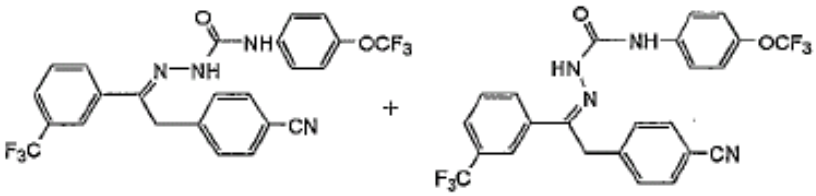
４．分子式

$C_{24}H_{16}F_6N_4O_2$

５．分子量

506.4

６．構造式



E-異性体　　*Z*-異性体

（原体中の含有率　*E*-異性体：90%以上、*Z*-異性体：10%以下）

７．開発の経緯

メタフルミゾンは、1989 年に日本農薬株式会社により開発されたトリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である。本剤は、昆虫の神経細胞の Na^+チャンネルに作用し、神経系での情報伝達を阻害すると考えられる。合成ピレスロイド系殺虫剤とは異なる作用機構で電位依存性 Na^+チャンネルに作用すると考えられる。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：カリフラワー及びたまねぎ）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．１～４］は、メタフルミゾンのベンゾニトリル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[ben-^{14}C]メタフルミゾン」という。）及びトリフルオロメトキシフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[trf-^{14}C]メタフルミゾン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタフルミゾンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

①　吸収

ａ．血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は [trf-^{14}C]メタフルミゾンを低用量（30 mg/kg 体重）又は高用量（1,000 mg/kg 体重）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$T_{1/2}$ は、[ben-^{14}C]メタフルミゾン及び[trf-^{14}C]メタフルミゾンでそれぞれ 38～48 時間及び 139～402 時間であった。[ben-^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では血中濃度推移に雌雄間の差はなく、C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 0.15 及び 0.18 mg/L、T_{max} はそれぞれ投与 10 及び 12 時間後であった。[trf-^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では C_{max} は[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与時より高く、雄で 15 時間後に 0.30 mg/L、雌で 23 時間後に 0.22 mg/L であった。$T_{1/2}$ も雄で 139 時間、雌で 325 時間と長く、[ben-^{14}C]メタフルミゾンに比べ 3～7 倍であった。これは、トリフルオロメトキシフェニル環を有する[trf-^{14}C]メタフルミゾンの代謝物が、血球成分と吸着又は結合した結果と推定された。（参照 2）

表１　全血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[ben-^{14}C]メタフルミゾン				[trf-^{14}C]メタフルミゾン			
投与量(mg/kg 体重)	30		1,000		30		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max}(hr)	10	12	32	27	15	23	48	23
C_{max}(μg/mL)	0.146	0.183	1.67	2.18	0.304	0.224	3.95	6.43
$T_{1/2}$(hr)	44	48	38	42	139	325	230	402
$AUC_{0-\infty}$(hr・μg/mL)	8.5	9.0	82.3	76.5	66.1	102	1,460	2,550

ｂ．吸収率

胆汁中排泄試験［１.（１）④b.］で得られた投与後 72 時間の胆汁、尿及びカー

カス[2]中の残存放射能から算出された吸収率は、少なくとも低用量投与群で 2.7%～7.3%、高用量投与群で 0.8%～1.9%であった。（参照 2）

② 分布（単回投与）

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与時には、消化管、肝臓、脂肪、副腎、甲状腺、膵臓及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。消化管及び脂肪を除くほとんど全ての組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量にかかわらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となり、以後経時的に減少して、投与 168 時間後には大部分の組織及び臓器中放射能は 0.1%TAR 未満に減衰した。しかし、脂肪中の放射能濃度は最終投与 48 時間後（低用量投与群）又は 168 時間後（高用量投与群）まで増加した。

[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与時には、消化管、脂肪、肝臓、副腎、膵臓、甲状腺及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。ほとんどの組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量にかかわらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となった。肝臓及び血漿中の放射能濃度は、初期の時点で最高値となった。（参照 2）

表２　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	標識体	性別	T_{max} 付近 [1)]	最終試料採取時間 [2)]
30 mg/kg 体重	[ben-^{14}C] メタフルミゾン	雄	消化管(4.72)、肝臓(3.93)、脂肪(3.65)、副腎(2.75)、甲状腺(1.57)、膵臓(1.49)、腎臓(1.29)、脾臓(0.54)、骨髄(0.47)、血漿(0.19)、血液(0.11)	脂肪(4.99)、肝臓(1.59)、膵臓(0.91)、副腎(0.71)、消化管(0.34)、甲状腺(0.33)、腎臓(0.31)、脾臓(0.14)、骨髄(0.10)、血液(0.03)、血漿(0.02)、赤血球(0.02)
		雌	消化管(4.84)、脂肪(3.89)、肝臓(3.04)、副腎(2.85)、腎臓(1.11)、甲状腺(1.02)、骨髄(0.43)、脾臓(0.41)、血漿(0.13)、血液(0.09)、赤血球(0.06)	脂肪(6.96)、肝臓(1.34)、副腎(1.12)、消化管(0.54)、甲状腺(0.40)、腎臓(0.37)、脾臓(0.20)、骨髄(0.16)、血漿(0.03)、血液(0.03)、赤血球(0.03)
	[trf-^{14}C] メタフルミゾン	雄	脂肪(4.92)、消化管(4.84)、副腎(2.91)、肝臓(2.70)、膵臓(2.17)、甲状腺(1.58)、腎臓(1.55)、脾臓(0.67)、骨髄(0.60)、赤血球(0.45)、血液(0.33)、血漿(0.26)	脂肪(2.12)、赤血球(0.52)、血液(0.31)、肝臓(0.18)、副腎(0.17)、膵臓(0.14)、消化管(0.14)、腎臓(0.14)、胸腺(0.13)、甲状腺(0.10)、脾臓(0.08)、骨髄(0.05)、血漿(0.01)

[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。）。

		雌	脂肪(6.53)、副腎(5.08)、肝臓(3.47)、消化管(3.47)、膵臓(2.60)、甲状腺(2.01)、腎臓(1.87)、脾臓(0.81)、骨髄(0.57)、赤血球(0.34)、血液(0.33)、血漿(0.14)	脂肪(4.23)、皮膚(0.69)、消化管(0.46)、副腎(0.45)、赤血球(0.43)、甲状腺(0.32)、膵臓(0.31)、血液(0.30)、肝臓(0.28)、腎臓(0.24)、脾臓(0.12)、骨髄(0.09)、血漿(0.02)
1,000 mg/kg 体重	[ben-^{14}C] メタフルミゾン	雄	脂肪(34.7)、肝臓(18.7)、消化管(14.1)、副腎(12.1)、膵臓(11.8)、甲状腺(4.62)、腎臓(3.28)、脾臓(1.94)、骨髄(1.49)、血漿(0.42)、血液(0.37)、赤血球(0.31)	脂肪(73.3)、肝臓(22.8)、膵臓(11.4)、副腎(9.58)、甲状腺(5.02)、腎臓(4.41)、消化管(4.41)、骨髄(2.67)、脾臓(2.02)、血漿(0.73)、血液(0.55)、赤血球(0.49)
		雌	消化管(141)、脂肪(56.0)、肝臓(28.0)、副腎(22.9)、膵臓(18.9)、甲状腺(7.36)、腎臓(6.48)、骨髄(4.48)、脾臓(3.81)、血漿(1.02)、血液(0.71)、赤血球(0.51)	脂肪(93.2)、肝臓(36.2)、副腎(25.0)、膵臓(22.1)、消化管(15.8)、腎臓(10.0)、胸腺(9.96)、骨髄(9.38)、甲状腺(7.85)、肺(7.79)、脾臓(5.72)、血漿(1.31)、赤血球(1.20)、血液(1.15)
	[trf-^{14}C] メタフルミゾン	雄	脂肪(85.7)、消化管(19.6)、副腎(17.6)、肝臓(14.2)、膵臓(10.9)、赤血球(9.30)、肺(8.99)、腎臓(7.57)、血液(6.31)、脾臓(4.37)、骨髄(2.47)、血漿(1.75)	脂肪(13.6)、赤血球(10.0)、血液(6.66)、副腎(2.13)、肺(1.88)、肝臓(1.65)、膵臓(1.60)、甲状腺(1.33)、腎臓(1.19)、消化管(1.10)、脾臓(1.06)、骨髄(0.69)、血漿(0.25)
		雌	消化管(96.6)、脂肪(33.3)、副腎(18.1)、肝臓(16.5)、赤血球(10.4)、甲状腺(6.60)、腎臓(5.95)、血液(4.62)、下垂体(4.26)、骨髄(3.83)、脾臓(3.71)、膵臓(2.67)、血漿(2.37)	脂肪(31.6)、赤血球(6.18)、血液(3.97)、副腎(3.91)、消化管(3.10)、肝臓(2.29)、甲状腺(2.01)、腎臓(1.60)、脾臓(1.21)、膵臓(0.87)、骨髄(0.66)、血漿(0.21)

1) 低用量投与群、[ben-^{14}C]メタフルミゾンは 10 時間後、[trf-^{14}C]メタフルミゾンは 12 時間後。
高用量投与群、[ben-^{14}C]メタフルミゾンは 36 時間後、[trf-^{14}C]メタフルミゾンは 12 時間後。
2) [ben-^{14}C]メタフルミゾンは 168 時間後、[trf-^{14}C]メタフルミゾンは 288 時間後。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験［1.(1)④a.］で得られた糞並びに胆汁中排泄試験［1.(1)④b.］で得られた尿及び胆汁中の代謝物について、代謝試験が実施された。

尿及び胆汁中における代謝物は表 3 に示されている。

糞中における主要成分は未変化のメタフルミゾンであり、92%TRR 以上を占めた。

尿中からは、未変化のメタフルミゾンは検出されず、主要代謝物として

[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群ではI及びLが、[trf-^{14}C]メタフルミゾン低用量投与群ではE及びPが、高用量投与群ではOがそれぞれ検出された。

胆汁からは、未変化のメタフルミゾンは検出されず、主要代謝物として[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群ではIが、[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群ではQ、S及びT（いずれも0.2%TAR未満）がそれぞれ検出された。（参照2）

表３　尿及び胆汁中における代謝物（%TAR）

標識体	投与量	性別	部位	代謝物
[ben-^{14}C]メタフルミゾン	30 mg/kg 体重	雄	尿	L(0.17)、F(0.04)、 I(0.03)、 J(0.03)、その他(0.03)
			胆汁	I(1.56)、 F(0.56)、 J(0.50)、 D(0.17)、 K(0.12)、 L(0.10)、 その他(0.69)
		雌	尿	L(0.21)、I(0.16)、J(0.05)、F(0.01)、その他(0.07)
			胆汁	I(0.93)、 F(0.60)、 J(0.29)、 D(0.10)、 L(0.09)、 K(0.08)、 その他(0.61)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	I(0.09)、L(0.08)、F(0.01)、J(0.01)、その他(0.01)
			胆汁	I(0.68)、 J(0.16)、 K(0.06)、 D(0.05)、 F(0.03)、 L(0.03)、 その他(0.29)
		雌	尿	I(0.18)、L(0.11)、J(0.03)、F(0.02)、その他(0.06)
			胆汁	I(0.31)、 J(0.08)、 D(0.04)、 K(0.03)、 L(0.02)、 F(0.01)、 その他(0.21)
[trf-^{14}C]メタフルミゾン	30 mg/kg 体重	雄	尿	P(0.16)、 E(0.10)、 N(0.03)、 O(0.02)、 M(0.01)、 その他(0.08)
			胆汁	T(0.11)、 S(0.10)、 Q(0.03)、 その他(0.56)
		雌	尿	E(0.16)、 P(0.15)、 N(0.02)、 O(0.01)、 M(0.00)、 その他(0.06)
			胆汁	T(0.08)、 S(0.05)、 Q(0.02)、 その他(0.35)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	O(0.18)、 P(0.10)、 E(0.03)、 M(0.01)、 N(0.01)、 その他(0.07)
			胆汁	S(0.04)、 Q(0.02)、 T(0.02)、 その他(0.22)
		雌	尿	O(0.24)、 P(0.08)、 E(0.02)、 M(0.02)、 N(0.00)、 その他(0.04)
			胆汁	S(0.03)、 T(0.02)、 Q(0.01)、 その他(0.14)

メタフルミゾンはラットに投与されると、そのほとんどは未変化のメタフルミゾンとして糞中に排泄された。体内に吸収されたメタフルミゾンの主要代謝経路は、①ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による代謝物E及びDの生成並びに②ベンゾニトリル環又はトリフルオロメトキシフェニル環の水酸化による代謝物J、M及びNの生成と考えられた。①の反応の後、さらにグルクロン酸、グリシン、マロン酸又はシュウ酸との抱合体形成による代謝物I、L、O又はPの生成が、一方、②の反応の後では、メタフルミゾン分子内のフッ素1原子

の離脱を伴うグルタチオン抱合による代謝物 Q、S 及び T の生成経路がそれぞれ考えられた。（参照 2）

④ 排泄

ａ．尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は [trf-^{14}C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。投与後 168 時間までの尿、糞及びケージ洗浄液を採取して、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

性、投与量及び標識体の違いにかかわらず投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2）

表４　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[ben-^{14}C]メタフルミゾン				[trf-^{14}C]メタフルミゾン			
投与量(mg/kg 体重)	30		1,000		30		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	0.87	0.74	2.20	2.27	1.5	1.08	3.11	2.09
糞	95.0	94.4	112	103	89.3	88.6	89.9	92.3

*：ケージ洗浄液を含む。

ｂ．胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄 4 匹）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能は表 5 に示されている。

いずれの性、投与量及び標識体においても、投与後 72 時間に回収された総放射能は 10%TAR 未満であった。投与量にかかわらず、吸収されたメタフルミゾンの大部分は胆汁中へ排泄されたが、その量は低用量投与群及び高用量投与群で、それぞれ 0.9%TAR～4.7%TAR 及び 0.2%TAR～1.3%TAR であった。尿中への排泄率は非常に低く、低用量投与群及び高用量投与群ともに 0.5%TAR 未満であった。（参照 2）

表５　投与後 72 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能(%TAR)

標識体	投与量	性別	胆汁	尿*	消化管	カーカス
[ben-^{14}C]メタフルミゾン	30 mg/kg 体重	雄	4.7	0.3	0.0	2.3
		雌	3.7	0.5	0.1	2.4
	1,000 mg/kg 体重	雄	1.3	0.2	0.0	0.4
		雌	0.7	0.4	0.0	0.3
[trf-^{14}C]メタフルミゾン	30 mg/kg 体重	雄	1.2	0.5	0.0	1.0
		雌	0.9	0.3	0.0	1.7
	1,000 mg/kg 体重	雄	0.3	0.3	0.0	0.3
		雌	0.2	0.3	0.0	0.3

*：ケージ洗浄液を含む。

⑤　反復投与後の分布・代謝・排泄

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを、低用量で 14 日間反復経口投与した。試験期間中、定期的に尿、糞及びケージ洗浄液を採取した。[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群については、最終投与後 168 時間まで、[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群については、288 時間まで定期的に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

14 日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度は表 6 に、14 日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

投与した放射能の大部分（71.5%TAR～89.9%TAR）は糞中から回収され、尿（ケージ洗浄液を含む。）中からも 1.6%TAR～4.7%TAR の少量の放射能が検出された。組織中には、1.1%TAR～15.2%TAR の放射能が検出された。

主要な臓器・組織中の残留放射能分布において、[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群で、最終投与 168 時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、肝臓、膵臓、卵巣（雌）、副腎、皮膚及び消化管であった。最終投与 168 時間後において、雌では雄よりも組織中に残存する放射能が高かった。

[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群で最終投与 288 時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、赤血球、血液、皮膚及び副腎であった。

標識体にかかわらず、放射能が高濃度で維持された組織は脂肪であった。[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群では[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群に比べ、赤血球及び血液に高濃度の放射能が検出された。

放射能濃度の高かった組織、すなわち筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中の放射能を抽出して、分析した。いずれの組織においても、抽出率には顕著な性差あるいは標識体による差は認められなかった。組織中に残存する放射能を抽出すると、大部分が未変化のメタフルミゾンとして存在した。未変化のメタフルミゾン以外にもいくつかの代謝物が検出されたが、いずれも微量成分であった。14 日間反復投与後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中のメタフルミゾン濃度を、単

回投与の結果と比較すると、30 mg/kg 体重の用量ではそれぞれ 26（筋肉）、13（肝臓）、13（腎臓）、43（脂肪）及び 26（血漿）倍高かった。投与後 168 時間においてこれらの臓器を含めて全ての臓器・組織中放射能は顕著に減衰した。（参照 2）

表６　14 日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度(%TAR)

標識体		[ben-^{14}C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終投与後時間(hr)	10	2.7	71.5	15.2	4.3	76.3	9.6
	48	3.4	82.5	4.7	4.7	80.7	4.3
	168	3.1	88.1	1.8	4.2	81.0	3.3
標識体		[trf-^{14}C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終投与後時間(hr)	12	3.0	82.1	6.2	2.1	79.0	10.2
	168	3.2	87.7	1.7	2.0	88.4	2.4
	288	3.4	88.1	1.1	1.6	89.9	1.4

*：ケージ洗浄液を含む。

表７　14 日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	性別	T_{max} 付近 1)	最終試料採取時間 2)
[ben-^{14}C]メタフルミゾン	雄	脂肪(153)、副腎(47.6)、消化管(40.2)、膵臓(29.6)、肝臓(20.3)、甲状腺(13.3)、腎臓(11.4)、骨髄(7.19)、脾臓(6.34)、皮膚(4.63)、血漿(1.64)、血液(1.32)、赤血球(1.16)	脂肪(69.0)、肝臓(13.9)、膵臓(10.4)、副腎(7.17)、皮膚(4.39)、消化管(3.55)、甲状腺(2.63)、 腎臓(2.52)、脾臓(1.37)、筋肉(1.34)、骨髄(1.30)、赤血球(0.44)、血液(0.42)、血漿(0.21)
	雌	脂肪(144)、骨髄(69.2)、副腎(53.1)、膵臓(39.8)、子宮(38.0)、卵巣(32.4)、消化管(25.2)、甲状腺(17.8)、腎臓(15.9)、脾臓(10.1)、肝臓(5.30)、血漿(2.55)、血液(2.06)、赤血球(1.69)、皮膚(1.37)	脂肪(95.2)、皮膚(22.0)、肝臓(16.1)、膵臓(14.8)、卵巣(13.4)、副腎(12.3)、子宮(8.63)、消化管(7.76)、甲状腺(5.72)、骨髄(5.12)、腎臓(4.80)、脾臓(2.54)、赤血球(0.62)、血液(0.56)、血漿(0.40)
[trf-^{14}C]メタフルミゾン	雄	脂肪(56.5)、副腎(17.0)、膵臓(15.1)、消化管(12.9)、肝臓(11.8)、赤血球(11.2)、皮膚(9.38)、血液(8.62)、腎臓(6.23)、脾臓(4.22)、骨髄(3.10)、血漿(1.14)	脂肪(32.2)、赤血球(10.6)、血液(6.56)、副腎(3.01)、皮膚(2.93)、肝臓(2.39)、消化管(2.38)、腎臓(1.81)、脾臓(1.71)、骨髄(1.00)、血漿(0.21)
	雌	脂肪(58.9)、肝臓(23.4)、消化管(18.2)、赤血球(17.9)、膵臓(16.3)、皮膚(15.1)、卵巣(14.2)、 血液(12.6)、子宮(12.6)、腎臓(12.5)、脾臓(7.28)、副腎(6.81)、 骨髄(6.81)、血漿(2.80)	脂肪(39.0)、赤血球(7.22)、皮膚(5.89)、血液(4.90)、副腎(4.79)、 消化管(4.28)、卵巣(3.66)、子宮(3.66)、膵臓(3.55)、肝臓(2.43)、 腎臓(1.96)、脾臓(1.69)、骨髄(1.30)、血漿(0.23)

1) [ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群は 10 時間後、[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群は 12 時間後。
2) [ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群は 168 時間後、[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群は 288 時間後。

⑥　28 日間反復投与による脂肪組織への分布及び代謝

SD ラット（一群雌各 30 匹）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを 30 mg/kg 体重/日（溶媒：0.5%CMC）で 28 日間反復経口投与して、脂肪組織内分布及び代謝試験が実施された。

[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群の脂肪組織では、投与開始 28 日後に最高濃度（918 μg/g）となり、投与終了後 2 相性の減衰を示して、63 日後に 68.2 μg/g となった。初期及び終期半減期は 2.1 及び 17.0 日であった。その他の組織の放射能濃度は血球、血漿、肝臓及び腎臓において投与 28 日後に 5.35、6.67、108 及び 59.1 μg/g であり、その後 2 相性の減衰を示して、残留放射能濃度は脂肪組織より低かった。初期及び終期半減期は 1.5～2.2 及び 11.4～19.7 日であった。

[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群の脂肪組織では、投与開始 21 日後に最高濃度

（1,020 μg/g）となり、投与終了後 2 相性の減衰を示して、63 日後には 69.2 μg/g となった。初期及び終期半減期は 5.2 及び 14.6 日であった。その他の組織の放射能濃度は血球、血漿、肝臓及び腎臓において投与 28 日後に 36.8、3.31、36.0 及び 26.9 μg/g であり、その後 2 相性の減衰を示して、残留放射能濃度は脂肪組織より低かった。初期及び終期半減期は 2.3～6.2 及び 17.9～46.3 日であった。

脂肪組織中への蓄積性は認められなかった。また、代謝物は認められず、未変化のメタフルミゾンのみ認められた。（参照 48、49）

（２）ラット②

投与方法による本剤のバイオアベイラビリティーの差を検討することを目的として、以下の検討が実施された。

①　経口投与試験（クレモフォール添加）

Wistar Hannover ラット（雄 4 匹）に[ben-^{14}C]メタフルミゾンを 6.2 mg/kg 体重（溶媒：1%クレモフォール添加 0.5%CMC 水溶液）で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

単回経口投与後 168 時間の尿、ケージ洗浄液、カーカス及び皮下脂肪組織の放射能の合計から、メタフルミゾン（クレモフォール添加）の吸収率は 33.4%と算出された。（参照 64、65）

表８　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	6.2 mg/kg 体重
尿	3.91
糞	67.9
ケージ洗浄液	0.24
胃内容物	0.04
腸内容物	1.90
カーカス	27.3
皮下脂肪組織	1.95
合計	103

②　経口投与試験（クレモフォール非添加）

Wistar Hannover ラット（雄 4 匹）に[ben-^{14}C]メタフルミゾンを 6.3 mg/kg 体重（溶媒：0.5%CMC 水溶液）で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

単回経口投与後 168 時間の尿、ケージ洗浄液、カーカス、血球細胞及び血漿の放射能の合計から、メタフルミゾン（クレモフォール非添加）の吸収率は 16.8%と算出された。（参照 64、66）

表９　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	6.3 mg/kg 体重
尿	1.46
糞	74.8
ケージ洗浄液	0.05
胃内容物	0.00
胃	0.00
腸内容物	0.07
腸	0.05
カーカス	15.3
血球細胞	0.01
血漿	0.00
合計	91.7

③　混餌投与と単回経口投与（クレモフォール非添加）の比較試験

Wistar Hannover ラット（雄 5 匹）を 2 日間絶食させ、[ben-^{14}C]メタフルミゾンを混餌投与群では検体混合飼料（平均検体摂餌量：0.76 mg/kg 体重）で 2 時間与え、単回経口投与群では 2 時間給餌後 0.73 mg/kg 体重（溶媒：0.5%CMC 水溶液）で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

混餌投与又は単回経口投与後 168 時間の尿、ケージ洗浄液及びカーカスの放射能の合計から、メタフルミゾンの吸収率は混餌投与群で 23.0%、単回経口投与群で 10.8%と算出された。（参照 64、67）

表 10　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与群	混餌	単回経口
投与量	0.76 mg/kg 体重	0.73 mg/kg 体重
尿	2.83	1.69
糞	65.8	85.6
ケージ洗浄液	0.61	0.27
胃内容物	0.01	0.01
腸内容物	1.27	0.63
カーカス	19.6	8.79
合計	90.1	97.0

（３）ヤギ

泌乳ヤギ（系統不明、一群雌 2 頭）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾン及び[ben-^{14}C]メタフルミゾンの混合物（比率 66：34）を 12 mg/kg

飼料相当の用量で 14 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。投与期間中に乳汁、尿及び糞を経時的に採取し、最終投与後にと殺して、胆汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取した。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能の 81%TAR～90%TAR が回収された。尿及び糞中の排泄率はそれぞれ 2.5%TAR～5.0%TAR 及び 66%TAR～79%TAR であり、標識体の違いにかかわらず投与放射能は主に糞中に排泄された。

乳汁中放射能は投与 12 日以降に定常状態となり、[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群で最大 2.02 μg/g、[trf-^{14}C]メタフルミゾン及び[ben-^{14}C]メタフルミゾン混合物投与群で最大 0.502 μg/g であった。

尿中には未変化のメタフルミゾンは検出されず、代謝物 F、I、L、P 及び W が、糞中には未変化のメタフルミゾンのほか、代謝物 V 及び W が、胆汁中には未変化のメタフルミゾンのほか、代謝物 V、V 抱合体、W 及び W 抱合体が認められた。

乳汁中には未変化のメタフルミゾンが 67.7%TRR～88.4%TRR 認められたほかに、代謝物は検出されなかった。組織中の主要成分は未変化のメタフルミゾンであり、脂肪中に最も高い割合で認められた。肝臓で代謝物 W 及び W 抱合体が 19.7%TRR 及び 11.2%TRR 認められた。ほかに代謝物 C、D、G、I、L、V、V 抱合体及び AB が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

別途、肝臓のメタノール抽出残渣を酸性、150℃又は 170℃条件下、超音波処理することにより、[ben-^{14}C]メタフルミゾン処理群では代謝物 D が 16.7%TRR、[trf-^{14}C]メタフルミゾン及び[ben-^{14}C]メタフルミゾン混合物投与群では代謝物 AB が 28.8%TRR 認められた。

ヤギにおけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、①ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による代謝物 E 及び D の生成とその後の分解、酸化及びグリシン抱合による代謝物 L の生成、還元及びグルクロン酸又はグルタミン酸抱合による代謝物 I 又は W 抱合体の生成、②トリフルオロメトキシフェニル環の水酸化及びその後のグルクロン酸抱合による代謝物 V 及び V 抱合体の生成、③ベンジル位の炭素の水酸化とその後の酸化及び環化による代謝物 C の生成と考えられた。（参照 69、70、86、89、90）

表 11　各試料における残留放射能分布及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	メタフルミゾン[a]	代謝物
[ben-^{14}C]メタフルミゾン	乳汁	0.530	0.469 (88.4)	ND
	肝臓	2.85	0.879 (30.9)	W(19.7)、W 抱合体(11.2)、L(2.0)、 V 抱合体(1.8)、C(0.8)、D(0.5)、G(0.5)
	腎臓	0.382	0.303 (79.2)	W(7.7)、W 抱合体(2.8)、V(1.8)、I(0.7)
	筋肉	0.180	0.164 (91.1)	D(1.4)、W(0.1)
	脂肪	2.87	3.10 (108)	ND
	胆汁	2.01	0.061 (3.1)	V 抱合体(89.4)、W 抱合体(0.9)、W(0.3)
	尿	0.999	ND	W(50.0)、L(13.0)、I(12.3)、F(4.3)
	糞	1.61	0.703 (43.7)	V(51.0)、W (2.1)
[trf-^{14}C]メタフルミゾン＋[ben-^{14}C]メタフルミゾン	乳汁	0.197	0.133 (67.7)	ND
	肝臓	1.29	0.445 (34.4)	AB(8.9) 、V 抱合体(3.9)、W(3.9)、W 抱合体(3.7)、C(1.0)、G(0.5)
	腎臓	0.212	0.130 (60.9)	V 抱合体(3.8)、W(2.3)
	筋肉	0.068	0.045 (65.2)	D(9.3)
	脂肪	0.729	0.583 (79.9)	ND
	胆汁	1.42	0.090 (6.4)	V 抱合体(89.7)、V(1.8)
	尿	0.428	ND	P(52.8)、W(16.2)
	糞	1.60	0.598 (37.3)	V(58.3)

（）：%TRR、ND：検出されず
[a]：*E*-異性体+*Z*-異性体

（4）ニワトリ

産卵鶏（系統不明、一群雌 12 羽）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを 12 mg/kg 飼料相当の用量で 14 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。投与期間中に卵及び排泄物を経時的に採取し、最終投与後にと殺して、肝臓、筋肉及び脂肪を採取した。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

[ben-^{14}C]メタフルミゾン及び[trf-^{14}C]メタフルミゾンの卵中放射能は投与期間中増加し、投与開始 14 日後に最高濃度に達し、[ben-^{14}C]メタフルミゾン投与群

で 3.98 μg/g、[trf-^{14}C]メタフルミゾン投与群で 3.79 μg/g であった。

卵及び組織中の主要成分は未変化のメタフルミゾンであり、脂肪中に最も高い割合で認められた。肝臓で代謝物 W 及び W 抱合体が 7.2%TRR 及び 4.0%TRR 認められたほか、卵中で代謝物 D が認められたが、10%TRR 未満であった。

排泄物中には代謝物 Y が認められた。

別途、肝臓のメタノール抽出残渣を酸性、150℃条件下、超音波処理することにより、[ben-^{14}C]メタフルミゾン処理群では代謝物 D が 13.7%TRR、[trf-^{14}C]メタフルミゾン処理群では代謝物 AB が 17.9%TRR 認められた。

ニワトリにおけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、①ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による代謝物 D の生成とその後の還元による代謝物 W 及びグルタミン酸との結合による代謝物 W 抱合体の生成、②トリフルオロメチルフェニル基の水酸化による代謝物 Y の生成と考えられた。（参照 69、70、86、91、92）

表 12　各試料における残留放射能分布及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	メタフルミゾン[a]	代謝物
[ben-^{14}C]メタフルミゾン	卵	2.76	2.58 (93.4)	D(1.5)
	肝臓	4.64	2.64 (56.9)	W (7.2)、 W 抱合体(4.0)
	筋肉	1.10	1.06 (96.4)	ND
	脂肪	27.1	28.2 (104)	ND
	排泄物	2.99	1.65 (55.0)	Y(18.1)
[trf-^{14}C]メタフルミゾン	卵	2.65	2.36 (89.3)	ND
	肝臓	3.67	2.91 (79.3)	ND
	筋肉	1.19	1.08 (90.4)	ND
	脂肪	23.0	24.4 (106)	ND
	排泄物	2.94	1.95 (66.5)	Y(17.4)

（）：%TRR、ND：検出されず

[a]：*E*-異性体+*Z*-異性体

２．植物体内運命試験

（１）キャベツ

栽培開始 106、113、120 及び 127 日後のキャベツ（品種：Charmant） にフロアブル剤に調製した[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを 280 g ai/ha 相当の用量で散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 0、3 及び 7 日後に葉部を採取し、試料とした。

[ben-^{14}C]メタフルミゾン及び[trf-^{14}C]メタフルミゾンの総残留放射能濃度は処理 3 日後でそれぞれ 9.71 及び 14.1 mg/kg、7 日後でそれぞれ 13.8 及び 14.7 mg/kg であった。両標識体とも抽出性放射能として 99.2%TRR～99.4%TRR 検出され、特にメタノール画分に 98.7%TRR～99.1%TRR 存在した。

抽出性放射能を分析した結果、未変化のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体)が 7.33～14.4 mg/kg（75.5%TRR～98.3%TRR）検出された。メタフルミゾンの異性体比（*E*/*Z* 比）は処理 7 日後で 7：3～8：2 であった。主要代謝物として、D が処理 3 及び 7 日後に、それぞれ 1.56 及び 2.09 mg/kg（16.0%TRR 及び 15.1%TRR）検出された。ほかに代謝物 C、G 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。（参照 3）

（２）トマト

ほ場又は温室で栽培中のトマト（品種：Roma）にフロアブル剤に調製した[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを 280 g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 2 時間後及び 7 日後に成熟したトマト果実を採取し、試料とした。

[ben-^{14}C]メタフルミゾン及び[trf-^{14}C]メタフルミゾン処理後の総残留放射能濃度は、[ben-^{14}C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.60（ほ場）～0.78（温室）mg/kg、処理 7 日後で 0.34～0.52 mg/kg、[trf-^{14}C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.39～0.40 mg/kg、処理 7 日後で 0.30 mg/kg（ほ場、温室とも）であった。両標識体ともに残留放射能の大部分（93.8%TRR～98.0%TRR）がアセトニトリル抽出画分に存在した。非抽出性画分中には 2.0%TRR～6.2%TRR しか検出されなかった。

抽出性放射能の代謝物分析の結果、両標識体ともに、未変化のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）が最も高濃度で検出され、処理 2 時間後及び 7 日後における残留濃度はそれぞれ 0.32～0.57 mg/kg（62.4%TRR～83.7%TRR）及び 0.20～0.38 mg/kg（59.1%TRR～82.7%TRR）であった。メタフルミゾンの異性体比（*E*/*Z* 比）は、いずれの標識体又は栽培条件においても処理 2 時間後で約 5：5、処理 7 日後で約 4：6 であり、処理後速やかに *E*-異性体から *Z*-異性体への異性化が生じることが示唆された。主要代謝物として D が、処理 2 時間後及び 7 日後にそれぞれ 0.08～0.12 mg/kg（12.6%TRR～15.7%TRR）及び 0.04～0.06 mg/kg（11.5%TRR～11.9%TRR）検出された。ほかに代謝物 C、F 及び未同定

代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。（参照 4）

（3）ワタ

ワタ（品種：Acala Maxxa）にフロアブル剤に調製した[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを、333～339 g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 21 日後に種子綿及びジントラッシュ（茎、葉、包葉などの綿繰り後の副産物）を採取し、種子綿のコットンを操ってリント（長い綿毛）及びアンデリントコットンシード（短い地毛が付いた状態の種子）を得て、アンデリントコットンシード及びジントラッシュを試料とした。

[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾン処理 21 日後の総残留放射能濃度は、アンデリントコットンシードで 0.14～0.37 mg/kg、ジントラッシュで 19.2～29.3 mg/kg であった。また、アンデリントコットンシードでは 84.5%TRR～84.8%TRR が、ジントラッシュでは 97.0%TRR～97.2%TRR が抽出性放射能として検出された。

抽出性放射能を分析した結果、アンデリントコットンシードのメタノール抽出画分中から、未変化のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）、代謝物 C、D、E 及び F が検出された。いずれの標識体を処理した場合においても、未変化のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）が最も多く、0.07～0.13 mg/kg（33.7%TRR～46.4%TRR）検出された。異性体比（*E/Z* 比）は 4：6～5：5 であった。主要代謝物として D が、処理 21 日後に 0.06 mg/kg（16.6%TRR）検出された。ほかに代謝物 C、E、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ジントラッシュのメタノール/アセトニトリル抽出画分中から、未変化のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）、代謝物 C、D 及び F が検出された。処理した標識体にかかわらず未変化のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）が最も多く、12.5～14.1 mg/kg（48.1%TRR～64.7%TRR）検出された。異性体比（*E/Z* 比）は、4：6 であった。主要代謝物はアンデリントコットンシードと同様 D であり、処理 21 日後に 3.83 mg/kg（13.1%TRR）検出された。ほかに代謝物 C、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

植物体内におけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、*E*-異性体から *Z*-異性体への異性化、ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による代謝物 D の生成又はベンジル部位の水酸化による代謝物 G の生成並びにこれに続く閉環による代謝物 C の生成又は加水分解による代謝物 F の生成であると考えられた。（参照 5）

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

砂壌土（米国）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを 0.8 mg/kg 乾土（880 g ai/ha 相当）の濃度で添加し、暗条件下 20±2℃で 364 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。処理直後（0 日）、処理 14、28、61、100、120、187、273 及び 364 日後に土壌を採取し、分析した。

[ben-^{14}C]メタフルミゾン及び[trf-^{14}C]メタフルミゾンの放射能の総回収率は 94.4%TAR～110%TAR であった。メタノール抽出画分の放射能は処理直後に 104%TAR～108%TAR であったが、処理 364 日後（試験終了時）には 35.7%TAR～43.0%TAR に減少した。非抽出性放射能は、処理直後に 0.8%TAR～1.1%TAR であったが、処理 364 日後には 20.8%TAR～38.1%TAR に増加した。試験終了時までに CO_2 は 8.2%TAR～28.6%TAR 検出されたが、揮発性有機物は検出されなかった。

メタフルミゾンの推定半減期は 186～209 日であった。

メタフルミゾンは処理直後の 100%TAR～103%TAR から経時的に減少し、処理 364 日後には 23.2%TAR～30.0%TAR となった。メタフルミゾンの異性体比（*E/Z* 比）は、処理直後に約 90：10 であったが、処理 364 日後には約 63：37～73：27 に変化した。処理 364 日後に主要分解物として CO_2 が 8.2%TAR～28.6%TAR、C が 7.2%TAR～7.5%TAR、G が 2.1%TAR～2.3%TAR 検出された。

以上の結果から、メタフルミゾンの好気的土壌中での主要代謝経路は、*E*-異性体から *Z*-異性体への異性化、ベンジル部位の水酸化による分解物 G の生成及び閉環による分解物 C の生成並びにヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による分解物 D 及び H の生成を経て、最終的には土壌微生物により CO_2 まで分解されると推察された。（参照 6）

（２）土壌吸着試験

メタフルミゾンの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌（宮崎、埼玉岡部、栃木及び埼玉白岡）を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 329～648、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 10,200～52,200 であった。吸着係数は大きく、メタフルミゾンの地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた。（参照 7）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4 及び 5（フタル酸水素カリウム緩衝液）並びに pH 7 及び 9（トリス塩酸緩衝液）の各緩衝液に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンをそれぞれ 1.6 μg/L となるように加えた後、25℃で、30 日間（pH 5 においては 32

日間）インキュベートして、メタフルミゾンの加水分解試験が実施された。

その結果、25℃条件下、30 日後の pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液におけるメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）の残存率は、[ben-^{14}C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ 2.4%TAR、47.6%TAR、87.5%TAR 及び 85.9%TAR であり、[trf-^{14}C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ 3.5%TAR、44.3%TAR、93.8%TAR 及び 86.9%TAR であった。メタフルミゾンの推定半減期は pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液において、6～7、27～31、304～648 及び 218～249 日であった。

メタフルミゾンは酸性条件下では加水分解され、中性及びアルカリ性条件下では比較的安定であった。主要分解物は[ben-^{14}C]メタフルミゾン添加時は D（最大 88.5 %TAR、pH 4 、処理 30 日後）、[trf-^{14}C]メタフルミゾン添加時は H が緩衝液中のフタル酸カリウムと反応して生成したアミド体とイミノ体（最大合計値 73.8%TAR、pH 4、処理 14 日後）であり、その他の未同定分解物は 10%TAR 未満であった。（参照 8）

（２）水中光分解試験（蒸留水及び自然水）

蒸留水（pH 5.66～5.69）又は自然水（大阪地下水、pH 7.88）に[ben-^{14}C]メタフルミゾン又は[trf-^{14}C]メタフルミゾンを 0.895 μg/L となるように加えた後、25±2℃で 15 日間キセノン光照射（光強度：96.1～104.3 W/m^2、測定波長：280～800 nm）して、水中光分解試験が実施された。

蒸留水中及び自然水中において、メタフルミゾンは速やかに分解して、処理 15 日後のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）の残留率は蒸留水で 5.1%TAR～23.9%TAR、自然水で 12.7%TAR～21.9%TAR であった。主要分解物として、蒸留水中及び自然水中いずれにおいても、[ben-^{14}C]メタフルミゾンでは F 及び U、[trf-^{14}C]メタフルミゾンでは TLC 原点及び原点付近に局在する極性分解物群が多く認められた。そのほか、照射時間の増加に伴い複数の未同定分解物の生成が認められたが、個々の分解物は 10%TAR 以下であった。また、*E*-異性体から *Z*-異性体への異性化が示唆された。

メタフルミゾンの推定半減期は蒸留水中で 3.7～7.1 日、自然水中で 5.4～6.7 日、自然太陽光［北緯 35° （東京）、春（4～6 月）］下の推定半減期に換算すると、蒸留水中で 3.6～7.5 日、自然水中で 5.3～7.1 日と算出された。（参照 9）

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壌土（高知）を用いて、メタフルミゾン(*E*-異性体及び *Z*-異性体)及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場試験）が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 10）

表 13　土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			メタフルミゾン	メタフルミゾン＋分解物 C
容器内試験	0.75 mg/kg	火山灰土・軽埴土	119 日	142 日
		沖積土・埴壌土	51 日	53 日
ほ場試験	750 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	101 日	101 日
		沖積土・埴壌土	94 日	95 日

*：容器内試験で原体、ほ場試験で 25%フロアブル剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

はくさい、だいず等を用いて、メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）並びに代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）並びに代謝物 C 及び代謝物 D の最大残留値は、メタフルミゾン（*E*-異性体）が最終散布 1 日後のサラダ菜で 16.1 mg/kg、メタフルミゾン（*Z*-異性体）が最終散布 1 及び 3 日後のサラダ菜で 18.7 mg/kg、代謝物 C が最終散布 3 日後のはくさいで 0.07 mg/kg、代謝物 D が最終散布 7 日後のだいこん（葉）で 4.62 mg/kg であった。（参照 11、45～47、57～61、64、78～84、86～88）

（２）後作物残留試験

レタス及びだいこんを用いて、メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）並びに代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした後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。

メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）並びに代謝物 C 及び D の残留値は全て定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 12）

（３）畜産物残留試験

①　泌乳牛

泌乳牛［ホルスタイン・フリージアン種、一群雌 3 頭（16.5 mg/kg 飼料相当投与群のみ 6 頭、うち 3 頭は休薬期間設定群）］にメタフルミゾンを 46 日間カプセル経口（原体：0、0.2、1.0、5.5 及び 16.5 mg/kg 飼料相当）投与して、メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。16.5 mg/kg 飼料相当投与群の 3 頭については、46 日間の投与終

了後、7、14 又は 21 日間の休薬期間が設けられた。

乳汁及び各主要組織における残留放射能濃度は別紙 5 に示されている。

乳汁において、メタフルミゾンは投与 7 日以降定常状態に達し、最大残留値は、5.5 及び 16.5 mg/kg 飼料相当投与群でそれぞれ 0.0286 μg/g（投与 21 日）及び 0.0832 μg/g（投与 45 日）であった。0.2 及び 1.0 mg/kg 飼料相当投与群ではいずれの試料においても定量限界未満であった。

乳製品におけるメタフルミゾンの最大残留値は、16.5 mg/kg 飼料相当投与群におけるクリーム中の 0.883 μg/g（投与 40 日）であった。無脂肪乳ではいずれの試料においても定量限界未満であった。

組織におけるメタフルミゾンの最大残留値は、16.5 mg/kg 飼料相当投与群における脂肪の 0.864 μg/g（投与 46 日）であった。肝臓の抽出残渣中の代謝物 AB が分析され、最大残留値は 16.5 mg/kg 飼料相当投与群における 0.308 μg/g（最終投与 14 日後）であった。（参照 69、70、86、93、95）

② 産卵鶏

産卵鶏［白色レグホン種、一群 12 羽（1.0 mg/kg 飼料相当投与群のみ 24 羽、うち 12 羽は休薬期間設定群）］にメタフルミゾンを 55 日間カプセル経口（原体：0、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg 飼料相当）投与して、メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与期間中に卵を採取し、最終投与後 24 時間以内にと殺して、肝臓、筋肉及び脂肪を採取した。1.0 mg/kg 飼料相当投与群の 12 羽については、55 日間の投与終了後、3、7、14 又は 27 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 6 に示されている。

卵におけるメタフルミゾンの最大残留値は、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg 飼料相当投与群でそれぞれ 0.061 μg/g（投与 55 日）、0.295 μg/g（投与 55 日）及び 0.909 μg/g（投与 42 日）であった。

組織におけるメタフルミゾンの最大残留値は、1.0 mg/kg 飼料相当投与群における脂肪の 3.49 μg/g（最終投与 1 日後）であった。（参照 69、70、86、94、95）

（４）魚介類における最大推定残留値

メタフルミゾンの公共用水域におけ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。

メタフルミゾンの水産 PEC は 0.028 μg/L、BCF は 7,900（魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 1.11 mg/kg であった。（参照 52）

（５）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値、別紙 5 及び 6 の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値を用いて、農産物中のばく露評価対象物質をメ

タフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）及び代謝物 D、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている（別紙 7 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からメタフルミゾン及び代謝物 D が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないものとの仮定の下に行った。

表 14　食品中から摂取されるメタフルミゾン及び代謝物 D の推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
推定摂取量 (μg/人/日)	1,310	570	1,360	1,530

７．一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 13）

表 15　　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	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄：3 雌：3	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
	一般状態(FOB)	SD ラット	雄 5	0 、 200 、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
	睡眠時間 (ヘキソバルビタール睡眠)	ICR マウス	雄 8	0 、 200 、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
循環器系	血圧・心拍数	SD ラット	雄 5	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	ICR マウス	雄 8	0、200、600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重で炭末輸送能の低下(投与 1.5 時間後)
腎機能	尿量・尿中電解質	SD ラット	雄 5	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
血液	血液学的検査	SD ラット	雄 5	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
	溶血検査	SD ラット	雄 5	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし

－：最小作用量を設定できなかった。
注：経口投与の溶媒には 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

メタフルミゾンのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。（参照 14～16）

表 16　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし 雄 1 例死亡*
吸入	Wistar(CrlGl×BrlHan:WI) ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/L)		雌雄：逃避行動、過呼吸、うずくまり及び被毛の汚れ 死亡例なし
		>5.2	>5.2	

*：他の動物において死亡及び中毒症状が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。
注：経口投与の溶媒には 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

Z-異性体及び代謝物 C のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 17、18）

表 17　急性毒性試験概要（原体中異性体及び代謝物）

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	*Z*-異性体	SD ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 雌雄：全身状態の悪化、呼吸困難及び立毛 死亡例なし
経口	代謝物 C	Wistar(CrlGl×BrlHan:WI) ラット 雌 6 匹	／	>2,000	症状及び死亡例なし

注：経口投与の溶媒には 0.5%CMC 水溶液が用いられた。
／：実施されず。

（２）急性神経毒性試験

Wistar（CrlGl×BrlHan:WI）ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,000 mg/kg 体重においても検体投与による影響は認められなかったことから、一般毒性及び神経毒性の無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 50）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性はなし又は軽度の刺激性が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。（参照 19、20）

Hsd Poc:DH 系モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 21）

＜反復投与試験における検体の投与方法について＞

ラット及びマウスを用いた混餌投与による予備試験が実施された結果、摂餌忌避が認められたため、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに 2 世代繁殖試験は強制経口投与により実施された。

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）を用いた強制経口［原体：0、30、60、300 （雄）及び 300/200（雌）mg/kg 体重/日（雌は投与 3 週後から 200 mg/kg 体重/日）、溶媒：0.5%CMC 水溶液］投与による 90 日間亜急性毒性試験（2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［11. (2)］において 90 日間投与後中間と殺した動物のデータを採用）が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 2 週後の平均体重が対照群より 16%の低値を、体重増加量が 71%の低値を示したため、投与 3 週後からの投与量を 200 mg/kg 体重/日に変更した。同群の雌では投与 13 週後に体重増加抑制が認められた（対照群と比べ平均体重で 12%、体重増加量で 27%の減少）。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大等が、300/200 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 23）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300(雄)、300/200(雌) mg/kg 体重/日	・RBC 減少及び網状赤血球数増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 2 週まで) ・MCV 及び網状赤血球数増加 ・AST 減少及び T.Chol 増加
60 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、6、12、30 及び 60/40/30 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。

本試験は 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の併合試験として実施された。すなわち、投与 90 日後のと殺動物は設定せず、投与 1 年後にと殺予定の動物から得られた投与 90 日後の検査結果（生死、一般状態、詳細な症状観察、体重変化、摂餌量、食餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査）をもって 90 日間亜急性毒性を評価した。

最高用量群においては、当初は 60 mg/kg 体重/日の濃度で投与を開始したが、嘔吐、摂餌量低下、体重増加抑制、体重減少等著しい毒性変化がみられたことから、投与 49 日後から 40 mg/kg 体重/日に減じた（同群では 1 年間慢性毒性試験実施時に、投与 245 日後から投与量をさらに 30 mg/kg 体重/日に減じたことから、60/40/30 mg/kg 投与群と表記した）。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

60/40/30 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量の減少とともに雄 1 匹及び雌 2 匹に嘔吐、運動失調、流涎、横臥位等一般状態の悪化がみられたことから、切迫と殺した。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、運動失調、体重減少、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 24）

表 19　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雌雄
60/40/30 mg/kg 体重/日	・全身状態の悪化(投与 56 及び 57 日) ・切迫と殺(雄 1 匹、雌 2 匹：投与 57 日)
30 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐(雄、投与 273 日以降)、運動失調(雄、投与 232 日以降)、流涎(雌、投与 208 日以降)及び横臥位(雄、投与 250 日以降、雌、投与 226 日以降) ・体重減少、体重増加抑制[§1] ・摂餌量減少[§2] ・MCHC 減少
12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

[§1]：30 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 24 週以降、60/40/30 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 4 週に認められた。

[§2]：30 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 19 週以降、60/40/30 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 7 週に認められた。

（3）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）　＜参考資料[3]＞

ビーグル犬（一群雌 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：0 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

その結果、100 mg/kg 体重/日投与群において、嘔吐が散発的に認められた。最終と殺時の体重は対照群より 20%低く、体重減少及び摂餌量減少が認められた。

[3] 動物数が少なく、1 用量の試験のため参考資料とした。

その他の検査項目において検体投与の影響は認められなかった。（参照 22）

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar（CrlGl×BrlHan:WI）ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口［原体：（雄）0、12、36、150 及び 300 mg/kg 体重/日、（雌）0、12、36 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC］投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量低下等が認められ、150 mg/kg 体重投与群の雌雄で死亡例、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 36 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 51）

表 20　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	・くずれ易い糞(投与 66 日以降)、生殖器周囲の尿汚れ(投与 85 日以降) ・体重増加抑制(投与 21 日以降) ・摂餌量及び摂餌効率低下(投与 2 週以降)	
150 mg/kg 体重/日以上	・死亡例(1 例、投与 59 日) ・立毛(投与 49 日以降)、全身状態の悪化(投与 54 日以降)及び高体温(投与 49 日以降)	・死亡例(1 例、投与 16 日) ・立毛(投与 14 日以降)、全身状態の悪化、低体温、くずれ易い糞(投与 71 日以降)、うずくまり(投与 20 日以降)、腹部膨満(投与 63 日以降)及び呼吸音(投与 54 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量及び摂餌効率低下(投与 1 週以降)
36 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：実施されず。

（5）90 日間亜急性毒性試験（ラット、*Z*-異性体）

Z-異性体の SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（*Z*-異性体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）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 21 に示されている。

血液生化学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP が、また

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で T.Bil が増加した。しかし、いずれも軽度な変化であり、用量相関性が認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 匹に脾臓の動脈周囲リンパ組織及び辺縁帯の細胞密度の減少が認められ、このうち 1 匹は死亡した。また、この死亡例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺例では脾臓のヘモジデリンが増加した。300 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺例及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 3 匹（1 匹は死亡）では腸間膜リンパ節の傍皮質におけるリンパ球の壊死が認められた。これらの所見を示した動物は著しい体重減少を伴っていたため、検体投与における直接的な影響ではなく、体重減少に起因する二次的変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で全身状態の悪化等の症状、体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25）

表 21　90 日間亜急性毒性試験（ラット、Z-異性体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・小葉中心性肝細胞肥大	・死亡(1 例、投与 77 日) ・腹臥位、歩行失調、強直性痙攣、横臥位及び四肢の外転 ・運動協調性の消失
300 mg/kg 体重/日以上	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・切迫と殺(1 例、投与 77 日) §1 ・肛門生殖器の尿による汚れ §1、無排便、頭部の斜位、立毛及び全身状態の悪化 ・自発運動量減少 ・体重増加抑制 §2 ・摂餌量減少 §3 ・副腎比重量[4]増加 ・副腎皮質(束状帯)空胞化
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§1：300 mg/kg 体重/日投与群のみ認められた。
§2：300 mg/kg 体重/日投与群でのみ投与 10 及び 11 週に認められた。
§3：300 mg/kg 体重/日投与群で投与 3～11 週、1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与 4 週に認められた。

（6）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）

代謝物 C の SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（代謝物 C：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[4]体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

試験期間中死亡例は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄全例及び雌 4 匹、200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に軽度な流涎が投与後数分間のみ認められ検体投与の影響と考えられた。FOB において、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の立ち上がり回数が増加したが、他の FOB 観察項目又は自発運動量に変化が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。血液学的検査において、雌の全投与群で RBC の減少、50 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び Ht の減少並びに 1,000 mg/kg 体重/日投与群で PLT の増加がみられたが、いずれも軽度な変化であり、用量相関性も認められないため、検体投与の影響ではないと考えられた。また、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌における副腎絶対及び比重量の増加及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌における肝比重量の増加は、関連する病理組織学的変化が認められず、副腎においては用量相関性もないため、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で甲状腺び漫性ろ胞上皮細胞肥大、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 26）

表 22　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 mg/kg 体重/日以上	・甲状腺び漫性ろ胞上皮細胞肥大	200 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日	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）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、6、12、30 及び 60/40/30 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。

最高用量群においては、当初は 60 mg/kg 体重/日の用量で投与を開始したが、著しい毒性変化がみられたため、49 日から 40 mg/kg 体重/日に、さらに 245 日から 30 mg/kg 体重/日に投与量を減じた。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

血液学的検査において、60/40/30 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で多くの検査時期に形態学的な低色素性赤血球の発生頻度が増加し、MCHC の減少も認められた。12 及び 6 mg/kg 体重/日投与群雌雄で認められた MCHC の減少は、減少の程度が僅かであり、用量相関性及び赤血球の形態学的な低色素性が伴っていなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。60/40/30 及び 30

mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた Hb の減少は、一過性の変化であったが、低色素性赤血球の増加と関連する変化と考えられた。雌においては、Hb の減少は、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、対照群を含めた雌雄の全投与群において、腎臓の尿細管上皮細胞色素沈着が認められた。本所見は、統計学的に有意な用量相関性が認められ、対照群には認められていない重度の沈着が認められた 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄については、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に MCHC 減少、低色素性赤血球増加、T.Bil 増加等、雌に嘔吐、運動失調、体重増加抑制、体重及び摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 27）

表 23　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
60/40/30 mg/kg 体重/日	・嘔吐(投与 273 日以降)、運動失調(投与 232 日以降)、横臥位(投与 250 日以降) 及び一般状態の悪化(投与 153 日以降) ・切迫と殺(2 匹：投与 57 及び 250 日)	・一般状態の悪化(投与 56 日以降) ・切迫と殺(3 匹：投与 57 及び 226 日)
30 mg/kg 体重/日以上	・MCHC 減少、低色素性赤血球増加及び Hb 減少 ・T.Bil 増加 ・腎尿細管上皮褐色色素沈着	・嘔吐(投与 229 日以降)、運動失調(投与 166 日以降)、流涎(投与 208 日以降)及び横臥位(投与 226 日以降) ・切迫と殺(2 匹：投与 215 及び 237 日) ・体重減少、体重増加抑制[§1] ・摂餌量減少[§2] ・MCHC 減少及び低色素性赤血球増加 ・T.Bil 増加
12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§1]：30 mg/kg 体重/日投与群で投与 24 週以降、60/40/30 mg/kg 体重/日投与群で投与 4 週に認められた。

[§2]：30 mg/kg 体重/日投与群で投与 19 週以降、60/40/30 mg/kg 体重/日投与群で投与 7 週に認められた。

（2）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 80 匹： 3 か月後中間と殺群雌雄各 10 匹、12 か月後中間と殺群雌雄各 10 匹、最終と殺群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口［原体：0、30、60、300（雄）及び 300/200（雌）mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液］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。

雌の 300 mg/kg 体重/日投与群では体重に著しい影響が認められたため、投与

3 週後から投与量を雌のみ 200 mg/kg 体重/日に変更した。雄では対照群の生存率が低下したため、全群の生存動物を投与開始 23 か月後でと殺した。

死亡率には検体投与に関連した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 24 に示されている。

血液学的及び血液生化学的検査では、雄の全投与群において Hb 及び RBC の減少、60 及び 300 mg/kg 体重/日投与群において Ht の減少が認められたが、いずれも投与 6 か月の検査時期のみに認められており、その時の対照群の値（Hb : 16.5、RBC : 9.53、Ht : 51.4）が他の時期（Hb : 14.1～16.3、RBC : 7.85～9.23、Ht : 43.0～47.9）に比べ高かったことがひとつの要因と考えられた。また、用量相関性も認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞好塩基性化、雌に Hb、Ht 及び RBC 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 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 28）

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

投与群	雄	雌
300 (雄)、300/200(雌) mg/kg 体重/日		・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・MCV 増加及び MCHC 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大
60 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞好塩基性化	・Hb、Ht 及び RBC 減少 ・T.Bil 増加
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 65 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌において網状赤血球数の増加、MCV 及び MCH の減少が認められた。同群においては、RBC、Hb 及び Ht に変化は認められず、網状赤血球数、MCV 及び MCHC の変動は軽微であったが、脾臓の色素沈着増加を伴っていたことから、投与による影響と考えられた。

病理組織学的検査において、脾臓の褐色色素増加の発生例が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加した。この色素は Perl 染色の結果、ヘモジデリンと類似の染色性を示した。しかし、赤血球の破壊が増加した場合に想定される髄外造血の亢進は認められなかった。検体投与に関連して発生頻度が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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に脾臓褐色色素増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 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 29）

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

Wistar（CrlGl×BrlHan:WI）ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた強制経口（原体：0、12、20/30 及び 50/75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

75 mg/kg 体重/日投与群の雌親動物に摂餌量減少、体重増加量抑制及び全身状態の悪化がみられ、児動物に対しても生存率の低下、体重増加抑制等の影響がみられたため、F_1 児を離乳時に全例安楽致死させた。この時点で親動物への投与量を 0、12、20 及び 50 mg/kg 体重/日に変更し、1 回目と同じ方法を用いて、同じ親動物を同じ交配相手と再度、交配させて産児を得た。

各世代と投与量との関係及び各世代の呼称は表 25 に示されている。

表 25　２世代繁殖試験（ラット）における各世代と投与量との関係及び各世代の呼称

P 世代			F_1 世代	
親動物	F_1 産児	投与量 (mg/kg 体重/日)	F_2 産児	投与量 (mg/kg 体重/日)
P_1(1 回目交配)	F_1a	0、12、30、75	－	－
P_2(2 回目交配)	F_1b	0、12、20、50	F_2	0、12、20、50

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

親動物に対する影響として、2 回目交配時、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 （P_2）に、育成期間中及び妊娠期間中に全身状態悪化が認められた。同群の体重は低値で推移したが、体重増加量に影響は認められなかった。この体重低値は、P_1 親動物において誘発された体重増加抑制に起因するものであり、50 mg/kg 体重/日の検体投与によって誘発されたものではないと考えられた。

児動物に対する影響として、2 回目交配時、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物の死産児数が増加し、そのため出生率が低下した。同群では、母動物の授乳が不十分だったことに起因する喰殺された児動物及び計画と殺前に死亡した児動物数が増加し、それにより同群の生存率は低下した。F_1b 並びに F_2 児動物の性比、一般状態、体重変化、性成熟、剖検及び臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では P_2 の雌親動物の 50 mg/kg 体重/日投与群において全身状態の悪化を示す個体が増加した。P 世代の児動物では、50 mg/kg 体重/

日投与群（F_1b）において出生率及び生存率低下が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 30）

表 26　２世代繁殖試験(ラット)で認められた所見

1回目交配	投与群		親：P_1、児： F_1a		
	親動物	75 mg/kg 体重/日	雄	雌	
			・受胎率低下	・全身状態の悪化(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・受胎率低下 ・哺育(授乳)行動低下	
	児動物	75 mg/kg 体重/日	雌雄		
			・喰殺数増加　・死亡動物数増加 ・生存率減少　・体重増加抑制		
2回目交配	投与群		親：P_2、児：F_1b		親：F_1b、児：F_2
	親動物		雄	雌	雌雄
		50 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・全身状態悪化(投与 1 週以降) ・哺育(授乳)行動低下	毒性所見なし
		20 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし	
	児動物		雌雄		雌雄
		50 mg/kg 体重/日	・死産児数増加　・出生率低下 ・喰殺数増加　・死亡動物数増加		毒性所見なし
		20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		

/：F_1 児を全例安楽死させたため実施できなかった。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar（CrlGl×BrlHan:WI）ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、15、40 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

120 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制（妊娠 6～8 日）及び摂餌量減少（妊娠 10～15 日）が認められた。

妊娠子宮重量、黄体数、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児において、奇形・変異が観察されたが、その発生頻度はいずれも対照群との間に有意差が認められず、また用量相関性も認められなかったことから、自然発生性のものと考えられた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に体重増加抑制

及び摂餌量の減少が認められ、胎児には検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は、母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 120 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 31）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

Chbb:HM 系ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群において、4 匹に毒性徴候が認められた。このうち 2 匹が流産し切迫と殺した。2 匹は妊娠 23 又は 24 日以降に横臥位、歩行失調、全身状態の悪化及び無排便を示し、このうち 1 匹は瀕死状態であったため切迫と殺した。流産動物の 1 匹は、妊娠 26～28 日に横臥位及び歩行失調を示し、28 日に流産し、他の 1 匹は妊娠 22 日に流産した。その他の親動物に関する検査項目（体重、摂餌量及び剖検所見）及び繁殖に関する検査項目（黄体数、着床数、早期吸収胚数、後期吸収胚数及び生存胎仔数）に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群の平均胎児体重が有意差はないものの、対照群より約 7%減少した。これは、同群において発育不全の胎児の割合の増加を伴っており、検体投与の影響と考えられた。外表奇形が対照群、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群に各 1 例認められたが、群間に有意差は認められなかった。骨格及び内臓の奇形が各群に散見されたが、いずれも自然発生性の変化と考えられた。骨格変異として、胸骨分節の不完全骨化の発生率が、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群において増加したが、100 mg/kg 体重/日投与群については、1 腹平均胎児数の増加による平均胎児体重の僅かな減少に関連する変化であり、偶発的なものと考えられた。一方、300 mg/kg 体重/日投与群については平均胎児体重の減少、胎児の発育不全に関連する変化であると考えられた。生存胎児数、胎盤重量及び胎児の性比に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物では横臥位、歩行失調、全身状態の悪化、流産等の毒性徴候が認められ、胎児では発育抑制等の胎児毒性が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお胎児毒性は、母動物の状態の悪化に伴う変化であり、検体投与の直接作用によるものではないと考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 32）

１３．遺伝毒性試験

メタフルミゾン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肺由来線維芽細胞（V79 細胞）を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた肝細胞不定期 DNA 合成（UDS）試験が

実施された（表 27）。

その結果、染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で陽性 （構造異常誘発）であったが、*in vivo* 試験を含む他の全ての試験で陰性であったことから、メタフルミゾンは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 33～36、68）

表 27　遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2*uvrA* 株)	15 ～ 5,000 μg/ プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (*Hprt* 遺伝子)	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79)	① 156.3 ～ 5,000 μg/mL (+/-S9) ②25～800 μg/mL (-S9) 50～1,200 μg/mL (+S9) (4 時間処理、1 週間培養後標本作製)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79)	①12.5～50.0 μg/mL (−S9) 25.0～100.0 μg/mL (+S9) (4 時間処理、14 時間培養後標本作製) ②3.125～50.00 μg/mL (−S9) (4 時間処理、14 時間培養後標本作製)	陽性*
in vivo	小核試験	Crl:NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回腹腔内投与後 24 時間で標本作製)	陰性
	UDS 試験	CrlGlxBrlHan:WI ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与後 3 及び 14 時間で標本作製)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：代謝活性化系非存在下でのみ陽性（構造異常誘発）

Z-異性体及び代謝物 C（植物及び土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物 C の V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。

その結果、代謝物 C を用いた染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で陰性であったが、代謝活性化系存在下で陽性（構造異常誘発）を示した。その他の試験では全て陰性であった。代謝物 C では、代謝活性化系の存在下で染色体異常誘発が認められたが、限界用量まで試験された小核試験において陰性であり、生体において

問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～40、68）

表 28　遺伝毒性試験結果概要（*Z*-異性体及び代謝物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
Z-異性体	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	20～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレート法) 4～2,500 μg/プレート (+/-S9)（プレインキュベーション法）	陰性
代謝物 C	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	20～5,000 μg/プレート (+/-S9) (プレート法) 62.5～1,500 μg/プレート (+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (*Hprt* 遺伝子)	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79)	0.125～6.0 μg/mL (-S9) 1.25～100 μg/mL (+S9) (4 時間処理、1 週間培養後標本作製)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79)	① 0.25 ～ 1.00 μg/mL (-S9) 1.00 ～ 10.0 μg/mL (+S9) (4 時間処理、14 時間培養後標本作製) ② 7.50 ～ 12.5 μg/mL (+S9) (4 時間処理、14 時間培養後標本作製)	陽性*
	in vivo	小核試験	Crl:NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与後 24 時間で標本作製)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：代謝活性化系存在下でのみ陽性（構造異常誘発）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタフルミゾン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、作物残留試験（カリフラワー及びたまねぎ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したメタフルミゾンを用いた動物体内運命試験において、投与された[trf-^{14}C]メタフルミゾンの消失が [ben-^{14}C]メタフルミゾンに比べて遅く、トリフルオロメトキシフェニル環を有する代謝物が血球成分に吸着又は結合したことが推定された。投与後 72 時間の吸収率は、少なくとも低用量投与群で 2.7%～7.3%、高用量投与群で 0.8%～1.9%と算出された。投与された放射能は主に糞中に排泄され、放射能の大部分が未変化のメタフルミゾンとして排泄された。一方、吸収された放射能は肝臓、腎臓、脂肪等種々の臓器・組織に分布したが、投与終了後の減衰は概ね速やかであった。

^{14}C で標識したメタフルミゾンによる畜産動物を用いた動物体内運命試験において、泌乳ヤギでは乳汁中に未変化のメタフルミゾンが 67.7%TRR～88.4%TRR 認められたほかに代謝物は検出されなかった。組織中の主要成分は未変化のメタフルミゾンであり、10%TRR を超える代謝物として肝臓で代謝物 W 及び W 抱合体がそれぞれ 19.7%TRR 及び 11.2%TRR 認められたほか、代謝物 C、D、G、I、L、V 及び V 抱合体が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。産卵鶏では卵及び組織中の主要成分は、未変化のメタフルミゾンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

^{14}C で標識したメタフルミゾンを用いた植物体内運命試験において、いずれの作物でも代謝パターンは類似していると考えられた。各作物中の主要成分は未変化のメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）であり、10%TRR を超える代謝物として D が検出された。

メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）並びに代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値は、メタフルミゾン（*E*-異性体）で 16.1 mg/kg（サラダ菜）、メタフルミゾン（*Z*-異性体）で 18.7 mg/kg（サラダ菜）、代謝物 C で 0.07 mg/kg（はくさい）、代謝物 D で 4.62 mg/kg（だいこん葉）であった。

メタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値は、泌乳牛で 0.864 μg /g（脂肪）及び産卵鶏で 3.49 μg /g（脂肪）であった。

魚介類における最大推定残留値は 1.11 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で肝細胞好塩基性化が認められた。この病変の発現要因は不明であるが、投与群において肝腫瘍等の増殖性

変化を伴っていないことから、前がん病変とは関連しない変化と考えられた。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、高用量群の児動物で死産児数増加、出生率低下及び生存率低下が認められたが、これらは、同群の雌親動物の全身状態悪化及び授乳行動低下に関連した変化であると考えられた。

神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。代謝物 C についても、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験が実施され、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として D が認められ、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部において、10%TRR を超える代謝物として W 及び W 抱合体が認められた。代謝物 D はラットで認められるが、作物残留試験において相当量の残留が認められること、代謝物 W はラットの代謝中間体であり、代謝物 W 抱合体は W のグルタミン酸抱合体であることから、農産物中のばく露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）及び代謝物 D、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*-異性体及び *Z*-異性体）（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 29 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は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 12 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メタフルミゾンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	12 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

＜参考＞

＜JMPR、2009 年＞

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験

（動物種）　イヌ
（期間）　1 年間
（投与方法）　カプセル経口
（無毒性量）　12 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　設定の必要なし

＜EFSA、2013 年＞

ADI　0.01 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　①亜急性毒性試験
②慢性毒性試験
（動物種）　イヌ
（期間）　①90 日間
②1 年間
（投与方法）　カプセル経口
（無毒性量）　6 mg/kg 体重/日
（安全係数）　600
（イヌの生物濃縮性による追加係数 3、混餌投与及び強制経口投与による吸収率の差を考慮して安全係数 2 が追加された）

ARfD　0.13 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　40 mg/kg 体重/日
（安全係数）　300
（経口摂取による吸収量の増大を考慮して安全係数 3 が追加された）

＜米国、2011 年＞

cRfD　0.04 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）　慢性毒性試験

（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	12 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
（FQPA 安全係数[5]）	3 （混餌投与及び強制経口投与による吸収率の差を考慮して安全係数 3 が追加された）
aRfD（一般の集団）	設定の必要なし
aRfD（13～49 歳の女性）	0.33 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～28 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	100 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
（FQPA 安全係数）	3 （混餌投与及び強制経口投与による吸収率の差を考慮して安全係数 3 が追加された）

（参照 68～73）

[5] Food Quality Protection Act（米国食品品質保護法）による係数

表 29　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性毒性試験	雄：0、30、60、300 雌：0、30、60、300/200	雄：60 雌：60	雄：300 雌：300/200	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：0、12、36、150、300 雌：0、12、36、150	雄：36 雌：36	雄：150 雌：150	雄：臨床症状及び死亡例 雌：体重減少、臨床症状及び死亡例等 (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	雄：0、30、60、300 雌：0、30、60、300/200	雄：30 雌：30	雄：60 雌：60	雄：小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞好塩基性化 雌：Hb、Ht 及び RBC 減少等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、12、30、75(50)	親動物 雌雄：20 児動物 雌雄：20	親動物 雌雄：50 児動物 雌雄：50	親動物：全身状態悪化、哺育(授乳)行動低下 児動物：死産児数増加、出生率低下、喰殺数増加、死亡動物数増加、生存率減少
	発生毒性試験	0、15、40、120	母動物：40 胎児：120	母動物：120 胎児：－	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間 発がん性試験	0、100、250、1,000	雄：250 雌：250	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：脾臓褐色色素増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、100、300	母動物：100 胎児：100	母動物：300 胎児：300	母動物：全身状態の悪化、流産等 胎児：発育抑制等 (催奇形性は認め

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
					られない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0、6、12、30、 60/40/30	雄：12 雌：12	雄：30 雌：30	雄：MCHC 減少、低色素性赤血球増加、T.Bil 増加等 雌：嘔吐、運動失調、体重増加抑制、体重及び摂餌量減少等
ADI			NOAEL：12 SF：100 ADI：0.12		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量
－：最小毒性量は設定できなかった。
1)：最小毒性量で認められた毒性所見を示した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
C	M320I23	4-[5-ヒドロキシ-3-オキソ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンゾニトリル
D	M320I04	*p*-[*m*-(トリフルオロメチル)フェナシル]ベンゾニトリル
E	M320I05	*p*-(トリフルオロメトキシ)アニリン
F	M320I06	*p*-シアノ安息香酸
G	M320I07	2'-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(α,α,α-トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド
H	M320I08	*N*-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド
I	M320I10	4-[2-(β-D-グルコピランウロノシルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ベンゾニトリル
J	M320I11	2 or 3-(β-D-グルコピランウロノシルオキシ)-4-｛2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル｝ベンゾニトリル
K	M320I12	1-*O*-[4-(2-｛3-[ジフルオロ(チオ-γ-グルタミルアラニル)メチル]フェニル｝-2-オキソエチル)ベンソイル]-β-D-グルコピランウロン酸
L	M320I13	*N*-(4-シアノベンソイル)グリシン
M	M320I14	5 or 2-アミノ-2 or 5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドロゲンスルファート
N	M320I15	5 or 2-(ホルミルアミノ)-2 or 5-(トリフルオロメトキシ)フェニル ヒドロゲンスルファート
O	M320I16	3-オキソ-3-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}プロピオン酸
P	M320I17	オキソ{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}酢酸
Q	M320I18	2-*O*-(2-{[(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ](ジフルオロ)メトキシ}-4-ヒドロキシ-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル)-β-D-グルコピランウロン酸
S	M320I20	2-*O*-(2-{[(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ](ジフルオロ)メトキシ}-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル)-β-D-グルコピランウロン酸
T	M320I21	2-*O*-{2-[({2-[4-アミノ-4-カルボキシブタノイル]アミノ}-3-[(カルボキシメチル)アミノ]-3-オキソプロピル)スルファニル](ジフルオロ)メトキシ]-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル}-β-D-グルコピランウロン酸
U		4-シアノベンズアルデヒド
V	M320I22	Metaflumizone hydroxylated at the 3-fluoromethoxyphenyl ring

V 抱合体	M320I24	glucuronic acid conjugate of M3210I22
W	M320I25	4-{2-hydroxy-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}benzonitrile
W 抱合体	M320I26	2-amino-pentanedioic acid1-[2-(4-cyano-phenyl)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]ester
Y	M320I27	metaflumizone hydroxylated at the 3-fluoromethylphenyl ring
AB	M320I28	*N*-[4-(trifluoromethoxy) phenyl]acetamide

＜別紙２：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
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）
AUC	薬物濃度曲線下面積
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	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) (露地) [種子] H21、H22年度	1	500SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02
未成熟とうもろこし (露地) [種子] H21年度	1	500SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
だいず (露地) [乾燥子実] H21年度	1	425～500SC	3	1	0.04	0.04	0.07	0.07			<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.05	0.05			<0.018	<0.018
			3	3	0.06	0.06	0.11	0.10			<0.02	<0.02	0.05	0.04	0.07	0.06			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	0.02	0.02			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02			<0.018	<0.018
	1		3	1	0.06	0.06	0.11	0.10			<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.09	0.08			<0.018	<0.018
			3	3	0.05	0.05	0.10	0.10			<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.08	0.08			<0.018	<0.018
			3	7	0.03	0.03	0.06	0.06			<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.05	0.04			<0.018	<0.018

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) [乾燥子実] H21 年度	1	120[G]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
さといも (露地) [塊茎] H21 年度	1	415[SC]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
	1	418[SC]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
かんしょ (露地) [塊根] H20 年度	1	500[SC]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
	1	375[SC]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) [葉] H19 年度	1	750SC	2	1*	10.4	10.2	13.2	13.1			1.40	1.35	9.22	9.18	9.68	9.64			1.26	1.21
			2	3*	10.5	10.2	16.0	15.8			3.01	2.94	9.73	9.72	14.4	14.3			3.06	3.03
			2	7	6.24	6.14	10.3	10.2			2.89	2.87	5.82	5.79	9.00	8.96			3.13	3.10
	1		2	1*	12.7	12.0	16.7	16.0			1.58	1.52	10.6	10.6	16.5	16.5			1.33	1.33
			2	3*	8.97	8.93	14.9	14.9			3.13	3.08	7.78	7.78	12.7	12.6			2.17	2.14
			2	7	5.98	5.92	10.6	10.6			4.62	4.53	5.96	5.94	9.99	9.97			3.43	3.41
だいこん (露地) [根] H19 年度	1	750SC	2	1*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
	1		2	1*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
だいこん (露地) [葉] H19 年度	1	300G*	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
	1		2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) [根] H19 年度	1	300[G*]	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
	1		2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
だいこん (つまみ菜) [茎葉] H21 年度	1	120[G]	2	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018								
だいこん (間引菜) [茎葉] H21 年度	1	120[G]	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018								
かぶ (施設) [根部] H28 年度	1	480[SC]	2	3	0.06	0.06	0.04	0.04			<0.02	<0.02								
			2	7	0.03	0.03	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			2	14	0.06	0.06	0.04	0.04			<0.02	<0.02								
	1	500[SC]	2	3	0.02	0.02	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			2	7	0.02	0.02	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1	448SC	2	3	0.03	0.03	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			2	7	0.02	0.02	0.03	0.02			<0.02	<0.02								
			2	14	0.02	0.02	0.03	0.03			<0.02	<0.02								
かぶ (施設) [葉部] H28 年度	1	480SC	2	3	5.78	5.72	11.2	11.0			0.38	0.38								
			2	7	3.04	3.02	6.09	6.08			0.23	0.23								
			2	14	2.33	2.32	4.19	4.18			0.24	0.24								
	1	500SC	2	3	5.37	5.32	9.95	9.90			0.24	0.24								
			2	7	4.72	4.66	8.67	8.56			0.38	0.38								
			2	14	1.30	1.30	2.62	2.61			0.10	0.10								
	1	448SC	2	3	9.18	9.17	12.3	12.2			0.33	0.32								
			2	7	6.75	6.71	9.73	9.59			0.51	0.51								
			2	14	4.32	4.21	6.67	6.66			0.49	0.47								
はくさい (露地) [茎葉] H16 年度	1	625～ 875SC	3	1	0.98	0.96	1.48	1.47	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.62	0.57	0.87	0.83	<0.05	<0.05	0.11	0.11
			3	3	1.90	1.88	3.43	3.36	<0.05	<0.05	0.35	0.35	1.22	1.20	1.73	1.71	<0.05	<0.05	1.09	1.01
			3	7	0.86	0.85	1.46	1.44	<0.05	<0.05	0.19	0.18	0.84	0.81	1.33	1.30	<0.05	<0.05	0.23	0.21
			3	14	0.33	0.33	0.46	0.46	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.35	0.31	0.51	0.46	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
	1	375～ 500SC	3	1	1.08	1.04	1.43	1.37	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.91	0.89	1.12	1.11	<0.05	<0.05	0.86	0.67
			3	3	0.96	0.96	1.62	1.60	0.07	0.06	0.12	0.12	0.47	0.45	0.65	0.64	<0.05	<0.05	0.53	0.53
			3	7	0.29	0.28	0.41	0.41	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.21	0.21	0.20	0.19	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) [茎葉] H20 年度	1	600[G*]	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
	1		3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
キャベツ (露地) [葉球] H16 年度	1	750～ 918[SC]	3	1	1.15	1.14	1.75	1.74	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.92	0.89	1.17	1.12	<0.05	<0.05	0.26	0.25
			3	3	0.69	0.68	0.74	0.73	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.51	0.48	0.65	0.59	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	7	0.10	0.09	0.18	0.16	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.13	0.12	0.09	0.08	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	14	0.10	0.10	0.14	0.14	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
	1	500[SC]	3	1	0.44	0.42	0.77	0.74	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.43	0.42	0.71	0.70	<0.05	<0.05	0.09	0.09
			3	3	0.30	0.30	0.53	0.52	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.41	0.40	0.71	0.68	<0.05	<0.05	0.30	0.28
			3	7	0.08	0.08	0.11	0.11	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.10	0.10	0.11	0.10	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
キャベツ (露地) [葉球] H20 年度	1	600[G*]	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
	1		3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こまつな (露地) [茎葉] H21 年度	1	500SC	3	1	4.40	4.30	7.53	7.40			0.09	0.09	4.98	4.90	8.80	8.59			0.140	0.140
			3	3	3.50	3.43	6.95	6.89			0.10	0.10	2.98	2.95	6.17	6.06			0.088	0.088
			3	7	0.84	0.84	1.83	1.79			0.05	0.05	0.92	0.92	1.86	1.81			0.088	0.070
			3	14	0.20	0.20	0.46	0.45			0.02	0.02	0.11	0.11	0.24	0.24			<0.018	<0.018
	1		3	1	13.0	12.6	11.8	11.5			0.33	0.32	9.78	9.61	9.38	9.24			0.210	0.210
			3	3	11.6	11.4	16.7	16.4			0.52	0.52	7.58	7.32	11.5	11.3			0.333	0.315
			3	7	7.08	6.98	11.1	11.0			0.44	0.42	8.11	7.96	12.3	12.0			0.333	0.315
			3	14	3.11	3.10	5.31	5.30			0.21	0.20	4.43	4.32	7.16	6.96			0.333	0.315
みずな [茎葉] H21 年度	1	500SC	3	1	6.97	6.90	9.34	9.24			0.175	0.175								
			3	3	5.19	5.16	8.58	8.04			0.140	0.140								
			3	7	4.96	4.70	8.66	8.54			0.280	0.280								
			3	14	1.10	1.07	2.22	2.16			0.070	0.070								
	1	375SC	3	1	14.2	14.2	16.1	16.0			0.158	0.158								
			3	3	5.45	5.16	7.86	7.51			0.158	0.140								
			3	7	3.37	3.31	5.57	5.52			0.140	0.140								
			3	14	0.58	0.57	0.95	0.94			0.018	0.018								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
チンゲンサイ (施設) [茎葉] H21 年度	1	450SC	3	1	1.29	1.28	1.03	1.02			0.04	0.04	1.28	1.23	0.90	0.90			0.018	0.018
			3	3	1.04	1.02	1.02	1.00			0.04	0.04	1.20	1.20	1.43	1.42			0.035	0.035
			3	7	0.96	0.92	1.06	1.02			0.07	0.06	1.11	1.06	1.33	1.32			0.123	0.105
			3	14	0.32	0.32	0.38	0.36			0.02	0.02	0.44	0.41	0.50	0.48			0.053	0.053
	1	425SC	3	1	1.62	1.58	1.91	1.86			0.04	0.04	1.39	1.36	1.50	1.50			0.035	0.035
			3	3	0.79	0.78	1.71	1.68			0.05	0.05	0.71	0.70	1.65	1.62			0.053	0.053
			3	7	0.44	0.44	0.98	0.96			0.04	0.04	0.54	0.54	0.93	0.92			0.035	0.035
			3	14	0.12	0.12	0.24	0.23			<0.02	<0.02	0.17	0.17	0.25	0.25			<0.018	<0.018
カリフラワー [花蕾] H29 年度	1	650SC 695SC	2	1	0.86	0.86	0.47	0.47			<0.02	<0.02								
			2	3	0.58	0.57	0.32	0.32			<0.02	<0.02								
			2	7	0.44	0.44	0.38	0.38			<0.02	<0.02								
	1	750SC	2	1	0.50	0.50	0.29	0.28			<0.02	<0.02								
			2	3	0.26	0.25	0.19	0.19			<0.02	<0.02								
			2	7	0.11	0.10	0.09	0.09			<0.02	<0.02								
ブロッコリー [花蕾] H19 年度	1	750SC	2	1	3.21	3.16	1.92	1.92			<0.09	<0.09	2.13	2.12	1.24	1.24			<0.088	<0.088
			2	3	1.29	1.28	1.05	1.02			<0.09	<0.09	1.71	1.71	1.57	1.54			<0.088	<0.088
			2	7	0.77	0.77	0.78	0.78			<0.09	<0.09	0.20	0.20	0.18	0.18			<0.088	<0.088
	1		2	1	1.79	1.76	1.66	1.64			<0.09	<0.09	0.34	0.34	0.40	0.40			<0.088	<0.088
			2	3	0.73	0.70	0.96	0.94			0.14	0.14	0.10	0.10	0.32	0.31			<0.088	<0.088
			2	7	0.65	0.64	0.78	0.78			0.14	0.13	0.24	0.24	0.27	0.27			<0.088	<0.088

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー [花蕾] H19 年度	1	300[G*]	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
	1		2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.088	<0.088
レタス (施設) [茎葉] H21、H22 年度	1	750[SC]	3	1	2.29	2.22	2.42	2.36			0.07	0.07	4.20	3.62	4.59	3.98			0.053	0.053
			3	3	1.65	1.62	1.81	1.80			0.10	0.10	0.50	0.50	0.73	0.72			<0.018	<0.018
			3	7	0.58	0.58	0.81	0.78			0.09	0.09	0.36	0.35	0.50	0.44			<0.018	<0.018
	1	625[SC]	3	1	1.75	1.71	1.33	1.32			<0.02	<0.02	1.82	1.76	1.24	1.15			0.018	0.018
			3	3	1.86	1.83	1.64	1.62			<0.02	<0.02	1.70	1.70	1.27	1.26			<0.018	<0.018
			3	7	1.18	1.16	1.52	1.52			0.04	0.04	1.30	1.28	1.23	1.22			<0.018	<0.018
レタス (施設) [茎葉] H21 年度	1	120[G]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
リーフレタス (施設)	1	300[G*]	2	1*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	3*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
[茎葉] H19 年度	1		2	1*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	3*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
リーフレタス (施設) [茎葉] H20、H23 年度	1	500SC	2	1*	3.90	3.89	3.13	3.12			<0.088	<0.088								
			2	3*	3.69	3.68	3.64	3.64			<0.088	<0.088								
			2	7	1.81	1.80	2.26	2.26			0.088	0.088								
	1	625SC	2	1*	15.8	15.6	17.9	17.9			0.21	0.21								
			2	3*	9.39	9.39	13.9	13.8			0.37	0.35								
			2	7	4.39	4.35	5.75	5.71			0.26	0.26								
サラダ菜 [茎葉] H19 年度	1	500SC	2	1	13.9	13.8	12.4	12.2			0.385	0.385								
			2	3	11.9	11.9	7.98	7.97			0.998	0.980								
			2	7	6.33	6.32	5.30	5.29			0.158	0.158								
	1		2	1	16.1	16.0	18.7	18.5			0.648	0.630								
			2	3	14.3	14.3	18.7	18.7			0.735	0.735								
			2	7	11.5	11.4	4.51	4.50			2.01	2.00								
サラダ菜 (施設) [茎葉] H19 年度	1	300G*	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
	1		2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ごぼう (露地) [根部] H23 年度	1	488SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	443SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
ごぼう (露地) ［根部］ H23 年度	1	120G	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (露地) [鱗茎] H29 年度	1	120[G]	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1		2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
ねぎ (露地) [茎葉] H19 年度	1	500[SC]	2	1	1.17	1.17	1.72	1.71			0.49	0.48	1.47	1.46	1.49	1.47			0.35	0.32
			2	3	1.23	1.20	1.75	1.72			0.72	0.72	0.96	0.96	0.93	0.93			0.47	0.47
			2	7	0.45	0.44	0.75	0.74			0.37	0.35	0.29	0.29	0.44	0.44			0.26	0.26
	1		2	1	0.58	0.58	0.56	0.56			<0.09	<0.09	0.53	0.53	0.61	0.60			<0.09	<0.09
			2	3	0.31	0.30	0.42	0.40			<0.09	<0.09	0.26	0.26	0.34	0.34			<0.09	<0.09
			2	7	0.11	0.11	0.16	0.16			<0.09	<0.09	0.08	0.08	0.12	0.12			<0.09	<0.09
ねぎ (露地) [茎葉] H19 年度	1	300[G*]	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09
	1		2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			<0.09	<0.09

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
アスパラガス (施設) [若茎] H23 年度	1	516[SC]	3	1	0.08	0.08	0.13	0.12			<0.02	<0.02								
			3	3	0.01	0.01	0.03	0.03			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	723[SC]	3	1	0.11	0.11	0.08	0.08			<0.02	<0.02								
			3	3	0.02	0.02	0.04	0.04			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
アスパラガス (施設) [若茎] H23 年度	1	120[G]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
にんじん (露地) [根部] H23 年度	1	475[SC]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	438[SC]	3	1	0.06	0.05	0.03	0.02			<0.02	<0.02								
			3	3	0.02	0.02	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			3	7	0.05	0.04	0.03	0.03			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) [根部] H26 年度	1	120[G]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
ミニトマト (施設) [果実] H22 年度	1	625[SC]	3	1	0.91	0.88	0.98	0.94			0.04	0.04	1.31	1.26	1.43	1.40			0.07	0.07
			3	3	0.88	0.86	1.43	1.36			0.07	0.07	0.82	0.82	1.19	1.16			0.12	0.11
			3	7	0.60	0.60	1.06	1.06			0.09	0.09	0.70	0.69	1.10	1.09			0.09	0.07
	1	623[SC]	3	1	0.87	0.87	0.83	0.83			0.09	0.07	1.25	1.18	1.27	1.16			0.05	0.05
			3	3	0.80	0.77	0.91	0.89			0.09	0.07	0.72	0.68	0.71	0.66			0.05	0.05
			3	7	0.43	0.42	0.68	0.68			0.05	0.04	0.62	0.60	0.72	0.71			0.05	0.05
ピーマン (施設) [果実] H22 年度	1	575[SC]	3	1	0.71	0.68	1.15	1.12			<0.02	<0.02	1.13	1.10	1.76	1.66			<0.02	<0.02
			3	3	0.57	0.54	1.15	1.11			<0.02	<0.02	0.70	0.68	1.35	1.28			<0.02	<0.02
			3	7	0.34	0.33	0.76	0.74			<0.02	<0.02	0.22	0.21	0.45	0.42			<0.02	<0.02
	1	705[SC]	3	1	1.09	1.07	1.21	1.20			<0.02	<0.02	1.47	1.45	1.39	1.38			<0.02	<0.02
			3	3	0.74	0.72	1.17	1.12			<0.02	<0.02	0.98	0.98	1.43	1.38			<0.02	<0.02
			3	7	0.52	0.52	0.91	0.89			<0.02	<0.02	0.75	0.72	1.32	1.24			<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なす (施設) [果実] H22 年度	1	750SC	3	1	0.26	0.26	0.28	0.28			<0.02	<0.02	0.25	0.24	0.28	0.26			<0.02	<0.02
			3	3	0.12	0.11	0.20	0.20			<0.02	<0.02	0.38	0.38	0.40	0.38			<0.02	<0.02
			3	7	0.03	0.02	0.06	0.06			<0.02	<0.02	0.07	0.06	0.10	0.09			<0.02	<0.02
	1	705SC	3	1	0.42	0.42	0.27	0.26			<0.02	<0.02	0.86	0.81	0.42	0.39			<0.02	<0.02
			3	3	0.17	0.16	0.18	0.18			<0.02	<0.02	0.43	0.42	0.28	0.28			<0.02	<0.02
			3	7	0.05	0.05	0.09	0.09			<0.02	<0.02	0.11	0.10	0.12	0.11			<0.02	<0.02
ほうれんそう (施設) [茎葉] H21 年度	1	500SC	3	1*	19.0	18.6	33.4	32.4			0.77	0.77	18.4	17.2	34.1	31.5			0.578	0.543
			3	3*	11.5	11.1	27.6	26.4			0.93	0.92	12.7	12.2	24.4	23.8			0.858	0.840
			3	7*	6.73	6.72	17.4	17.2			0.84	0.82	6.9	6.82	15.0	14.2			0.613	0.595
			3	14	2.16	2.12	5.17	5.08			0.33	0.32	2.46	2.41	5.72	5.28			0.298	0.280
	1	395SC	3	1*	11.2	10.8	14.9	14.4			0.24	0.24	9.56	9.42	12.4	12.1			0.175	0.175
			3	3*	7.72	7.42	14.8	14.2			0.46	0.45	9.50	8.90	14.8	14.5			0.193	0.193
			3	7*	7.89	7.87	16.4	16.4			0.89	0.88	5.38	5.28	12.0	11.6			0.595	0.595
			3	14	3.46	3.42	6.93	6.79			0.32	0.31	4.28	4.14	9.88	9.78			0.595	0.595
しょうが (露地) [塊茎] H21 年度	1	463SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
	1	500SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.02	0.02			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
えだまめ [さや] H21 年度	1	500[SC]	3	1	2.30	2.22	3.00	2.94			0.09	0.08	2.54	2.14	3.02	2.70			0.070	0.070
			3	3	1.27	1.20	2.32	2.23			0.09	0.08	1.36	1.18	2.43	2.04			0.088	0.070
			3	7	0.48	0.48	0.94	0.93			0.04	0.04	1.06	1.04	1.43	1.40			0.035	0.035
			3	14	0.39	0.38	0.88	0.86			0.04	0.04	0.67	0.67	1.23	1.22			0.035	0.035
	1	475[SC]	3	1	1.31	1.30	1.94	1.94			0.02	0.02	1.64	1.61	2.48	2.45			0.018	0.018
			3	3	0.99	0.99	1.62	1.61			0.02	0.02	0.95	0.95	1.84	1.82			0.018	0.018
			3	7	0.96	0.92	1.70	1.68			0.02	0.02	0.74	0.72	1.66	1.62			0.018	0.018
			3	14	0.64	0.62	1.13	1.12			<0.02	<0.02	0.55	0.54	0.96	0.95			<0.018	<0.018
えだまめ [さや] H21 年度	1	120[G]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) [果肉] H26 年度	1	1,440[SC]	3	7	0.05	0.05	0.08	0.08			<0.02	<0.02								
			3	14	0.04	0.04	0.07	0.07			<0.02	<0.02								
			3	21	0.04	0.04	0.07	0.07			<0.02	<0.02								
	1	1,670[SC]	3	7	0.03	0.03	0.04	0.04			<0.02	<0.02								
			3	14	0.02	0.02	0.03	0.03			<0.02	<0.02								
			3	21	0.03	0.02	0.04	0.04			<0.02	<0.02								
	1	1,390[SC]	3	7	0.06	0.06	0.05	0.05			<0.02	<0.02								
			3	14	0.07	0.06	0.07	0.07			<0.02	<0.02								
			3	21	0.02	0.02	0.04	0.04			<0.02	<0.02								
	1	1,550[SC]	3	7	0.02	0.02	0.04	0.04			<0.02	<0.02								
			3	14	0.01	0.01	0.03	0.02			<0.02	<0.02								
			3	21	0.01	0.01	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
温州みかん (施設) [果肉] H27 年度	1	1,440[SC]	3	7	0.04	0.04	0.06	0.06			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01			<0.02	<0.02								
	1	1,650[SC]	3	7	0.04	0.04	0.06	0.06			<0.02	<0.02								
			3	14	0.03	0.03	0.05	0.04			<0.02	<0.02								
			3	21	0.03	0.03	0.05	0.05			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) [果肉] H27 年度	1	1,880SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	1,880SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,230SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,090SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
温州みかん (施設) [果肉] H28 年度	1	1,880SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,230SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) [果皮] H26 年度	1	1,440[SC]	3	7	4.12	4.00	7.50	7.13			0.24	0.24								
			3	14	3.10	3.06	6.67	6.46			0.30	0.28								
			3	21	2.96	2.95	5.95	5.92			0.42	0.42								
	1	1,670[SC]	3	7	4.81	4.79	6.37	6.26			0.21	0.21								
			3	14	4.56	4.51	6.40	6.28			0.30	0.28								
			3	21	4.51	4.50	7.04	7.03			0.32	0.32								
	1	1,390[SC]	3	7	6.29	6.16	6.39	6.37			0.24	0.24								
			3	14	4.66	4.48	6.14	5.94			0.23	0.23								
			3	21	4.13	4.06	6.11	6.09			0.32	0.32								
	1	1,550[SC]	3	7	5.56	5.44	9.50	9.30			1.28	1.26								
			3	14	3.89	3.88	7.09	6.98			1.36	1.30								
			3	21	3.16	3.11	5.65	5.56			1.19	1.17								
温州みかん (施設) [果皮] H27 年度	1	1,440[SC]	3	7	3.71	3.68	6.41	6.12			0.40	0.40								
			3	14	2.37	2.36	3.96	3.96			0.35	0.35								
			3	21	2.50	2.49	4.57	4.52			0.49	0.49								
	1	1,650[SC]	3	7	7.14	6.96	10.7	10.5			1.02	1.02								
			3	14	5.56	5.50	9.37	9.17			1.42	1.40								
			3	21	4.89	4.84	8.79	8.78			1.58	1.58								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) [果皮] H27 年度	1	1,880[SC]	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	1,880[SC]	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,230[SC]	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,090[SC]	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
温州みかん (施設) [果皮] H28 年度	1	1,880[SC]	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,230[SC]	3	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) [果実全体、計算値] H26 年度	1	1,440SC	3	7		0.88		1.55				0.07								
			3	14		0.70		1.46				0.08								
			3	21		0.69		1.37				0.11								
	1	1,670SC	3	7		0.74		0.97				0.05								
			3	14		0.68		0.95				0.06								
			3	21		0.74		1.16				0.07								
	1	1,390SC	3	7		1.20		1.24				0.06								
			3	14		0.95		1.26				0.06								
			3	21		0.83		1.25				0.08								
	1	1,550SC	3	7		1.10		1.89				0.27								
			3	14		0.78		1.41				0.28								
			3	21		0.67		1.19				0.26								
温州みかん (露地) [果実全体、計算値] H27 年度	1	1,440SC	3	7		0.72		1.18				0.09								
			3	14		0.51		0.86				0.09								
			3	21		0.54		0.98				0.12								
	1	1,650SC	3	7		1.23		1.86				0.22								
			3	14		0.96		1.59				0.25								
			3	21		0.85		1.55				0.29								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (露地) [全果実] H26 年度	1	1,350SC	3	7	0.68	0.67	1.12	1.12			0.09	0.09								
			3	14	0.79	0.79	1.41	1.40			0.12	0.12								
			3	21	0.67	0.66	1.14	1.12			0.12	0.12								
	1	1,500SC	3	7	0.62	0.62	0.67	0.67			0.12	0.12								
			3	14	0.47	0.46	0.58	0.58			0.14	0.14								
			3	21	0.46	0.46	0.64	0.63			0.14	0.14								
	1	1,430SC	3	7	0.60	0.58	0.50	0.50			0.07	0.07								
			3	14	0.35	0.35	0.41	0.40			0.09	0.09								
			3	21	0.44	0.42	0.58	0.56			0.10	0.10								
なつみかん (露地) [全果実] H27 年度	1	2,250SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,140SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1	2,000SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぼす (露地) [果実全体] H26 年度	1	1,400SC	3	7	0.83	0.82	1.33	1.31			0.12	0.12								
			3	14	0.53	0.50	0.99	0.94			0.07	0.07								
			3	21	0.33	0.33	0.64	0.64			0.05	0.05								
かぼす (露地) [果実全体] H27 年度	1	2,000SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
すだち (露地) [果実全体] H26 年度	1	1,250SC	3	7	0.73	0.72	1.00	1.00			0.07	0.07								
			3	14	0.36	0.36	0.61	0.61			0.05	0.05								
			3	21	0.26	0.26	0.37	0.37			0.04	0.04								
すだち (露地) [果実全体] H27 年度	1	2,090SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (露地) [果実] H23 年度	1	833[SC]	3	1	1.07	1.02	1.52	1.48			0.18	0.18								
			3	3	0.76	0.74	1.16	1.13			0.10	0.10								
			3	7	0.52	0.52	0.98	0.96			0.09	0.09								
			3	21	0.14	0.14	0.28	0.28			0.02	0.02								
	1	1,000[SC]	3	1	1.98	1.96	1.49	1.49			0.04	0.04								
			3	3	1.25	1.22	1.59	1.54			0.05	0.05								
			3	7	0.91	0.88	1.36	1.32			0.04	0.04								
			3	21	0.62	0.60	1.08	1.07			0.05	0.04								
いちご (施設) [果実] H23 年度	1	120[G]	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (*E*-異性体)		メタフルミゾン (*Z*-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キウイフルーツ (露地) [果肉] H27 年度	1	875SC	3	1	0.05	0.05	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			3	3	0.02	0.02	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
			3	7	0.03	0.03	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
	1	900SC	3	1	0.04	0.04	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			3	3	0.02	0.02	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			3	7	0.03	0.03	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
	1	833SC	3	1	0.05	0.05	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			3	3	0.03	0.03	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
			3	7	0.03	0.03	0.02	0.02			<0.02	<0.02								
キウイフルーツ (露地) [果実] H27 年度	1	875SC	3	1	3.35	3.32	1.41	1.40			0.07	0.07								
			3	3	2.66	2.65	1.34	1.32			0.05	0.05								
			3	7	2.69	2.66	1.50	1.48			0.07	0.07								
	1	900SC	3	1	3.69	3.68	1.90	1.88			0.14	0.14								
			3	3	3.16	3.16	2.10	2.08			0.16	0.16								
			3	7	3.12	3.10	2.24	2.20			0.18	0.18								
	1	833SC	3	1	3.69	3.53	1.56	1.51			0.10	0.10								
			3	3	2.82	2.80	1.65	1.62			0.12	0.12								
			3	7	2.98	2.92	1.91	1.85			0.16	0.16								

SC：フロアブル剤、G：粒剤

・農薬の使用量又は使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量又は PHI に*を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

/：測定せず

＜別紙４：後作物残留試験＞

作物名 (栽培形態) 分析部位 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）							
					メタフルミゾン *E*-異性体		メタフルミゾン *Z*-異性体		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (露地) 茎葉 2003 年	1	750	3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 葉部 2003 年	1	750	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 根部 2003 年	1	750	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注）・散布には25%フロアブル剤を使用した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙５：畜産物残留試験成績（泌乳牛）＞

乳汁及び組織中の残留値（μg/g）

試料	投与群 (mg/kg 飼料相当)	試料数	残留値（μg/g）[a]			
			最小値	最大値	中央値	平均値±標準偏差
乳汁	0.2	45	<0.01	<0.01	0.005	0.005
	1.0	45	<0.01	<0.01	0.005	0.005
	5.5	45	<0.01	0.0286	0.005	0.0112±0.007
	16.5(Ea)	45	<0.01	0.0695	0.0439	0.0418±0.017
	16.5(Eb)	3	<0.01	0.0832	0.0430	0.0436±0.021
無脂肪乳	0.2	3	<0.01	<0.01	0.005	0.005
	1.0	3	<0.01	<0.01	0.005	0.005
	5.5	3	<0.01	<0.01	0.005	0.005
	16.5(Ea)	3	<0.01	<0.01	0.005	0.005
	16.5(Eb)	3	<0.01	<0.01	0.005	0.005
クリーム	0.2	3	<0.01	<0.01	0.005	0.005
	1.0	3	0.0468	0.0519	0.0473	0.0487±0.003
	5.5	3	0.103	0.242	0.117	0.154±0.077
	16.5(Ea)	3	0.630	0.669	0.637	0.645±0.021
	16.5(Eb)	3	0.638	0.883	0.678	0.733±0.131
肝臓	0.2	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	1.0	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	5.5	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	16.5(Ea)	3	0.0255	0.0586	0.0409	0.0417±0.017
	16.5(Eb)	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
肝臓 [b]	0.2	3	<0.115	<0.115	0.058	0.058
	1.0	3	<0.115	<0.115	0.058	0.058
	5.5	3	<0.115	0.141	0.086	0.058±0.048
	16.5(Ea)	3	0.300	0.308	0.212	0.300±0.157
	16.5(Eb)	3	<0.115	0.159	0.092	0.058±0.058
腎臓	0.2	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	1.0	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	5.5	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	16.5(Ea)	3	0.0326	0.0531	0.0416	0.0424±0.010
	16.5(Eb)	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
筋肉	0.2	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	1.0	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	5.5	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	16.5(Ea)	3	<0.02	0.0625	0.0508	0.0411±0.028
	16.5(Eb)	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
脂肪	0.2	3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	1.0	3	<0.02	0.0429	0.0191	0.024±0.017
	5.5	3	0.115	0.182	0.163	0.153±0.034
	16.5(Ea)	3	0.386	0.864	0.447	0.566±0.260
	16.5(Eb)	3	0.0900	0.332	0.126	0.183±0.131

注）：最小値及び最大値の算出において、定量限界未満の場合は定量限界値（0.010：乳汁、無脂肪乳及びクリーム、0.020：組織）に<を付して記載した。中央値、平均及び標準偏差の算出において、定量限界未満の場合は定量限界の 1/2 の値を用いた。

[a]：*E*-異性体+*Z*-異性体、[b]：抽出残渣中の代謝物 AB（メタフルミゾン換算値）

＜別紙６：畜産物残留試験成績（産卵鶏）＞

卵及び組織中の残留値（μg/g）

試料	投与群 (mg/kg 飼料相当)	試料数	残留値（μg/g）[a]			
			最小値	最大値	中央値	平均値±標準偏差
卵	0.1	67	<0.01	0.061	0.035	0.031±0.014
	0.3	68	<0.01	0.295	0.091	0.094±0.055
	1.0	136	0.01	0.909	0.316	0.320±0.195
筋肉	0.1	4	<0.02	0.021	0.01	0.012±0.006
	0.3	4	0.021	0.031	0.025	0.026±0.004
	1.0	4	0.040	0.057	0.048	0.048±0.007
肝臓	0.1	4	0.029	0.033	0.031	0.031±0.002
	0.3	4	0.081	0.114	0.092	0.095±0.014
	1.0	4	0.161	0.298	0.240	0.235±0.059
脂肪	0.1	4	0.297	0.338	0.315	0.316±0.019
	0.3	4	0.921	1.25	1.05	1.07±0.134
	1.0	4	2.65	3.49	3.07	3.07±0.437

注）：最小値及び最大値の算出において、定量限界未満の場合は定量限界値（0.01：卵、0.02：組織）に<を付して記載した。中央値、平均及び標準偏差の算出において、定量限界未満の場合は定量限界の 1/2 の値を用いた。

[a]：*E*-異性体+*Z*-異性体

＜別紙７：推定摂取量＞

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.16	39.0	6.24	20.4	3.26	31.3	5.01	46.1	7.38
だいこん（葉）	21.1	1.7	35.9	0.6	12.7	3.1	65.4	2.8	59.1
かぶ（根）	0.12	2.8	0.34	0.8	0.10	0.1	0.01	5.0	0.60
かぶ（葉）	21.7	0.3	6.51	0.1	2.17	0.1	2.17	0.6	13.0
はくさい	5.6	17.7	99.1	5.1	28.6	16.6	93.0	21.6	121
キャベツ	2.88	24.1	69.4	11.6	33.4	19.0	54.7	23.8	68.5
こまつな	28.3	5.0	142	1.8	50.9	6.4	181	6.4	181
みずな	30.4	2.2	66.9	0.4	12.2	1.4	42.6	2.7	82.1
チンゲンサイ	3.48	1.8	6.26	0.7	2.44	1.8	6.26	1.9	6.61
カリフラワー	1.33	0.5	0.67	0.2	0.27	0.1	0.13	0.5	0.67
ブロッコリー	5.08	5.2	26.4	3.3	16.8	5.5	27.9	5.7	29.0
レタス	35.1	9.6	337	4.4	154	11.4	400	9.2	323
ねぎ	3.6	9.4	33.8	3.7	13.3	6.8	24.5	10.7	38.5
アスパラガス	0.20	1.7	0.34	0.7	0.14	1.0	0.20	2.5	0.50
にんじん	0.07	18.8	1.32	14.1	0.99	22.5	1.58	18.7	1.31
トマト	2.73	32.1	87.6	19.0	51.9	32.0	87.4	36.6	99.9
ピーマン	2.83	4.8	13.6	2.2	6.23	7.6	21.5	4.9	13.9
なす	1.20	12.0	14.4	2.1	2.52	10.0	12.0	17.1	20.5
ほうれんそう	14.5	12.8	186	5.9	85.6	14.2	206	17.4	252
しょうが	0.04	1.5	0.06	0.3	0.01	1.1	0.04	1.7	0.07
えだまめ	5.24	1.7	8.91	1.0	5.24	0.6	3.14	2.7	14.2
みかん	0.15	17.8	2.67	16.4	2.46	0.6	0.09	26.2	3.93
なつみかんの果実全体	2.31	1.3	3.00	0.7	1.62	4.8	11.1	2.1	4.85
その他のかんきつ類果実	2.25	5.9	13.3	2.7	6.08	2.5	5.63	9.5	21.4
うめ	3.49	1.4	4.89	0.3	1.05	0.6	2.09	1.8	6.28
キウィー	0.09	2.2	0.20	1.4	0.13	2.3	0.21	2.9	0.26
その他のスパイス	18.5	0.1	1.85	0.1	1.85	0.1	1.85	0.2	3.70
牛・筋肉と脂肪	0.0429	15.3	0.66	9.7	0.42	20.9	0.90	9.9	0.42

牛・その他食用部分	0.0429	0.5	0.02	0.0	0.00	3.4	0.15	0.4	0.02
豚・筋肉と脂肪	0.0429	42	1.80	33.4	1.43	43.2	1.85	30.6	1.31
豚・その他食用部分	0.0429	0.6	0.03	0.3	0.01	0.1	0.00	0.4	0.02
その他陸棲哺乳類筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.0429	0.4	0.02	0.1	0.004	0.4	0.02	0.4	0.02
鶏・筋肉と脂肪	1.25	18.7	23.4	13.6	17.0	19.8	24.8	13.9	17.4
鶏・肝臓	0.114	0.7	0.08	0.5	0.06	0.0	0.00	0.8	0.09
鶏・その他食用部分	1.25	1.9	2.38	1.2	1.50	2.9	3.63	1.4	1.75
その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	1.25	0.1	0.13	0.0	0.00	0.0	0.00	0.1	0.13
鶏卵	0.295	41.3	12.2	32.8	9.68	47.8	14.1	37.7	11.1
その他の家きんの卵	0.295	0.3	0.09	0.4	0.12	0.3	0.09	0.3	0.09
魚介類	1.11	93.1	103	39.6	44.0	53.2	59.1	115.0	128
合計			1,310		570		1,360		1,530

・作物残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のメタフルミゾンの *E*-及び *Z*-異性体並びに代謝物 D の平均合量の最大のものを用いた。なお、当該平均合量の計算に当たって、作物残留試験成績における残留値の一部が定量限界未満である場合は、定量限界値を検出したものとした。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 54）の結果に基づく農畜水産物摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：農産物については残留値及び農産物摂取量から求めたメタフルミゾンの *E*-及び *Z*-異性体並びに代謝物 D の推定摂取量（μg/人/日）、畜産物及び魚介類については残留値及び畜水産物摂取量から求めたメタフルミゾンの *E*-及び *Z*-異性体の推定摂取量（μg/人/日）
・魚介類の残留値にはメタフルミゾンの最大推定残留値を用いた。
・とうもろこし、さといも、かんしょ、だいこん（根）、たまねぎ、ごぼう及びいちごについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
・『レタス』については、サラダ菜の値を用いた。
・『その他のかんきつ類果実』については、かぼす及びすだちのうち残留値の高いかぼすの値を用いた。
・『その他のスパイス』については、温州みかん（果皮）の値を用いた。
・牛に関する残留値は、飼料として利用される作物におけるメタフルミゾンの残留値を考慮して、畜産物残留試験（泌乳牛）の 1.0 mg/kg 飼料相当投与群における メタフルミゾンの最大残留値を用いた（参照 別紙 5）。
・『牛・肝臓』、『牛・腎臓』及び『乳』については、畜産物残留試験の 1.0 mg/kg 飼料相当投与群における全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
・豚の残留値は、泌乳牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値を豚の同じ種類の組織に用いた。
・『牛・その他の食用部分』、『豚・その他の食用部分』及び『その他陸生哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。
・鶏及びその他家きんに関する残留値は、飼料として利用される作物におけるメタフルミゾンの残留値を考慮して、畜産物残留試験（産卵鶏）の 0.3 mg/kg 飼料相当投与群におけるメタフルミゾンの最大残留値を用いた（参照 別紙 6）。
・『鶏・その他の食用部分』及び『その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、鶏の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。

＜参照＞

1 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 19 年 10 月 25 日改訂）：日本農薬株式会社、2007 年、一部公表
2 ラットにおける吸収、分布、代謝、排泄試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2002 年、未公表
3 キャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF (独国)、2004 年、未公表
4 トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF (独国)、2002 年、未公表
5 ワタにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2002 年、未公表
6 好気的土壌代謝試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2002 年、未公表
7 土壌吸着性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
8 加水分解試験/加水分解運命試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2004 年、未公表
9 水中光分解試験/水中光分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
10 土壌残留試験結果：日本農薬株式会社、2002 年、未公表
11 作物残留試験結果：日本農薬株式会社、2006 年、未公表
12 後作物残留試験結果：日本農薬株式会社、2005 年、未公表
13 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：環境バイリス研究所、2002 年、未公表
14 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2001 年、未公表
15 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2001 年、未公表
16 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF (独国)、2002 年、未公表
17 *Z*-異性体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF (独国)、2002 年、未公表
18 代謝物 M320123(C)のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF (独国)、2003 年、未公表
19 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2001 年、未公表
20 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2001 年、未公表
21 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：BASF (米国)、2002 年、未公表
22 イヌを用いたカプセル投与による 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences (米国)、2002 年、未公表
23 ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences (米国)、2002 年、未公表
24 イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
25 *Z*-異性体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF (独国)、2004 年、未公表
26 代謝物 M320123(C) のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF (独国)、2004 年、未公表

27 イヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
28 ラットを用いた強制経口投与による 24 カ月反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences (米国)、2003 年、未公表
29 マウスを用いた強制経口による 18 ヶ月間発がん性試験 (GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences (米国)、2003 年、未公表
30 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
31 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
32 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
33 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：BioReliance (米国)、2001 年、未公表
34 V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2002 年、未公表
35 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
36 ラット肝細胞を用いた in vivo 不定期 DNA 合成（UDS）試験、2003 年、未公表
37 *Z*-異性体の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
38 代謝物 M320123 (C) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応）: BASF (独国)、2003 年、未公表
39 代謝物 M320123（C）の V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：BASF（独国)、2004 年、未公表
40 代謝物 M320123（C）のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）: BASF（独国)、2004 年、未公表
41 食品健康影響評価について（平成 18 年 2 月 27 日付け厚生労働省発食安第 0227001 号)
42 メタフルミゾンの食品健康評価資料の追加提出：日本農薬株式会社、2007 年、未公表
43 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 8 月 29 日付け府食第 927 号）
44 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示 370 号) の一部を改正する件 (平成 21 年 9 月 28 日付け厚生労働省告示第 422 号）について
45 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 23 年 1 月 7 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
46 メタフルミゾンの作物残留試験成績①：日本農薬株式会社、2007 年、2009 年、未公表
47 メタフルミゾンの作物残留試験成績②：日本農薬株式会社、2008 年、2009 年、未公表
48 ラットを用いた反復経口投与による脂肪組織への分布試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
49 ラットを用いた反復経口投与による脂肪組織の代謝物分析（GLP 対応）: BASF(独国)、

2004 年、未公表
50 ラットを用いた単回強制経口投与による急性神経毒性試験（GLP 対応）：BASF(独国)、2003 年、未公表
51 ラットを用いた 3 か月間反復強制経口投与による神経毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2003 年、未公表
52 メタフルミゾンの魚介類における最大推定残留値に係る追加資料
53 食品影響評価について（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 10 号）
54 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
55 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 2 月 16 日付け府食第 166 号）
56 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 5 月 15 日付け厚生労働省告示第 370 号）について
57 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 25 年 10 月 3 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
58 メタフルミゾンの作物残留試験成績（ねぎ）：日本農薬株式会社、2007 年、未公表
59 メタフルミゾンの作物残留試験成績（うめ、ごぼう、にんじん）：日本農薬株式会社、2011 年、未公表
60 メタフルミゾンの作物残留試験成績（いちご、アスパラガス）：日本農薬株式会社、2011 年、未公表
61 メタフルミゾンの作物残留試験成績（未成熟とうもろこし、アスパラガス、ミニトマト等）：日本農薬株式会社、2007 年～2011 年、未公表
62 食品健康影響評価について（平成 26 年 3 月 20 日付け厚生労働省発食安 0320 第 6 号）
63 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 6 月 24 日付け府食第 479 号）
64 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 27 年 11 月 4 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
65 ラットにおける生物学的利用能試験（強制経口投与クレモフォール添加）メタフルミゾン（GLP 対応）：BASF（独国）、2006 年、未公表
66 ラットにおける生物学的利用能試験（強制経口投与クレモフォール非添加）メタフルミゾン（GLP 対応）：BASF（独国）、2007 年、未公表
67 ラットにおける生物学的利用能試験（混餌投与と強制経口投与の比較）メタフルミゾン（GLP 対応）：BASF（独国）、2007 年、未公表
68 JMPR①: “Metaflumizone”, Pesticide residues in food -2009- Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, Toxicological Evaluations, p.357-418.
69 JMPR② : “Metaflumizone”, Pesticide residues in food -2009, Evaluations ,Part II-Toxicological, p.217-237.
70 JMPR③ : “Metaflumizone” Pesticide residues in food-2009, Evaluations, Part

I-Residues, p.675-828.
71 EPA①：“METAFLUMIZONE” Acute and Chronic Dietary Exposure and Risk Assessment in Support of the Proposed Registration of Metaflumizone as a Granular Fly Bait (2011)
72 EPA②：Federal Register：“Metaflumizone” Vol.80, No.210: 66795～66801 (2015)
73 EFSA：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metaflumizone (2013)
74 食品健康影響評価について（平成 28 年 11 月 14 日付け厚生労働省発食安 1114 第 5 号）
75 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 5 月 23 日付け府食第 367 号）
76 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 30 年 3 月 30 日付け厚生労働省告示第 153 号）
77 食品健康影響評価について（平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 31 号）
78 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 29 年 10 月 3 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
79 メタフルミゾンの作物残留試験成績（かぶ）（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
80 メタフルミゾンの作物残留試験成績（温州みかん）（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年～2017 年、未公表
81 メタフルミゾンの作物残留試験成績（なつみかん）（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
82 メタフルミゾンの作物残留試験成績（かぼす）：一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所、2015 年～2016 年、未公表
83 メタフルミゾンの作物残留試験成績（すだち）：一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所、2015 年～2016 年、未公表
84 メタフルミゾンの作物残留試験成績（キウイフルーツ）（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
85 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（令和元年 5 月 30 日付け厚生労働省告示第 19 号）
86 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（令和 2 年 2 月 14 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
87 メタフルミゾンフロアブル　カリフラワー作物残留試験成績：一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所、2018 年、未公表
88 メタフルミゾン粒剤　たまねぎ作物残留試験成績（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
89 ^{14}C-BAS 320 I - Absorption, Distribution and Excretion after Repeated Oral

Administration in Lactating Goats（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft、2004 年、未公表
90 The Metabolism of ^{14}C-BAS 320 I in Lactating Goats（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft、2004 年、未公表
91 ^{14}C-BAS 320 I - Absorption, Distribution and Excretion after Repeated Oral Administration in Laying Hens（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft、2003 年、未公表
92 The Metabolism of ^{14}C-BAS 320 I in Laying Hens（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft、2004 年、未公表
93 Residues of BAS 320 I in Milk and Tissues of Dairy Cows Following Multiple Oral Administrations （GLP 対応）：Inveresk、2005 年、未公表
94 A Meat and Egg Magnitude of the Residue Study with BAS 320 I (Reg. No. 4080134) in Laying Hens（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft、2004 年、未公表
95 Validation of the Method 528/0: Determination of BAS 320 I in Matrices of Animal Origin by LC-MS-MS（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft、2004 年、未公表
96 食品健康影響評価について（令和 2 年 10 月 19 日付け厚生労働省発生食 1019 第 8 号）

厚生労働省発健生0116第1号
令 和 6 年 1 月 16 日

薬事・食品衛生審議会
会長　　奥田　晴宏　殿

厚生労働大臣　　武見　敬三
（　公　印　省　略　）

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品フェノキシエタノール
農薬及び動物用医薬品エマメクチン安息香酸塩
農薬及び動物用医薬品テフルベンズロン
農薬イソピラザム
農薬ヘキサコナゾール
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル
農薬メタフルミゾン

以上

令和６年２月６日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和６年１月 16 日付け厚生労働省発健生 0116 第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づくテフルベンズロンに係る食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

テフルベンズロン

今般の残留基準の検討については、海外機関から「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から、農薬・動物用医薬品部会（以下、「本部会」という。）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。

なお、今般の基準値設定依頼に当たって、毒性や代謝に関する新たな知見の提出がなく、既存の食品健康影響評価の結果に影響はないと考えられることから、本部会での審議後に食品安全委員会に対して食品健康影響評価の要請を行うこととしている。

１．概要

（１）品目名：テフルベンズロン[Teflubenzuron（ISO）]

（２）分　類：農薬及び動物用医薬品

（３）用　途：殺虫剤

ベンゾイルウレア系の殺虫剤である。昆虫のキチンの生合成を阻害し、主に幼虫が脱皮不能になることによって殺虫効果を示すと考えられている。

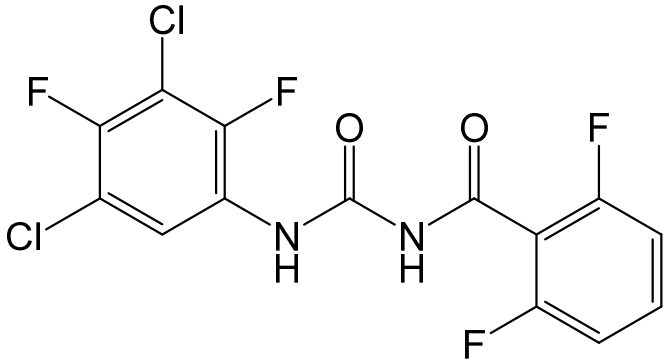
動物用医薬品として国内で承認されていないが、海外でさけに使用されている。

（４）化学名及びCAS番号

N-[(3,5-Dichloro-2,4-difluorophenyl)carbamoyl]-2,6-difluorobenzamide（IUPAC）

Benzamide, *N*-[[(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl]-2,6-difluoro-　(CAS：No. 83121-18-0)

（５）構造式及び物性



分 子 式	$C_{14}H_6Cl_2F_4N_2O_2$
分 子 量	381.11
水溶解度	5.0×10^{-5} g/L（20℃）
分配係数	$\log_{10}$Pow ＞ 4.3（20℃）

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）農薬としての国内での使用方法

①　5.0%テフルベンズロン乳剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈
倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回
数</th><th>使用方法</th><th>テフルベ
ンズロン
を含む
農薬の総
使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="2">みかん
なつみかん</td><td>アゲハ類</td><td>2000倍</td><td rowspan="12">200～700
L/10 a</td><td>収穫21日前
まで</td><td rowspan="3">3回以内</td><td rowspan="9">散布</td><td rowspan="3">3回以内</td></tr>
<tr><td>ミカンハモグリガ</td><td rowspan="2">1000～
2000倍</td></tr>
<tr><td>かき</td><td>カキノヘタムシガ</td><td>収穫30日前
まで</td></tr>
<tr><td></td><td>イラガ類</td><td>2000倍</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>もも</td><td rowspan="2">モモハモグリガ
シンクイムシ類</td><td>1000～
2000倍</td><td rowspan="8">収穫前日ま
で</td><td rowspan="8">2回以内</td><td rowspan="8">2回以内</td></tr>
<tr><td>ネクタリン</td><td>2000倍</td></tr>
<tr><td rowspan="4">りんご</td><td>キンモンホソガ</td><td>2000～
6000倍</td></tr>
<tr><td>ギンモンハモグリガ</td><td>4000倍</td></tr>
<tr><td>ヒメシロモンドクガ
シンクイムシ類</td><td>2000倍</td></tr>
<tr><td>ヨモギエダシャク</td><td>2000～
4000倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">なし</td><td>シンクイムシ類</td><td>1000～
2000倍</td></tr>
<tr><td>ナシチビガ
ナシホソガ</td><td>2000倍</td></tr>
<tr><td rowspan="3">だいこん</td><td rowspan="2">コナガ</td><td>8倍</td><td>0.8
L/10 a</td><td rowspan="3">収穫21日前
まで</td><td rowspan="3">無人航空
機による
散布</td></tr>
<tr><td>16倍</td><td>1.6
L/10 a</td></tr>
<tr><td>アオムシ
ヨトウムシ</td><td>2000倍</td><td rowspan="4">100～300
L/10 a</td><td rowspan="4">散布</td></tr>
<tr><td>ごぼう</td><td>ゾウムシ類</td><td>1000倍</td><td>収穫7日
前まで</td><td>4回以内</td><td>4回以内</td></tr>
<tr><td>葉ごぼう</td><td>ハスモンヨトウ</td><td rowspan="2">2000倍</td><td>収穫14日前
まで</td><td>2回以内</td><td>2回以内</td></tr>
<tr><td>とうがん</td><td>コナジラミ類</td><td>収穫3日前
まで</td><td>3回以内</td><td>3回以内</td></tr>
</table>

① 5.0%テフルベンズロン乳剤（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈
倍数</th><th>使用液量</th><th>使用
時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用
方法</th><th>テフルベンズロンを含む
農薬の総
使用回数</th></tr>
<tr><td>はくさい</td><td>タマナギンウワバ
コナガ
アオムシ
ヨトウムシ</td><td rowspan="5">2000倍</td><td rowspan="5">100～300
L/10 a</td><td>収穫7日
前まで</td><td rowspan="9">2回以内</td><td rowspan="5">散布</td><td rowspan="9">2回以内</td></tr>
<tr><td>トマト
ミニトマト
なす</td><td>ハスモンヨトウ
コナジラミ類</td><td>収穫前日
まで</td></tr>
<tr><td>さやえんどう</td><td>シロイチモジヨトウ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">キャベツ</td><td>コナガ
アオムシ
ヨトウムシ
タマナギンウワバ
ハスモンヨトウ</td><td rowspan="3">収穫7日
前まで</td></tr>
<tr><td>コナガ</td><td>16倍</td><td>1.6
L/10 a</td><td>無人航空機による散布</td></tr>
<tr><td>ねぎ</td><td>シロイチモジヨトウ</td><td rowspan="5">2000倍</td><td rowspan="3">100～300
L/10 a</td><td rowspan="5">散布</td></tr>
<tr><td>ブロッコリー</td><td>コナガ</td></tr>
<tr><td>茎ブロッコリー</td><td>アオムシ</td><td>収穫3日前
まで</td></tr>
<tr><td>なばな</td><td rowspan="2">コナガ</td><td rowspan="4">100～300
L/10 a</td><td>収穫7日
前まで</td><td>1回</td><td>1回</td></tr>
<tr><td>チンゲンサイ
たかな</td><td>収穫14日
前まで</td><td rowspan="3">2回以内</td><td rowspan="3">2回以内</td></tr>
<tr><td>ほうれんそう</td><td>ヨトウムシ</td><td>収穫7日
前まで</td></tr>
<tr><td>いちご
アスパラガス</td><td>ハスモンヨトウ</td><td>収穫前日
まで</td></tr>
</table>

① 5.0%テフルベンズロン乳剤（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>テフルベンズロンを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="2">しょうが</td><td rowspan="8">ハスモンヨトウ</td><td>2000倍</td><td>100～300 L/10 a</td><td rowspan="2">収穫7日前まで</td><td rowspan="8">2回以内</td><td>散布</td><td rowspan="9">2回以内</td></tr>
<tr><td>25倍</td><td>3.2 L/10 a</td><td>無人航空機による散布</td></tr>
<tr><td>レタス</td><td rowspan="4">2000倍</td><td rowspan="4">100～300 L/10 a</td><td>収穫3日前まで</td><td rowspan="4">散布</td></tr>
<tr><td>非結球レタス</td><td>収穫30日前まで</td></tr>
<tr><td>えだまめ</td><td rowspan="3">収穫14日前まで</td></tr>
<tr><td rowspan="2">だいず</td></tr>
<tr><td>8～16倍</td><td>0.8 L/10 a</td><td>無人航空機による散布</td></tr>
<tr><td>てんさい</td><td>ヨトウムシ</td><td rowspan="3">1000～2000倍</td><td rowspan="5">100～300 L/10 a</td><td>収穫14日前まで</td><td rowspan="6">散布</td></tr>
<tr><td rowspan="2">かんしょ</td><td>ハスモンヨトウ</td><td rowspan="3">収穫7日前まで</td></tr>
<tr><td>ナカジロシタバ
ハイイロサビヒョウタンゾウムシ</td><td>1000倍</td></tr>
<tr><td>きく(葉)</td><td>ヨトウムシ類</td><td>2000倍</td><td>2回以内</td></tr>
<tr><td>茶</td><td>ヨモギエダシャク
チャノホソガ</td><td>2000～4000倍</td><td>200～400 L/10 a</td><td>摘採7日前まで</td><td>1回</td><td>1回</td></tr>
</table>

（２）農薬としての海外での使用方法

その他の野菜（えごま）に係る残留基準の設定について今回インポートトレランス申請がなされており、今回申請に係る作物を四角囲いしている。

① 5.0%テフルベンズロンフロアブル（韓国）

作物名	適用	希釈倍数	1回当たりの使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
えごま	ハスモンヨトウ	2000倍	150 L/10 a	収穫7日前まで	1回	散布

② 4.0%テフルベンズロン・16.0%フルベンジアミドフロアブル（韓国）

作物名	適用	希釈倍数	1回当たりの使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうがらし	タバコガ	2000倍	250 L/10 a	収穫3日前まで	3回以内	散布

③ 2.0%テフルベンズロン・1%インドキサカルブ水和剤（韓国）

作物名	適用	希釈倍数	1回当たりの使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうがらし	タバコガ	1000倍	250 L/10 a	収穫3日前まで	3回以内	散布

（3）動物用医薬品としての海外での使用方法

医薬品	適用	対象動物	用法・用量	使用国	休薬期間
テフルベンズロンを有効成分とする粉剤	サケジラミ	タイセイヨウサケ	さけ体重1 kg当たり10 mgを7日間混餌投与する	イギリス	7日
				アイルランド	45度日※
				カナダ	11日
				ノルウェー	96度日

※度日（degree days）：水温と日数の積算温度（水温×日数）

3．代謝試験

（1）植物代謝試験

植物代謝試験が、だいず、りんご、ばれいしょ及びほうれんそうで実施されており、可食部で10%TRR[注)]以上認められた代謝物はなかった。

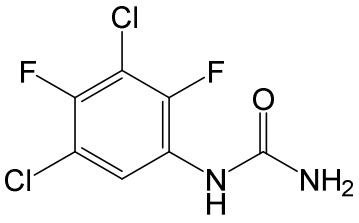
注）%TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

（2）家畜代謝試験

家畜代謝試験が、泌乳山羊、産卵鶏及びさけで実施されており、産卵鶏の腎臓において代謝物Gが10%TRR以上認められた。

【代謝物略称一覧】

略称	JMPR評価書の略称	化学名
G	E15	3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル-尿素



代謝物G

注）残留試験の分析対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4．作物残留試験

（1）分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

・テフルベンズロン

・代謝物G

② 分析法の概要

ｉ）テフルベンズロン

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶後、フロリジルカラムを用いて精製する。紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量、またはヨウ化メチルでメチル化し、シリカゲルカラムを用いて精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）で定量する。

または、試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水混液で抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲル（C_{18}）カラム、シリカゲルカラム及びアミノプロピルシリル化シリカゲル（NH_2）カラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配した後、フロリジルカラムを用いて精製し、HPLC-UVで定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、グラファイトカーボンカラム、フロリジルカラム、C_{18}カラム、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム、シリカゲルカラム及びNH_2カラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム及びNH_2カラムを用いて精製した後、HPLC-UV又は電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。アセトニトリル/ヘキサン分配した後、シリカゲルカラム及びNH_2カラムを用いて精製し、HPLC-UVで定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

もしくは、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/ヘキサン分配した後、シリカゲルカラム及びフロリジルカラムを用いて精製し、HPLC-UVで定量する。

荒茶は、試料に水を加えて膨潤後、アセトンで抽出する。凝固法で精製し、*n*-ヘキサンに転溶した後、フロリジルカラムを用いて精製する。ヨウ化メチルでメチル化し、シリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-NPDで定量する。茶の浸出液※については、試料に100℃の水を加えて5分間放置した後、ろ過する。酢酸鉛溶液処理により精製した後、*n*-ヘキサンに転溶し、フロジルカラムを用いて精製する。ヨウ化メチルでメチル化し、シリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-NPDで定量する。

※定量値は浸出液濃度ではなく、荒茶中の残留濃度で示されている。

定量限界：0.005～0.08 mg/kg

ⅱ）代謝物G

試料からアセトニトリルで抽出し、必要に応じて*n*-ヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、ヨウ化メチルでメチル化し、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。なお、代謝物Gの分析値は、換算係数1.58を用いてテフルベンズロン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.005 mg/kg（テフルベンズロン換算濃度）

【海外】

① 分析対象物質

・テフルベンズロン

② 分析法の概要

試料からメタノール・水（17:3）混液で抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配した後、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

または、試料から酢酸エチル又はアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

または、試料に塩化ナトリウムを加え、アセトニトリルで抽出する。C_{18}粉末を用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.01～0.05 mg/kg

（２）作物残留試験結果

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

５．畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料中の残留農薬濃度及び動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

（１）分析の概要

① 分析対象物質

・テフルベンズロン

② 分析法の概要

脂肪、乳及び卵は、試料からアセトニトリルで抽出する。筋肉、肝臓及び腎臓は試料からメタノールで抽出する。*n*-ヘキサンに転溶した後、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）で精製する。筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪は、さらにシリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

（２）家畜残留試験（動物飼養試験）

①　乳牛を用いた残留試験

乳牛（Friesian種、3頭/時点）に対して、飼料中濃度として10、30及び100 ppmに相当する量のテフルベンズロンを28日間にわたり経口投与し、初回投与、29～30日後に採取した筋肉、皮下脂肪、腹膜脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるテフルベンズロン濃度をHPLC-UVで測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）

	10 ppm 投与群	30 ppm 投与群	100 ppm 投与群
筋肉	<0.01（最大） <0.01（平均）	<0.01（最大） <0.01（平均）	<0.01（最大） <0.01（平均）
皮下脂肪	<0.01（最大） <0.01（平均）	<0.01（最大） <0.01（平均）	0.015（最大） 0.012（平均）
腹膜脂肪	0.028（最大） 0.018（平均）	0.017（最大） 0.014（平均）	0.015（最大） 0.014（平均）
肝臓	0.025（最大） 0.015（平均）	<0.01（最大） <0.01（平均）	<0.01（最大） <0.01（平均）
腎臓	0.018（最大） 0.013（平均）	<0.01（最大） <0.01（平均）	0.017（最大） 0.012（平均）
乳[注)]	<0.01（平均）	<0.01（平均）	<0.01（平均）

定量限界：0.01 mg/kg

注）投与期間中に採取した乳中の濃度を1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。

上記の結果に関連して、JMPRは、肉牛及び乳牛の最大飼料由来負荷[注1)]及び平均的飼料由来負荷[注2)]をそれぞれ0.54及び0.36 ppmと評価し、最小投与群の10 ppmより相当程度低いことから、陸棲哺乳類の食用組織及び乳の最大残留濃度及び平均的な残留濃度を定量限界の0.01 mg/kgと評価している。

注1）最大飼料由来負荷（Maximum dietary burden）：飼料の原料に農薬が最大まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注2）平均的飼料由来負荷（Mean dietary burden）：飼料の原料に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる）、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる平均濃度。飼料中濃度として表示される。

②　産卵鶏を用いた残留試験

産卵鶏（ISA brown種、10羽/群）に対して、飼料中濃度として0.5、1.5及び5 ppmに相当する量のテフルベンズロンを28日間にわたり経口投与し、筋肉、皮膚及び皮下脂肪、腹腔内脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるテフルベンズロン濃度を測定した。また、卵については、投与期間中毎日採卵し、3～7日毎にテフルベンズロン濃度をHPLC-UVで測定した。結果は表2を参照。

表2. 産卵鶏の試料中の残留濃度（mg/kg）

	0.5 ppm投与群	1.5 ppm投与群	5 ppm投与群
筋肉	0.011（最大） <0.01（平均）	0.016（最大） 0.014（平均）	0.063（最大） 0.038（平均）
皮膚及び皮下脂肪	0.037（最大） 0.028（平均）	0.121（最大） 0.081（平均）	0.389（最大） 0.315（平均）
腹腔内脂肪	0.086（最大） 0.077（平均）	0.245（最大） 0.228（平均）	1.210（最大） 0.697（平均）
肝臓	0.058（最大） 0.041（平均）	0.057（最大） 0.043（平均）	0.095（最大） 0.081（平均）
腎臓	0.021（最大） 0.015（平均）	0.025（最大） 0.016（平均）	0.051（最大） 0.036（平均）
卵	0.04（最大） 0.033*（平均）	0.08（最大） 0.073*（平均）	0.34（最大） 0.27*（平均）

定量限界：0.01 mg/kg

＊　初回投与14日～28日後の平均

また、JMPRは、肉用鶏及び産卵鶏の最大飼料由来負荷及び平均的飼料由来負荷をそれぞれ0.015及び0.012 ppmと評価し、最小投与群の0.5 ppmより相当程度低いことから、家きんの組織及び卵の最大残留濃度及び平均的な残留濃度を定量限界の0.01 mg/kgと評価している。

6．動物用医薬品の対象動物における残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象物質

・テフルベンズロン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム及びC_{18}カラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

定量限界：0.02 mg/kg

（2）家畜残留試験

① タイセイヨウサケ（水温6℃飼育、体重527～1403 g、10尾/時点）にテフルベンズロン（10 mg/kg 体重）を13日間混餌投与した後、14日目にチューブを用いて強制経口投与し、最終投与1、8、16、24及び35日後に採取した筋肉、皮膚及び皮膚つき筋肉におけるテフルベンズロン濃度をHPLC-UVで測定した。結果は表3を参照。

表3. タイセイヨウサケにテフルベンズロンを14日間投与後の組織中のテフルベンズロンの濃度
(mg/kg)

	最終投与後日数				
	1	8	16	24	35
筋肉	0.405±0.176 (10)	0.063±0.027 (10)	0.045±0.007 (10)	0.041±0.019 (10)	0.023±0.004 (10)
皮膚	0.443±0.211 (10)	0.106±0.032 (10)	0.054±0.033 (10)	0.062±0.017 (10)	0.044±0.009 (10)
皮膚つき筋肉	0.407±0.155 (10)	0.067±0.026 (10)	0.046±0.008 (10)	0.042±0.017 (10)	0.025±0.004 (10)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

② タイセイヨウサケ（水温10±1℃飼育、体重508～1297 g、10尾/時点）にテフルベンズロン(10 mg/kg 体重)を6日間混餌投与した後、7日目にチューブを用いて強制経口投与し、最終投与1、4、8、12、18、24及び35日後に採取した筋肉及び皮膚におけるテフルベンズロン濃度をHPLC-UVで測定した。結果は表4を参照。

表4. タイセイヨウサケにテフルベンズロンを7日間投与後の組織中のテフルベンズロンの濃度
(mg/kg)

	最終投与後日数						
	1	4	8	12	18	24	35
筋肉	0.894±0.501 (10)	0.329±0.206 (10)	0.103±0.052 (10)	0.052±0.023 (10)	0.026±0.009 (10)	0.028±0.016 (10)	0.037±0.017 (10)
皮膚	1.310±0.436 (10)	0.353±0.316 (10)	0.221±0.229 (10)	0.086±0.042 (10)	0.050±0.012 (10)	0.039±0.020 (10)	0.043±0.013 (10)
皮膚つき筋肉※	0.932±0.475 (10)	0.331±0.213 (10)	0.116±0.064 (10)	0.056±0.022 (10)	0.029±0.008 (10)	0.029±0.016 (10)	0.038±0.016 (10)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界未満の分析値については定量限界の値を使って平均値及び標準偏差を計算した。
※筋肉及び皮膚の残留濃度から算出した。

JECFAは、上記の残留試験結果から、筋肉及び皮膚について、統計学的解析により、休薬期間96度日から最大許容濃度の95%上限を算出し、基準値を0.4 mg/kgと評価している。

7．ADI及びARfDの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたテフルベンズロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（1）ADI

無毒性量：2.1 mg/kg 体重/day

（動物種）　　雄マウス
（投与方法）　　混餌
（試験の種類）　　発がん性試験
（期間）　　78週間
安全係数：100
ADI：0.021 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（２）ARfD　　設定の必要なし

テフルベンズロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

８．諸外国における状況

農薬としてJMPRにおける毒性評価が行われ、1994年にADIが設定され、2016年にARfDは設定不要と評価されている。国際基準はりんご、ぶどう等に設定されている。動物用医薬品としてJECFAにおいてもリスク評価が行われ、2015年にADIが設定され、ARfDは設定不要と評価されている。国際基準はさけの筋肉及び皮膚に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、マンゴー等に、EUにおいてばれいしょ、トマト等に、カナダにおいてブロッコリー、パイナップル等に基準値が設定されている。

９．残留規制

（１）残留の規制対象

テフルベンズロンとする。

植物代謝試験において、可食部で代謝物が同定された作物では、主要な残留物はテフルベンズロンであり、10%TRR以上認められた代謝物はなかった。一部の作物残留試験において、代謝物Gの分析が行われており、えだまめで0.005 mg/kgと検出されたほかは全て定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。家畜代謝試験において産卵鶏の腎臓で代謝物Gが10%TRR以上認められたが、その他の家畜組織、乳及び卵で10%TRR以上認められた代謝物はなく、親化合物であるテフルベンズロンの残留が認められた。産卵鶏の肝臓、腎臓及び卵黄において主な残留物は親化合物のテフルベンズロンであった。さけの試験では、強制経口又は混餌投与による生物学的利用率は低く、筋肉及び皮膚中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。以上のことから、残留の規制対象には代謝物Gを含めず、テフルベンズロンのみとする。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

１０．暴露評価

（１）暴露評価対象

テフルベンズロンとする。

植物代謝試験において、可食部で代謝物が同定された作物では、主要な残留物はテフルベンズロンであり、10%TRR以上認められた代謝物はなかった。一部の作物残留試験において、代謝物Gの分析が行われており、えだまめで0.005 mg/kg検出されたほかは全て定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。なお、JMPRでは代謝物Gの毒性は低いことから暴露評価に含めていない。家畜代謝試験において産卵鶏の腎臓で代謝物Gが10%TRR以上認められたが、その他の家畜の組織、乳及び卵で10%TRR以上認められた代謝物はなく、親化合物であるテフルベンズロンの残留が認められた。産卵鶏の肝臓、腎臓及び卵黄において主な残留物は親化合物のテフルベンズロンであった。さけの試験では、強制経口又は混餌投与による生物学的利用率は低く、筋肉及び皮膚中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。以上のことから、暴露評価対象には代謝物Gを含めず、テフルベンズロンのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をテフルベンズロン（親化合物のみ）としている。

（２）暴露評価結果

①　長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	42.5
幼小児（1～6歳）	67.8
妊婦	32.4
高齢者（65歳以上）	52.9

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

	EDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	9.7
幼小児（1～6歳）	17.6
妊婦	7.6
高齢者（65歳以上）	11.7

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

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

（別紙１－１）

テフルベンズロンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)] 【テフルベンズロン/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず （乾燥子実）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21	圃場A：0.01/<0.005
						圃場B：<0.01/<0.005
	2	5.0%乳剤	8倍散布 0.8 L/10 a	2, *3*	*6*, 7, 13	圃場A：*<0.01/－（*3回, 13日）(#)
				2	*7*, 14, 21	圃場B：<0.01/－
かんしょ （塊根）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：<0.01/－
					8, 14, 21	圃場B：*<0.01/－（*2回, 8日）
てんさい （塊根）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	2	14, 21, 31	圃場A：0.08/－
						圃場B：*0.02/－（*2回, 21日）
だいこん （根部）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	*14*, 21, 30	圃場A：<0.01/－
						圃場B：<0.01/－
			4000倍 散布 200 L/10 a	2	*14*, 21	圃場A：<0.01/－(#)
						圃場B：<0.01/－(#)
	2	5.0%乳剤	8倍散布 0.8 L/10 a	2	21	圃場A：<0.01/－
						圃場B：<0.01/－
だいこん （葉部）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	*14*, 21, 30	圃場A：0.31/－
						圃場B：0.36/－
			4000倍 散布 200 L/10 a	2	*14*, 21	圃場A：0.13/－(#)
						圃場B：0.24/－(#)
	2	5.0%乳剤	8倍散布 0.8 L/10 a	2	21	圃場A：<0.01/－
						圃場B：0.42/－
はくさい （茎葉）	2	5.0%乳剤	*1000倍散布* 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：*0.05/<0.005（*2回, 21日）(#)
						圃場B：0.07/<0.005(#)
			2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14	圃場A：*0.03/－（*2回, 14日）
						圃場B：0.09/－
キャベツ （葉球）	2	5.0%乳剤	*1000倍散布* 200 L/10 a	*3*	7, 14, 21	圃場A：*0.15/－（*3回, 14日）(#)
					7, 14, 22	圃場B：*0.34/－（*3回, 14日）(#)
	2	5.0%乳剤	*1000倍散布* 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.06/－(#)
					7, 14, 20	圃場B：*0.036/－（*2回, 14日）(#)
			2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14	圃場A：*0.06/－（*2回, 14日）
						圃場B：0.10/－
	2	5.0%乳剤	16倍散布 1.6 L/10 a	2	7	圃場A：0.04/－
						圃場B：0.012/－
チンゲンサイ （可食部）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	1, 2	*3*, *7*, 14	圃場A：*0.15/－（*1回, 14日）
						圃場B：0.02/－
ブロッコリー （花蕾）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.13/－
						圃場B：0.08/－
たかな （葉部）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 250 L/10 a	2	*7*, 14, 21	圃場A：0.30/－
						圃場B：0.42/－
なばな （茎葉）	1	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	*2*	7, 14, 21	圃場A：*0.43/－（*2回, 7日）(#)
	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200, 150 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A：0.19/－
					7, 13, 21	圃場B：0.16/－
茎ブロッコリー （花蕾及び茎葉）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A：0.41/－
						圃場B：0.49/－
ごぼう （根部）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場A：<0.02/－
						圃場B：<0.02/－
レタス （茎葉）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 175～250, 300 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A：0.31/－
						圃場B：0.40/－
リーフレタス （茎葉）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	*3*, *7*, *18*	圃場A：*<0.05/－（*2回, 18日）(#)
					3, *7*, *14*	圃場B：*0.34/－（*2回, 14日）(#)
サラダ菜 （茎葉）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300, 252.5 L/10 a	2	*3*, *7*, *14*	圃場A：*0.62/－（*2回, 14日）(#)
						圃場B：*0.98/－（*2回, 14日）(#)
	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	*7*, *14*, *21*, 28	圃場A：*<0.05/－（*2回, 28日）
						圃場B：*<0.05/－（*2回, 28日）
葉ごぼう （茎葉及び根）	3	5.0%乳剤	2000倍散布 200, 300 L/10 a	2	*1*, *7*, 14	圃場A：0.42/－
						圃場B：0.90/－
					14, 21, 28	圃場C：1.90/－
きく（葉）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：3.22/－
						圃場B：5.68/－
ねぎ（葉ねぎ） （葉茎）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.30/－
						圃場B：0.40/－
ねぎ（根深ねぎ） （葉茎）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.20/－
						圃場B：0.26/－
アスパラガス （若茎）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 250, 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.08/－
						圃場B：0.10/－
トマト （果実）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：*0.05/－（*2回, 7日）
						圃場B：*0.03/－（*2回, 7日）
ミニトマト （果実）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 7, 14	圃場A：0.08/－
						圃場B：0.18/－
なす （果実）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.07/－
						圃場B：0.13/－

（別紙１－１）

テフルベンズロンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)] 【テフルベンズロン/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうがん （果実）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200L/10a	3	3, 7, 14	圃場A：0.04/-
						圃場B：0.02/-
ほうれんそう （茎葉）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 22	圃場A：*1.58/-（*2回, 14日）
					7, 14, 21	圃場B：0.94/-
しょうが （根茎）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200, 300 L/10 a	2	7, 13, 21	圃場A：<0.01/-
					7, 14, 21	圃場B：<0.01/-
さやえんどう （さや）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.93/-
						圃場B：1.45/-
えだまめ （さや）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21, 30	圃場A：0.22/<0.005
						圃場B：*0.32/0.005（*2回, 21日）
みかん （果肉）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 500 L/10a	3	21, 31, 45	圃場A：0.01/-
					21, 30, 45	圃場B：<0.01/-
みかん （果皮）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 500 L/10 a	3	21, 31, 45	圃場A：*1.79/-（*3回, 31日）
					21, 30, 45	圃場B：1.16/-
みかん （果実）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 500 L/10a	3	21, 31, 45	圃場A：0.47/-（*3回, 31日）[注2)]
					21, 30, 45	圃場B：0.36/-[注2)]
夏みかん （果肉）	3	5.0%乳剤	1000倍散布 500, 300 L/10 a	3	21, 30, 45	圃場A：<0.01/-
					21, 30, 44	圃場B：<0.01/-
夏みかん （果皮）	3	5.0%乳剤	1000倍散布 500, 300 L/10 a	3	21, 30, 45	圃場A：1.72/-
					21, 30, 44	圃場B：*1.10/-（*3回, 44日）
夏みかん （果実全体）	3	5.0%乳剤	1000倍散布 500, 300 L/10 a	3	21, 30, 45	圃場A：0.47/-[注2)]
					21, 30, 44	圃場B：*0.33/-（*3回, 44日）[注2)]
りんご （果実）	2	5.0%乳剤	*1000倍散布* 600 L/10 a	*3*	21, 28, 45	圃場A：*0.19/**<0.005（*3回, 45日、**3回, 21日）(#)
						圃場B：*0.14/**<0.005（*3回, 28日、**3回, 21日）(#)
	2	*5.0%フロアブル*	2000倍散布 500 L/10 a	*3*	21, 30, 44	圃場A：*0.22/-（*3回, 44日）(#)
						圃場B：*0.20/-（*3回, 21日）(#)
	2	*5.0%フロアブル*	4000倍散布 700, 500 L/10 a	*3*	21, 30, 44	圃場A：*0.13/-（*3回, 21日）(#)
						圃場B：*0.13/-（*3回, 44日）(#)
	2	5.0%乳剤	2000倍散布 500, 350 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.16/-
						圃場B：*0.13/-（*2回, 3日）
なし （果実）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 400 L/10 a	*3*	21, 30, 44	圃場A：*0.12/**<0.005（*3回, 30日、**3回, 21日）(#)
					21, 30, 45	圃場B：*0.07/**<0.005（*3回, 30日、**3回, 21日）(#)
	2	5.0%乳剤	1000倍散布 300, 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.16/-
						圃場B：*0.12/-（*2回, 3日）
もも （果肉）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	*3*	14, 21, 30	圃場A：*0.01/-（*3回, 14日）(#)
						圃場B：*0.01/-（*3回, 30日）(#)
	2	5.0%乳剤	1000倍散布 400 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：<0.03/-
						圃場B：<0.03/-
もも （果皮）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	*3*	14, 21, 30	圃場A：*3.41/-（*3回, 21日）(#)
						圃場B：*2.86/-（*3回, 21日）(#)
	2	5.0%乳剤	1000倍散布 400 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：2.55/-
						圃場B：3.14/-
もも （果実）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	*3*	14, 21, 30	圃場A：0.52/-（*3回, 21日）(#)[注3)]
						圃場B：0.44/-（*3回, 21日）(#)[注3)]
	2	5.0%乳剤	1000倍散布 400 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.41/-[注3)]
						圃場B：0.49/-[注3)]
ネクタリン （果実）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.11/-
						圃場B：*0.20/-（*2回, 3日）
いちご （果実）	2	5.0%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.11/-
						圃場B：0.33/-
かき （果実）	2	5.0%乳剤	1000倍散布 500 L/10 a	3	*21*, 30, 44	圃場A：0.16/-
						圃場B：*0.19/-（*3回, 44日）
茶 （荒茶）	2	5.0%乳剤	*1000倍散布* 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A：12.5/-(#)
						圃場B：12.7/-(#)
茶 （浸出液）	2	5.0%乳剤	*1000倍散布* 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A：0.33/-(#)[注4)]
						圃場B：0.37/-(#)[注4)]

-：分析せず

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

注2）果肉及び果皮の重量比から果実全体の残留濃度を算出した。

注3）果肉及び果皮の重量割合が不明のため、過去の作物残留試験等のデータから、それぞれの割合を果肉77%及び果皮15%として果実全体の残留濃度を算出した。

注4）定量値は浸出液濃度ではなく、荒茶中の残留濃度として示されている。

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

（別紙１－２）

テフルベンズロンの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				残留濃度 (mg/kg)注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうがらし (施設) (果実)	1	2.0%水和剤	1000倍散布 250 L/10 a	3	*1*,3,5,7	圃場A:<0.05
	1	4.0%フロアブル	2000倍散布 250 L/10 a	3	*1*,3,5,7	圃場B:0.12
えごま (施設) (葉)	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 150 L/10 a	1	*3,5,* 7,10,14	圃場A:1.38 圃場B:3.01 圃場C:1.78

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

農薬名　テフルベンズロン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
とうもろこし	0.01	0.01		0.01			
大豆	0.05	0.05	○	0.05			
かんしょ	0.05	0.05	○				<0.01,<0.01(¥)
てんさい	0.3	0.3	○				0.02,0.08(¥)
さとうきび	0.01	0.01		0.01			
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.05	0.05	○				<0.01,<0.01(¥)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	1	1	○				0.31,0.36(¥)
はくさい	0.3	0.3	○				0.03,0.09(¥)
キャベツ	0.3	0.3	○				0.06,0.10(¥)
チンゲンサイ	0.5	0.5	○				0.02,0.15(¥)
カリフラワー	0.01	0.01		0.01			
ブロッコリー	0.5	0.5	○				0.08,0.13(¥)
その他のあぶらな科野菜	1	1	○				0.41,0.49(¥)(茎ブロッコリー)
ごぼう	0.1	0.1	○				<0.02,<0.02(¥)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	1	1	○				0.31,0.40(¥)(レタス)
その他のきく科野菜	10	10	○				3.22,5.68(¥)(きくの葉)
ねぎ(リーキを含む。)	1	1	○				0.30,0.40(¥)(葉ねぎ)
アスパラガス	0.3	0.3	○				0.08,0.1(¥)
トマト	2	2	○	1.5			
なす	0.5	0.5	○				0.07,0.13(¥)
その他のなす科野菜	0.2	0.2			0.2	韓国	【<0.05,0.12(¥)(韓国とうがらし)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	2		1.5			
しろうり	0.3			0.3			
メロン類果実		0.3					
メロン類果実(果皮を含む。)	0.3			0.3			
まくわうり(果皮を含む。)	0.3			0.3			
その他のうり科野菜	0.2	0.2	○				0.02,0.04(¥)(とうがん)
ほうれんそう	5	5	○				0.94,1.58(¥)
しょうが	0.05	0.05	○				<0.01,<0.01(¥)
未成熟えんどう	3	3	○				0.93,1.45(¥)
えだまめ	1	1	○				0.22,0.32(¥)
その他の野菜	5		IT		5.0	韓国	【1.38,1.78,3.01(韓国えごま)】
みかん		0.05					
みかん(外果皮を含む。)	1		○				0.36,0.47(¥)
なつみかんの果実全体	1	1	○				0.33,0.47(¥)
レモン	0.5	0.5		0.5			
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.5	0.5		0.5			
グレープフルーツ		0.5					
ライム	0.5	0.5		0.5			
その他のかんきつ類果実	0.5	0.5		0.5			
りんご	0.5	0.5	○	0.5			
日本なし	0.5	0.5	○				0.12,0.16(¥)(日本なし)
西洋なし	0.5	0.5	○				(日本なし参照)
もも		0.2					
もも(果皮及び種子を含む。)	1		○				0.41,0.49(¥)
ネクタリン	0.5	0.5	○				0.11,0.20(¥)
いちご	1	1	○				0.11,0.33(¥)
ぶどう	0.7	0.7		0.7			
かき	0.5	0.5	○				0.16,0.19(¥)
パパイヤ	0.4	0.4		0.4			
ひまわりの種子	0.3	0.3		0.3			

農薬名　テフルベンズロン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 国/地域基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
茶	15	20	○			6.25,6.35(#)(¥)(荒茶)※1
コーヒー豆	0.3	0.5		0.3		
その他のスパイス	5	5	○			1.16,1.79(¥)(みかん果皮)
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01		
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01		
牛の脂肪	0.01	0.01		0.01		
豚の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.01		0.01		
牛の肝臓	0.01	0.01		0.01		
豚の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01		0.01		
牛の腎臓	0.01	0.01		0.01		
豚の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01		0.01		
牛の食用部分	0.01	0.01		0.01		
豚の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.01		0.01		
乳	0.01	0.01		0.01		
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01		0.01		
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01		0.01		
鶏の卵	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01		
魚介類（さけ目魚類に限る。）	0.4	0.4		0.4		
はちみつ	0.05					※2
とうもろこし油	0.01			0.01		
オレンジ油				126		※3

太枠：本基準（暫定基準以外の基準）を見直した基準値

斜線：食品区分を別途新設すること等に伴い、削除した食品区分

○：既に、国内において登録等がされているもの

IT：海外で設定されている基準値を参照するようインポートトレランス申請されたもの

(¥)：基準値設定の根拠とした作物残留試験成績（最大値）

※1）茶については、プロポーショナリティ(proportionality)の原則に基づき、処理濃度の比例性を考慮して換算した。なお、GAPに適合した使用量として5%乳剤2000倍散布を基に換算した。

※2）「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」（令和元年7月30日農薬・動物用医薬品部会（令和5年3月31日一部改訂））の 別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

※3）加工食品である「オレンジ油」（Orange oil）について、国際基準が設定されているが、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする。基準値が設定されていない加工食品については、原材料の基準値に基づき加工係数を考慮して適否を判断することとしている。なお、本物質について、JMPRはオレンジ油の加工係数を252と算出している。

（別紙３）

テフルベンズロンの推定摂取量 （単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
とうもろこし	0.01	0.01	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
大豆	0.05	0.01	2.0	0.4	1.0	0.2	1.6	0.3	2.3	0.5
かんしょ	0.05	0.01	0.3	0.1	0.3	0.1	0.6	0.1	0.5	0.1
てんさい	0.3	0.05	9.8	1.6	8.3	1.4	12.3	2.1	10.0	1.7
さとうきび	0.01	0	1.0	0.0	0.8	0.0	1.2	0.0	1.0	0.0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.05	0.01	1.7	0.3	0.6	0.1	1.0	0.2	2.3	0.5
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	1	0.335	1.7	0.6	0.6	0.2	3.1	1.0	2.8	0.9
はくさい	0.3	0.06	5.3	1.1	1.5	0.3	5.0	1.0	6.5	1.3
キャベツ	0.3	0.08	7.2	1.9	3.5	0.9	5.7	1.5	7.1	1.9
チンゲンサイ	0.5	0.085	0.9	0.2	0.4	0.1	0.9	0.2	1.0	0.2
カリフラワー	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.5	0.105	2.6	0.5	1.7	0.3	2.8	0.6	2.9	0.6
その他のあぶらな科野菜	1	0.45	3.4	1.5	0.6	0.3	0.8	0.4	4.8	2.2
ごぼう	0.1	0.02	0.4	0.1	0.2	0.0	0.4	0.1	0.5	0.1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	1	0.355	9.6	3.4	4.4	1.6	11.4	4.0	9.2	3.3
その他のきく科野菜	10	4.45	15.0	6.7	1.0	0.4	6.0	2.7	26.0	11.6
ねぎ（リーキを含む。）	1	0.35	9.4	3.3	3.7	1.3	6.8	2.4	10.7	3.7
アスパラガス	0.3	0.09	0.5	0.2	0.2	0.1	0.3	0.1	0.8	0.2
トマト	2	0.3	64.2	9.6	38.0	5.7	64.0	9.6	73.2	11.0
なす	0.5	0.1	6.0	1.2	1.1	0.2	5.0	1.0	8.6	1.7
その他のなす科野菜	0.2	0.085	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.2	0.1
きゅうり（ガーキンを含む。）	2	0.33	41.4	6.8	19.2	3.2	28.4	4.7	51.2	8.4
しろうり	0.3	0.01	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0
メロン類果実（果皮を含む。）	0.3	0.01	1.1	0.0	0.8	0.0	1.3	0.0	1.3	0.0
まくわうり（果皮を含む。）	0.3	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
その他のうり科野菜	0.2	0.03	0.5	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.7	0.1
ほうれんそう	5	1.26	64.0	16.1	29.5	7.4	71.0	17.9	87.0	21.9
しょうが	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
未成熟えんどう	3	1.19	4.8	1.9	1.5	0.6	0.6	0.2	7.2	2.9
えだまめ	1	0.27	1.7	0.5	1.0	0.3	0.6	0.2	2.7	0.7
その他の野菜	5	2.06	67.0	27.6	31.5	13.0	50.5	20.8	70.5	29.0
みかん（外果皮を含む。）	1	0.41	17.8	7.3	16.4	6.7	0.6	0.2	26.2	10.7
なつみかんの果実全体	1	0.4	1.3	0.5	0.7	0.3	4.8	1.9	2.1	0.8
レモン	0.5	0.01	0.3	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.5	0.01	3.5	0.1	7.3	0.1	6.3	0.1	2.1	0.0
ライム	0.5	0.01	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他のかんきつ類果実	0.5	0.01	3.0	0.1	1.4	0.0	1.3	0.0	4.8	0.1
りんご	0.5	0.16	12.1	3.9	15.5	4.9	9.4	3.0	16.2	5.2
日本なし	0.5	0.14	3.2	0.9	1.7	0.5	4.6	1.3	3.9	1.1
西洋なし	0.5	0.14	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.1
もも（果皮及び種子を含む。）	1	0.45	3.4	1.5	3.7	1.7	5.3	2.4	4.4	2.0
ネクタリン	0.5	0.155	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
いちご	1	0.22	5.4	1.2	7.8	1.7	5.2	1.1	5.9	1.3
ぶどう	0.7	0.096	6.1	0.8	5.7	0.8	14.1	1.9	6.3	0.9
かき	0.5	0.175	5.0	1.7	0.9	0.3	2.0	0.7	9.1	3.2
パパイヤ	0.4	0.16	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ひまわりの種子	0.3	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	15	0.175	99.0	1.2	15.0	0.2	55.5	0.6	141.0	1.6
コーヒー豆	0.3	0.01	1.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.7	0.0
その他のスパイス	5	1.48	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	1.0	0.3
陸棲哺乳類の肉類	0.01	筋肉 0.01 脂肪 0.01	0.6	0.6	0.4	0.4	0.6	0.6	0.4	0.4
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0.01	2.6	2.6	3.3	3.3	3.6	3.6	2.2	2.2
家きんの肉類	0.01	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
家きんの卵類	0.01	0.01	0.4	0.4	0.3	0.3	0.5	0.5	0.4	0.4
魚介類（さけ目魚類に限る。）	0.4	0.114	4.2	1.2	2.1	0.6	1.6	0.5	4.9	1.4
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計			492.0	112.0	235.0	61.0	398.4	93.8	623.7	138.0
ADI比（%）			42.5	9.7	67.8	17.6	32.4	7.6	52.9	11.7

TMDI：理論最大一日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI：推定一日摂取量（Estimated Daily Intake）

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

茶については、プロポーショナリティ（proportionality）の原則に基づき、処理濃度の比例性を考慮して換算した値を評価に用いた。

茶については、浸出液における作物残留試験結果を用いてEDI試算をした。

「魚介類（さけ目魚類に限る。）」については、JECFAの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算した。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI試算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI試算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

（参考）

これまでの経緯

平成　２年１１月　７日	初回農薬登録
平成２３年　８月２５日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ごぼう）
平成２３年１１月３０日	インポートトレランス申請（コーヒー豆）
平成２４年　１月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２６年　１月２０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年１２月２４日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２７年　３月１３日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２７年　９月１８日	残留農薬基準告示
平成２８年１２月１３日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きく（葉））
平成２９年　３月１５日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２９年１２月１２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成３０年　３月２３日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成３１年　２月　７日	残留農薬基準告示
令和　５年　１月　５日	インポートトレランス申請（その他の野菜）
令和　６年　１月１６日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　６年　１月２２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

◎穐山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏	民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

（◎：部会長、○：部会長代理）

答申（案）

テフルベンズロンについては、以下のとおり食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準を設定することが適当である。

テフルベンズロン

今回残留基準を設定する「テフルベンズロン」の規制対象は、テフルベンズロンのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.01
大豆	0.05
かんしょ	0.05
てんさい	0.3
さとうきび	0.01
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	1
はくさい	0.3
キャベツ	0.3
チンゲンサイ	0.5
カリフラワー	0.01
ブロッコリー	0.5
その他のあぶらな科野菜[注1)]	1
ごぼう	0.1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	1
その他のきく科野菜[注2)]	10
ねぎ（リーキを含む。）	1
アスパラガス	0.3
トマト	2
なす	0.5
その他のなす科野菜[注3)]	0.2
きゅうり（ガーキンを含む。）	2
しろうり	0.3
メロン類果実（果皮を含む。）	0.3
まくわうり（果皮を含む。）	0.3
その他のうり科野菜[注4)]	0.2

食品名	残留基準値 ppm
ほうれんそう	5
しょうが	0.05
未成熟えんどう	3
えだまめ	1
その他の野菜[注5)]	5
みかん（外果皮を含む。）	1
なつみかんの果実全体	1
レモン	0.5
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.5
ライム	0.5
その他のかんきつ類果実[注6)]	0.5
りんご	0.5
日本なし	0.5
西洋なし	0.5
もも（果皮及び種子を含む。）	1
ネクタリン	0.5
いちご	1
ぶどう	0.7
かき	0.5
パパイヤ	0.4
ひまわりの種子	0.3
茶	15
コーヒー豆	0.3
その他のスパイス[注7)]	5
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類[注8)]に属する動物の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分[注9)]	0.01
豚の食用部分	0.01

食品名	残留基準値 ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
乳	0.01
鶏の筋肉 その他の家きん[注10)]の筋肉	0.01 0.01
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.01 0.01
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.01 0.01
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.01 0.01
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.01 0.01
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.01 0.01
魚介類（さけ目魚類に限る。）	0.4
はちみつ	0.05
とうもろこし油	0.01

注1）「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類（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、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2）「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）及びハーブ以外のものをいう。

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）「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり（ガーキンを含む。）、かぼちゃ（スカッシュを含む。）、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5）「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6）「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（ネーブルオレンジを含む。）、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7）「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）の果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注8）「その他の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9）「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10）「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　７９８　号
平成 29 年 12 月 12 日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 11 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたテフルベンズロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

テフルベンズロンの一日摂取許容量を 0.021 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別　添

農薬・動物用医薬品評価書

テフルベンズロン

（第２版）

２０１７年１２月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 7
○　要　約 8

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 9
１．用途 9
２．有効成分の一般名 9
３．化学名 9
４．分子式 9
５．分子量 9
６．構造式 9
７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 11
１．動物体内運命試験 11
（１）ラット① 11
（２）ラット② 12
（３）ラット③ 14
（４）ラット④ 14
（５）ラット⑤ 15
（６）泌乳山羊① 16
（７）泌乳山羊② 16
（８）産卵鶏① 17
（９）産卵鶏② 17
（１０）さけ① 17
（１１）さけ② 18
（１２）さけ③ 19
（１３）さけ④ 19
２．植物体内運命試験 19
（１）だいず 19
（２）りんご 21
（３）ばれいしょ 22

（４）ほうれんそう 23
（５）後作物 23
３．土壌中運命試験 24
（１）好気的及び嫌気的湛水土壌中運命試験 24
（２）土壌吸着試験 24
（３）溶脱試験① 24
（４）溶脱試験② 25
（５）土壌表面光分解試験 25
４．水中運命試験 25
（１）加水分解試験 25
（２）水中光分解試験①（緩衝液） 26
（３）水中光分解試験②（自然水） 26
５．土壌残留試験 26
６．作物等残留試験 27
（１）作物残留試験 27
（２）畜水産物残留試験 27
（３）推定摂取量 29
７．一般薬理試験 29
８．急性毒性試験 29
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 31
１０．亜急性毒性試験 31
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 31
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 32
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 33
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 34
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 34
（２）120 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 34
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 35
（４）78 週間発がん性試験（マウス） 36
１２．生殖発生毒性試験 37
（１）2 世代繁殖試験（ラット①） 37
（２）2 世代繁殖試験（ラット②） 38
（３）発生毒性試験（ラット①） 38
（４）発生毒性試験（ラット②） 39
（５）発生毒性試験（ウサギ①） 39
（６）発生毒性試験（ウサギ②） 39
１３．遺伝毒性試験 39

１４．その他の試験 42
（１）肝酵素誘導試験 42
（２）肝発がんプロモーション作用検討試験 42
（３）肝臓 DNA への結合の可能性＜参考資料＞ 44

Ⅲ．食品健康影響評価 45

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 53
・別紙 2：検査値等略称 54
・別紙 3：作物残留試験成績 55
・別紙 4：代謝物 G を分析対象とした作物残留試験成績 62
・別紙 5：推定摂取量 63
・参照 65

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

1990 年　11 月　 7 日 初回農薬登録
2005 年　11 月　29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2011 年　 8 月　25 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼（適用拡大：葉ごぼう）
2012 年　 1 月　19 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0119 第 10 号）
2012 年　 1 月　23 日 関係書類の接受（参照 2～10）
2012 年　 1 月　26 日 第 416 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　 5 月　 8 日 第 16 回農薬専門調査会評価第一部会
2013 年　 9 月　11 日 第 97 回農薬専門調査会幹事会
2013 年　10 月　22 日 第 158 回動物用医薬品専門調査会
2013 年　11 月　25 日 第 495 回食品安全委員会（報告）
2013 年　11 月　26 日 から 12 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2014 年　 1 月　16 日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014 年　 1 月　20 日 第 500 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 13）
2015 年　 9 月　18 日 残留農薬基準告示（参照 14）

－第 2 版関係－

2016 年　12 月　13 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きく（葉））
2017 年　 3 月　15 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0315 第 11 号）、関係書類の接受（参照 15～19）
2017 年　 3 月　21 日 第 643 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 6 月　 2 日 第 65 回農薬専門調査会評価第一部会
2017 年　 7 月　 7 日 第 150 回農薬専門調査会幹事会
2017 年　 8 月　 1 日 第 660 回食品安全委員会（報告）
2017 年　 9 月　 7 日 第 204 回動物用医薬品専門調査会
2017 年　10 月　31 日 第 671 回食品安全委員会（報告）
2017 年　11 月　 1 日 から 11 月 30 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年　12 月　 6 日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年　12 月　12 日 第 677 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）　（2015 年 6 月 30 日まで）　（2017 年 1 月 7 日から）

小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）	吉田　緑
野村一正	三森国敏（委員長代理）	山本茂貴
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清

泉　啓介　　根岸友惠　　本間正充

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

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

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）　　三枝順三　　長野嘉介
納屋聖人（座長代理）　　代田眞理子　　林　　真
浅野　哲　　清家伸康　　本間正充*
小野　敦　　中島美紀　　與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）　　桑形麻樹子　　平林容子
平塚　明（座長代理）　　佐藤　洋　　本多一郎
堀本政夫（座長代理）　　清家伸康　　森田　健
相磯成敏　　豊田武士　　山本雅子
小澤正吾　　林　　真　　若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）　　高木篤也　　八田稔久
小野　敦（座長代理）　　中島美紀　　福井義浩
納屋聖人（座長代理）　　中島裕司　　本間正充*
腰岡政二　　中山真義　　美谷島克宏
杉原数美　　根岸友惠　　義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）　　加藤美紀　　髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）　　川口博明　　塚原伸治
與語靖洋（座長代理）　　久野壽也　　中塚敏夫
石井雄二　　篠原厚子　　増村健一
太田敏博　　代田眞理子　　吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

＜第 65 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　藤本成明

＜第 150 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子		

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2015 年 9 月 30 日まで）

山手丈至（座長*）	川治聡子	松尾三郎
小川久美子（座長代理*）	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻　尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川さと子	能美健彦	吉田敏則
石川　整	舞田正志	渡邊敏明

*：2013 年 10 月 22 日から

（2016 年 4 月 1 日から）

青山 博昭　（座長）	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻　尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

要　約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤「テフルベンズロン」（CAS No.83121-18-0）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（きく（葉））の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット等）、植物体内運命（だいず、ほうれんそう等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果からテフルベンズロン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、肝単細胞壊死、変異肝細胞巣等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテフルベンズロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 78 週間発がん性試験の 2.1 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 0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、テフルベンズロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

１．用途

殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

２．有効成分の一般名

和名：テフルベンズロン

英名：teflubenzuron（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素

英名：1-(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS（No. 83121-18-0）

和名：*N*-[[(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：*N*-[[(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

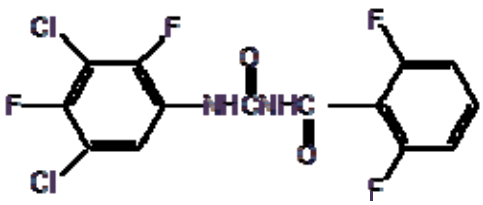
４．分子式

$C_{14}H_6Cl_2F_4N_2O_2$

５．分子量

381.1

６．構造式



７．開発の経緯

テフルベンズロンは、セラメルク社（現 BASF 社）によって開発されたベンゾイ

ルフェニルウレア系の殺虫剤である。本剤はキチン質合成阻害作用を示すと考えられている。

国内では、1990 年 11 月に初回農薬登録された。海外では、欧州、南米、アジア、豪州等の 22 か国で登録されている。また、動物用医薬品としては、国内では承認はないが、海外ではさけ[1]の外部寄生虫（サケジラミ(sea lice)）の駆除を目的として使用（ペレット飼料に 2 g/kg の濃度で混合し、1 日 1 回、10 mg/kg 体重の用量で連続 7 日間混餌投与）されている。（参照 8、9、11、12）

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：きく（葉））がなされている。

[1] 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字またはひらがなで記載する。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、テフルベンズロンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]テフルベンズロン」という。）又はテフルベンズロンのベンゾイル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ben-^{14}C]テフルベンズロン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からテフルベンズロンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

CHbb:THOM 系ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンの DMSO 溶液を 25 mg/kg 体重（以下［1.］において「低用量」という。）で 7 日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、5）

① 吸収

動物体内運命試験ラット③［1. (3)］においてテフルベンズロンが糞中で安定であったことから、代謝試験［1. (1)③］において糞中に検出された代謝物はテフルベンズロンが消化管から吸収されて体内で代謝されて生成したものとし、糞中放射能量からテフルベンズロンを除いたもの、尿中及びカーカス[2]の放射能量の合計から、吸収率は 19.9%～21.2%と算出された。

② 分布

経時的に組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

投与終了 5 日後における主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

テフルベンズロンの各組織中からの消失は速やかであり、投与終了 5 日後には肝臓で 0.05%TAR 検出されたほかは定量限界（0.01%TAR）以下であった。（参照 2、5）

[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。）。

表 1　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

性	投与 6 時間後	投与 5 日後
雄	脂肪(12.5)、肝臓(11.0)、腎臓(5.16)、肺(4.49)、筋肉(2.54)、膵臓(2.28)、血漿(2.25)	肝臓(1.36)、肺(0.75)、腎臓(0.42)、脾臓(0.09)、脂肪(0.07)、心臓(0.06)、胸腺(0.03)、血漿(0.03)
雌	脂肪(10.1)、肝臓(8.17)、生殖腺(4.51)、腎臓(3.33)、肺(2.51)、筋肉(2.54)、膵臓(2.35)、胸腺(0.97)、心臓(0.94)、脾臓(0.94)、血漿(0.94)	肝臓(1.25)、肺(0.69)、腎臓(0.34)、脾臓(0.11)、脂肪(0.04)、心臓(0.03)、胸腺(0.03)、生殖腺(0.03)、血漿(0.03)

③ 代謝

投与開始後 14 日に採取された糞及び尿について、代謝物の同定が実施された。

糞中に排泄された放射能の大半（71.4%TAR～75.2%TAR）は未変化のテフルベンズロンであり、尿中にはテフルベンズロンは検出されず、代謝物 B、C 及び D が同定されたがいずれも 1%TAR 以下であった。糞中の代謝物は少なくとも 15 種類からなっていたが、1%TAR を超える代謝物はなかった。

④ 排泄

投与終了 7 日後までの尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

排泄は速やかであり、主に糞中に排泄された。

表 2　尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別		雄	雌
尿中 ^{14}C		2.74	2.21
糞中 ^{14}C		89.9	92.9
	テフルベンズロン	71.4	75.2
	その他の成分	18.5	17.7
カーカス		0.09	0.11

（2）ラット②

CHbb:THOM 系ラット（一群雌雄各 1～5 匹）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンの水懸濁液を低用量若しくは 750 mg/kg 体重（以下［1.］において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与）（以下［1. (2)］において「反復投与」という。）して、ラット体内運命試験が実施された。（参照 2、5）

① 吸収

a．血中濃度推移

低用量投与群及び高用量投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは、表 3 に示されている。

高用量投与群の C_{max} は低用量投与群の 3～7 倍、$AUC_{(0\text{-}168)}$の高用量/低用量比は 7.3～9.7 倍と、投与量に比例しなかった。また、T_{max} は雄では低用量で 8 時間、高用量で 24 時間と長くなるが、雌では低用量で 1～8 時間、高用量で 0.67 時間と、短くなる傾向がみられた。

表 3　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	25 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	8	1～8	24	0.67
C_{max} (μg/g)	0.46	0.25	3.27	1.43
$T_{1/2}$ (hr)	13.6	21.7	15.6	39.5
$AUC_{(0\text{-}168)}$ (hr・μg/g)	14.0	10.1	136	73.7

b．吸収率

［1. (3)］においてテフルベンズロンが糞中で安定であったこと及び胆汁中から未変化のテフルベンズロンが検出されなかったことから、［1. (2)③］において糞中に検出された代謝物はテフルベンズロンが消化管から吸収されて体内で代謝されて生成したものとし、糞中放射能量からテフルベンズロンを除いた代謝物及び尿中放射能量の合計から、吸収率は 3.7%～10.3%と算出された。

② 代謝

低用量投与群、高用量投与群及び反復投与群から採取した尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中における主要成分はテフルベンズロンで、82.2%TAR～91.4%TAR 認められた。代謝物として G が同定されたが、1%TAR 未満であった。

尿中の放射能は僅かで、テフルベンズロンは検出されなかった。また、代謝物は同定されなかった。

③ 排泄

投与後 8 日間の尿及び糞中排泄率は、表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 2 日以内に 90%TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。

低用量単回投与後 24 時間捕集した呼気中に放射能は検出されなかった。

表 4　投与後 8 日間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口投与				反復投与	
投与量	25 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.86	0.55	0.15	0.16	0.84	0.78
糞	93.3	90.7	95.0	93.6	94.0	95.1

（3）ラット③

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 1～4 匹）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンの DMSO 溶液を 2.5 又は 25 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。また、比較のため、胆管カニューレを施していないラットに 25 mg/kg 体重で単回投与して尿及び糞中の代謝物が検討された。

投与後 24 時間における尿及び胆汁中排泄率は表 5 に、胆汁、尿及び糞における代謝物は表 6 に示されている。

尿中及び胆汁中排泄率から、吸収率は 2.5 mg/kg 体重では少なくとも 23.0%、25 mg/kg 体重では少なくとも 6.3%と算出された。

消化管から吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄された。用量を下げると尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ 3～4 倍高くなり、消化管吸収率が高まることが示された。

尿及び糞中で認められた代謝物は、主に芳香環の水酸化体であり、グルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄された。胆汁中の主要代謝物は E を経由して生成する M（3.9%TAR）であった。（参照 2）

表 5　投与後 24 時間における尿及び胆汁中排泄率（%TAR）

投与量	尿	胆汁	合計
2.5 mg/kg 体重	3.6	19.4	23.0
25 mg/kg 体重	1.1	5.2	6.3

表 6　胆汁、尿及び糞における代謝物（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	試料	テフルベンズロン	代謝物
2.5 （胆汁排泄）	胆汁	ND	M(3.9)、L(1.1)、C(0.8)、K(0.5)、E(0.2)、G(0.1)
25	尿	ND	G(0.3)
	糞	57.9	C(0.6)、G(0.5)、E(0.4)、H(0.3)

ND：検出せず（<0.1%TAR）

（4）ラット④

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンの水懸濁液を低用量又は高用量で単回経口投与し、経時的に組織、臓器を採取して体内分布が

検討された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は、表 7 に示されている。

各組織における濃度推移は、高用量投与の大腿骨で投与 24 時間後に最高値を示した以外は、いずれの組織とも投与 6 時間後に最高値を示した。肝臓、腎臓、白色脂肪等を除く組織においては血漿中濃度の推移と同様に速やかに減衰した。

（参照 2、5）

表 7　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性	T_{max} 付近 [a]	投与 48 時間後
25 mg/kg 体重	雄	褐色脂肪(5.69)、白色脂肪(4.16)、副腎(3.18)、腎臓(2.04)、肝臓(1.69)、肺(1.61)、脳(1.02)、心臓(0.99)、脾臓(0.70)、骨格筋(0.63)、血漿(0.48)	白色脂肪(0.76)、腎臓(0.61)、肝臓(0.45)、肺(0.42)、副腎(0.24)、褐色脂肪(0.22)、大腿骨(0.15)、血液(0.08)、血漿(0.08)
	雌	白色脂肪(5.83)、褐色脂肪(4.22)、副腎(2.49)、肝臓(1.69)、腎臓(1.56)、肺(1.21)、脳(0.72)、心臓(0.69)、脾臓(0.54)、血漿(0.45)	肝臓(0.47)、腎臓(0.39)、肺(0.30)、白色脂肪(0.19)、褐色脂肪(0.07)、血漿(0.06)
750 mg/kg 体重	雄	褐色脂肪(30.7)、白色脂肪(19.8)、副腎(13.6)、腎臓(10.8)、肝臓(8.43)、肺(8.36)、脳(6.10)、心臓(5.33)、脾臓(3.47)、骨格筋(2.66)、血漿(2.61)	腎臓(3.31)、肺(2.83)、白色脂肪(2.81)、肝臓(2.52)、褐色脂肪(1.36)、血液(0.57)、カーカス(0.51)、大腿骨(0.47)、血漿(0.46)
	雌	白色脂肪(25.6)、褐色脂肪(23.8)、副腎(10.7)、腎臓(6.77)、肺(5.71)、肝臓(5.63)、脳(4.05)、心臓(3.63)、脾臓(2.30)、血漿(1.74)	肝臓(2.55)、腎臓(2.38)、肺(2.44)、白色脂肪(1.10)、褐色脂肪(0.67)、副腎(0.53)、血液(0.47)、血漿(0.37)

[a]：投与 6 時間後

（5）ラット⑤

胆管カニューレを挿入した 2 群のラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄及び代謝が検討された。

低用量投与後 48 時間に、胆汁中及び尿中にそれぞれ 16%TAR 及び 1%TAR が認められた。高用量投与群では、それぞれ 2%TAR 及び 0.4%TAR であった。尿、胆汁及び肝臓中の放射能の合計は、低用量及び高用量投与群でそれぞれ 18%TAR 及び 2%TAR であった。

水酸化体である代謝物 C の存在から、代謝経路の一つが、ベンゾイル基の水酸化と抱合であることが示された。フェニル基が水酸化した代謝物 B 及び X も微量に検出された。代謝物 G の生成からベンゾイルウレア結合の開裂がもう一つの代謝経路であることが確認された。

胆汁の加水分解処理により硫酸抱合体の存在の可能性が示された。胆汁中及び尿中の多数の未同定極性物質から、種々の酵素処理により、代謝物 C 及び G が

生成した。アルカリ条件下では、これら極性物質から未同定の物質が生成した。胆汁中の代謝物の種類や加水分解処理の影響には、用量による差はなかった。(参照 5)

テフルベンズロンのラットにおける主要代謝経路は、①芳香環の水酸化による代謝物 B、C、D 及び E の生成、並びにその後のグルクロン酸抱合化による代謝物 K、L 及び M の生成、②尿素結合部分の開裂による代謝物 G 及び H の生成であると考えられた。

（６）泌乳山羊①

[phe-^{14}C]テフルベンズロンを泌乳山羊（2 頭）に 1 日 2 回 7.5 日間、7 mg/kg 体重/日の用量で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

放射能は主に糞中に排泄され、と殺後の腸内容物を含めて 99%TAR が検出された。糞中放射能の 76.9%TRR が未変化のテフルベンズロンであり、代謝物 C が 3.6%TRR 認められた。血漿中放射能濃度は投与 4 日目に最大（8～10 ng/mL）となった。

乳汁中の放射能濃度は血漿中とほぼ同様であり、5 日目夕方に最大（10～15 ng/mL）となった。

と殺後の臓器組織及び体液中の放射能の残留は投与量に比べて低かった。臓器における残留放射能は肝臓及び肺で最も高く、それぞれ 0.486 及び 0.136 μg/g であった。また胆汁では 1.30 μg/mL であった。消化管吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄されると考えられた。

胆汁中の放射能は、主にグルクロン酸抱合体であった。酵素による加水分解処理後の主要生成物は C で、加水分解処理の有無にかかわらず胆汁中に未変化のテフルベンズロンは検出されなかった。

その他の臓器組織及び体液中の放射能レベルは、概して 0.1 μg/g 未満であった。吸収されたテフルベンズロンは肝臓で代謝されて抱合された後、主に胆汁中に排泄されると考えられた。

肝臓から抽出された放射能の主要成分は未同定極性物質であった。代謝物 C が僅かに検出された。放射能の分布は脱抱合酵素の処理の影響を受けなかったことから、極性物質がグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体でないことが示唆された。(参照 5)

（７）泌乳山羊②

[phe-^{14}C]テフルベンズロンを泌乳山羊に 1 mg/kg 体重/日の用量で 7.5 日間経口投与した。投与放射能は糞中に 92.0%TAR、尿中に 0.91%TAR 認められた。乳汁中の放射能濃度は投与 5 日目に定常状態（最大残留濃度 0.013 μg/g）に達し

た。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留放射能濃度は、それぞれ 0.486、0.034、0.010 及び 0.08 μg/g であった。糞中の主要成分は未変化のテフルベンズロン（76.9%TRR 及び 83.3%TRR）であり、少量の代謝物 C が認められた。（参照 7）

（８）産卵鶏①

[phe-^{14}C]テフルベンズロンを産卵鶏（一群 6 羽 3 群）に 1 日 2 回 7.5 日間、1.25 mg/kg 体重/日の用量で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能のほとんどが排泄物から回収（平均回収率 95.6%TAR）された。血漿、卵及び組織からは僅かな放射能しか検出されず、テフルベンズロンはほとんど吸収されないことが示された。卵及び血漿中の放射能のほとんどが投与終了時には消失した（消失半減期 1.5～2 日）。

排泄物における放射能の主要成分は未変化のテフルベンズロンであった。

消化管吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄されると考えられた。胆汁中の放射能は主に水酸化体である代謝物 C を経たグルクロン酸抱合体であった。酵素による加水分解処理の有無にかかわらず胆汁中に未変化のテフルベンズロンは検出されなかった。

排泄物、肝臓、腎臓、卵黄及び脂肪を試料とし、代謝物同定、定量試験が実施された。

肝抽出物において未変化のテフルベンズロンが同定された。腎臓抽出物においては、テフルベンズロンのほか、代謝物 G が認められた。卵黄抽出物中の放射能の大半及び脂肪抽出物中の全ては、未変化のテフルベンズロンであった。（参照 5）

（９）産卵鶏②

[phe-^{14}C]テフルベンズロンを産卵鶏に 1 日 2 回 7.5 日間、1.25 mg/kg 体重/日の用量で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能のほとんどが排泄物から回収され（93.9%TAR）、卵中には 0.01%TAR 未満、組織中には 0.4%TAR 未満であった。肝臓、脂肪組織、皮膚及び筋肉中の残留放射能濃度はそれぞれ 0.0075、0.0015、0.0002 及び 0.00004 μg/g であった。

卵黄中、肝臓及び脂肪において同定された化合物は未変化のテフルベンズロンのみであり、それぞれ 62.2%TRR、30.2%TRR 及び 79.1%TRR であった。腎臓抽出物においては、テフルベンズロン及び代謝物 G（0.02 μg/g）が認められた。（参照 7）

（１０）さけ①

水温 7～8、9 又は 13～14℃の条件下で大西洋さけ（Atlantic salmon、尾数不

明）にテフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与又は水温 7～8、9℃の条件下で 10 mg/kg 体重/日を 7 日間連続混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

各水温における血漿中薬物動態パラメータは、表 8 に示されている。

表 8　各水温における血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	単回強制経口			7 日間連続混餌	
水温(℃)	7～8	9	13～14	7～8[a]	9
T_{max}(hr)	9～24			約 3 日	
C_{max} (μg/mL)	0.311	0.150	0.572	0.170[b]	0.450[b]
$T_{1/2}$(hr)	15～20			23	

[a]：実際の投与量 7.8 mg/kg 体重　[b]：定常状態

水温 13～14℃の条件下で 2 mg/kg 体重のテフルベンズロンを単回血管内投与した場合には、投与 15 分後の平均血漿中最高濃度は 5.19 μg/mL であった。

さけにおけるテフルベンズロンの生物学的利用率は非常に低く、9℃で約 4%、13～14℃では 9%であった。（参照 8、9）

（１１）さけ②

水温 10℃の条件下で大西洋さけ（Atlantic salmon、尾数不明）に ^{14}C 標識テフルベンズロン（標識位置不明）を 10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は胆嚢、肝臓及び腎臓にみられた。筋肉及び皮膚では、投与 24 時間後に最高平均濃度に達し（筋肉：410 ng/g、皮膚：753 ng/g）、その後、それぞれ 4.7 及び 6.5 日の消失半減期で低下した。

投与 24 時間後の筋肉及び皮膚からは、残留放射能のそれぞれ約 99%及び 104%が抽出され、投与 8 日後ではそれぞれ 84%及び 77%が抽出された。投与 1 及び 8 日後の両時点で筋肉及び皮膚の両者から検出されたのは、未変化のテフルベンズロンのみであった。投与 1 及び 8 日後の総放射能に対する未変化のテフルベンズロンの割合は、筋肉ではそれぞれ 97%及び 79%、皮膚ではそれぞれ 99%及び 58%であった。肝臓及び腎臓では、未変化のテフルベンズロンが主要化合物で、投与 1 日後にそれぞれ 77%及び 69%であった。

微量代謝物も検出され、2-hydroxy-[3]及び 3-hydroxy-teflubenzuron[4]（腎臓中で残留放射能のそれぞれ 4.6%及び 1.6%）並びに代謝物 H（肝臓中 3.1%）が同定された。（参照 8、9）

[3] 代謝物 E と考えられる。
[4] 代謝物 C と考えられる。

（１２）さけ③

水温 10℃の条件下でさけ（尾数不明）に非標識テフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で 6 日間連続混餌投与し、その後 ^{14}C 標識テフルベンズロン（標識位置不明）を 10 mg/kg 体重の用量で単回投与して動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は投与 1 日後の肝臓中にみられた。筋肉及び皮膚では、投与 1 日後に最高平均濃度を示し（筋肉：310 ng/g、皮膚：554 ng/g）、初期消失半減期（initial half-lives）（測定期間：18 日以上）はそれぞれ 2.6 及び 3.6 日で、投与 8 日後にはそれぞれ 15 及び 41 ng/g に低下した。

代謝物の解析では、単回投与試験の場合とほぼ同様の結果が示された。投与 1 日後に測定された組織の全てに存在する主要化合物は、未変化のテフルベンズロンであった。筋肉及び皮膚からは、投与 24 時間後にそれぞれ約 96%TRR 及び 88%TRR が抽出可能で、未変化のテフルベンズロンの割合は、それぞれ 77%TRR 及び 82%TRR であった。投与 8 日後ではこの割合は筋肉及び皮膚の両者ともに 19%TRR であったが、測定された放射能の値は低く、用いられた放射能測定 HPLC で定量可能な濃度ではなかった。3 種類の微量代謝物が肝臓中から検出され、そのうちの 2 種類は 3-hydroxy-teflubenzuron[5]（7.9%TRR）及び代謝物 G（2.8%TRR）と同定された。

7 日間反復投与試験の最終投与量から算出された代謝物の残留割合が、推奨用量における反復投与試験から得られた結果と同様であるというデータは得られていない。（参照 8、9）

（１３）さけ④

水温 6℃の条件下でさけ（尾数不明）に非標識テフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で 13 日間連続混餌投与し、その後 ^{14}C 標識テフルベンズロン（標識位置不明）を 10 mg/kg 体重の用量で単回投与して動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は肝臓中にみられた。投与 1 日後における筋肉及び皮膚の残留放射能濃度はそれぞれ 153 及び 218 ng/g でその後低下した。初期消失半減期はそれぞれ 3.8 及び 5.5 日であった。（参照 8、9）

２．植物体内運命試験

（１）だいず

だいず（品種：白鳥）2 葉期幼苗を、[phe-^{14}C]テフルベンズロン含有水耕液

[5] 代謝物 C と考えられる。

（0.036 μg/mL、300 mL）中で栽培して 1、3 及び 9 日後に葉、茎及び根を採取し（水耕法）、[phe-^{14}C]テフルベンズロン水溶液を第 2 複葉 3 枚の上面に均一に塗布（0.45 μg/cm^2、45 g ai/ha 相当）して 1、2 及び 4 週間後に処理葉、非処理葉、茎、根及びさやを採取し（葉面塗布法）、又は[phe-^{14}C]テフルベンズロンを初生葉と第 1 複葉の間の茎部に注入（3.6 μg）して 1、2 及び 4 週間後に葉、茎、根及びさやを採取し（茎注入法）て、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は、表 9 に示されている。

いずれの処理方法においても処理部位からの移行性は低く、大部分は未変化のテフルベンズロンであった。10%TRR を超える代謝物は認められず、同定された代謝物は G のみであった。（参照 2）

表 9　各試料中の残留放射能分布(mg/kg)

処理区	試料	残留放射能				溶媒抽出画分の同定成分	
			溶媒抽出画分	水溶性画分	非抽出性画分	テフルベンズロン (%TRR)	代謝物 G (%TRR)
水耕法[a]	葉	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	－ －	－ －
	茎	0.006	0.006	<0.005	<0.005	－ －	－ －
	根	0.59	0.59	<0.01	<0.01	0.58 (73.9)	<0.01 (0.1)
	水耕液	0.008	0.008	－	－	0.008 (23.3)	<0.001 (0.7)
葉面塗布法[b]	処理葉	8.03	7.95	0.03	0.06	7.86 (88.9)	0.01 (0.2)
	非処理葉	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.008 (0.2)	ND
	茎	0.297	0.297	<0.005	<0.005	0.297 (8.8)	ND
	根	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	－ －	－ －
	さや	0.019	0.019	<0.005	<0.005	0.019 (0.2)	ND
茎注入法[b]	葉	0.031	0.022	0.006	<0.005	0.017 (1.7)	<0.005 (0.2)
	茎	1.25	1.24	<0.01	0.01	1.23 (95.5)	<0.01 (0.1)
	根	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	－ －	－ －
	さや	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	－ －	－ －
	合計	－	－	－	－	－ －	－ －

[a]：処理 9 日後
[b]：処理 4 週間後
－：試料なし又は分析せず
ND：検出せず

（2）りんご

りんご（品種：Alkmen 及び James Grieve）に、[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 0.2 mg/mL の用量で 21 日間隔で 3 回果実に滴下処理して、2 回目と 3 回目の処理前及び 3 回目処理 30 日後に処理果実を採取し、又は葉に滴下処理して 3 回目処理 30 日後に処理葉、非処理葉及び果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 30 日後における各試料中の残留放射能濃度及び分布は、表 10 に示されている。

果実処理ではほとんど全ての放射能が溶媒抽出され、葉処理でも、ほとんどが処理葉の表面から回収された。処理果実の果皮及び処理葉の抽出性残留物はほぼ全量が未変化のテフルベンズロンであった。テフルベンズロンをりんごに処理した場合、果実及び葉の内部への浸透性はなく、植物体内における移行及び代謝は起こらなかった。（参照 2）

表 10　各試料中の残留放射能濃度及び分布（mg/kg）

処理部位	試料	残留放射能			溶媒抽出性画分のテフルベンズロン (%TRR)
			溶媒抽出性画分	非抽出性画分	
果実	果皮	0.92	0.90	<0.01	97.9
	果肉		0.02	<0.01	2.0
葉	処理葉	81.7	81.7	0.04	99.6
	非処理葉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	果実	0.02	0.02	<0.01	ND

ND：検出せず

（3）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Bintje）に、[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 90 g ai/ha 相当の用量で、植付後 18、32、44 及び 56 日にそれぞれ 1 回、計 4 回茎葉処理又は土壌処理し、最終処理 25 日後に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、表 11 に示されている。

茎葉処理区の地上部の溶媒抽出画分のほぼ全量が未変化のテフルベンズロンで、代謝物は検出されなかった。土壌処理区の地上部及び塊茎中の残留放射能は 0.04%TAR～0.2%TAR と微量であり、成分の同定は不可能であった。テフルベンズロンの植物体中への吸収はほとんどなく、植物体内における移行及び代謝は起こらないと考えられた。（参照 2）

表 11　各試料中の残留放射能濃度（mg/kg）

処理区	試料		残留放射能
茎葉処理	茎葉		8.31
	塊茎	皮	<0.001
		剥いた塊茎	ND
土壌処理	茎葉		0.03
	塊茎	全体	0.002
		皮	0.009
		剥いた塊茎	0.001

ND：検出せず

（４）ほうれんそう

ほうれんそう（品種:ユニバーサル）に、[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 60 g ai/ha 相当の用量で播種後 21 日に植物全体に散布処理し、処理 3 時間、8 日及び 15 日後に葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 15 日後のほうれんそう葉部における残留放射能濃度は、表 12 に示されている。

放射能の残留はほとんどが表面洗浄液中に認められ、内部への浸透は僅かであった。10%TRR を超える代謝物は認められず、代謝物の同定はできなかった。（参照 2）

表 12　ほうれんそう葉部における残留放射能濃度（mg/kg）

	残留放射能			溶媒抽出画分の同定成分	
	表面洗浄液	メタノール/水抽出物	非抽出性画分	テフルベンズロン	代謝物
0.70	0.69 (99.2)	0.01 (0.8)	<0.01 (<0.01)	0.54 (77.1)	0.16 (22.9)[a]

（ ）: %TRR

[a]：最大の画分は 8.0%TRR(0.06 mg/kg)で多数の成分の集合体

（５）後作物

[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 0.5 kg ai/ha の用量で土壌処理し、嫌気的条件下でエージングし、処理 30、120 及び 360 日後にレタス、にんじん及び小麦を植付け又は播種し、成熟期に採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、表 13 に示されている。

植物体には主として微量（0.05 mg/kg 以下）の極性化合物が多数存在すると考えられた。テフルベンズロン並びに既知の土壌分解物である G 及び H のいずれも検出されなかった（0.01 mg/kg 未満）。（参照 5）

表 13　各試料中の残留放射能濃度(mg/kg)

作物		処理後エージング日数		
		30 日	120 日	360 日
レタス	葉球	0.007	0.006	0.002
にんじん	根全体	0.026	0.013	0.005
	皮	0.08	0.053	0.017
	剥皮後	0.013	0.006	0.002
麦	わら	0.24	0.088	0.035
	穀粒	0.005	0.003	0.002

３．土壌中運命試験

（１）好気的及び嫌気的湛水土壌中運命試験

砂壌土（ドイツ）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 5 mg/kg 乾土となるように混和処理し、22±2℃の暗条件下で、含水量 11%に水分を保持した土壌を通気下で 343 日間及び湛水した土壌を窒素置換後密栓し 59 日間インキュベートして、それぞれ好気的及び嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

テフルベンズロンは好気的条件において徐々に分解し、処理 343 日後には 29.2%TAR まで減少した。二酸化炭素及び非抽出性画分は徐々に増加し、処理 343 日後にそれぞれ 6.5 %TAR 及び 33.3 %TAR であった。回収率は 125 日後までは 90%TAR 以上であったが、その後経時的に減少し 343 日後には 78.1%TAR となった。テフルベンズロンの半減期は 12～13 週間と算出された。

嫌気的湛水条件においては、処理 59 日後に、溶媒抽出性画分が 55.0%TAR に減少し、非抽出性画分が 34.5%TAR に達した。回収率は処理後徐々に減少し、処理 59 日後に 89.5%TAR であった。テフルベンズロンの半減期は約 2 週間と算出された。

分解物として G が好気的条件下において 29 日目で 10.4%TAR、嫌気的湛水条件下において 14 日目で 28.2%TAR、H が好気的条件下において 29 日目で 5.4%TAR、嫌気的湛水条件下において 22 日目で 1.0%TAR の最高値を示した。両条件において、分解物 G 及び H はさらに分解されるか、又は土壌成分と結合すると考えられた。（参照 2）

（２）土壌吸着試験

[phe-^{14}C]テフルベンズロンを用いて、4 種類の土壌（砂土、壌土、シルト質壌土及び軽埴土）における土壌吸着試験が実施された。

各土壌におけるテフルベンズロンの土壌吸着パラメータは表 14 に示されている。（参照 2）

表 14　土壌吸着試験における土壌吸着パラメータ

供試土壌	K_F	K_{Foc}
砂土	159	12,300
壌土	447	14,900
シルト質壌土	585	18,900
軽埴土	936	14,400

（３）溶脱試験①

3 種類のドイツ土壌（砂土、壌質砂土及び砂壌土）を用いた内径 5 cm×高さ 30 cm の土壌カラム表面にテフルベンズロン 0.12 mg（0.6 kg ai/ha 相当）を積層し、室温下、393 mL で 2 日間溶出して、溶脱試験が実施された。

溶出液中のテフルベンズロン濃度は 3 種類の土壌とも検出限界（5 μg/L）以下であった。テフルベンズロンは土壌からの溶脱はないと考えられた。（参照 2）

（４）溶脱試験②

砂壌土（ドイツ）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 5 mg ai/kg 乾土となるように添加し、22±2℃の暗条件下で、30 日間好気的にインキュベートし、代謝物の同定、定量が行われた。また、同試料を内径 5.2 cm×高さ 30 cm の土壌カラムに積層し、一日当たり 11 mL で 45 日間溶出して、溶脱試験が実施された。

30 日間好気的にインキュベートした土壌では、テフルベンズロンが 75.5%TAR、分解物は G 及び H がそれぞれ 5.6%TAR 及び 2.1%TAR 認められた。

溶脱試験後の処理土壌画分中には 80.5%TAR に相当する放射能が残留し、テフルベンズロンが 45.6%TAR、分解物 G が 3.6%TAR、分解物 H が 2.0%TAR 検出された。溶出液中の全放射性成分は 45 日間で 0.03%TAR であった。

テフルベンズロン及び好気的条件で生成した分解物を土壌表面に処理した場合、いずれも土壌中での移動性は小さいことが明らかとなった。（参照 2）

（５）土壌表面光分解試験

シルト質壌土（フランス）薄層板に[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 300 g ai/ha 相当量処理し、24℃で 15 日間、キセノン光（光強度 : 820 W/m^2、波長範囲 : 290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

照射区では、15 日後の溶媒抽出画分中の放射性成分の大部分はテフルベンズロン（77.4%TAR）であり、分解物として G（2.1%TAR）が認められた。また、7.2%TAR 生成した揮発性物質は CO_2 と推定された。非照射の対照試料中では、テフルベンズロンの顕著な分解は認められなかった。

非抽出性放射能を全てテフルベンズロンと仮定して算出した場合のテフルベンズロンの半減期は 104 日であり、東京春季太陽光換算で約 860 日に相当した。（参照 2）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5.0（酢酸ナトリウム緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の滅菌緩衝液に[phe-^{14}C]テフルベンズロン又は[ben-^{14}C]テフルベンズロンを 40 μg/L の濃度となるように添加し、25℃の暗条件下で、30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5.0 及び 7.0 では半減期が 1 年以上と安定であったが、pH 9.0 での半減期は約 10 日であった。

30 日後の pH 9.0 緩衝液中には、[phe-^{14}C]テフルベンズロン処理では分解物 G

が 58.7%TAR、テフルベンズロンが 13.5%TAR、分解物 H が 11.5%TAR、分解物 F が 7.7%TAR 認められ、[ben-^{14}C]テフルベンズロン処理では分解物 J が 59.1%TAR、テフルベンズロンが 17.6%TAR、分解物 I が 11.4%TAR、分解物 F が 4.6%TAR であった。分解物 G 及び J が分解物 H 及び I の約 5 倍生成することから、テフルベンズロンにおいては、ベンゾイル側の NH-CO 結合の加水分解がアニリン側の NH-CO 結合の開裂より容易に起こることが推定された。（参照 2）

（２）水中光分解試験①（緩衝液）

滅菌酢酸緩衝液（pH 5.0）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 0.1 mg/L となるように添加し、25℃で 15 日間、キセノン光（光強度：820 W/m^2、波長範囲：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

照射区で 7 日以降に揮発性物質が 5%TAR 生成し、CO_2 と推定された。15 日後にテフルベンズロンが 45%TAR 残存し、主要分解物として F が 32%TAR 認められた。その他の分解物は多数検出されたが、いずれも 2%TAR 以下であった。暗対照区では、89%TAR がテフルベンズロンとして残存し、分解物 F が 8%TAR 認められた。

テフルベンズロンの半減期は約 10 日であり、東京春季太陽光換算で 83 日と算出された。（参照 2）

（３）水中光分解試験②（自然水）

ろ過滅菌した河川水（大阪、pH 7.43）に[phe-^{14}C]テフルベンズロンを 25 μg/L となるように添加し、25±2℃で 6 日間、キセノン光（光強度：609 W/m^2、波長範囲：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

テフルベンズロンは 6 日後に、照射区及び暗対照区でそれぞれ 91.1%TAR 及び 95.4%TAR となり、照射区で分解物 G が 3.5%TAR 認められ、分解物 F が暗対照試料及び試験 0 日の照射試料で検出されたが、10%TAR を超えて生成する分解物はなかった。テフルベンズロンの半減期は 67.3 日であり、東京春季太陽光換算で 414 日と算出された。自然水中のテフルベンズロンの分解には、明らかな光の関与は認められなかった。（参照 2）

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・壌土（三重）及び沖積土・砂壌土（滋賀）を用いて、テフルベンズロン及び分解物 G を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 2）

表 15　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度	土壌	推定半減期（日）[a]
				テフルベンズロン
ほ場試験	畑地	150 g ai/ha* (3 回)	火山灰土・軽埴土	25
			沖積土・砂壌土	31
容器内試験	畑地状態	0.15 mg/kg	火山灰土・軽埴土	14
			沖積土・壌土	12
			沖積土・砂壌土	19

*：乳剤（5%）使用
[a]：分解物 G の最大残留値は親化合物の最大残留値に比べて僅かであったことから、半減期の算出に分解物 G を加えなかった。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

野菜、果実等を用いて、テフルベンズロン及び代謝物 G 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 及び 4 に示されている。

テフルベンズロンの最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）で認められた 13.1 mg/kg であり、代謝物 G は、最終散布 14 及び 30 日後に収穫したえだまめで 0.005 mg/kg 検出されたほかは全て検出限界（0.005 mg/kg）未満であった。（参照 2、16、17）

（２）畜水産物残留試験

①　牛＜参考資料[6]＞

泌乳牛（一群 3 頭）にテフルベンズロンを 10、30 又は 100 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与し、又は 2 頭に 100 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与後基礎飼料のみを 7 又は 14 日間給与して、投与開始 3 日前から試験終了までの乳汁試料並びに皮下脂肪、腹膜脂肪、肝臓、腎臓及び骨格筋を採取して、テフルベンズロンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。肝臓については、代謝物 C も分析対象とされた。

テフルベンズロンは、筋肉及び乳汁で検出限界（0.01 μg/g）未満、その他の臓器及び組織中では 0.05 μg/g 未満であった。肝臓で代謝物 C は検出限界（0.05 μg/g）未満であった。（参照 5）

[6] 本試験は、対照群でも被験物質が検出されるなど信頼性に欠けることから、参考資料とした。

② 鶏＜参考資料[7]＞

鶏（一群 10 羽）にテフルベンズロンを 0.5、1.5 若しくは 5 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与し、又は 20 羽に 5 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与後基礎飼料のみを 7 日間若しくは 14 日間給与し、腎臓、肝臓、筋肉、腹腔内脂肪、皮膚＋皮下脂肪及び卵を採取してテフルベンズロンの残留試験が実施された。肝臓については代謝物 C も分析対象とされた。

テフルベンズロンの最大残留値は卵で投与 26 日後の 0.30 μg/g、腎臓で 0.036 μg/g、肝臓で 0.092 μg/g、筋肉で 0.038 μg/g、腹腔内脂肪で 0.70 μg/g、皮下脂肪で 0.3 μg/g であった。

肝臓で代謝物 C は検出限界（0.05 μg/g）未満であった。（参照 5）

③ さけ

大西洋さけ（Atlantic salmon、尾数不明）にテフルベンズロンを 9.46 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間混餌投与（水温 10℃）又は 9.76 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間混餌投与（水温 6℃）し、テフルベンズロンを分析対象とした残留試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。

皮膚付き筋肉におけるテフルベンズロンの初期消失半減期は、7 日間混餌投与群では、最終投与 1 から 18 日後までの測定結果から計算され、3.4 日であった。組織中濃度は、最終投与 24 から 35 日後に 30～40 ng/g で定常状態となった。これはおそらく、試験系内に認められたテフルベンズロンの背景濃度によるものであった。14 日間混餌投与群では、最終投与 1 から 16 日後までの測定結果から初期消失半減期が計算され、4.8 日であった。組織中濃度は最終投与 24 から 35 日後に 25～50 ng/g で定常状態となった。（参照 8、9）

表 16　各組織中のテフルベンズロン濃度（ng/g）

投与期間（日）	水温（℃）	測定部位	最終投与後日数(日)		
			1	4	8
7	10	皮膚	1,310（813～1,863）	353（66～1,126）	221（48～784）
		筋肉	894（373～2,000）	329（136～818）	103（20～189）
		皮膚付き筋肉*	931（377～1,983）	331（144～847）	116（26～221）
14	6	皮膚	443（226～913）		106（66～161）
		筋肉	405（213～772）		63（40～130）
		皮膚付き筋肉*	407（245～747）		67（43～128）

*：皮膚及び筋肉を合算したもの。数値は、計算値を示す。
（ ）には測定結果の範囲を示した。

[7] 本試験は、対照群でも被験物質が検出されるなど信頼性に欠けることから、参考資料とした。

（3）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、テフルベンズロンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 17 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、テフルベンズロンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 17　食品中より摂取されるテフルベンズロンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
推定摂取量 (μg/人/日)	338	207	347	403

7．一般薬理試験

テフルベンズロンのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 2）

表 18　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 3	0、19.5、78.1、313、1,250、5,000 (腹腔内)	雄：313 雌：1,250	雄：1,250 雌：5,000	立毛
	全身症状	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、1,250、5,000 (経口)	雄：5,000	雄：－	投与による影響なし
呼吸器循環器系	血圧、呼吸、心電図	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、5,000 (経口)	雄：5,000	雄：－	投与による影響なし

投与には 0.5 %CMC 懸濁液を用いた。

－：最小作用量は設定できなかった。

8．急性毒性試験

テフルベンズロン原体のラット等を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 2）

表 19　急性毒性試験概要（原体）

検体	投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
テフルベンズロン	経口 [a]	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 [a]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮 [b]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		呼吸困難、体毛のもつれ 死亡例なし
			>5.04	>5.04	

[a]：0.5 %CMC 懸濁液にて投与
[b]：ポリエチレングリコール混濁液にて投与

代謝/分解物 G、H、I 及び J 並びに原体混在物の急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 2）

表 20　急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

検体	投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
G	経口 [f]	SD ラット 雌雄各 5 匹	677	703	自発運動量減少、うずくまり、横たわり、流涙、紅涙、腺胃部肥厚 死亡例：脾臓の萎縮、腎盂の拡張、胃粘膜の中程度の壊死及び軽度の出血 雄：659 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：507 mg/kg 体重以上で死亡例
H	経口 [b]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,990	1,550	自発運動量減少、平伏姿勢、呼吸困難、血涙、立毛 死亡例：胃及び小腸粘膜のびらん 雄：1,800 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例
I	経口 [c]	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,160	3,340	自発運動量減少、伏臥姿勢、呼吸粗大、眼瞼下垂 死亡例：肺、腺胃部又は大腸の暗赤色斑、脾臓又は腎臓の褪色、膀胱の暗赤色及び暗赤色液の貯留 雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例

J	経口 [a]	SD ラット 雌雄各 5 匹	6,080	5,180	自発運動量減少、流涎、紅涙、振戦、間代性痙攣 雌雄 : 3,900 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物 N	経口 [c]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 P	経口 [d]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 Q	経口 [c]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 T	経口 [e]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 U	経口 [c]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 V	経口 [c]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		自発運動量減少 死亡例なし
原体 混在物 W	経口 [d]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物の 混合物 R : 57%、 S : 31%、 U : 5%	経口 [c]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし

[a] : 0.5%CMC-Na 懸濁液にて投与
[b] : ペトロラタム懸濁液にて投与
[c] : オリーブ油懸濁液にて投与
[d] : 0.25%Methocel 混濁液にて投与
[e] : Methocel 混濁液にて投与（Methocel の濃度は不明）
[f] : 0.5%トラガントゴム懸濁液にて投与

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性試験において、投与後 1 時間で軽度の結膜発赤が認められたがその後消失し、総合的に眼粘膜刺激性は陰性と判断された。皮膚刺激性は陰性であった。

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

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹、100 及び 1,000 ppm 投与群は一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量

は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.02	81.6	809
	雌	9.12	94.0	942

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群雄で AST 及び ALT 増加が、同群雌で AST 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：8.02 mg/kg 体重/日、雌：9.12 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 22　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
10,000 ppm	・ALP、OCT 増加 ・精巣絶対及び比重量[8]増加	・OCT 増加 ・肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・AST、ALT 増加	・AST 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.9	115	1,210
	雌	13.7	143	1,450

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：11.9 mg/kg 体重/日、雌：13.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（肝細胞肥大のメカニズムについては［14. (1)］参照。）

[8] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 24　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	・死亡(1 例、排尿不全) ・ALT 増加	・ALP 増加
1,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞脂肪化§	・ALT、Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：10,000 ppm 投与群では有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。

（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）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.45	33.7	318
	雌	3.97	42.8	417

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

表 26　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・AST、ALT、ALP、OCT 増加§ ・肝絶対重量及び対脳重量比増加 ・肝臓の炎症性細胞浸潤(リンパ球、単球、形質細胞)、線維化、壊死、出血 ・胃幽門部粘膜リンパろ胞過形成§§	・AST、ALT、ALP、OCT 増加§ ・胃幽門部粘膜リンパろ胞過形成§§ ・肝比重量及び対脳重量比増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・巣状胃炎
100 ppm		毒性所見なし

§：有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。
§§：肉眼・組織的病理所見については、統計学的検定が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、100 ppm 投与群雄 1 匹で、10,000 ppm 投与群と類似した肝病変等（肝臓の炎症性細胞浸潤等）が認められたため、ビーグル犬（一群雌雄各

4 匹）を用いた混餌（原体：0、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による追加試験が実施された。

表 27　追加試験の平均検体摂取量

投与量		30 ppm	100 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.24	4.42
	雌	1.49	5.07

追加試験においては全ての投与群で検体投与によると考えられる所見は認められなかったことから、本試験における 100 ppm 投与群雄 1 匹の肝臓に認められた変化は、偶発的な変化であり、検体投与に起因するものではないと判断された。

本試験において 10,000 ppm 投与群雄で AST 増加等が、1,000 ppm 以上投与群雌で巣状胃炎が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm（33.7 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（3.97 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28　1 年間慢性毒性（イヌ）の平均検体摂取量

投与量		30 ppm	100 ppm	500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.98	3.15	17.3
	雌	1.16	4.02	18.0

本試験において、検体投与によると考えられる所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験における最高用量 500 ppm（雄：17.3 mg/kg 体重/日、雌：18.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（２）120 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（53 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹、107 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹、120 週最終と殺群：一群雌雄各 50 匹）を用いて、テフルベンズロンを最長 120 週間、混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与し、120 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29　120 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	最終と殺群 (120 週)	雄	1.0	4.8	24.8
		雌	1.2	5.9	29.9

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に示されている。

腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度の増加が 500 ppm 投与群雄で、膵外分泌細胞癌が 500 ppm 投与群雄及び 100 ppm 投与群雌で認められ、腸間膜リンパ節血管腫では有意な増加と用量相関性が認められた。これらの変化は、より高用量を投与したラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［11. (3)］においてみられず、検体投与の影響とは判断しなかった。

本試験において、500 ppm 投与群雌雄で変異肝細胞巣（明細胞型）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄 : 4.8 mg/kg 体重/日、雌 : 5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 30　120 週間慢性毒性/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
500 ppm	・AST、ALT、OCT 増加 ・変異肝細胞巣(明細胞型)	・変異肝細胞巣(明細胞型)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

120 週間慢性毒性/発がん性併合試験［11. (2)］において、500 ppm 投与群で肝臓逸脱酵素の増加が認められたものの、発がん性が認められなかったことから、より高用量における慢性毒性及び発がん性を検討するため、Wistar ラット（慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群 : 一群雌雄各 50 匹）を用いて、テフルベンズロンをそれぞれ 104 週間又は 111 週間、混餌（原体 : 0、2,500 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照）投与し、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 31　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		2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	122	487
	雌	154	615

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 32 に示されている。

10,000 ppm 投与群雌で子宮腺癌の発生頻度が有意に増加したが、発生頻度（10%）は 120 週間慢性毒性/発がん性併合試験［11. (2)］の対照群での発生頻

度（8%）とほぼ同じであり、背景データ（0%～11.0%）の範囲内の変化であることから、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群雌雄において変異肝細胞巣（好塩基型）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm 未満（雄：122 mg/kg 体重/日未満、雌：154 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 32　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
10,000 ppm	・肝、腎絶対及び比重量増加 ・肝海綿状変性#	
2,500 ppm 以上	・ALT、AST 増加 ・変異肝細胞巣(混合型)# ・限局性肝細胞過形成# ・変異肝細胞巣(好塩基型)# ・小葉中心性肝細胞肥大# ・肝細胞脂肪化#	・体重増加抑制§ ・変異肝細胞巣(好塩基型)# ・小葉中心性肝細胞肥大# ・肝細胞脂肪化#

§：有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。2,500 ppm 投与群で投与 25 週以降、10,000 ppm 投与群で投与 15 週以降。
#：Peto らの傾向検定で有意性あり

（4）78 週間発がん性試験（マウス）

NMRI マウス（52 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹、78 週最終と殺群：一群雌雄各 50 匹）を用いて、テフルベンズロンをそれぞれ 52 又は 78 週間、混餌（原体：0、15、75 及び 375 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与し、78 週間発がん性試験が実施された。

表 33　78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	75 ppm	375 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	2.1	10.5	53.6
	雌	3.1	15.4	71.7

肝臓での変化に関しては病理学的に結論を導くに至らなかったため、病理学的な再評価が実施された。食品安全委員会で検討した結果、再評価結果を採用して、総合的な評価を行った。その結果、各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 34 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 35 に示されている。

15 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大が認められたが、同投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び他の病理組織学的所見が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

マウスにおける発がん性に関しては 375 ppm 投与群雄で肝細胞腺腫が有意に増加したが、雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生は認められなかった。

表 34　78 週間発がん性試験試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
375 ppm	・AST、ALT、LDH、ALP、OCT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆管増生	・ALT、LDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝脂肪変性 ・肝細胞肥大[a] ・肝単細胞壊死 ・肝臓の色素貪食細胞の遊走 ・肝クッパー細胞増生
75 ppm 以上	・肝細胞肥大[a] ・変異肝細胞巣 ・肝単細胞壊死 ・肝臓の色素貪食細胞の遊走 ・肝クッパー細胞増生	75 ppm 以下 毒性所見なし
15 ppm	毒性所見なし	

[a]：小葉中心性又はび漫性に認められた。

表 35　肝細胞腺腫及び癌の発生頻度

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	15	75	375	0	15	75	375
検査数	50	50	50	50	50	50	49	49
肝細胞腺腫	7	5	11	15*	0	0	0	0
肝細胞癌	2	5	3	5	0	0	0	0
肝細胞腺腫＋肝細胞癌	9	10	14	20*	0	0	0	0

*：Fisher の直接確率法　$p < 0.05$

本試験において、75 ppm 以上投与群雄及び 375 ppm 投与群雌で肝単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雄で 15 ppm（2.1 mg/kg 体重/日）、雌で 75 ppm（15.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（マウスにおける肝細胞肥大の発生機序については［14. (1)］、肝発がんプロモーション作用については［14. (2)］参照。）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット①）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36　2 世代繁殖試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.5	7.4	36.9
		雌	1.6	8.1	40.0
	F_1 世代	雄	1.9	9.6	48.2
		雌	2.1	10.5	53.4

本試験において、いずれの世代でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は親動物及び児動物とも本試験における最高用量 500 ppm（P 雄：36.9 mg/kg 体重/日、P 雌：40.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：48.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：53.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

（２）2 世代繁殖試験（ラット②）

SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、100、10,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37　2 世代繁殖試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	7.0	713	3,680
		雌	10.7	1,070	5,060
	F_1 世代	雄	7.5	791	4,150
		雌	9.5	966	5,060

本試験において、50,000 ppm 投与群 P 世代の雄（投与 6～7 週）、F_1 世代の雄親動物及び F_2 世代の児動物並びに 10,000 ppm 投与群の F_1 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10,000 ppm（P 雄：713 mg/kg 体重/日、F_1 雄：791 mg/kg 体重/日）、親動物の雌で本試験の最高用量 50,000 ppm（P 雌：5,060 mg/kg 体重/日、F_1 雌：5,060 mg/kg 体重/日）、児動物で 100 ppm（P 雄：7.0 mg/kg 体重/日、P 雌：10.7 mg/kg 体重/日、F_1 雄：7.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：9.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

（３）発生毒性試験（ラット①）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与によると考えられる所見は認め

られなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（４）発生毒性試験（ラット②）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（５）発生毒性試験（ウサギ①）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（６）発生毒性試験（ウサギ②）

NZW ウサギ（対照群 16 匹、投与群 22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝臓の肉眼所見（grossly granulated cut surface）の発生数が増加した。胎児では毒性所見は認められなかった。無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験における最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

１３．遺伝毒性試験

テフルベンズロン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。

全ての試験結果が陰性であり、テフルベンズロンに遺伝毒性はないものと考えら

れた。（参照 2）

表 38　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	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17 及び M45 株)	50~5,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*株)	10~5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79) (*Hgprt* 遺伝子)	5.0~50.0 μg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL)	0.126~126 μg/mL (+/-S9) (-S9：24 時間及び 48 時間培養後標本作製、+S9：6 時間処理、9 及び 18 時間培養後標本作製)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット(初代培養肝細胞)	1.0~100 μg/mL	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物、土壌及び加水分解由来の代謝物 G、動物、土壌及び加水分解由来の代謝物 H、加水分解由来の分解物 I 及び J、原体混在物 N、P、Q、T、U、V 及び W 並びに原体混在物 R、S 及び U の混合物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。

試験結果は全て陰性であった。（参照 2）

表 39　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
G	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA*株)	10~2,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
H	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98 、TA100 、TA1535 、TA1537 及び TA1538 株)	25~1,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
I	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA* 株)	156~5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
J	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA*株)	100~5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 N	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA*株)	156~5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 P	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	0.1~1,000 μg/プレート(-S9) 10~1,000 μg/プレート(+S9)	陰性
		E. coli(WP2 *uvrA*株)	10~5,000 μg/プレート(+/-S9)	
原体混在物 Q	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA*株)	156~5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 T	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	0.01~2,000 μg/プレート(-S9) 0.01~1,000 μg/プレート(+S9)	陰性
		E. coli(WP2 *uvrA*株)	0.005~500 μg/プレート(-S9) 0.01~500 μg/プレート(+S9)	陰性
原体混在物 U	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA*株)	156~5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 V	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA*株)	156~5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物W	復帰突然変異試験	①*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) ②*E. coli*(WP2 *uvrA*株)	①0.1~1,000 μg/プレート(-S9) 10~1,000 μg/プレート(+S9) ②10~5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物の混合物	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) *E. coli*(WP2 *uvrA*株)	156~5,000 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
原体混在物の混合物：R：57%、S：31%、U：5%

１４．その他の試験

（１）肝酵素誘導試験

①　マウスにおける肝細胞肥大の発生機序の検討

マウスを用いた亜急性毒性試験［10. (2)］及び発がん性試験［11. (4)］で認められた肝細胞肥大のメカニズムを検討するため、ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）にテフルベンズロンを 28 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は雄：178 mg/kg 体重/日、雌：261 mg/kg 体重/日）投与して、4 週間亜急性毒性試験が行われた。

検体投与により、雌雄で肝重量当たりの P450 量の増加並びに滑面小胞体の軽度な増生及び拡張が、雄でミクロソームタンパク量当たりの P450 量及び肝重量当たりの P450+P420 量の増加が認められた。

このことから、検体投与による肝細胞肥大は、本剤により肝臓の薬物代謝酵素が誘導された結果生じることが示唆された。（参照 2）

②　妊娠ウサギにおける肝酵素誘導試験

ヒマラヤウサギ（一群雌 5 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与し、妊娠 19 日における肝臓の重量、タンパク量、ミクロソームタンパク量、P450 含量、*N*-デメチラーゼ、*O*-デメチラーゼ活性が測定され、肝酵素誘導能が検討された。

本試験において、いずれの投与群でも肝臓の重量及び肝臓における測定項目に検体投与の影響は認められなかった。（参照 2）

（２）肝発がんプロモーション作用検討試験

マウスを用いた 78 週間発がん性試験［11. (4)］において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたため、その機序を明らかにするため、肝発がんプロモーション作用が検討された。

F344 ラット（一群雄 20 匹）にイニシエーターとして DEN 200 mg/kg 体重を

単回腹腔内投与し、その 2 週間後からテフルベンズロン（原体：0、2,000、10,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）を 6 週間混餌投与し、投与開始 1 週間後に肝部分切除を行い、投与終了後に肝重量測定と肝臓の免疫酵素組織学的検討（胎盤型 glutathione S-transferase（GST-P）染色陽性細胞巣の単位面積当たりの数及び面積の計測）が実施された。DEN を投与せず、テフルベンズロン 50,000 ppm 又は PB 500 ppm を投与する群及び陽性対照群として PB 500 ppm 投与群も設定された。

表 40　平均検体摂取量

投与群	イニシエーター(DEN)	2,000 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	あり	148	736	3,760
	なし			3,580

各投与群で認められた所見は表 41 に示されている。

DEN＋テフルベンズロン投与群は DEN＋PB 投与群と同様、体重増加抑制、肝重量増加及び GST-P 陽性細胞巣の増加が認められたが、その程度は弱かった。

テフルベンズロンは、本試験条件下で、ラットにおいて発がんプロモーション作用を有することが示されたが、その作用は弱いと考えられた。したがって、本剤はマウスにおいても肝腫瘍のプロモーション作用を有する可能性が示唆された。（参照 2）

表 41　肝発がんプロモーション作用検討試験で認められた所見

イニシエーター(DEN)	試験物質	投与群	雄
あり	テフルベンズロン	50,000 ppm	
		10,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加
		2,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・単位面積当たりの GST-P 陽性細胞巣の数及び面積増加
	PB	500 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・単位面積当たりの GST-P 陽性細胞巣の数及び面積増加
なし	テフルベンズロン	50,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加§
	PB	500 ppm	・肝絶対及び比重量増加§

§：有意差検定は行われていないが投与の影響とした。

（３）肝臓 DNA への結合の可能性＜参考資料[9]＞

テフルベンズロンのマウス肝臓 DNA への共有結合の可能性を検討する試験が実施された。DNA 結合によりテフルベンズロンが肝腫瘍誘導性メカニズムを示すという確証は得られなかった。（参照 7）

[9]本試験は詳細不明のため参考資料とした。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「テフルベンズロン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（きく（葉））の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したテフルベンズロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたテフルベンズロンの吸収率は尿及び胆汁中排泄率から 6.3%～23.0%と算出された。血漿中における T_{max} は 0.67～24 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少し、いずれの投与群においても、投与後 2 日以内に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。糞中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。さけを用いた動物体内運命試験の結果、さけにおける強制経口又は混餌投与による生物学的利用率は低く、筋肉及び皮膚中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。

^{14}C で標識したテフルベンズロンの植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分はテフルベンズロンであり、代謝物はだいず処理葉で G が同定されたが、G を含め 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

テフルベンズロン及び代謝物 G を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。テフルベンズロン及び代謝物 G の最大残留値は、それぞれ茶（荒茶）の 13.1 mg/kg 及びえだまめの 0.005 mg/kg であった。また、テフルベンズロンを分析対象化合物とした畜水産物残留試験が実施された。テフルベンズロンの最大残留値は、7 日間混餌投与したさけの最終投与 1 日後の筋肉の 2,000 ng/g であった。組織中濃度は最終投与 24 から 35 日後に定常状態となった。

各種毒性試験結果から、テフルベンズロン投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、肝単細胞壊死、変異肝細胞巣等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテフルベンズロン（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 42 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は、マウスを用いた 78 週間発がん性試験の 2.1 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 0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、テフルベンズロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.021 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	78 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

参考

＜JMPR、2016 年＞

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	78 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.54 mg/kg 体重/日（$BMDL_{10}$）
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

＜JECFA、2016 年＞

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	78 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.54 mg/kg 体重/日（$BMDL_{10}$）
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

＜EFSA、2008 年＞

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	78 週間

（投与方法）　混餌
（最小毒性量）　2.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）　200

ARfD　設定の必要なし

＜米国、2015 年＞

cRfD　0.021 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）　発がん性試験
（動物種）　マウス
（期間）　78 週間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　2.1 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

aRfD　設定の必要なし

（参照 7、18、19、20）

表 42　各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]				
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、8.02、81.6、809 雌：0、9.12、94.0、942	8.0 ALP 増加等	8.0 肝重量増加等	雄：809 雌：942 毒性所見なし	雄：8.02 雌：9.12 雌雄：AST 増加等	雄：8.02 雌：9.12 雌雄：AST 増加等
	120 週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.0、4.8、24.8 雌：0、1.2、5.9、29.9	4.8 肝重量変化等 （発がん性は認められない）	4.8 肝重量増加等 （発がん性は認められない）	雄：25.6 雌：30.5 肝毒性（脂肪化、変異肝細胞巣（好塩基性及び混合型）） （発がん性は認められない）	雄：4.8 雌：5.9 雌雄：変異肝細胞巣（明細胞型）等 （発がん性は認められない）	雄：4.8 雌：5.9 雌雄：変異肝細胞巣（明細胞型）等 （発がん性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、2,500、10,000 ppm 雄：0、122、487 雌：0、154、615	－ 肝毒性（血清中酵素活性増加等含む） （発がん性は認められない）	－ 血清中酵素活性増加等 （発がん性は認められない）		雄：－ 雌：－ 雌雄：変異肝細胞巣(好塩基型)等 （発がん性は認められない）	雄：－ 雌：－ 雌雄： 肝細胞肥大 （発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験①	0、20、100、500 ppm P 雄：0、1.5、7.4、36.9 P 雌：0、1.6、8.1、40.0 F1 雄：0、1.9、9.6、48.2 F1 雌：0、2.1、10.5、53.4 米国：	親動物：37 児動物：7.9 繁殖能：37 親動物：毒性所見なし 児動物：腎盂拡張	親動物：37 児動物：37 繁殖能：37 毒性所見なし （繁殖能に対する	親動物 雄：36.9 雌：54.9 児動物：12.4 繁殖能 雄：36.9 雌：54.9	親動物 P 雄：36.9 P 雌：40.0 F_1 雄：48.2 F_1 雌：53.4 児動物	親動物 P 雄：36.9 P 雌：40.0 F_1 雄：48.2 F_1 雌：53.4 児動物

		雄:0、1.5～1.9、7.4～9.6、39.6～48.2 雌：0、2.2～2.5、1.8～12.4、54.9～61.5		影響は認められない）	親動物：毒性所見なし 児動物：腎盂拡張等 （繁殖能に対する影響は認められない）	P 雄：36.9 P 雌：40.0 F_1 雄：48.2 F_1 雌：53.4 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）	P 雄：36.9 P 雌：40.0 F_1 雄：48.2 F_1 雌：53.4 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）
	2 世代繁殖試験②	0、100、10,000、50,000 ppm P 雄：0、7.0、713、3,680 P 雌：0、10.7、1,070、5,060 F1 雄：0、7.5、791、4,150 F1 雌：0、9.5、966、5,060				親動物 P 雄：713 P 雌：5,060 F_1 雄：791 F_1 雌：5,060 児動物 P 雄：7.0 F_1 雄：7.5 P 雌：10.7 F_1 雌：9.5 親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められな	親動物 P 雄：712.7 P 雌：5,055.9 F_1 雄：790.7 F_1 雌：5,059.3 児動物 P 雄：712.7 F_1 雄：790.7 P 雌：1,069.1 F_1 雌：965.7 親動物雄、F_1 新生児、F_2 新生児：体重増加抑制 親動物雌：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）

						い)	
	発生毒性試験①	0、10、50、250	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：250[2)] 母動物及び胎児：毒性所見なし		母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験②	0、100、300、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、11.9、115、1,210 雌：0、13.7、143、1,450	12 肝重量増加等	12[2)] 肝細胞肥大等	雄：11.9 雌：13.7 雌雄：肝細胞肥大等	雄：11.9 雌：13.7 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：11.85 雌：13.7 雌雄：肝臓重量の増加等
	78 週間発がん性試験	0、15、75、375 ppm （中間と殺群） 雄：0、2.1、10.9、61.2 雌：0、3.4、15.6、74.7 （最終と殺群） 雄：2.1、10.5、53.6 雌：3.1、15.4、71.7	－ 肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）	－ 肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）	雄：2.1 雌：15.4 雄雌：肝細胞肥大等 （雄で肝細胞腺腫増加）	雄：2.1 雌：15.4 雌雄：肝単細胞壊死等 （雄で肝細胞腺腫増加）	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝単細胞壊死等 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、50、250	母動物：250 胎児：50	母動物及び胎児：250[2)]	母動物及び胎児：250	母動物及び胎児：250	母動物及び胎児：250

			母動物：毒性所見なし 胎児：生存胎児数減少	母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：毒性所見なし	母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験②	0、1,000	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：肝臓の変化 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	1,000 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：肝臓の変化 胎児：毒性所見なし	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：肝臓の肉眼所見（grossly granulated cut surface） 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：500 胎児：1,000 母動物：肝臓の肉眼所見（grossly granulated cut surface） 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、3.45、33.7、318 雌：0、3.97、42.8、417	3.2 胃における病理組織学的所見	－ 肝重量増加等（3.2 mg/kg 体重/日で 8 頭中 2 頭に肝毒性所見。下記試験追加。）	雄：29.0 雌：36.7 雌雄：胃ろ胞過形成、肝障害等	雄：33.7 雌：3.97 雄：AST 増加等 雌：巣状胃炎等	雄：33.7 雌：3.97 雄：AST 増加等 雌：巣状胃炎
	90 日間亜急性毒性試験	0、30、100 ppm 雄：0、1.24、4.42 雌：0、1.49、5.07	4.1 毒性所見なし	4.1[2)] 毒性所見なし	雄：3.6 雌：4.1 毒性所見なし	雄：4.42 雌：5.07 雌雄：毒性所見なし	雄：4.42 雌：5.07 雌雄：毒性所見なし
	1 年間慢性毒性試	0、30、100、500 ppm 雄：0.98、3.15、17.3	17	17.3	雄：17.3 雌：18.0	雄：17.3 雌：18.0	雄：17.30 雌：17.98

	験	雌：1.16、4.02、18.0	毒性所見なし	肝重量増加	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雄雌：毒性所見なし
ADI（cRfD）			NOAEL：0.54 ($BMDL_{10}$) SF：100 ADI：0.005	LOAEL：2.1 SF：200 ADI：0.01	NOAEL：2.1 UF：100 cRfD：0.021	NOAEL：2.1 SF：100 ADI：0.021	LOAEL：2.1 SF：200 ADI：0.0105
ADI 設定根拠資料			マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験

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

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)：参照 9 を引用し、無影響量を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

	記号	略号	化学名
代謝分解物	B	4-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア
	C	3'-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	D	4'-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	E	2'-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)- 3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	F	E30	*N*-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロベンゼン)-5 フルオロ-[3*H*]-ジヒドロキシナゾリン-2,4-ジオン
	G	CFPU	3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル-ウレア
	H	CFA	3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロアニリン
	I	DMA	2,6-ジフルオロベンズアミド
	J	DFBA	2,6-ジフルオロ安息香酸
	K	4-OH-TFB-Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	L	3'-OH-TFB-Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	M	2'-OH-TFB-Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	X		1-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア
原体混在物	N	－	－
	O	－	－
	P	－	－
	Q	－	－
	R	－	－
	S	－	－
	T	－	－
	U	－	－
	V	－	－
	W	－	－

＜別紙 2：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）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BMDL	ベンチマークドーズ信頼下限値
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DEN	N-nitrosodiethylamine
DMSO	ジメチルスルホキシド
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
P420	チトクローム P420
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
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テフルベンズロン 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	社内分析機関 最高値	社内分析機関 平均値
だいず (露地) (成熟) (乾燥子実) 昭和61年度	1	75EC	2	14 21	0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.01 <0.01
	1		2	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 12 年	1	50EC	2	7*	0.02	0.02	0.02	0.02
			3*	6* 13*	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.02 <0.01
	1		2	7* 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
かんしょ (露地) (塊根) 昭和 62 年度	1	100EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		2	8 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
てんさい (露地) (根部) 昭和 62 年度	1	100EC	2	14 21 31	0.09 0.02 0.03	0.08 0.02 0.02	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01
	1		2	14 21 31	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.02 <0.01	0.01 0.02 <0.01
てんさい (露地) (葉部) 昭和 62 年度	1	100EC	2	14 21 31	4.12 3.97 4.05	4.04 3.81 3.92	5.60 4.14 4.35	5.46 4.06 4.33
	1		2	14 21 31	2.26 2.73 2.06	2.25 2.56 2.02	2.60 2.18 1.45	2.58 2.11 1.43
だいこん (露地) (根部) 昭和 61 年度	1	50EC	2	14* 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		2	14* 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいこん (露地) (葉部) 昭和 61 年度	1	50EC	2	14* 21 30	0.35 0.20 <0.04	0.34 0.20 <0.04	0.35 0.32 0.01	0.34 0.31 0.01
	1		2	14* 21 30	0.73 0.35 0.09	0.72 0.34 0.09	0.63 0.36 0.07	0.61 0.36 0.07
だいこん (根部) 昭和 61 年度	1	25EC	2	14* 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1		2	14* 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
だいこん (葉部) 昭和 61 年度	1	25EC	2	14* 21	0.17 0.11	0.17 0.10	0.15 0.13	0.15 0.13
	1		2	14* 21	0.24 0.13	0.24 0.12	0.35 0.25	0.34 0.24
だいこん (露地) (根部) 平成 4 年度	1	50EC	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 平成 4 年度	1	50EC	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	21	0.43	0.42	0.24	0.24
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	100EC*	2	7 14 21	0.04 <0.01 0.02	0.04 <0.01 0.02	0.01 0.03 0.05	0.01 0.02 0.05
	1		2	7 14 21	0.04 0.03 <0.01	0.04 0.03 <0.01	0.07 0.03 0.01	0.07 0.03 0.01
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	50EC	2	7 14	0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.02 0.03	0.02 0.03
	1		2	7 14	0.04 0.02	0.04 0.02	0.09 0.08	0.09 0.08
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 60 年度	1	100EC*	3*	7 14 21	0.14 0.16 0.11	0.14 0.15 0.11	0.034 <0.005 <0.005	0.034 <0.005 <0.005
	1		3*	7 14 22	0.18 0.36 0.17	0.18 0.34 0.16	0.021 0.032 <0.005	0.019 0.031 <0.005
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 61 年度	1	100EC*	2	7 14 21	0.07 0.06 0.03	0.06 0.06 0.02	0.056 0.048 0.017	0.055 0.048 0.016
	1		2	7 14 20	0.02 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01	0.034 0.038 0.028	0.034 0.036 0.028
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 61 年度	1	50EC	2	7 14	0.04 0.06	0.04 0.06	0.018 0.034	0.018 0.034
	1		2	7 14	0.10 0.08	0.10 0.08	0.057 0.033	0.054 0.033
キャベツ (露地) (葉球) 平成 8 年度	1	50EC	2	7	0.04	0.04	0.0146	0.015
	1		2	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
チンゲンサイ (施設) (可食部) 平成 4 年度	1	50EC	2	3* 7* 14	1.24 0.72 0.12	1.21 0.72 0.12		
	1		2	3* 7* 14	1.08 0.64 0.15	1.06 0.63 0.15		
チンゲンサイ (施設) (可食部) 平成 5 年度	1	50EC	2	3* 7* 14	0.68 0.20 0.02	0.67 0.19 0.02		
	1		2	3* 7* 14	0.68 0.16 <0.02	0.67 0.16 <0.02		
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 4 年度	1	50EC	2	7 14 21	0.13 0.04 <0.01	0.13 0.04 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
	1		2	7 14 21	0.08 0.02 <0.01	0.08 0.02 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
たかな	1	62EC	2	7* 14	0.55 0.31	0.54 0.30		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テフルベンズロン 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	社内分析機関 最高値	社内分析機関 平均値
(露地) (葉部) 平成4年度				21	0.20	0.20		
	1		2	7* 14 21	0.44 0.43 0.15	0.42 0.42 0.12		
なばな (露地) (茎葉) 平成6年度	1	50EC	2*	7 14 21	0.47 0.25 0.08	0.43 0.23 0.07		
なばな (露地) (茎葉) 平成6年度	1	50EC	1	7 14 21	0.19 <0.03 <0.03	0.19 <0.03 <0.03		
	1	37EC	1	7 4 21	0.19 <0.03 <0.03	0.16 <0.03 <0.03		
茎ブロッコリー (露地) (花蕾及び茎葉) 平成19年度	1	75EC	2	3 7 14	0.43 0.28 0.24	0.41 0.28 0.24		
茎ブロッコリー (露地) (花蕾及び茎葉) 平成20年度	1	75EC	2	3 7 14	0.52 0.13 0.13	0.49 0.12 0.11		
ごぼう (露地) (根部) 平成4年度	1	100EC	4	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
	1	100EC	4	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
レタス (露地) (茎葉) 平成7年度	1	43～62EC	2	3 7 14	0.18 0.08 0.02	0.18 0.08 0.02	0.31 0.12 0.02	0.31 0.12 0.02
	1	75EC	2	3 7 14	0.41 0.12 <0.01	0.40 0.12 <0.01	0.38 0.34 <0.02	0.37 0.33 <0.02
リーフレタス (露地) (茎葉) 平成16年度	1	75EC	2	3* 7* 18*	0.64 0.36 <0.05	0.64 0.35 <0.05		
	1		2	3* 7* 14*	3.16 1.79 0.34	3.04 1.74 0.34		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成16年度	1	75EC	2	3* 7* 14*	2.95 2.30 0.63	2.94 2.27 0.62		
	1	63EC	2	3* 7* 14*	2.96 2.45 1.01	2.86 2.40 0.98		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成18年度	1	75EC	2	7* 14* 21* 28*	2.10 0.21 0.11 <0.05	2.10 0.20 0.11 <0.05		
	1		2	7* 14* 21* 28*	1.31 0.54 0.08 <0.05	1.27 0.54 0.08 <0.05		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テフルベンズロン 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	社内分析機関 最高値	社内分析機関 平均値
葉ごぼう (施設) (茎葉及び根) 平成 17 年度	1	50EC	2	1* 7* 14	1.45 0.65 0.42	1.44 0.64 0.42		
	1		2	1* 7* 14	3.05 1.22 0.90	2.67 1.16 0.90		
葉ごぼう (施設) (茎葉及び根) 平成 19 年度	1	75EC	2	14 21 28	1.97 1.20 0.57	1.90 1.12 0.47		
ねぎ (露地) (葉ねぎ) (葉茎) 平成 3 年度	1	50EC	2	7 14 21	0.30 0.10 0.04	0.30 0.10 0.04	0.31 0.15 0.04	0.30 0.14 0.04
	1		2	7 14 21	0.39 0.03 <0.01	0.38 0.02 <0.01	0.40 0.07 0.02	0.40 0.06 0.02
ねぎ (露地) (根深ねぎ) (葉茎) 平成 3 年度	1	50EC	2	7 14 21			0.20 0.11 0.04	0.20 0.11 0.04
	1		2	7 14 21			0.26 0.03 <0.02	0.26 0.02 <0.02
アスパラガス (施設) (若茎) 平成 7 年度	1	62EC	2	1 3 7	0.08 <0.01 <0.01	0.08 <0.01 <0.01	0.08 <0.02 <0.02	0.08 <0.02 <0.02
	1	75EC	2	1 3 7	0.09 <0.01 <0.01	0.08 <0.01 <0.01	0.10 <0.02 <0.02	0.10 <0.02 <0.02
トマト (施設) (果実) 平成 8 年度	1	50EC	2	1 3 7	0.04 0.04 0.04	0.04 0.04 0.04	0.04 0.03 0.05	0.04 0.03 0.05
	1		2	1 3 7	0.01 0.02 0.02	0.01 0.02 0.02	<0.02 0.02 0.03	<0.02 0.02 0.03
ミニトマト (施設) (果実) 平成 16 年度	1	75EC	2	1 7 14	0.08 0.07 0.06	0.08 0.07 0.06	0.08 0.06 0.05	0.08 0.06 0.05
	1		2	1 7 14	0.19 0.12 0.15	0.18 0.12 0.15	0.17 0.18 0.19	0.16 0.18 0.17
なす (施設) (果実) 平成 6 年度	1	50EC	2	1 3 7	0.06 0.03 0.02	0.06 0.03 0.02	0.07 0.07 0.03	0.07 0.07 0.03
	1		2	1 3 7	0.05 0.04 0.02	0.05 0.04 0.02	0.13 0.13 0.04	0.13 0.13 0.04
とうがん (施設) (果実) 平成 17 年度	1	50EC	3	3 7 14	0.04 0.03 0.02	0.04 0.03 0.02		
	1		3	3 7 14	0.02 0.02 <0.02	0.02 0.02 <0.02		
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成 8 年	1	50EC	2	7 14 22	1.44 1.34 0.74	1.44 1.32 0.74	1.28 1.59 1.07	1.28 1.58 1.06
	1		2	7	0.75	0.74	0.96	0.94

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テフルベンズロン 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
				14 21	0.23 0.03	0.22 0.02	0.53 0.10	0.50 0.08
しょうが (露地) (根茎) 平成 16 年度	1	50EC	2	7 13 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	75EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
さやえんどう (施設) (さや) 平成 7 年	1	50EC	2	1 3 7	0.91 0.62 0.49	0.90 0.61 0.48	0.94 0.89 0.83	0.93 0.89 0.70
さやえんどう (施設) (さや) 平成 8 年	1	50EC	2	1 3 7	1.46 1.06 0.91	1.45 1.04 0.90	1.49 1.38 1.31	1.34 1.16 1.17
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75EC	2	14 21 30	0.23 0.18 0.06	0.22 0.18 0.06	0.23 0.12 0.05	0.22 0.12 0.05
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75EC	2	14 21 30	0.31 0.33 0.14	0.31 0.32 0.14	0.28 0.31 0.11	0.26 0.30 0.11
きく(葉) (施設) (葉) 平成 18 年度 平成 19 年度	1	50EC	2	7 14 21	3.27 0.51 0.09	3.22 0.51 0.08		
	1		2	7 14 21	5.70 2.90 1.74	5.68 2.79 1.72		
温州みかん (露地) (果肉) 昭和 61 年度	1	250EC	3	21 31 45	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01
	1		3	21 30 45	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
温州みかん (露地) (果皮) 昭和 61 年度	1	250EC	3	21 31 45	1.64 1.86 0.95	1.60 1.79 0.94	1.22 0.86 1.58	1.21 0.84 1.53
	1		3	21 30 45	1.19 1.13 1.03	1.16 1.09 1.02	0.47 0.64 0.94	0.46 0.59 0.90
なつみかん (露地) (果肉) 昭和 61 年度	1	250EC	3	21 30 45	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	150EC	3	21 30 44	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なつみかん (露地) (果皮) 昭和 61 年度	1	250EC	3	21 30 45	1.22 0.95 1.14	1.19 0.93 1.12	1.77 1.32 1.28	1.72 1.28 1.24
	1	150EC	3	21 30 44	0.94 0.99 0.71	0.93 0.98 0.70	0.99 0.95 1.12	0.97 0.90 1.10
なつみかん (露地)	1	250EC	3	21 30 45	0.36 0.26 0.31		0.45 0.34 0.30	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テフルベンズロン 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実全体、計算値) 昭和 61 年度	1	150[EC]	3	21 30 44	0.27 0.28 0.21		0.30 0.25 0.32	
りんご (露地) (無袋) (果実) 昭和 60 年度	1	300[EC*]	3*	21 28 45	0.16 0.14 0.19	0.16 0.14 0.19	0.15 0.17 0.18	0.15 0.17 0.17
	1		3*	21 28 45	0.12 0.14 0.10	0.12 0.14 0.10	0.13 0.12 0.11	0.12 0.12 0.10
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成 4 年度	1	125[SC*]	3*	21 30 44	0.22 0.16 0.21	0.21 0.16 0.20	0.20 0.19 0.22	0.20 0.18 0.22
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成 3 年度	1	125[SC*-]	3*	21 30 44	0.21 0.19 0.16	0.20 0.18 0.15	0.20 0.15 0.19	0.20 0.15 0.18
りんご (果実) 平成 5 年度	1	87[SC*]	3*	21 30 44			0.13 0.12 0.13	0.13 0.12 0.13
	1	62[SC*]	3*	21 30 44			0.10 0.12 0.13	0.10 0.12 0.13
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成 15 年度	1	125[EC]	2	1 3 7 14	0.17 0.13 0.17 0.12	0.16 0.12 0.16 0.12	0.15 0.11 0.14 0.12	0.14 0.11 0.14 0.12
	1	87[EC]	2	1 3 7 14	0.10 0.13 0.12 0.11	0.10 0.13 0.12 0.11	0.09 0.12 0.11 0.09	0.09 0.12 0.10 0.09
なし (露地) (無袋) (果実) 昭和 61 年度	1	200[EC]	3	21 30 44	0.10 0.12 0.07	0.10 0.12 0.06	0.10 0.09 0.06	0.10 0.09 0.06
	1		3	21 30 45	0.06 0.08 0.05	0.06 0.07 0.04	0.06 0.05 0.03	0.06 0.05 0.03
なし (露地) (無袋) (果実) 平成 14 年度	1	150[EC]	2	1 3 7	0.13 0.14 0.12	0.13 0.14 0.12	0.16 0.11 0.14	0.16 0.10 0.14
	1[a]	100[EC]	2	1 3 7	0.08 0.12 0.11	0.08 0.12 0.11	0.12 0.14 0.12	0.11 0.12 0.11
もも (露地) (無袋) (果肉) 昭和 61 年度	1	200[EC]	3*	14 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01
	1	250[EC]	3*	14 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01
もも (露地) (無袋) (果皮)	1	200[EC]	3*	14 21 30	2.63 1.90 1.33	2.59 1.88 1.33	2.26 3.42 1.31	2.25 3.41 1.29
	1	250[EC]	3*	14	2.20	2.20	1.49	1.48

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テフルベンズロン 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
昭和 61 年度				21 30	1.56 1.14	1.53 1.12	2.93 2.28	2.86 2.26
もも (露地) (無袋) (果肉) 平成 15 年度	1	200[EC]	2	1 3 7	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03
	1		2	1 3 7	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03
もも (露地) (無袋) (果皮) 平成 15 年度	1	200[EC]	2	1 3 7	1.96 1.66 1.30	1.94 1.64 1.28	2.57 1.06 1.24	2.55 1.01 1.19
	1		2	1 3 7	3.17 1.01 0.98	3.14 1.00 0.98	1.04 1.14 0.81	1.03 1.11 0.80
ネクタリン (露地) (無袋) (果実) 平成 16 年度	1	75[EC]	2	1 3 7	0.11 0.11 0.10	0.11 0.11 0.10		
	1		2	1 3 7	0.17 0.20 0.12	0.17 0.20 0.12		
いちご (施設) (果実) 平成 7 年度	1	50[EC]	2	1 3 7	0.12 0.05 0.06	0.11 0.05 0.06	0.08 0.06 0.05	0.08 0.06 0.05
いちご (施設) (果実) 平成 6 年度	1	50[EC]	2	1 3 7	0.24 0.19 0.10	0.23 0.18 0.10	0.33 0.29 0.19	0.33 0.29 0.19
かき (露地) (果実) 昭和 61 年度	1	250[EC]	3	21* 30 44	0.15 0.16 0.11	0.14 0.16 0.10	0.13 0.10 0.11	0.12 0.10 0.11
	1		3	21* 30 44	0.21 0.15 0.20	0.21 0.14 0.19	0.25 0.18 0.18	0.24 0.18 0.18
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 61 年度	1	100[EC]	1	7 14 21	13.1 5.24 1.47	12.5 5.22 1.42	11.8 5.34 1.53	11.4 4.93 1.50
	1		1	7 14 21	12.7 3.81 1.40	12.7 3.74 1.34	10.8 3.68 1.24	10.7 3.34 1.19
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 61 年度	1	100[EC]	1	7 14 21	0.33 0.13 0.04	0.33 0.13 0.04	0.24 0.13 0.03	0.22 0.12 0.03
	1		1	7 14 21	0.38 0.12 0.04	0.37 0.12 0.04	0.34 0.13 0.05	0.32 0.12 0.04

注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、EC：乳剤　SC：フロアブル剤
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
・農薬の使用量、使用回数及び使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量、回数又は PHI に*を付した。
[a]：有袋栽培で、薬剤散布時のみ袋をはずした。

＜別紙 4：代謝物 G を分析対象とした作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) 代謝物 G 社内分析機関 最高値	残留値(mg/kg) 代謝物 G 社内分析機関 平均値
だいず (露地) (成熟) (乾燥子実) 昭和61年度	1	75EC	2	14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		2	14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	100EC	2	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		2	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75EC	2	14 21 30	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1	75EC	2	14 21 30	0.005 <0.005 0.005	0.005 <0.005 0.005
りんご (露地) (無袋) (果実) 昭和 60 年度	1	300EC	3	21 28 45	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3	21 28 45	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
なし (露地) (無袋) (果実) 昭和 61 年度	1	200EC	3	21 30 44	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3	21 30 45	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、EC：乳剤
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 5：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.01	39.0	0.39	20.4	0.20	31.3	0.31	46.1	0.46
てんさい	5.46	32.5	178	27.7	151	41.1	224	33.2	181
だいこん類（葉）	0.42	1.7	0.71	0.6	0.25	3.1	1.3	2.8	1.2
はくさい	0.09	17.7	1.59	5.1	0.46	16.6	1.49	21.6	1.94
キャベツ	0.10	24.1	2.41	11.6	1.16	19.0	1.90	23.8	2.38
チンゲンサイ	0.15	1.8	0.27	0.7	0.11	1.8	0.27	1.9	0.29
ブロッコリー	0.49	5.2	2.55	3.3	1.62	5.5	2.70	5.7	2.79
その他のあぶらな科野菜	0.42	3.4	1.43	0.6	0.25	0.8	0.34	4.8	2.02
レタス	0.4	9.6	3.84	4.4	1.76	11.4	4.56	9.2	3.68
その他のきく科野菜	5.68	1.5	8.52	0.1	0.57	0.6	3.41	2.6	14.8
ねぎ	0.4	9.4	3.76	3.7	1.48	6.8	2.72	10.7	4.28
アスパラガス	0.1	1.7	0.17	0.7	0.07	1.0	0.10	2.5	0.25
トマト	0.18	32.1	5.78	19.0	3.42	32.0	5.76	36.6	6.59
なす	0.13	12.0	1.56	2.1	0.27	10.0	1.30	17.1	2.22
その他のうり科野菜	0.04	2.7	0.11	1.2	0.05	0.6	0.02	3.4	0.14
ほうれんそう	1.58	12.8	20.2	5.9	9.32	14.2	22.4	17.4	27.5
未成熟えんどう	1.45	1.6	2.32	0.5	0.73	0.2	0.29	2.4	3.48
えだまめ	0.32	1.7	0.54	1.0	0.32	0.6	0.19	2.7	0.86
みかん	0.01	17.8	0.18	16.4	0.16	0.6	0.01	26.2	0.26
なつみかんの果皮	1.72	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
なつみかんの果実全体	0.45	1.3	0.59	0.7	0.32	4.8	2.16	2.1	0.95
りんご	0.16	24.2	3.87	30.9	4.94	18.8	3.01	32.4	5.18
日本なし	0.16	6.4	1.02	3.4	0.54	9.1	1.46	7.8	1.25
もも	3.14	3.4	10.7	3.7	11.6	5.3	16.6	4.4	13.8
ネクタリン	0.20	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
いちご	0.33	5.4	1.78	7.8	2.57	5.2	1.72	5.9	1.95
かき	0.19	9.9	1.88	1.7	0.32	3.9	0.74	18.2	3.46
茶	12.7	6.6	83.8	1.0	12.7	3.7	47.0	9.4	119
その他のスパイス	1.79	0.1	0.18	0.1	0.18	0.10	0.18	0.2	0.36
合計			338		207		347		403

・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値のうち、テフルベンズロンの最大値を用いた。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 21）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたテフルベンズロンの推定摂取量（μg/人/日）
・その他のあぶらな科野菜については、たかな及びなばなのうち、残留値の高いたかなの値を用いた。
・レタスについては、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の最も高いレタスの値を用いた。

・その他のきく科野菜については、葉ごぼう及びきく（葉）のうち、残留値の高いきく（葉）の値を用いた。
・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち、残留値の高いミニトマトの値を用いた。
・その他のうり科野菜については、とうがんの値を用いた。
・未成熟えんどうについては、さやえんどうの値を用いた。
・その他のスパイスについては、温州みかんの皮の値を用いた。
・かんしょ、だいこん類（根）、ごぼう及びしょうがは、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

＜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 年厚生労働省告示第 499 号）
2 農薬抄録テフルベンズロン（殺虫剤）（平成 23 年 7 月 11 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
3 JMPR①：“Teflubenzuron”, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.28618-28620 (1994)
4 JMPR②：“Teflubenzuron”, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO Toxicological and Environmental Core Assessment Groups. p.82 (1996)
5 JMPR③：“Teflubenzuron”, Pesticide residues in food-1996 evaluations. Part I. Residues. p.443-524 (1997)
6 European Commission Health and Consumers Directorate-General: Review report for the active substance teflubenzuron (2010)
7 EFSA Scientific Report: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance teflubenzuron (2008)184, 1-106
8 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for Veterinary Medicinal Products Teflubenzuron Summary Report (1). 1997
9 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for Veterinary Medicinal Products Teflubenzuron Summary Report (2). 1999
10 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 10 号）
11 新魚病図鑑, 畑井喜司雄, 小川和夫監修, 株式会社緑書房, 2006 年, p.44
12 魚類の感染症・寄生虫病, 江草周三監修, 株式会社恒星社厚生閣, 2004 年, p.395-397
13 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 76 号）
14 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 27 年厚生労働省告示第 384 号）
15 食品健康影響評価について（平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 11 号）
16 農薬抄録テフルベンズロン（殺虫剤）（平成 28 年 6 月 28 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
17 作物残留試験：日本エコテック株式会社、2007 年、2008 年、未公表
18 JMPR④：“Teflubenzuron”, Pesticide residues in food-2016. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and

the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.391-410 (2016)
19 US EPA : Memorandum : Teflubenzuron. Human Health Risk Assessment for the Proposed Tolerances without a U.S. Registration for Residues of Teflubenzuron in/on the Commodities of Orange, Lemon, Apple, Grape, Tomato, Melon, Broccoli, Cauliflower, Sunflower, Soybean, Corn, Coffee Bean, Sugarcane, Mango, Papaya, Pineapple, and Livestock Commodities.,p 1-30(2015)
20 JECFA : Teflubenzuron. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 72, 2016. p.99-139 (2016)
21 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

厚生労働省発健生 1027 第５号
令 和 ５ 年 １０ 月 ２７ 日

薬事・食品衛生審議会
　会長　　奥田　晴宏　殿

厚生労働大臣　　武見　敬三
（　公　印　省　略　）

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品タイロシン
農薬及び動物用医薬品ブロフラニリド
飼料添加物３－ニトロオキシプロパノール
農薬フルオキサストロビン
農薬プロチオホス
農薬フロニカミド
農薬ポリオキシンＤ亜鉛塩

以上

令和６年２月６日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和５年 10 月 27 日付け厚生労働省発健生 1027 第５号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第１項の規定に基づくブロフラニリドに係る食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ブロフラニリド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼及び畜産物への基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、食品安全委員会において厚生労働大臣からの依頼に伴う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：ブロフラニリド[Broflanilide（ISO）]

（２）分　類：農薬及び動物用医薬品

（３）用　途：殺虫剤

メタジアミド系の殺虫剤である。昆虫のGABA受容体に作用し、クロライドイオンの神経細胞内への流入を阻害することにより、殺虫効果を示すと考えられている。

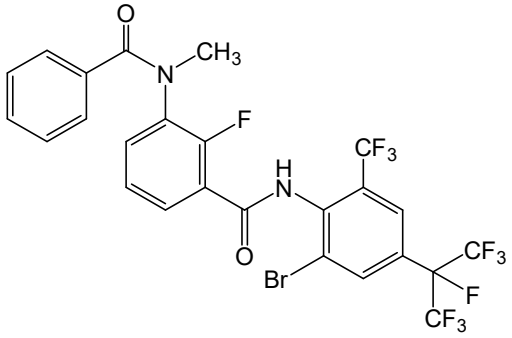
国内では、農薬として登録されており、動物用医薬品としては承認されていない。

（４）化学名及びCAS番号

N-[2-Bromo-4-(perfluoropropan-2-yl)-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluoro-3-(*N*-methylbenzamido)benzamide（IUPAC）

Benzamide, 3-(benzoylmethylamino)-*N*-[2-bromo-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluoro-
（CAS：No. 1207727-04-5）

（５）構造式及び物性



分 子 式	$C_{25}H_{14}BrF_{11}N_2O_2$
分 子 量	663.29
水溶解度	7.1×10^{-4} g/L（20℃，純水）
	2.8×10^{-4} g/L（20℃，pH 4）
	5.1×10^{-4} g/L（20℃，pH 7）
	3.6×10^{-3} g/L（20℃，pH 10）
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 5.2（20℃，pH 4又はpH 7）
	＝ 4.4（20℃，pH 10）

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）農薬としての国内での使用方法

今般の基準値設定依頼に当たって、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされている項目を四角囲いしている。

① 20.0%ブロフラニリドフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞを含む農薬の総使用回数
ｷｬﾍﾞﾂ	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ	8000～16000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内

② 5.0%ブロフラニリドフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞを含む農薬の総使用回数
未成熟とうもろこし	ｱﾜﾉﾒｲｶﾞﾂﾏｼﾞﾛｸｻﾖﾄｳ	2000～4000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ｷｬﾍﾞﾂ	ｺﾅｶﾞｱｵﾑｼﾊｽﾓﾝﾖﾄｳﾖﾄｳﾑｼｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞｳﾜﾊﾞ類ﾊｲﾏﾀﾞﾗﾉﾒｲｶﾞｼﾛｲﾁﾓｼﾞﾖﾄｳ						

② 5.0%ブロフラニリドフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞを含む農薬の総使用回数
はくさい	ｺﾅｶﾞ ｱｵﾑｼ ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ﾖﾄｳﾑｼ ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ ﾊｲﾏﾀﾞﾗﾉﾒｲｶﾞ ｶﾌﾞﾗﾊﾊﾞﾁ類 ｷｽｼﾞﾉﾐﾊﾑｼ ﾀﾞｲｺﾝﾊﾑｼ ｼﾛｲﾁﾓｼﾞﾖﾄｳ	2000～4000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
だいこん	ｺﾅｶﾞ ﾖﾄｳﾑｼ ﾊｲﾏﾀﾞﾗﾉﾒｲｶﾞ ｷｽｼﾞﾉﾐﾊﾑｼ ｶﾌﾞﾗﾊﾊﾞﾁ類 ｱｵﾑｼ ﾀﾞｲｺﾝﾊﾑｼ						
かぶ	ｺﾅｶﾞ ｷｽｼﾞﾉﾐﾊﾑｼ ﾊｲﾏﾀﾞﾗﾉﾒｲｶﾞ ｱｵﾑｼ ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ﾀﾞｲｺﾝﾊﾑｼ						
はなやさい類	ｱｵﾑｼ ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ ｺﾅｶﾞ ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ﾖﾄｳﾑｼ ｳﾜﾊﾞ類 ﾊｲﾏﾀﾞﾗﾉﾒｲｶﾞ ｼﾛｲﾁﾓｼﾞﾖﾄｳ						

② 5.0%ブロフラニリドフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞを含む農薬の総使用回数
非結球あぶらな科葉菜類	ｺﾅｶﾞｱｵﾑｼ ｷｽｼﾞﾉﾐﾊﾑｼ	2000～4000倍	100～300L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
レタス類	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ﾖﾄｳﾑｼ ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ ｳﾜﾊﾞ類 ｼﾛｲﾁﾓｼﾞﾖﾄｳ						
ねぎ	ﾈｷﾞｺｶﾞ ｼﾛｲﾁﾓｼﾞﾖﾄｳ ﾈｷﾞﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ						
だいず	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ ﾀﾞｲｽﾞｻﾔﾀﾏﾊﾞｴ ﾌﾀｽｼﾞﾋﾒﾊﾑｼ						
		16～32倍	0.8～1.6L/10 a			無人航空機による散布	
あずき	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ｱｽﾞｷﾉﾒｲｶﾞ	2000～4000倍	100～300L/10 a			散布	
豆類(種実、ただし、だいず、いんげんまめ、そらまめ、えんどうまめ、あずきを除く)	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ						

② 5.0%ブロフラニリドフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞを含む農薬の総使用回数
豆類(未成熟、ただし、えだまめ、未成熟そらまめ、さやえんどうを除く)	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ	2000～4000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
えだまめ	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ ﾀﾞｲｽﾞｻﾔﾀﾏﾊﾞｴ ﾌﾀｽｼﾞﾋﾒﾊﾑｼ ﾏﾒｼﾝｸｲｶﾞ ﾂﾒｸｻｶﾞ ｳｺﾝﾉﾒｲｶﾞ	16～32倍	0.8～1.6 L/10 a		3回以内	無人航空機による散布	
		2000～4000倍	100～300 L/10 a			散布	
いんげんまめ そらまめ 未成熟そらまめ えんどうまめ さやえんどう	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ｼﾛｲﾁﾓｼﾞﾖﾄｳ						
さといも	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ						
てんさい	ﾖﾄｳﾑｼ			収穫7日前まで			
アスパラガス	ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ ｼﾞｭｳｼﾎｼｸﾋﾞﾅｶﾞﾊﾑｼ ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ		100～800 L/10 a	収穫前日まで			

② 5.0%ブロフラニリドフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞを含む農薬の総使用回数
かんしょ	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳﾅｶｼﾞﾛｼﾀﾊﾞﾖﾂﾓﾝｶﾒﾉｺﾊﾑｼﾋﾙｶﾞｵﾊﾓｸﾞﾘｶﾞｴﾋﾞｶﾞﾗｽｽﾞﾒ	16～32倍	0.8～1.6 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	無人航空機による散布	3回以内
		2000～4000倍	100～300 L/10 a			散布	

（２）動物用医薬品としての国内での使用方法

今般の基準値設定依頼に当たって、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に伴う承認申請がなされている項目を四角囲いしている。

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
ブロフラニリドを有効成分とする畜舎噴霧剤	鶏	1日量としてケージの底面積1 m^2当たり100 mg以下の量を鶏舎内に噴霧する（鶏舎内のワクモが生息する場所に0.025%希釈液をケージの底面積1 m^2当たり400 mL噴霧する）。	7日（卵：0日）

３．代謝試験

（１）植物代謝試験

植物代謝試験が、水稲、だいず、だいこん、キャベツ、トマト及び茶で実施されており、可食部で10%TRR[注)] 以上認められた代謝物はなかった。

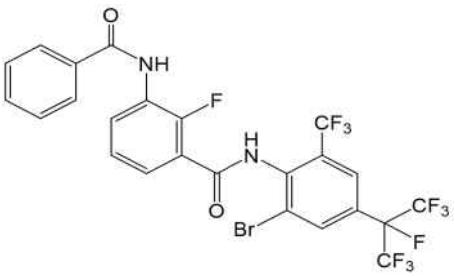
注）%TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

（２）家畜代謝試験

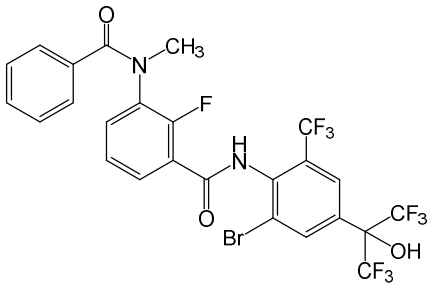
家畜代謝試験が、泌乳山羊及び産卵鶏で実施されており、可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物B（泌乳山羊の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳並びに産卵鶏の筋肉、脂肪、肝臓、卵黄及び卵白）、代謝物E（泌乳山羊の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳並びに産卵鶏の卵白）、代謝物F（泌乳山羊の肝臓、腎臓及び乳（脱脂乳））、代謝物K(泌乳山羊の肝臓)、代謝物L(泌乳山羊の肝臓)並びに代謝物M（泌乳山羊の肝臓）であった。

【代謝物略称一覧】

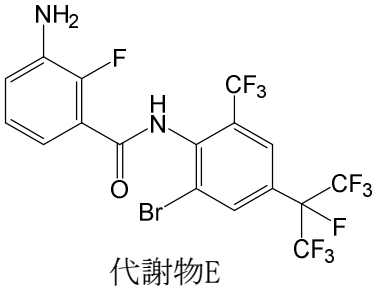
略称	JMPR評価書 の略称	化学名
B	DM-8007	3-ベンズアミド-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
C	S(PFP-OH)-8007	*N*-[2-ブロモ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(*N*-メチルベンズアミド)ベンズアミド
E	DC-DM-8007	3-アミノ-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
F	Hippuric acid	馬尿酸
K	DM-(C2-OH)-8007 glucuronic acid conjugate	*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-（トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシベンズアミド)ベンズアミドグルクロン酸抱合体
L	DC-DM-(A4-OH)-8007 glucuronic acid conjugate	3-アミノ-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-（トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアミドグルクロン酸抱合体
M	DC-DM-(A6-OH)-8007 glucuronic acid conjugate	3-アミノ-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-（トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミドグルクロン酸抱合体



代謝物B



代謝物C



代謝物E

注）残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

４．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・ブロフラニリド

・代謝物B

・代謝物C

②　分析法の概要

ｉ）ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物C

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲル（C_{18}）カラム、C_{18}カラム及びベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル(SCX)カラム、又は多孔性ケイソウ土カラム及びSCXカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

なお、代謝物B及び代謝物Cの分析値は、それぞれ換算係数1.02及び1.00を用いてブロフラニリド濃度に換算した値として示した。

定量限界：ブロフラニリド　0.01 mg/kg
代謝物B　0.02 mg/kg（ブロフラニリド換算濃度）
代謝物C　0.01 mg/kg（ブロフラニリド換算濃度）

（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。

５．畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料中の残留農薬濃度及び動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・ブロフラニリド

・代謝物B

・代謝物E

②　分析法の概要

ｉ）ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E

・筋肉、肝臓及び腎臓

試料からアセトニトリル及びアセトニトリル・水(4：1)混液で抽出し、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム1.5水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を加えて撹拌した後、遠心分離する。上澄液に無水硫酸マグネシウム及びエチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル（PSA）を加えて撹拌した後、遠心分離し、上澄液をLC-MS/MSで定量する。

・脂肪

試料からアセトン・*n*-ヘキサン(1：4)混液及びアセトンで抽出し、LC-MS/MSで定量する。

・乳及び卵

試料からアセトニトリル及びアセトニトリル・水(4：1)混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び卵

ブロフラニリド	0.01 mg/kg
代謝物B	0.01 mg/kg
代謝物E	0.01 mg/kg
乳	
ブロフラニリド	0.001 mg/kg
代謝物B	0.001 mg/kg
代謝物E	0.001 mg/kg

（２）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

泌乳牛（ホルスタイン種、体重492～640 kg、3頭/群及び6頭/10 ppm投与群）に対して、ブロフラニリドを含むカプセルを43日間にわたり強制経口（飼料中濃度として0.015、0.15、1.5及び10 ppm）投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるブロフラニリド、代謝物B及び代謝物Eの濃度をLC-MS/MSで測定した。乳については、投与開始日から１、4、7、10、13、16、20、22、25、27、30、34、37及び41日に採取し、ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物Eの濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表1を参照。

表1. 泌乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）

		0.015 ppm投与群	0.15 ppm投与群	1.5 ppm投与群	10 ppm投与群
筋肉	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物B	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.039（最大） 0.027（平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド ＋ 代謝物B	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	0.049（最大） 0.037（平均）
脂肪	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.011（最大） 0.011（平均）
	代謝物B	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.016（最大） 0.014（平均）	0.163（最大） 0.126（平均）	0.806（最大） 0.734（平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド ＋ 代謝物B	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	0.026（最大） 0.024（平均）	0.173 （最大） 0.136 （平均）	0.817（最大） 0.745（平均）
肝臓	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物B	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.013（最大） 0.011（平均）	0.080（最大） 0.075（平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド ＋ 代謝物B	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	0.023（最大） 0.021（平均）	0.090（最大） 0.085（平均）
腎臓	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物B	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.01 （最大） 0.01 （平均）	0.082（最大） 0.067（平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド ＋ 代謝物B	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	0.02 （最大） 0.02 （平均）	0.092（最大） 0.077（平均）
乳[注)]	ブロフラニリド	<0.001（平均）	<0.001（平均）	<0.001（平均）	0.0012(平均)
	代謝物B	<0.001（平均）	0.00156（平均）	0.0123（平均）	0.0858(平均)
	代謝物E	<0.001（平均）	<0.001 （平均）	<0.001 （平均）	0.0011(平均)
	ブロフラニリド ＋ 代謝物B	<0.002（平均）	0.00256（平均）	0.0133（平均）	0.0870(平均)

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓 0.01 mg/kg、
乳(ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E 0.001 mg/kg)

代謝物Bの濃度は、換算係数1.02を乗じた値で算出した。

各組織においては、平均値は、各分析時点における全ての分析点が定量限界未満である場合は<0.01 mg/kgとした。各分析時点において定量値が1つ以上ある場合は、定量限界未満を定量限界値（0.01 mg/kg）として算出した。

乳においては、平均値は、各分析時点における全ての分析点が定量限界未満である場合は<0.001 mg/kgとした。各分析時点において定量値が1つ以上ある場合は、定量限界未満を定量限界値（0.001 mg/kg）として算出した。

注）投与期間中に採取した乳中の濃度を1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。
乳については投与開始日27日から41日までの平均値。

上記の結果に関連して、JMPRは、肉牛及び乳牛の最大飼料由来負荷[注1)]をともに1.3 ppm、平均的飼料由来負荷[注2)]をともに0.26 ppmと評価している。

注1）最大飼料由来負荷（Maximum dietary burden）：飼料の原料に農薬が最大まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。
注2）平均的飼料由来負荷（Mean dietary burden）：飼料の原料に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる）、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる平均濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた残留試験

産卵鶏（ISA Brown（Gold Star）種、体重1.63～2.29 kg、12羽/群及び24羽/0.50 ppm投与群）に対して、飼料中濃度として0.02、0.10及び0.50 ppmに相当する量のブロフラニリドを含むゼラチンカプセルを29日間（0.02 ppm投与群）、36日間（0.10 ppm投与群）及び50日間（0.50 ppm投与群）にわたり強制経口投与し、最終投与日に採取した筋肉、脂肪及び肝臓に含まれるブロフラニリド、代謝物B及び代謝物Eの濃度をLC-MS/MSで測定した。卵については、投与開始1、4、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46及び49日目に採取し、卵に含まれるブロフラニリド、代謝物B及び代謝物Eの濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表2を参照。

表2. 産卵鶏の試料中の残留濃度（mg/kg）

		0.02 ppm投与群	0.10 ppm投与群	0.50 ppm投与群
筋肉	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物B	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド + 代謝物B	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）
脂肪	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物B	0.0110（最大） 0.0105（平均）	0.0400（最大） 0.0345（平均）	0.1552（最大） 0.1399（平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド + 代謝物	0.0210（最大） 0.0205（平均）	0.0500（最大） 0.0445（平均）	0.1652（最大） 0.1499（平均）

表2. 産卵鶏の試料中の残留濃度（mg/kg）（つづき）

		0.02 ppm投与群	0.10 ppm投与群	0.50 ppm投与群
肝臓	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物B	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.0215（最大） 0.0188（平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド + 代謝物B	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	0.0315（最大） 0.0288（平均）
卵	ブロフラニリド	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	代謝物B	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.0231（最大） 0.0186（平均）
	代謝物E	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	<0.01 （最大） <0.01 （平均）
	ブロフラニリド + 代謝物B	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	<0.02 （最大） <0.02 （平均）	0.0331（最大） 0.0286（平均）

定量限界：0.01 mg/kg
代謝物Bの濃度は、換算係数1.02を乗じた値で算出した。
平均値は、各分析時点における全ての分析値が定量限界未満である場合は<0.01 mg/kgとした。各分析時点において定量値が1つ以上ある場合は、定量限界未満を定量限界値（0.01 mg/kg）として算出した。

上記の結果に関連して、JMPRは、肉用鶏及び産卵鶏の最大飼料由来負荷をそれぞれ0.018及び0.33 ppm、平均的飼料由来負荷をそれぞれ0.001及び0.065 ppmと評価している。

（3）飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和51年農林省令第35号）に定める飼料一般の成分規格や飼料となる作物の残留試験成績等を基に、飼料の最大給与割合等を考慮して、最大飼料由来負荷が算出されている。最大飼料由来負荷及び平均的飼料由来負荷は、乳牛においてともに0.0943 ppm、肉牛においてともに0.0491 ppm、産卵鶏及び肉用鶏において、それぞれともに0.013及び0.0152 ppmと示されている。

（4）推定残留濃度

牛及び鶏について、JMPRが評価した最大及び平均的飼料由来負荷と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。推定残留濃度はブロフラニリド及び代謝物Bをブロフラニリドに換算した濃度の合計濃度で示した。結果は表3-1及び3-2を参照。

表3-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	<0.020 (<0.020)	0.151 (0.033)	0.023 (<0.020)	0.020 (<0.020)	0.012 (0.004)
肉牛	<0.020 (<0.020)	0.151 (0.033)	0.023 (<0.020)	0.020 (<0.020)	

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

表3-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	<0.020 (<0.020)	0.115 (0.034)	0.026 (<0.020)	0.027 (<0.020)
肉用鶏*	<0.018 (<0.015)	0.019 (<0.015)	<0.018 (<0.015)	

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

＊）肉用鶏の筋肉、脂肪及び肝臓の平均値は国内の平均的飼料由来負荷(0.0152)を使用して算出した。

６．動物用医薬品の対象動物における残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・ブロフラニリド
・代謝物B
・代謝物E

②　分析法の概要

ｉ）ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E

筋肉、筋胃、肝臓、腎臓、心臓及び鶏卵は、試料からアセトンで抽出する。皮膚は、試料からアセトン・*n*-ヘキサン（1：4）混液で抽出する。アセトニトリル/ヘキサン分配した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：ブロフラニリド　0.01 mg/kg
　　代謝物B　　0.01 mg/kg
　　代謝物E　　0.01 mg/kg

（２）家畜残留試験

①　産卵鶏（ジュリアライト種、体重1.45～2.32 kg、6羽/時点（採材群）、15羽/群（採卵群））にブロフラニリドを有効成分とする畜舎噴霧剤を単回噴霧投与（0.025%希釈液を床面積1 m^2当たり400 mL）し、投与2時間並びに1、7、14、21、28及び42日後に採取した筋肉、肝臓、腎臓、心臓、筋胃及び皮膚並びに投与0、1、3、6、9、12、15、20、30及び42日後に採取した卵におけるブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E濃度をLC-MS/MSで測定した（表4-1及び4-2）。（申請資料，2020）

表4-1. 産卵鶏にブロフラニリドを単回噴霧投与後の試料中の
ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E濃度（mg/kg）

分析対象	試料	投与後時間	投与後日数					
		2	1	7	14	21	28	42
ブロフラニリド	筋肉	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	肝臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	腎臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	心臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	筋胃	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	皮膚	<0.01(3)～0.05(3)	0.05±0.03(6)	0.03±0.01(6)	0.04±0.01(6)	0.03±0.01(6)	0.02±0.01(6)	<0.01(4)～0.03(2)
代謝物B	筋肉	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	肝臓	0.04±0.02(6)	0.09±0.02(6)	0.06±0.02(6)	0.05±0.03(6)	0.05±0.01(6)	0.03±0.02(6)	<0.01(1)～0.01(5)
	腎臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(4)～0.02(2)	<0.01(2)～0.02(4)	<0.01(2)～0.02(4)	<0.01(4)～0.01(2)	<0.01(6)
	心臓	<0.01(2)～0.02(4)	<0.01(1)～0.02(5)	0.02±0.00(6)	<0.01(2)～0.03(4)	<0.01(1)～0.01(5)	<0.01(4)～0.02(2)	<0.01(6)
	筋胃	<0.01(6)	0.02±0.01(6)	0.01±0.00(6)	<0.01(1)～0.02(5)	<0.01(5)～0.02(1)	<0.01(5)～0.01(1)	<0.01(6)
	皮膚	<0.01(2)～0.02(4)	0.09±0.02(6)	0.28±0.05(6)	0.22±0.04(6)	0.19±0.04(6)	0.13±0.05(6)	0.06±0.01(6)
代謝物E	筋肉	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	肝臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	腎臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	心臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	筋胃	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	皮膚	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)

数値は分析値又は平均値±標準偏差（SD）を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。
定量限界：0.01 mg/kg

表4-2. 産卵鶏にブロフラニリドを単回噴霧投与後の卵中の
ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E濃度（mg/kg）

分析対象	投与後日数									
	0	1	3	6	9	12	15	20	30	42
ブロフラニリド	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)
代謝物B	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(3)～0.02(7)	0.03±0.02(10)	0.04±0.01(10)	0.04±0.01(10)	0.04±0.01(10)	0.04±0.01(10)	0.02±0.01(10)	<0.01(3)～0.02(7)
代謝物E	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)	<0.01(10)

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。
15羽から10個の卵を採取し、検体とした。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。

② 産卵鶏（ジュリア種、体重1.36～1.95 kg、6羽/時点（採材群）、15羽/群（採卵群））にブロフラニリドを有効成分とする畜舎噴霧剤を単回噴霧投与（0.025%希釈液を床面積1 m^2当たり400 mL）し、投与2時間並びに1、7、14、21、28及び42日後に採取した筋肉、肝臓、腎臓、心臓、筋胃及び皮膚並びに投与0、1、3、6、9、12、15、20、30及び42日後に採取した卵におけるブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E濃度をLC-MS/MSで測定した（表5-1及び5-2）。（申請資料，2020）

表5-1. 産卵鶏にブロフラニリドを単回噴霧投与後の試料中のブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E濃度（mg/kg）

分析対象	試料	投与後時間	投与後日数					
		2	1	7	14	21	28	42
ブロフラニリド	筋肉	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	肝臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	腎臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	心臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	筋胃	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	皮膚	<0.01(2)～0.03(4)	0.03±0.01(6)	0.02±0.01(6)	<0.01(1)～0.02(5)	<0.01(1)～0.04(5)	<0.01(3)～0.02(3)	<0.01(1)～0.01(5)
代謝物B	筋肉	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	肝臓	0.03±0.01(6)	0.06±0.02(6)	0.06±0.03(6)	0.02±0.01(6)	<0.01(1)～0.03(5)	<0.01(1)～0.02(5)	<0.01(4)～0.02(2)
	腎臓	<0.01(6)	0.02±0.01(6)	0.02±0.01(6)	<0.01(4)～0.01(2)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	心臓	<0.01(6)	<0.01(1)～0.03(5)	<0.01(2)～0.02(4)	<0.01(3)～0.01(3)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	筋胃	<0.01(6)	<0.01(5)～0.01(1)	<0.01(5)～0.01(1)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	皮膚	<0.01(6)	0.15±0.09(6)	0.26±0.08(6)	0.15±0.01(6)	0.10±0.02(6)	0.11±0.03(6)	0.07±0.02(6)
代謝物E	筋肉	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	肝臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	腎臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	心臓	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	筋胃	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	皮膚	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。
定量限界：0.01 mg/kg

表5-2. 産卵鶏にブロフラニリドを単回噴霧投与後の卵中の
ブロフラニリド、代謝物B及び代謝物E濃度（mg/kg）

分析対象	投与後日数									
	0	1	3	6	9	12	15	20	30	42
ブロフラニリド	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)
代謝物B	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01(2)～0.02(8)	0.04±0.01(10)	0.03±0.01(10)	0.03±0.01(10)	0.03±0.01(10)	0.02±0.01(10)	0.02±0.00(10)	<0.01(4)～0.02(6)
代謝物E	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)	<0.01 (10)

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。
15羽から10個の卵を採取し、検体とした。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。
定量限界：0.01 mg/kg

表4-1～5-2の残留試験結果から、筋肉、腎臓、心臓及び筋胃について、投与7日後におけるブロフラニリド及び代謝物Bの合計濃度の平均値＋3SD[注1)]を算出した。卵については、投与開始後の各時点におけるブロフラニリド及び代謝物Bの合計濃度の平均値＋3SDを算出した（表6）。

また、肝臓及び皮膚について、統計学的解析[注2)]により投与7日後における最大許容濃度の上限（95%信頼区間、99%ile値）を算出した（表7）。

注1）ブロフラニリド及び代謝物Bの合計濃度を自然対数変換して平均値＋3SDの値を求め、その値を逆対数変換して真数を算出した。

注2)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱について」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出した。

表6. 産卵鶏におけるブロフラニリド及び代謝物Bの合計濃度の推定値

残留試験	試料[注1)]	ブロフラニリド及び代謝物Bの合計濃度（mg/kg）[注2)]	平均値（mg/kg）	SD（mg/kg）	平均値＋3SD（mg/kg）	平均値＋3SD（mg/kg）
			対数変換値			真数
表4-1	筋肉	<0.02(6)	-	-	-	-
	腎臓	<0.02(4),0.02,0.03	-3.844	0.166	-3.348	0.035
	心臓	0.03(5),0.04	-3.454	0.128	-3.072	0.046
	筋胃	0.02(5),0.03	-3.844	0.166	-3.348	0.035
表4-2	卵	0.03～0.082(10)	-3.153	0.316	-2.205	0.110
表5-1	筋肉	<0.02(6)	-	-	-	-
	腎臓	0.02(3),0.03(3)	-3.709	0.222	-3.043	0.048
	心臓	<0.02(2),0.02,0.03(3)	-3.709	0.222	-3.043	0.048
	筋胃	<0.02(5),0.02	-	-	-	-
表5-2	卵	0.02～0.071(10)	-3.270	0.404	-2.059	0.128

-：算出せず

注1）卵以外については、投与7日後の残留試験結果から推定値を算出した。
　　卵については、投与後の各時点について推定値を算出し、そのうち最も高い値を基準値設定の根拠とすることとした（表4-2：投与6日後、表5-2：投与15日後）。
注2）代謝物Bの濃度は、換算係数1.022を用いてブロフラニリドの濃度に換算した値を用いた。
　　分析値が定量限界未満の場合は、ブロフラニリドについては定量限界の値（0.01 mg/kg）を、代謝物Bについては定量限界の値（0.01 mg/kg）に換算係数1.022を用いてブロフラニリドの濃度に換算した値（0.01022 mg/kg）を用いた。

表7. 肝臓及び皮膚の最大許容濃度の上限（mg/kg）

	表4-1	表5-1
肝臓	0.27	0.18
皮膚	0.76	0.55

７．ADI及びARfDの評価

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

（１）ADI

無毒性量：1.7 mg/kg 体重/day
（動物種）　雄ラット
（投与方法）　混餌
（試験の種類）慢性毒性/発がん性併合試験
（期間）　1年間
安全係数：100
ADI：0.017 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（２）ARfD　　設定の必要なし

ブロフラニリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

８．諸外国における状況

JMPR における毒性評価が行われ、2022 年に ADI が設定され、ARfD は設定の必要なしと評価がなされている。国際基準は、穀類及び畜産物等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてば

れいしょ、とうもろこし等に、カナダにおいてばれいしょ、とうもろこし等に基準値が設定されている。

また、JECFA における毒性評価はなされていない。

９．残留規制

（１）残留の規制対象

農産物及びはちみつにあってはブロフラニリドのみとし、畜産物にあっては、ブロフラニリド及び代謝物Bとする。

農産物について、主な残留物は親化合物であるブロフラニリドであり、作物残留試験において代謝物B及び代謝物Cの分析が行われているが、これらの残留濃度はブロフラニリドと比較して十分に低く、植物代謝試験の可食部における%TRRはいずれも10%TRR以上認められなかったことから、残留の規制対象はブロフラニリドのみとする。

畜産物について、家畜代謝試験においては、いくつかの代謝物が可食部で10%TRR以上認められたが、主要な残留物は代謝物B及び代謝物Eであった。家畜残留試験においてブロフラニリド、代謝物B及び代謝物Eを測定したところ、代謝物Eは定量限界未満であり、すべての組織及び乳で代謝物Bの残留が認められたことから、畜産物の規制対象には代謝物Eを含めず、規制対象をブロフラニリド及び代謝物Bとする。

なお、JMPRの規制対象は、農産物にあってはブロフラニリドとし、畜産物にあってはブロフラニリド及び代謝物Bとしている。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

１０．暴露評価

（１）暴露評価対象

農産物にあってはブロフラニリドのみとし、畜産物にあっては、ブロフラニリド及び代謝物Bとする。

農産物について、植物代謝試験の可食部において10%TRR以上認められた代謝物はなかった。また、作物残留試験においては、代謝物B及び代謝物Cの分析が行われているが、これらの代謝物の残留濃度はほぼ定量限界未満であるため暴露評価対象には含めず、暴露評価対象はブロフラニリドのみとする。

畜産物について、家畜代謝試験において主な残留物である代謝物B及び代謝物E以外に可食部で10%TRR以上認められた代謝物のうち、代謝物K、代謝物L及び代謝物Mについては肝臓において認められたのみであり、筋肉、脂肪及び乳においては検出されなかった。これらの代謝物の残留濃度は、最大飼料由来負荷相当では、代謝物L及び代謝物Mが牛の

肝臓で共に0.02 mg/kg程度である。代謝物Kは定量限界未満であると推定された。また、家畜残留試験でブロフラニリド、代謝物B及び代謝物Eを測定したところ、代謝物Bの残留濃度がブロフラニリドの残留濃度より高かったが、代謝物Eはすべての組織、乳及び卵で定量限界未満であった。さらに、泌乳山羊の代謝試験において代謝物Fは肝臓、腎臓及び脱脂乳で10%TRR以上認められたが、最大飼料由来負荷相当では0.01 mg/kg未満であると推定された。以上のことから、畜産物の暴露評価対象には代謝物E、代謝物F、代謝物K、代謝物L及び代謝物Mを含めず、暴露評価対象をブロフラニリド及び代謝物Bとする。

JMPRの暴露評価対象は、農産物にあってはブロフラニリドとし、畜産物にあってはブロフラニリド及び代謝物Bとしている。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をブロフラニリド（親化合物のみ）とし、畜産物中の暴露評価対象物質については、ブロフラニリド及び代謝物Bとしている。

（２）暴露評価結果

①　長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	50.7
幼小児（1～6歳）	71.3
妊婦	44.8
高齢者（65歳以上）	56.2

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

	EDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1歳以上）	11.7
幼小児（1～6歳）	16.5
妊婦	10.5
高齢者（65歳以上）	13.0

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

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

（別紙1）

ブロフラニリドの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）[注)] 【ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞ/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
未成熟とうもろこし	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 189,190,194 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
だいず	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 180～200 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場D:0.05/<0.02/<0.01
						圃場E:0.02/<0.02/<0.01
						圃場F:0.01/<0.02/<0.01
あずき	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 293,298,300 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.02/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:0.01/<0.02/<0.01
えんどうまめ	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 296,299,300 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
さやえんどう	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 284,300 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.26/<0.02/<0.01
						圃場B:0.50/<0.02/<0.01
さやいんげん	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 168,170,172 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.19/<0.02/<0.01
						圃場B:0.07/<0.02/<0.01
						圃場C:0.24/<0.02/<0.01
未成熟そらまめ	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 296,300,300 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
さといも	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 179,179,182 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
かんしょ（塊根）	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 200～250 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場D:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場E:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場F:<0.01/<0.02/<0.01
てんさい	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	3	7,14,21	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
ねぎ（茎葉）	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 163～293 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.20/<0.02/<0.01
						圃場B:*0.38/<0.02/<0.01 （*3回,3日）
						圃場C:*0.46/<0.02/<0.01 （*3回,3日）
						圃場D:0.22/<0.02/<0.01
						圃場E:0.10/<0.02/<0.01
						圃場F:1.32/0.02/<0.01
アスパラガス	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 800 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.14/<0.02/<0.01
						圃場B:0.25/<0.02/<0.01
だいこん（根部）	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 192～256 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場D:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場E:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場F:<0.01/<0.02/<0.01
だいこん（葉部）	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 192～256 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:1.53/<0.02/<0.01
						圃場B:3.46/<0.02/0.01
						圃場C:3.94/*0.02/<0.01 （*3回,7日）
						圃場D:*0.80/<0.02/<0.01 （*3回,3日）
						圃場E:1.92/<0.02/<0.01
						圃場F:4.40/<0.02/<0.01
だいこん（つまみ菜）	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 *50* L/10 a	1	1,3,7	圃場A:*3.26/*<0.02/*<0.01 （*1回,1日）(#)
					3,5,9	圃場B:*2.54/*<0.02/*<0.01 （*1回,3日）(#)

（別紙1）

ブロフラニリドの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）注）【ﾌﾞﾛﾌﾗﾆﾘﾄﾞ/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいこん（間引き菜）	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 *50* L/10 a	2	1,3,7	圃場A:*1.33/*<0.02/*<0.01（*2回,1日）(#)
					3,5,9	圃場B:*1.24/*<0.02/*<0.01（*2回,3日）(#)
					7,9,11	圃場C:*0.74/*<0.02/*<0.01（*2回,7日）(#)
かぶ（根部）	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 242,188,200 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:0.02/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
かぶ（葉部）	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 242,188,200 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:2.58/<0.02/<0.01
						圃場B:1.95/<0.02/<0.01
						圃場C:1.42/<0.02/<0.01
はくさい（茎葉）	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 190～295 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.06/<0.02/<0.01
						圃場B:*0.12/<0.02/<0.01（*3回,3日）
						圃場C:0.38/<0.02/<0.01
						圃場D:0.07/<0.02/<0.01
						圃場E:0.48/<0.02/<0.01
						圃場F:0.06/<0.02/<0.01
キャベツ（葉球）	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 208～293 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.13/<0.02/<0.01
						圃場B:*0.17/<0.02/<0.01（*3回,7日）
						圃場C:*0.18/<0.02/<0.01（*3回,3日）
					1,3,7,14	圃場D:0.04/<0.02/<0.01
						圃場E:0.19/<0.02/<0.01
						圃場F:0.08/<0.02/<0.01
こまつな（茎葉）	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 254,220,163～175 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:*1.20/<0.02/<0.01（*3回,3日）
						圃場B:2.28/<0.02/<0.01
						圃場C:1.70/<0.02/<0.01
ブロッコリー（花蕾）	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 242,286,244 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.33/<0.02/<0.01
						圃場B:0.36/<0.02/<0.01
						圃場C:0.73/<0.02/<0.01
たかな（茎葉）	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 179,161～182 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:1.26/<0.02/<0.01
						圃場B:3.61/<0.02/<0.01
みずな（茎葉）	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 200,167～189 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:2.30/<0.02/<0.01
						圃場B:*2.06/<0.02/<0.01（*3回,3日）
結球レタス（茎葉）	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 178～282 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:*0.52/<0.02/<0.01（*3回,3日）
						圃場B:*0.15/<0.02/<0.01（*3回,3日）
						圃場C:0.72/<0.02/<0.01
						圃場D:*0.48/<0.02/<0.01（*3回,3日）
						圃場E:*0.05/<0.02/<0.01（*3回,3日）
						圃場F:1.28/<0.02/<0.01
サラダ菜（茎葉）	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 198,179 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:6.07/<0.02/<0.01
						圃場B:3.22/<0.02/<0.01
リーフレタス（茎葉）	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 166.67,198 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:1.54/<0.02/<0.01
						圃場B:2.80/<0.02/<0.01
えだまめ（さや）	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 193,163,154 L/10 a	3	1,3,7	圃場A:0.11/<0.02/<0.01
						圃場B:0.27/<0.02/<0.01
						圃場C:0.34/<0.02/<0.01

－：分析せず
(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。
注）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

代謝物B及び代謝物Cの残留濃度は、ブロフラニリド濃度に換算した値で示した。

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

農薬名　ブロフラニリド

（別紙２）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
小麦				0.001		※1
大麦				0.001		※1
ライ麦				0.001		※1
とうもろこし	0.01		申	0.001		<0.01,<0.01,<0.01(未成熟とうもろこし)
そば				0.001		※1
その他の穀類				0.001		※1
大豆	0.07		申			<0.01～0.05(n=6)(大豆)、<0.01,0.01,0.02(小豆類)、<0.01,<0.01,0.01(えんどう)
小豆類	0.07		申			(大豆参照)
えんどう	0.07		申			(大豆参照)
そら豆	0.07		申			(大豆参照)
らっかせい	0.07		申			(大豆参照)
その他の豆類	0.07		申			(大豆参照)
ばれいしょ	0.04	0.04		0.04		
さといも類（やつがしらを含む。）	0.04		申	0.04		
かんしょ	0.04	0.01	○	0.04		
やまいも（長いもをいう。）	0.04			0.04		
こんにゃくいも	0.04			0.04		
その他のいも類	0.04			0.04		
てんさい	0.01		申			<0.01<,0.01,<0.01
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.01	0.01	○	0.01		
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	9	9	○			0.80～4.40(n=6)
かぶ類の根	0.04	0.04	○			<0.01,0.01,0.02
かぶ類の葉	6	6	○			1.42,1.95,2.58
はくさい	2	1	○	2		
キャベツ	2	0.4	○	2		
ケール	10	10	○			1.26,3.61(¥)(たかな)
こまつな	6	6	○			1.20,1.70,2.28
きょうな	5	5	○			2.06,2.30(¥)(みずな)
チンゲンサイ	10	10	○			(ケール参照)
カリフラワー	2	2	○			(ブロッコリー参照)
ブロッコリー	2	2	○			0.33,0.36,0.73
その他のあぶらな科野菜	10	10	○			(ケール参照)
チコリ	15		申			(レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)参照)
エンダイブ	15		申			(レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)参照)
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	15	15	○			3.22,6.07(サラダ菜)、1.54(リーフレタス)
その他のきく科野菜	15		申			(レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)参照)
ねぎ（リーキを含む。）	3	3	○			0.10～1.32(n=6)
アスパラガス	0.7		申			0.14,0.25(¥)
その他のうり科野菜	0.04			0.04		
しょうが	0.04			0.04		
未成熟えんどう	1		申			0.26,0.50(¥)(さやえんどう)
未成熟いんげん	0.6		申			0.07,0.19,0.24(さやいんげん)
えだまめ	0.8	0.8	○			0.11,0.27,0.34
その他の野菜	1		申	0.04		(未成熟えんどう参照)
その他のオイルシード				0.001		※1
コーヒー豆	0.01			0.01		
その他のハーブ	10	10	○			(ケール参照)
牛の筋肉	0.2		申			【牛の脂肪参照】
豚の筋肉	0.2		申			【豚の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2		申			【その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪参照】
牛の脂肪	0.2		申	0.15		
豚の脂肪	0.2		申	0.15		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2		申	0.15		
牛の肝臓	0.03		申	0.03		
豚の肝臓	0.03		申	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03		申	0.03		
牛の腎臓	0.03		申	0.03		
豚の腎臓	0.03		申	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.03		申	0.03		

（別紙２）

農薬名　ブロフラニリド

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
牛の食用部分	0.03		申	0.03		
豚の食用部分	0.03		申	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.03		申	0.03		
乳	0.02		申	0.015		
鶏の筋肉	0.02		申	0.02		<0.02(n=6)(投与7日後)
その他の家きんの筋肉	0.02		申	0.02		
鶏の脂肪	0.8		申	0.15		推：0.76(皮膚)(投与7日後)(統計学的解析)
その他の家きんの脂肪	0.2		申	0.15		
鶏の肝臓	0.3		申	0.03		推：0.27(投与7日後)(統計学的解析)
その他の家きんの肝臓	0.03		申	0.03		
鶏の腎臓	0.05		申	0.03		推：0.048(投与7日後)
その他の家きんの腎臓	0.03		申	0.03		
鶏の食用部分	0.05		申	0.03		推：0.046(心臓)(投与7日後)
その他の家きんの食用部分	0.03		申	0.03		
鶏の卵	0.1		申	0.03		推：0.128(投与15日後)
その他の家きんの卵	0.03		申	0.03		
はちみつ	0.05	0.05				※2
とうもろこし粉				0.002		※3

太枠：本基準(暫定基準以外の基準)を見直した基準値

斜線：食品区分を別途新設すること等に伴い、削除した食品区分

○：既に、国内において登録等がされているもの

申：農薬及び動物用医薬品の登録及び承認申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

(¥)：基準値設定の根拠とした作物残留試験成績(最大値)

推：推定される残留濃度

※1)国際基準が設定されているが、定量下限値0.01 ppm以下であることから、基準値を設定しないこととした(一律基準0.01 ppmが適用されることとなる)。

※2)「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」(令和元年7月30日農薬・動物用医薬品部会(令和5年3月31日一部改訂))の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

※3)加工食品である「とうもろこし粉」について、国際基準が設定されているが、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする。基準値が設定されていない加工食品については、原材料の基準値に基づき加工係数を考慮して適否を判断することとしている。なお、本物質について、JMPRはとうもろこし粉の加工係数を2.10と算出している。

（別紙３）

ブロフラニリドの推定摂取量 （単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
とうもろこし	0.01	0.01	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
大豆	0.07	0.015	2.7	0.6	1.4	0.3	2.2	0.5	3.2	0.7
小豆類	0.07	0.015	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.1
えんどう	0.07	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.07	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ささげ類	0.07	0.015	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の豆類	0.07	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.04	0.002	1.5	0.1	1.4	0.1	1.7	0.1	1.4	0.1
さといも類（やつがしらを含む。）	0.04	0.002	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.0
かんしょ	0.04	0.002	0.3	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
やまいも（長いもをいう。）	0.04	0.002	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
こんにゃくいも	0.04	0.002	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他のいも類	0.04	0.002	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.01	0.01	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.01	0.01	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.5	0.5
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	9	2.675	15.3	4.5	5.4	1.6	27.9	8.3	25.2	7.5
かぶ類の根	0.04	0.013	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1
かぶ類の葉	6	1.983	1.8	0.6	0.6	0.2	0.6	0.2	3.6	1.2
はくさい	2	0.19	35.4	3.4	10.2	1.0	33.2	3.2	43.2	4.1
キャベツ	2	0.19	48.2	4.6	23.2	2.2	38.0	3.6	47.6	4.5
ケール	10	2.435	2.0	0.5	1.0	0.2	1.0	0.2	2.0	0.5
こまつな	6	1.727	30.0	8.6	10.8	3.1	38.4	11.1	38.4	11.1
きょうな	5	2.18	11.0	4.8	2.0	0.9	7.0	3.1	13.5	5.9
チンゲンサイ	10	2.435	18.0	4.4	7.0	1.7	18.0	4.4	19.0	4.6
カリフラワー	2	0.473	1.0	0.2	0.4	0.1	0.2	0.0	1.0	0.2
ブロッコリー	2	0.473	10.4	2.5	6.6	1.6	11.0	2.6	11.4	2.7
その他のあぶらな科野菜	10	2.435	34.0	8.3	6.0	1.5	8.0	1.9	48.0	11.7
チコリ	15	3.610	1.5	0.4	1.5	0.4	1.5	0.4	1.5	0.4
エンダイブ	15	3.61	1.5	0.4	1.5	0.4	1.5	0.4	1.5	0.4
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	15	3.61	144.0	34.7	66.0	15.9	171.0	41.2	138.0	33.2
その他のきく科野菜	15	3.61	22.5	5.4	1.5	0.4	9.0	2.2	39.0	9.4
アスパラガス	3	0.447	28.2	4.2	11.1	1.7	20.4	3.0	32.1	4.8
その他のうり科野菜	0.7	0.195	1.2	0.3	0.5	0.1	0.7	0.2	1.8	0.5
しょうが	0.04	0.002	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
未成熟えんどう	1	0.38	1.6	0.6	0.5	0.2	0.2	0.1	2.4	0.9
未成熟いんげん	0.6	0.167	1.4	0.4	0.7	0.2	0.1	0.0	1.9	0.5
えだまめ	0.8	0.24	1.4	0.4	0.8	0.2	0.5	0.1	2.2	0.6
その他の野菜	1	0.38	13.4	5.1	6.3	2.4	10.1	3.8	14.1	5.4
コーヒー豆	0.01	0.002	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	10	2.435	9.0	2.2	3.0	0.7	1.0	0.2	14.0	3.4
牛の筋肉及び脂肪	0.2	0.033	3.1	0.5	1.9	0.3	4.2	0.7	2.0	0.3
牛の肝臓	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
豚の筋肉及び脂肪	0.2	0.033	8.4	1.4	6.7	1.1	8.6	1.4	6.1	1.0
豚の肝臓	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類の肉類	0.2	0.033	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
乳	0.02	0.004	5.3	1.1	6.6	1.3	7.3	1.5	4.3	0.9
鶏の筋肉及び脂肪	0.8	0.35	15.0	6.5	10.9	4.8	15.8	6.9	11.1	4.9
鶏の肝臓	0.3	0.066	0.2	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1
鶏の腎臓	0.05	0.025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.032	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0
その他の家きんの肉類	0.2	0.034	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の卵	0.1	0.038	4.1	1.6	3.3	1.2	4.8	1.8	3.8	1.4
その他の家きんの卵	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計			475.4	109.1	200.1	46.3	445.8	104.1	536.4	123.9
ADI比 (%)			50.7	11.7	71.3	16.5	44.8	10.5	56.2	13.0

TMDI：理論最大一日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定一日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。
国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。
鶏の筋肉及び脂肪については、筋肉及び脂肪の摂取量に、TMDI試算では筋肉及び脂肪のうち高い方の基準値（案）を乗じ、EDI試算では高い方の平均的残留濃度を乗じて試算した。

（参考）

これまでの経緯

平成３０年　７月１８日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：キャベツ、はくさい等）
平成３１年　２月２０日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　元年１０月　８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
令和　２年　２月　４日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
令和　２年　９月１４日	残留農薬基準告示
令和　２年１２月　８日	インポートトレランス申請（ばれいしょ）
令和　３年　５月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　３年　５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
令和　３年１０月１８日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　３年１０月２２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
令和　４年　５月２０日	残留農薬基準告示
令和　３年　５月２５日	薬事・食品衛生審議会へ諮問（基本原則の一部改訂に伴う残留基準設定）
令和　３年　６月１６日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　３年　６月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和　３年　７月　７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
令和　３年１２月１７日	残留農薬基準告示
令和　５年　１月１６日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（拡大：未成熟トウモロコシ、畜産物等）
令和　５年　３月　８日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取（鶏）
令和　５年　３月　９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　５年１０月　４日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

令和　５年１０月２７日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　６年　１月２２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

◎穐山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏	民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

（◎：部会長、○：部会長代理）

答申（案）

ブロフラニリドについては、以下のとおり食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準を設定することが適当である。

ブロフラニリド

今回残留基準を設定する「ブロフラニリド」の規制対象は、農産物及びはちみつにあっては、ブロフラニリドのみとし、畜産物にあっては、ブロフラニリド及び代謝物B【3-ベンズアミド-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド】とする。ただし、代謝物Bはブロフラニリドの濃度に換算するものとする。

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.01
大豆	0.07
小豆類[注1)]	0.07
えんどう	0.07
そら豆	0.07
らっかせい	0.07
その他の豆類[注2)]	0.07
ばれいしょ	0.04
さといも類（やつがしらを含む。）	0.04
かんしょ	0.04
やまいも（長いもをいう。）	0.04
こんにゃくいも	0.04
その他のいも類[注3)]	0.04
てんさい	0.01
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.01
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	9
かぶ類の根	0.04
かぶ類の葉	6
はくさい	2
キャベツ	2
ケール	10
こまつな	6
きょうな	5
チンゲンサイ	10
カリフラワー	2
ブロッコリー	2
その他のあぶらな科野菜[注4)]	10
チコリ	15
エンダイブ	15
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	15
その他のきく科野菜[注5)]	15
ねぎ（リーキを含む。）	3
アスパラガス	0.7
その他のうり科野菜[注6)]	0.04
しょうが	0.04
未成熟えんどう	1

食品名	残留基準値 ppm
未成熟いんげん えだまめ	0.6 0.8
その他の野菜[注7)]	1
コーヒー豆	0.01
その他のハーブ[注8)]	10
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物[注9)]の筋肉	0.2 0.2 0.2
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	0.2 0.2 0.2
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	0.03 0.03 0.03
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	0.03 0.03 0.03
牛の食用部分[注10)] 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	0.03 0.03 0.03
乳	0.02
鶏の筋肉 その他の家きん[注11)]の筋肉	0.02 0.02
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.8 0.2
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.3 0.03
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.05 0.03
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.05 0.03
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.1 0.03
はちみつ	0.05

注1）「小豆類」には、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豆を含む。
注2）「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
注3）「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類（やつがしらを含む。）、かんしょ、やまいも（長いもをいう。）及びこんにゃくいも以外のものをいう。
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（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、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（サラダ菜及びちしゃを含む。）及びハーブ以外のものをいう。
注6）「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり（ガーキンを含む。）、かぼちゃ（スカッシュを含む。）、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7）「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
注8）「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
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。
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。
注11）「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 ６１４号
令和５年10月４日

厚生労働大臣
武見　敬三　殿

食品安全委員会
委員長　　山本　茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和５年３月８日付け厚生労働省発生食0308第９号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたブロフラニリド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

ブロフラニリドの許容一日摂取量を 0.017 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

農薬・動物用医薬品評価書

ブロフラニリド

（第２版）

令和５年（２０２３年）１０月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿 6
○　食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 6
○　要　約 7

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 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 9
７．物理的化学的性状 9
８．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
１．土壌中動態試験 10
（１）好気的土壌中動態試験① 10
（２）好気的土壌中動態試験② 10
（３）土壌吸脱着試験 11
２．水中動態試験 11
（１）加水分解試験 11
（２）水中光分解試験（緩衝液） 11
３．土壌残留試験 12
４．植物、家畜等における代謝及び残留試験 12
（１）植物代謝試験 12
（２）作物残留試験 20
（３）家畜における薬物動態試験 20
（４）家畜等代謝試験 28
（５）家畜残留試験 30
（６）推定摂取量 39
５．動物体内動態試験 39
（１）ラット 39
６．急性毒性試験等 51

（１）急性毒性試験（経口投与） 51
（２）一般薬理試験 51
７．亜急性毒性試験 54
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 54
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 55
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 56
８．慢性毒性試験及び発がん性試験 57
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 57
（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 58
（３）78 週間発がん性試験（マウス） 61
９．神経毒性試験 62
（１）急性神経毒性試験（ラット） 62
（２）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 62
１０．生殖発生毒性試験 63
（１）２世代繁殖試験（ラット） 63
（２）発生毒性試験（ラット） 64
（３）発生毒性試験（ウサギ） 65
１１．遺伝毒性試験 65
１２．経皮投与、吸入ばく露等試験 65
（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露） 65
（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 66
（３）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 66
（４）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット） 66
１３．その他の試験 67
（１）精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験 67
（２）28 日間免疫毒性試験（ラット） 74

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物/分解物及び原体混在物） 74
１．急性毒性試験等 74
（１）急性毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物） 74
２.亜急性毒性試験（原体混在物） 75
（１）28 日間亜急性毒性試験（原体混在物 4、ラット） 75
３.遺伝毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物） 75

Ⅳ．食品健康影響評価 78

・別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称 83
・別紙２：検査値等略称 84

・別紙３：作物残留試験成績（国内）..... 86
・別紙４：作物残留試験成績（海外）..... 102
・別紙５：家畜残留試験成績..... 104
・別紙６：推定摂取量..... 107
・参照..... 109

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2018 年　7 月　18 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：キャベツ、はくさい等）
2018 年　12 月　11 日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
2019 年　2 月　20 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0220 第 6 号）、関係書類の接受（参照 1～85）
2019 年　2 月　26 日 第 732 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年　6 月　7 日 第 82 回農薬専門調査会評価第一部会
2019 年　7 月　12 日 第 173 回農薬専門調査会幹事会
2019 年　8 月　6 日 第 752 回食品安全委員会（報告）
2019 年　8 月　7 日 から 9 月 5 日まで　国民からの意見・情報の募集
2019 年　10 月　2 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
2019 年　10 月　8 日 第 760 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 87）
2020 年　9 月　14 日 残留農薬基準告示（参照 88）、初回農薬登録
2020 年　12 月　8 日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
2021 年　5 月　19 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0519 第 4 号）（参照 89）
2021 年　5 月　25 日 第 817 回食品安全委員会（要請事項説明及び審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 90）
2021 年　6 月　16 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0616 第 3 号）（参照 91）
2021 年　6 月　22 日 第 821 回食品安全委員会（要請事項説明及び審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 92）
2021 年　12 月　17 日 残留農薬基準告示（参照 93）
2022 年　5 月　20 日 残留農薬基準告示（参照 94）

－第 2 版関係－

2023 年　1 月　16 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：未成熟とうもろこし、だいず等）並びに畜産物への基準値設定依頼
2023 年　3 月　9 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0308 第 9 号）、関係書類の接受（参照 95～118）
2023 年　3 月　14 日 第 893 回食品安全委員会（要請事項説明）
2023 年　4 月　21 日 第 262 回動物用医薬品専門調査会

2023 年　7 月　26 日 第 26 回農薬第二専門調査会
2023 年　9 月　27 日 農薬第二専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2023 年 10 月　3 日 第 915 回食品安全委員会（報告）
（10 月 4 日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 6 月 30 日まで）	（2021 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋　（委員長）	山本茂貴（委員長）
山本　茂貴（委員長代理）	浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹	川西　徹（委員長代理　第二順位）
吉田　緑	脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西みどり	香西みどり
堀口逸子	松永和紀
吉田　充	吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2020 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田　健
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
小野　敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚　明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田　健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田　充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗　忍
小澤正吾	増村健一	渡邉栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野　敦（座長）	佐藤　洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田　清	安井　学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾　秀之	髙橋祐次	根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 4 月 1 日から）

堀本政夫（座長）	清家伸康
平塚　明（座長代理　第一順位）	田中徹也
豊田武士（座長代理　第二順位）	中塚敏夫
稲見圭子	野村崇人
佐藤順子	藤本成明
篠原厚子	森田　健

＜第 173 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

三枝順三	林　　真

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2021 年 10 月 1 日から）

青山博昭（座長*）	島田章則	宮田昌明
石塚真由美（座長代理*）	島田美樹	山本昌美
青木博史	須永藤子	伊吹裕子
稲見圭子	寺岡宏樹	内木　綾
桑村　充	中西　剛	

*：2021 年 11 月 15 日から

要　約

殺虫剤「ブロフラニリド」（CAS No. 1207727-04-5）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（未成熟とうもろこし、だいず等）、家畜における薬物動態試験（鶏 [1]）、家畜代謝試験（ヤギ）、家畜残留試験（ウシ及び鶏）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（水稲、だいず等）、作物残留、家畜における薬物動態試験（鶏）、家畜代謝試験（ヤギ）、家畜残留、動物体内動態（ラット）、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/発がん性併合試験（ラット）、発がん性試験（マウス）、亜急性神経毒性（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性、免疫毒性（ラット）等である。

各種毒性試験結果から、ブロフラニリド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血：ラット）、副腎（重量増加、皮質細胞空胞化等）、卵巣（重量増加、間質腺細胞空胞化等：ラット）及び子宮（腺過形成：ラット）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫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、雄で精巣間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をブロフラニリド（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をブロフラニリド及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量 1.7 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 0.017 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ブロフラニリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

[1] 本評価書において、原則として実験動物種はカタカナ、評価対象動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

１．用途

殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

２．有効成分の一般名

和名：ブロフラニリド

英名：broflanilide

３．化学名

IUPAC

和名：*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(*N*-メチルベンズアミド)ベンズアミド

英名：*N*-[2-bromo-4-(perfluoropropane-2-yl)-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluoro-3-(*N*-methylbenzamido)benzamide

CAS（No. 1207727-04-5）

和名：3-(ベンゾイルメチルアミド)-*N*-[2-ブロモ-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド

英名：3-(benzoylmethylamino)-*N*-[2-bromo-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-6-(trifluorometyl)phenyl]-2-fluorobenzamide

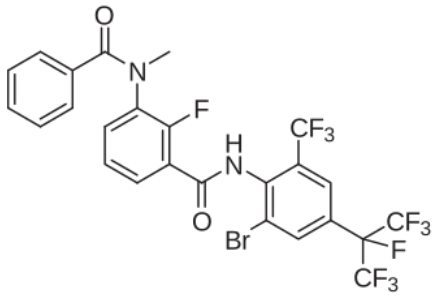
４．分子式

$C_{25}H_{14}BrF_{11}N_2O_2$

５．分子量

663.29

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	: 154～156℃
沸点	: 測定不能（約 180℃超で分解のため）
密度	: 1.66 g/cm^3（23℃）
蒸気圧	: 9×10^{-9} Pa（25℃）
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色粉末（20℃）、無臭
水溶解度	: 0.71 mg/L （20℃、純水） 0.28 mg/L（20℃、pH 4） 0.51 mg/L（20℃、pH 7） 3.6 mg/L（20℃、pH 10）
オクタノール/水分配係数	: log P_{ow} =5.2（20℃、pH 4） : log P_{ow} =5.2（20℃、pH 7） : log P_{ow} =4.4（20℃、pH 10）
解離定数	: pKa=8.8（20℃）

８．開発の経緯

ブロフラニリドは、三井化学株式会社（現、三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社）により開発された新規骨格を有する殺虫剤であり、昆虫の GABA 受容体に作用し、クロライドイオンの神経細胞への流入を阻害することにより、殺虫活性を示すと考えられている。

日本では 2020 年に初回農薬登録された。海外においては米国、カナダ等で農薬登録されている。

日本では、2021 年にブロフラニリドを有効成分とする防除用医薬品が承認及び上市されているが、動物用医薬品の承認はない。（参照 92）

第 2 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：未成熟とうもろこし、だいず等）及び畜産物への基準値設定の要請がなされている。また、鶏体に寄生するワクモ駆除を目的としたブロフラニリドを有効成分とする噴霧剤（リプケア FL）の承認申請がなされたことに伴い、厚生労働省からブロフラニリドに対する残留基準設定に係る食品健康影響評価が要請された。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験［Ⅱ．１、２、４及び５］は、表 1 に示す標識体を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からブロフラニリドの濃度（mg/kg 又は μg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は、別紙１及び２に示されている。

表１　標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[a-ben-^{14}C]ブロフラニリド	フルオロベンゼンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	アニリンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	安息香酸のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの

１．土壌中動態試験[2]

（１）好気的土壌中動態試験①

[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを用いて、好気的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、13）

表２　好気的土壌中動態試験①の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	0.10 mg/kg 乾土、25℃、暗所、最長 182 日間インキュベート	シルト質壌土(茨城)	揮発性有機化合物	137 日
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド			$^{14}CO_2$	269 日

（２）好気的土壌中動態試験②

[a-ben-^{14}C]ブロフラニリドを用いて、好気的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 2、14）

表３　好気的土壌中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.10 mg/kg 乾土、25℃、暗所、最長 182 日間インキュベート	壌土(茨城)	揮発性有機化合物、$^{14}CO_2$	348 日

[2] いずれの試験においても、土性は USDA 分類に基づく。

（３）土壌吸脱着試験

[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。（参照 2、15）

表４　土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
壌土①(米国)	250	6,580	278	7,320
壌土②(米国)	117	5,850	324	16,200
壌土③(米国)	268	3,880	480	6,960
砂壌土①(米国)	147	26,300	539	96,300
砂壌土②(埼玉)	99	3,300	184	6,130
シルト質土壌(英国)	191	4,900	374	9,590
埴壌土(米国)	163	5,090	184	5,750

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

２．水中動態試験

（１）加水分解試験

[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。

ブロフラニリドは加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 2、16）

表５　加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
0.01 mg/L、50±0.5℃、暗所、5 日間インキュベート	pH 4(フタル酸緩衝液)	－	－
	pH 7(リン酸緩衝液)	－	－
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	－	－

－：該当なし

（２）水中光分解試験（緩衝液）

[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを用いた、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 6 に示されている。

水中におけるブロフラニリドの主要光分解経路は、①ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸化による分解物 C の生成、②ベンゾオキサゾール環の形成による分解物 D の生成であり、一部は CO_2 に無機化されると考えられた。（参照 2、17）

表６　水中光分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期[a]
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	0.010～0.011 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度：46.7 W/m^2)、最長 16 日間照射	pH 7(リン酸緩衝液)	C、D、$^{14}CO_2$	845 時間(222 日)
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド				1,220 時間(287 日)

[a]：括弧内は、東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値
・暗所対照区ではブロフラニリドの分解は認められなかった。

３．土壌残留試験

ブロフラニリド並びに分解物 C 及び D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 7 に示されている。（参照 2、18）

表７　土壌残留試験成績

試験	濃度(処理回数)	土壌	推定半減期(日)	
			ブロフラニリド	ブロフラニリド＋C 及び D
ほ場試験(畑地)	100 g ai/ha[a](3 回)	火山灰土・壌土(茨城)	28.1	28.7
		沖積土・壌土(高知)	25.7	26.6

[a]：5.0%顆粒水和剤を使用

４．植物、家畜等における代謝及び残留試験

（１）植物代謝試験

①　水稲

水稲（品種：コシヒカリ、2 葉期）を湛水条件下のワグネルポットに移植し、フロアブル剤に調製した[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを移植直後に 300 g ai/ha の用量で田面水処理、及び移植 73 日後に 150 g ai/ha の用量で茎葉散布して植物代謝試験が実施された。試料は、最終散布 13 日後に茎葉部、32 日後に玄米、もみ殻、稲わら及び根部が、それぞれ採取された。

水稲各試料における放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

最終散布 32 日後に採取された試料中の残留放射能濃度は、玄米で 0.0207～0.111 mg/kg、もみ殻で 5.51～6.75 mg/kg、稲わらで 4.17～4.89 mg/kg、根部で 0.756～1.68 mg/kg であった。

いずれの試料においても、主要成分は未変化のブロフラニリドであり、ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、7）

表８　水稲各試料における放射能分布及び代謝物（mg/kg）

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗浄液	抽出液	抽出画分[a]			抽出残渣[b]
						ブロフラニリド	B	C	
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	最終散布13日後	茎葉部	1.15	0.929 (80.8)	0.198 (17.2)	0.996 (86.7)	0.0432 (3.76)	0.0448 (3.90)	0.0224 (1.95)
	最終散布32日後	玄米	0.0207	／	0.0177 (85.4)	0.0131 (63.6)	0.0010 (5.03)	0.018 (8.54)	0.0030 (14.6)
		もみ殻	5.51	／	5.38 (97.6)	4.57 (82.9)	0.214 (3.88)	0.251 (4.55)	0.134 (2.43)
		稲わら	4.89	／	4.79 (98.0)	4.13 (84.7)	0.264 (5.40)	0.229 (4.67)	0.0991 (2.03)
		根部	1.68	／	－				
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	最終散布13日後	茎葉部	1.91	1.26 (66.0)	0.567 (29.7)	1.60 (83.7)	0.0660 (3.46)	0.0754 (3.95)	0.0827 (4.33)
	最終散布32日後	玄米	0.111	／	0.0201 (18.1)	0.0139 (12.5)	0.0009 (0.82)	0.0016 (1.44)	0.0913 (82.0)
		もみ殻	6.75	／	6.45 (95.6)	6.09 (90.2)	0.184 (2.73)	0.276 (4.09)	0.295 (4.37)
		稲わら	4.17	／	4.03 (96.6)	3.63 (87.2)	0.194 (4.65)	0.166 (3.97)	0.140 (3.37)
		根部	0.756	／	－				

( )：%TRR 、／：該当なし、－：分析されず

[a]：茎葉部では表面洗浄液+抽出液、玄米、もみ殻及び稲わらは抽出液が用いられた。

[b]：徹底抽出の結果、玄米ではデンプン画分及び 3 mol/L 硫酸還流画分、もみ殻及び稲わらではリグニン及びヘミセルロース画分に比較的多い残留放射能が認められた。

②　だいず

屋外栽培のだいず（品種：Woodruff）に、フロアブル剤に調製した[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを 25 g ai/ha の用量で、花芽形成期（BBCH：49～51）及び子実肥大初期（BBCH：79～81）にそれぞれ茎葉散布して、植物代謝試験が実施された。試料は、1 回目散布 21 日後に茎葉部、35 日後に乾燥茎葉、最終散布 12 日後に子実が、それぞれ採取された。

だいず各試料における放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

各試料中の残留放射能濃度は、茎葉部で 0.426～0.451 mg/kg、乾燥茎葉で 0.263～0.284 mg/kg、子実で 0.008 mg/kg であった。

茎葉部及び乾燥茎葉における主要成分として、いずれの試料においても未変化のブロフラニリドが 66.5%TRR 以上認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、8）

表９　だいず各試料における放射能分布及び代謝物（mg/kg）

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗浄液＋抽出液			抽出残渣
				ブロフラニリド	B	C	
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	1回目散布21日後	茎葉部	0.451	0.338 (75.1)	0.023 (5.1)	0.021 (4.7)	0.031 (6.9)
		表面洗浄液	0.309 (68.5)	0.271	0.014	0.013	／
		抽出液	0.111 (24.6)	0.067	0.009	0.008	0.031
	1回目散布35日後	乾燥茎葉	0.263	0.188 (70.9)	0.022 (8.3)	0.010 (3.8)	0.025 (9.5)
		表面洗浄液	0.138 (52.5)	0.116	0.008	0.006	／
		抽出液	0.100 (38.0)	0.072	0.014	0.004	0.025
	最終散布12日後	子実	0.008	－			
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	1回目散布21日後	茎葉部	0.426	0.324 (75.9)	0.022 (5.2)	0.019 (4.4)	0.033 (7.7)
		表面洗浄液	0.287 (67.4)	0.262	0.012	0.012	／
		抽出液	0.106 (24.9)	0.062	0.010	0.007	0.033
	1回目散布35日後	乾燥茎葉	0.284	0.189 (66.5)	0.023 (8.1)	0.016 (5.6)	0.031[a] (10.9)
		表面洗浄液	0.151 (53.2)	0.130	0.010	0.008	／
		抽出液	0.102 (35.9)	0.059	0.013	0.008	0.031[a]
	最終散布12日後	子実	0.008	－			

( )：%TRR、／：該当なし、－：分析されず
[a]：徹底抽出の結果、ペクチン及びリグニン画分に 3.0%TRR 及び 4.3%TRR 認められた。

③　だいこん

だいこん（品種：辛吉）に、フロアブル剤に調製した[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを、400 g ai/ha の用量では種直後に土壌灌注及び 225 g ai/ha の用量では種 41 日後に茎葉散布して、植物代謝試験が実施された。試料は、茎葉散布前日並びに茎葉散布 14 及び 29 日後に、葉部及び根部がそれぞれ採取された。

だいこん各試料における放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

各試料中の残留放射能濃度は、茎葉散布前日の採取試料においてはいずれも 0.01 mg/kg 未満であり、散布 14 及び 29 日後の採取試料においては、葉部では 3.61～4.44 mg/kg、根皮部及び根内部ではいずれも 0.01 mg/kg 未満であったこ

とから、土壌灌注による処理放射能の葉及び根部への移行並びに茎葉散布による処理放射能の根部への移行は僅かであると考えられた。葉部において、処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められた。

葉部における主要成分として、未変化のブロフラニリドが、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド処理区では 79.8%TRR～80.7%TRR、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド処理区では 76.6%TRR～82.0%TRR 認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、9）

表 10　だいこん各試料における放射能分布及び代謝物（mg/kg）

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗浄液	抽出液	表面洗浄液＋抽出液			抽出残渣
						ブロフラニリド	B	C	
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	散布処理前日	葉部	0.0059		0.0056 (94.6)	−			0.0003 (5.40)
		根皮部	0.0020		0.0019 (95.3)	−			0.0001 (4.7)
		根内部	0.0018		0.0017 (96.3)	−			0.0001 (3.7)
	散布 14 日後	葉部	3.87	3.57 (92.3)	0.249 (6.44)	3.12 (80.7)	0.106 (2.74)	0.0667 (1.72)	0.0484 (1.25)
		根皮部	0.0090		0.0085 (94.8)	−			0.0005 (5.2)
		根内部	0.0023		0.0021 (91.9)	−			0.0002 (8.1)
	散布 29 日後	葉部	4.18	3.81 (91.1)	0.314 (7.51)	3.33 (79.8)	0.133 (3.21)	0.120 (2.84)	0.0579 (1.37)
		根皮部	0.0034		0.0031 (89.8)	−			0.0003 (10.2)
		根内部	0.0002		<0.0001	−			0.0002 (100)
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	散布処理前日	葉部	0.0069		0.0048 (69.7)	−			0.0021 (30.3)
		根皮部	0.0038		0.0034 (90.0)	−			0.0004 (10.0)
		根内部	0.0038		0.0026 (69.1)	−			0.0012 (30.9)
	散布 14 日後	葉部	4.44	4.12 (92.9)	0.274 (6.16)	3.64 (82.0)	0.112 (2.51)	0.103 (2.32)	0.0444 (1.00)
		根皮部	0.0069		0.0064 (92.6)	−			0.0005 (7.4)
		根内部	0.0043		0.0029 (67.0)	−			0.0014 (33.0)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗浄液	抽出液	表面洗浄液＋抽出液			抽出残渣
						ブロフラニリド	B	C	
	散布 29 日後	葉部	3.61	3.25 (90.2)	0.304 (8.38)	2.76 (76.6)	0.118 (3.26)	0.0886 (2.47)	0.0529 (1.46)
		根皮部	0.0034	／	0.0033 (95.9)	－			0.0001 (4.1)
		根内部	0.0085	／	0.0030 (37.5)	－			0.0055 (62.5)

( ) : %TRR、／ : 該当なし、－ : 残留放射能が僅かであったことから分析されず。

④ キャベツ

屋外栽培のキャベツ（品種 : コペンハーゲンマーケット、BBCH : 45～46）に、フロアブル剤に調製した[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを 25 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回茎葉散布して、植物代謝試験が実施された。試料は、1 回目散布 6 日後（未成熟期）及び最終散布 21 日後（成熟期）に、外葉部及び内葉部がそれぞれ採取された。

キャベツ各試料における放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

試料中の残留放射能濃度は、未成熟期においては外葉部では 0.177～0.255 mg/kg、内葉部では 0.051～0.087 mg/kg、成熟期においては外葉部では 0.146～0.261 mg/kg、内葉部では 0.005 mg/kg 以下であったことから、処理放射能の植物体内への移行は僅かであると考えられた。処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められた。

葉部における主要成分として、未変化のブロフラニリドが、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド処理区では 70.3%TRR～80.1%TRR、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド処理区では 66.2%TRR～83.4%TRR それぞれ認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、10）

表 11　キャベツ各試料における放射能分布及び代謝物（mg/kg）

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	抽出液	ブロフラニリド	B	C	抽出残渣
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	1回目散布6日後	葉部合計	0.306	0.122 (39.9)	0.245 (80.1)	0.009 (2.9)	0.012 (3.9)	0.017 (5.6)
		表面洗浄液	0.167 (54.6)	／	0.140	0.003	0.006	／
		外葉部	0.255 (83.3)	0.075 (24.5)	0.064	0.004	0.004	0.013
		内葉部	0.051 (16.7)	0.047 (15.4)	0.041	0.002	0.002	0.004
	最終散布21日後	葉部合計	0.146	0.097 (66.4)	0.102 (70.3)	0.010 (6.9)	0.011 (7.6)	0.011 (7.6)
		表面洗浄液	0.038 (26.0)	／	0.074	0.005	0.007	／
		外葉部	0.146 (100)	0.097 (66.4)	0.028	0.005	0.004	0.011
		内葉部	0.000	－				
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	1回目散布6日後	葉部合計	0.264	0.205 (77.6)	0.221 (83.4)	0.009 (3.4)	0.010 (3.8)	0.015 (5.7)
		表面洗浄液	0.044 (16.7)	／	0.109	0.002	0.005	／
		外葉部	0.177 (67.0)	0.125 (47.3)	0.039	0.002	0.002	0.008
		内葉部	0.087 (33.0)	0.080 (30.3)	0.073	0.005	0.003	0.007
	最終散布21日後	葉部合計	0.266	0.168 (63.2)	0.176 (66.2)	0.021 (7.9)	0.012 (4.5)	0.022 (8.3)
		表面洗浄液	0.076 (28.6)	／	0.119	0.013	0.008	／
		外葉部	0.261 (98.1)	0.168 (63.2)	0.057	0.008	0.004	0.017
		内葉部	0.005 (1.9)	－				

（）：%TRR、／：該当なし、－：分析されず

⑤　トマト

屋外栽培のトマト（品種：Marglobe）に、フロアブル剤に調製した[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを 25 g ai/ha の用量で、脇芽出現前（BBCH：49～50）及び成熟初期（BBCH：79～81）にそれぞれ茎葉散布して、植物代謝試験が実施された。試料は、1 回目散布 71 日後（未成熟期）及び最終散布 10 日後（成熟期）に、葉部及び果実がそれぞれ採取された。

トマト各試料における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

試料中の残留放射能濃度は、未成熟期の葉部では 0.001 mg/kg 以下であり、果実では検出されなかった。成熟期の葉部では 0.851～1.51 mg/kg、果実では 0.010

mg/kg であった。葉部及び果実とも、処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められた。

成熟期の葉部及び果実における主要成分として、いずれの試料においても未変化のブロフラニリドが 60.0%TRR 以上認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、11）

表 12　トマト各試料における放射能分布及び代謝物（mg/kg）

標識体	採取時期	試料		総残留放射能*	ブロフラニリド	B	C	抽出残渣
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	1 回目散布 71 日後	葉部	表面洗浄液	0.000	−			
			洗浄後試料	0.001	−			
		果実	表面洗浄液	ND	−			
			洗浄後試料	ND	−			
	最終散布 10 日後	葉部		1.51	1.31 (86.7)	0.060 (4.0)	0.051 (3.4)	0.060[b] (4.0)
			表面洗浄液	1.06 (70.2)	0.971	0.035	0.032	／
			抽出液	0.388 (25.8)	0.334	0.025	0.019	0.060[b]
		果実		0.010	0.0060 (60.0)	0.0004[a] (4.0)	ND	0.003 (30.0)
			表面洗浄液	0.007 (70.0)	0.0060	0.0004[a]	ND	0.003
			抽出液	−				
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	1 回目散布 71 日後	葉部	表面洗浄液	0.000	−			
			洗浄後試料	0.000	−			
		果実	表面洗浄液	ND	−			
			洗浄後試料	ND	−			
	最終散布 10 日後	葉部		0.851	0.761 (89.3)	0.029 (3.4)	0.029 (3.4)	0.011 (1.3)
			表面洗浄液	0.678 (79.7)	0.622	0.018	0.020	／
			抽出液	0.162 (19.0)	0.139	0.011	0.009	0.011
		果実		0.010	0.0068 (68.0)	0.0004[a] (4.0)	0.0003 (3.0)	0.002 (20.0)
			表面洗浄液	0.008 (80.0)	0.0068	0.0004[a]	0.0003	0.002
			抽出液	−				

( )：%TRR、ND：検出されず、／：該当なし、−：分析されず

*：未成熟期試料については直接燃焼分析による測定値、成熟期試料については抽出法による結果。

[a]：微量のため HPLC で検出されず、順相 TLC によって確認された。

[b]：徹底抽出の結果、ペクチン及びグリニン画分に 0.3%TRR 及び 2.5%TRR 認められた。

⑥ 茶

屋外栽培の茶（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを 100 g ai/ha の用量で、14 日間隔で 2 回茎葉散布し、最終散布 7 及び 14 日後に葉部を採取して、植物代謝試験が実施された。また、各標識体を 1 枚の葉に処理後、7 及び 14 日後に無処理葉を採取して、移行性確認試験が実施された。

葉部試料における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

試料中の残留放射能濃度は、最終散布 7 日後では 19.4～20.3 mg/kg、最終散布 14 日後では 15.0～17.0 mg/kg であった。

葉部における主要成分として、未変化のブロフラニリドが、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド処理区では 96.6%TRR～97.4%TRR、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド処理区では 96.1%TRR～96.2%TRR 認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

移行性確認試験の結果、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド処理 7 及び 14 日後の残留放射能は、処理葉（茎部を含む）では 90%TRR 以上認められ、非処理葉では 5.00%TRR 以下であったことから、茶樹における処理放射能の移行性は低いと考えられた。（参照 2、12）

表 13　葉部試料における放射能分布及び代謝物（mg/kg）

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	ブロフラニリド	B	C	抽出残渣
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	最終散布 7 日後	合計	19.4	18.9 (97.4)	0.007 (0.04)	0.269 (1.39)	0.073 (0.38)
		表面洗浄液	19.0 (98.3)	18.6	ND	0.263	
		抽出液	0.259 (1.34)	0.210	0.007	0.006	0.073
	最終散布 14 日後	合計	17.0	16.4 (96.6)	0.136 (0.80)	0.200 (1.18)	0.104 (0.61)
		表面洗浄液	16.5 (97.2)	16.1	0.136	0.195	
		抽出液	0.357 (2.20)	0.287	ND	0.005	0.104
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	最終散布 7 日後	合計	20.3	19.5 (96.1)	0.198 (0.97)	0.260 (1.28)	0.098 (0.48)
		表面洗浄液	19.9 (98.1)	19.3	0.189	0.255	
		抽出液	0.296 (1.46)	0.236	0.009	0.005	0.098

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	ブロフラニリド	B	C	抽出残渣
	最終散布14日後	合計	15.0	14.4 (96.2)	0.108 (0.72)	0.143 (0.95)	0.106 (0.71)
		表面洗浄液	14.5 (97.0)	14.2	0.093	0.143	／
		抽出液	0.352 (2.35)	0.253	0.015	ND	0.106

( ) : %TRR、ND : 検出されず、／ : 該当なし

植物におけるブロフラニリドの主要代謝経路は、①*N*-メチル基の脱離による代謝物 B の生成、②ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸化による代謝物 C の生成であると考えられた。また、多数の微量代謝物が生成し、植物体構成成分に取り込まれた後、結合性残留物を形成すると考えられた。

（２）作物残留試験

国内において、キャベツ、はくさい等を用いて、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ブロフラニリドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したサラダ菜の 6.13 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したねぎ（茎葉）及び最終散布 7 日後に収穫しただいこん（葉部）の 0.02 mg/kg、代謝物 C の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫しただいこん（葉部）及びあずき（乾燥子実）の 0.01 mg/kg であった。

海外において、ばれいしょを用いて、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ばれいしょ（塊茎）におけるブロフラニリド及び代謝物 B の最大残留値は、植溝処理 102 日後の 0.039 及び 0.0018 mg/kg であり、代謝物 C はいずれの試料においても検出限界（0.0002 mg/kg）未満であった。（参照 2、19～39、101～113）

（３）家畜における薬物動態試験

① 鶏

a. 吸収（単回経口投与）

産卵鶏（*Gallus gallus domesticus*、36 週齢、雌 2 羽/群）に、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを添加したセルロースをゼラチンカプセルに充填して単回経口投与（ブロフラニリドとして、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群は 0.86 mg/kg 体重、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群は 0.84 mg/kg 体重）し、経時的に採取した全血中の放射能濃度を LSC で測定した。

全血中放射能濃度は、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で投与 2 時間後に C_{max}（0.285 mg/kg）を示し、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では投与 4 時間後に C_{max}（0.171 mg/kg）を示した。

以上の結果から、後述の反復経口投与試験[４.（３）①b.]における測定試料組織の採取時間を最終投与 6 時間後とした。（参照 96、97、114）

b. 分布及び排泄（反復経口投与）

産卵鶏（*Gallus gallus domesticus*、36 週齢、雌 10 羽/群）に、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを添加したセルロースをゼラチンカプセルに充填して 1 日 1 回、14 日間反復経口投与（ブロフラニリドとして、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド群は 0.86 mg/kg 体重/日、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド群は 0.84 mg/kg 体重/日）し、経時的[3]に採取した鶏卵（卵白及び卵黄）、排泄物及びケージ洗浄液[4]並びに最終投与 6 時間後に採取した胸筋、大腿筋、腹部脂肪、皮下脂肪、肝臓及び消化管（内容物を含む）について放射能濃度を測定した。

結果を表 14 及び表 15 に示した。

[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群及び[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群の総回収率はそれぞれ 73.1%TAR 及び 79.4%TAR（推定等価質量パーセントに基づいた補正値はそれぞれ 92.0%TAR 及び 94.7%TAR）であった。放射能分布は可食部位で 0.1%TAR～21.6%TAR を示し、両標識体投与群とも脂肪組織で最も高く、以下、卵黄、大腿筋、肝臓、胸筋の順で高値を示した。臓器、組織及び排泄物の TRR 及び%TAR とも両標識体投与群間で顕著な差はみられなかった。排泄物は、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 56.0%TAR、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 65.0%TAR を示し、主要排泄経路は排泄物であることが示唆された。卵黄中放射能は[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で最大 0.89%TAR（投与開始 10 日後）、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で最大 0.45%TAR（投与開始 14 日後）であった。投与開始 14 日後の TRR はそれぞれ 12.8 μg/g 及び 12.5 μg/g であった。卵白は両標識体投与群とも 0.1%TAR 未満であった。（参照 96、97、101、114）

[3] 鶏卵及び排泄物は 1 日 2 回、毎日採取

[4] 飼育終了後の排泄物採取皿を 200 mL 以上のアセトニトリルで洗浄し、ケージ洗浄液とした。

表 14　産卵鶏における臓器、組織、鶏卵及び排泄物中の放射能濃度

	[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与		[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与	
測定対象	TRR (μg/g)	%TAR	TRR (μg/g)	%TAR
肝臓	2.631	0.5	1.843	0.4
大腿筋	2.140	0.8	1.397	0.5
胸筋	0.330	0.1	0.240	0.1
筋肉		3.6[a]		2.5[a]
腹部脂肪	19.132	3.9	15.770	3.4
皮下脂肪	18.549	1.5	14.579	1.1
脂肪		21.6[a]		17.9[a]
卵白	0.014	0.0	0.012	0.0
卵黄	3.605	4.1	3.365	2.8
排泄物	4.782	56.0	5.490	65.0
消化管	6.581	6.1	6.715	6.0
ケージ洗浄液	0.139	0.1	0.152	0.1
総回収量		73.1 (92.0[a])		79.4 (94.7[a])

[a]：鶏の筋肉及び脂肪の等価質量%に基づいて正規化した値

表 15　鶏卵中の放射能濃度

投与後日数	[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与				[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与			
	卵白		卵黄		卵白		卵黄	
	TRR (μg/g)	%TAR	TRR (μg/g)	%TAR	TRR (μg/g)	%TAR	TRR (μg/g)	%TAR
1	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0
2	0.009	0.0	0.008	0.0	0.005	0.0	0.021	0.0
3	0.016	0.0	0.727	0.03	0.019	0.0	0.592	0.02
4	0.025	0.0	2.003	0.08	0.020	0.0	1.685	0.07
5	0.027	0.0	3.671	0.12	0.020	0.0	3.252	0.11
6	0.034	0.0	5.120	0.19	0.023	0.0	4.597	0.17
7	0.028	0.0	6.838	0.26	0.025	0.0	6.621	0.21
8	0.029	0.0	8.670	0.27	0.021	0.0	7.213	0.20
9	0.030	0.0	8.949	0.37	0.035	0.0	7.677	0.25
10	0.033	0.0	10.129	0.89	0.029	0.0	9.267	0.33
11	0.036	0.0	10.663	0.41	0.026	0.0	9.235	0.31
12	0.032	0.0	11.464	0.50	0.031	0.0	10.988	0.38
13	0.032	0.0	12.709	0.50	0.023	0.0	10.441	0.32
14	0.032	0.0	12.772	0.46	0.029	0.0	12.530	0.45
計	0.363	0.0	93.723	4.10	0.306	0.0	84.120	2.8

c. 代謝（反復経口投与）

分布試験[４.（３）①b.]で得られた臓器、組織、卵黄、卵白、排泄物及びケージ洗浄液の TRR 分析後の試料について HPLC、TLC 及び LC-MS による代謝物分析が実施された。

臓器、組織及び鶏卵並びに排泄物中の代謝物分析の結果を表 16～表 19 に示した。

肝臓試料は繰り返し中性溶媒（アセトニトリル/水混液×3 回及びアセトニトリル）を用いて抽出し、その後、酵素処理、酸処理及び塩基処理を行い、抽出不能な残留物の特性を検討した。一連の処理後に抽出不能な残留物は残らず、試料容器にシンチレーションカクテルを加えたところ、検出可能な放射性残留物は確認されなかった。

肝臓の中性溶媒（アセトニトリル/水混液（1：1）及びアセトニトリル）抽出液における同定された主要な代謝物は、両標識体投与群において代謝物 B（[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 57.2%TRR 及び[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 69.1%TRR）であり、その他の同定された代謝物として[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から代謝物 E が低濃度（1.7%TRR）検出された。また、そのほかに、未同定代謝物として[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から U34（1.7%TRR）が、両標識投与群から U40（2.4%TRR 及び 2.5%TRR）が検出された。酵素処理（プロテアーゼ及びリパーゼ）及び酸処理した抽出液において、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群からは代謝物 J（5.0%TRR）が主に検出された。未同定代謝物が複数認められたが、いずれも 6%TRR 未満であった。塩基処理抽出液において、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から代謝物 E（0.9%TRR）、B（0.3%TRR）及び J（0.3%TRR）が、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群群からは代謝物 B（0.9%TRR）及び未同定代謝物 H-U27C（0.2%TRR）が検出された。その他の未同定代謝物はいずれも[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 0.0402 μg/g（1.6%TRR 未満）、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群群で 0.0405 μg/g（2.2%TRR 以下）であった。未変化のブロフラニリドはいずれの処理層においても認められなかった。

胸筋及び大腿筋において同定された代謝物は、両標識体投与群とも、代謝物 B（91.3%TRR～95.3%TRR）であり、その他同定された代謝物として、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から、代謝物 E が低濃度（0.8%TRR～1.1%TRR）検出された。両標識体投与群とも未変化のブロフラニリドは認められなかった。

卵黄及び卵白において同定された代謝物は、両標識体投与群とも、代謝物 B（卵黄：89.3%TRR 及び 93.2%TRR、卵白：68.4%TRR 及び 84.4%TRR）で、その他の同定された代謝物として、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から代謝物 E（卵黄：2.1%TRR、卵白：15.8%TRR）が検出されたほか、卵白からは未変化のブロフラニリドが低濃度検出された（2.1%TRR）。[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群群の卵白及び両標識体投与群の卵黄からは、未変化のブロフラニリドは検出されなかった。

腹部脂肪及び皮下脂肪において同定された代謝物は、両標識体投与群とも、代謝物 B（96.9%TRR～100.0%TRR）で、その他の同定された代謝物として、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から代謝物 E が低濃度（2.5%TRR～3.0%TRR）検出された。両標識体投与群とも未変化のブロフラニリドは認められなかった。

胸筋、大腿筋、卵黄、卵白、腹部脂肪及び皮下脂肪において、その他の代謝物は、10%TRR 未満であった。

排泄物について、両標識体投与群において同定された成分は、未変化のブロフラニリドが[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 0.588 μg/g（12.5%TRR）及び[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 0.957 μg/g（17.4%TRR）検出され、代謝物として[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から E（15.7%TRR）、B（9.8%TRR）及び G（3.0%TRR）が、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から H（16.7%TRR）、B（9.7%TRR）、C（7.9%TRR）及び G（4.6%TRR）が検出された。

また、未同定代謝物について、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では、U2-3 が 13.9%TRR 検出されたが、両標識体投与群ともにその他の未同定代謝物はそれぞれ 10%TRR 未満であった。

ケージ洗浄液について、両標識体投与群において同定された物質は、未変化のブロフラニリドが[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 0.059 μg/g（42.4%TRR）及び[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で 0.040 μg/g（26.3%TRR）検出され、代謝物として[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から B（15.8%TRR）、E（12.9%TRR）及び G（12.9%TRR）が、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群から B（13.8%TRR）、H（13.8%TRR）及び C（7.9%TRR）が検出された。また、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドでは、その他の未同定代謝物が 2 種類検出されたが、単一成分では最大 0.015 μg/g、10.8%TRR であった。[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では 7 種類の代謝物が検出されたが、0.008 μg/g、5.3%TRR 未満であった。

以上の結果から、産卵鶏の可食部から検出された代謝物は、B、E 及び J であり、そのうち代謝物 B が大半を占めており主要代謝物であると考えられた。代謝物 E は、卵白からは 15.8%TRR 検出されたが、その他の臓器等からは低濃度検出されるに留まった。代謝物 J は肝臓でのみ認められその量は僅か（0.1309 μg/g, 5.3%TRR）であった。未変化のブロフラニリドは卵白でのみ低濃度（2.1%TRR）認められた。（参照 96、97、101、114）

表 16　鶏における[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与時の肝臓中代謝物

代謝物	μg/g (%TRR)								
	ACN/水	プロテアーゼ処理		リパーゼ処理		1 mol/L HCl	小計 [a]	1 mol/L NaOH	合計
		有機層	水層	有機層	水層				
E	0.043 (1.7)	ND	ND	ND	ND	0.0187 (0.8)	0.0617 (2.5)	0.0233 (0.9)	0.0844 (3.4)
B	1.424 (57.2)	ND	ND	ND	ND	0.0152 (0.6)	1.4392 (57.8)	0.0084 (0.3)	1.4474 (58.1)
J	ND	0.0476 (1.91)	0.0206 (0.83)	0.0200 (0.80)	0.0158 (0.63)	0.0201 (0.8)	0.1241 (5.0)	0.0068 (0.3)	0.1309 (5.3)
小計	1.467 (58.9)	0.0476 (1.91)	0.0206 (0.83)	0.0200 (0.80)	0.0158 (0.63)	0.054 (2.2)	1.625 (65.3)	0.0375 (1.5)	1.6627 (66.8)
U30	ND	0.0057 (0.23)	0.0406 (1.63)	0.0016 (0.06)	ND	ND	0.0479 (1.9)	0.0321 (1.3)	0.0800 (3.2)
U32	ND	0.0052 (0.21)	0.0428 (1.72)	0.0041 (0.16)	ND	ND	0.0521 (2.1)	ND	0.0521 (2.1)
U34	0.042 (1.7)	0.0029 (0.12)	0.0395 (1.59)	0.0025 (0.10)	0.0053 (0.21)	ND	0.0922 (3.7)	ND	0.0920 (3.7)
U40	0.061 (2.4)	ND	ND	ND	ND	ND	0.0611 (2.4)	ND	0.0611 (2.5)
その他	0.037 (1.5) [b]	0.0207 (0.84) [c]	0.0386 (1.55)[d]	0.0319 (1.28)[e]	0.2219 (8.95) [f]	0.0340 (1.4) [g]	0.3841 (15.5)	0.1582 (6.4) [h]	0.5423 (21.9)
合計	1.607 (64.5)	0.082 (3.3)	0.182 (7.3)	0.060 (2.4)	0.243 (9.8)	0.088 (3.6)	2.262 (90.9)	0.228 (9.2)	2.490 (100.0)

ND：検出せず、ACN：アセトニトリル

[a]：ACN/水、プロテアーゼ処理、リパーゼ処理及び 1 mol/L HCl 抽出の合計

[b]：HPLC 分析において代謝物は検出されなかった。

[c]：代謝物 6 種（単一成分では 0.0075 μg/g、0.3%TRR 未満）

[d]：代謝物 4 種（単一成分では 0.0160 μg/g、0.6%TRR 未満）

[e]：代謝物 4 種（単一成分では 0.0164 μg/g、0.7%TRR 未満）

[f]：代謝物 15 種（単一成分では 0.0121 μg/g、0.5%TRR）、酵素処理後洗浄液中 TRR を含む（0.038 μg/g、1.5%TRR）

[g]：代謝物 2 種（単一成分では最大 0.0173 μg/g、0.7%TRR）

[h]：代謝物 5 種（単一成分では 0.0402 μg/g、1.6%TRR 未満）

表 17　鶏における[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与時の肝臓中代謝物

代謝物	μg/g (%TRR)								
	ACN/水	プロテアーゼ処理		リパーゼ処理		1mol/L HCl	小計[a]	1mol/L NaOH	合計
		有機層	水層	有機層	水層				
B	1.271 (69.1)	ND	ND	ND	ND	ND	1.271 (69.1)	0.0168 (0.9)	1.2868 (70.0)
H-U27C	ND	0.0372 (2.02)	0.0073 (0.40)	0.0132 (0.72)	ND	ND	0.0577 (3.1)	0.0033 (0.2)	0.061 (3.3)
合計	1.271 (69.1)	0.0372 (2.02)	0.0073 (0.40)	0.0132 (0.72)	ND	ND	1.3287 (72.2)	0.0201 (1.1)	1.3488 (73.3)
U30	ND	0.0058 (0.32)	0.0127 (0.7)	ND	ND	ND	0.0185 (1.0)	0.0091 (0.5)	0.0276 (1.5)
U40	0.046 (2.5)	ND	ND	ND	ND	ND	0.046 (2.5)	ND	0.0460 (2.5)
その他	ND	0.0100 (0.54)[b]	0.0910 (4.9)[c]	0.0358 (1.94)[d]	0.1100 (6.0)[e]	0.055 (3.0)[f]	0.3018 (16.4)	0.1157 (6.3)[g]	0.4175 (22.7)
合計	1.317 (71.6)	0.053 (2.9)	0.111 (6.0)	0.049 (2.7)	0.11 (6.0)	0.055 (3.0)	1.695 (92.1)	0.145 (7.9)	1.840 (100.0)

ND：検出せず、ACN：アセトニトリル
[a]：ACN/水、プロテアーゼ処理、リパーゼ処理及び 1 mol/L HCl 抽出の合計
[b]：代謝物 3 種（単一成分では 0.0055 μg/g、0.3%TRR 未満）
[c]：代謝物 7 種（単一成分では 0.0188 μg/g、1.0%TRR 未満）
[d]：代謝物 4 種（単一成分では 0.0104 μg/g、0.6%TRR 未満）
[e]：代謝物 1 種（0.0940 μg/g、5.10%TRR）、酵素処理後洗浄液中 TRR を含む（0.016 μg/g、0.9%TRR）
[f]：HPLC 分析において代謝物は検出されなかった。
[g]：代謝物 5 種（単一成分では 0.0405 μg/g、2.2%TRR 以下）

表 18　鶏における[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与時の組織（肝臓以外）、鶏卵及び排泄物中の代謝物

代謝物	胸筋		大腿筋		腹部脂肪		皮下脂肪	
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
ブロフラニリド	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
E	(0.003)[a]	(0.8)	0.025	1.1	0.485	2.5	0.555	3.0
B	0.334	91.3	2.052	94.3	18.897	97.5	17.951	96.9
小計	0.334	91.3	2.077	95.4	19.382	100.0	18.358	99.9
その他	0.011[b]	3.0	0.017[c]	0.8	ND	0.0	ND	0.0
残渣	0.021	5.7	0.083	3.8	0.006	0.0	0.014	0.1
合計	0.366	100.0	2.177	100.0	19.388	100.0	18.52	100.0
代謝物	卵黄		卵白		排泄物		ケージ洗浄液	
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
ブロフラニリド	ND	ND	(0.0004)[a]	(2.1)	0.588	12.5	0.059	42.4
G	ND	ND	ND	ND	0.141	3.0	0.018	12.9
E	0.133	2.1	0.003	15.8	0.737	15.7	0.018	12.9
B	5.645	89.3	0.013	68.4	0.460	9.8	0.022	15.8
小計	5.778	91.4	0.016	84.2	1.926	41.0	0.117	84.2
その他	0.285[d]	4.5	0.001[e]	5.3	2.334[f]	49.6	0.022[g]	15.8
残渣	0.256	4.1	0.002	10.5	0.445	9.5	NA	NA
合計	6.319	100.0	0.019	100.0	4.705	100.0	0.139	100.0

ND：検出せず、NA：測定なし
[a]：TLC 分析で検出
[b]：代謝物 2 種（単一成分では 0.006 μg/g、1.6%TRR 未満）
[c]：代謝物 1 種
[d]：代謝物 3 種（単一成分では 0.139 μg/g、2.2%TRR 未満）
[e]：代謝物 2 種（単一成分では 0.001 μg/g、5.3%TRR 未満）
[f]：代謝物 18 種（単一成分では 0.405 μg/g、8.6%TRR 未満。最大の成分は、参照標準品の保持時間から代謝物 I と推定された。）
[g]：代謝物 2 種（0.015 μg/g、10.8%TRR）

表 19　鶏における[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与時の組織（肝臓以外）、鶏卵及び排泄物中の代謝物

代謝物	胸筋		大腿筋		腹部脂肪		皮下脂肪	
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
ブロフラニリド	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
B	0.261	93.5	1.489	95.3	15.812	100.0	14.763	99.3
小計	0.261	93.5	1.489	95.3	15.812	100.0	14.763	99.3
その他	0.006[b]	2.2	0.034[c]	2.2	ND	0.0	0.104[d]	0.7

残渣	0.012	4.3	0.040	2.6	0.006	0.0	0.005	0.0
合計	0.279	100.0	1.563	100.1	15.818	100.0	14.872	100.0
代謝物	卵黄		卵白		排泄物		ケージ洗浄液	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
ブロフラニリド	ND	ND	ND	ND	0.957	17.4	0.040	26.3
C	ND	ND	ND	ND	0.436	7.9	0.012	7.9
G[a]	ND	ND	ND	ND	0.251	4.6	ND	ND
H	ND	ND	ND	ND	0.917	16.7	0.021	13.8
B	6.300	93.2	0.0151	84.4	0.536	9.7	0.021	13.8
小計	6.300	93.2	0.0151	84.4	3.097	56.3	0.094	61.8
U2-3	ND	ND	0.0004	2.2	0.767	13.9	ND	ND
K	ND	ND	ND	ND	0.361	6.6	ND	ND
その他	0.249[e]	3.7	0.0004[f]	2.2	0.787[g]	14.3	0.058[h]	38.2
残渣	0.211	3.1	0.0020	11.2	0.490	8.9	NA	NA
合計	6.760	100.0	0.018	100.0	5.502	100.0	0.152	100.0

ND：検出せず、NA：測定なし
[a]：グルクロナイド
[b]：代謝物 1 種
[c]：代謝物 1 種
[d]：代謝物 3 種（単一成分では 0.059 µg/g、0.4%TRR 未満）
[e]：代謝物 3 種（単一成分では 0.151 µg/g、2.2%TRR 未満）
[f]：代謝物 2 種（単一成分では 0.0002 µg/g、1.1%TRR 未満）
[g]：代謝物 6 種（単一成分では 0.201 µg/g、3.7%TRR 未満）
[h]：代謝物 7 種（単一成分では 0.008 µg/g、5.3%TRR 未満）

（4）家畜等代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（系統不明、雌 1 頭/群）に、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを 0.62 mg/kg 体重/日（19.5 mg/kg 飼料相当）又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを 0.73 mg/kg 体重/日（20.2 mg/kg 飼料相当）の用量で、ゼラチンカプセルを用いて 1 日 1 回 10 日間強制経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁及び排泄物（尿及び糞）は投与期間中に 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 12 時間後（[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド）又は最終投与 8 時間後（[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド）に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 20、代謝物は表 21 に示されている。

投与放射能は、尿中に 0.7%TAR～23.6%TAR、糞中に 51.0%TAR～75.4%TAR 排泄され、ケージ洗浄液中には 0.8%TAR 認められた。臓器、組織及び乳中残留放射能濃度は脂肪、乳脂肪及び肝臓で高く認められた。

未変化のブロフラニリドは肝臓、腎臓及び筋肉に認められ、いずれも 6.7%TRR 以下であった。臓器、組織及び乳中の主要成分として、代謝物 B 及び E が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 F、K、L 及び M が肝臓において、代

謝物 F が腎臓及び脱脂乳において 10%TRR を超えて認められた。（参照 101、116）

表 20　各試料中の残留放射能分布

試料		[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド		[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
肝臓		2.20	0.7	0.457	0.1
腎臓		0.250	0.0	0.265	0.0
筋肉	脇腹	0.300	0.0	0.370	0.0
	腰部	0.216	0.0	0.228	0.0
脂肪	大網膜	3.41	0.9	3.42	0.8
	皮下	2.60	0.1	2.83	0.1
	腎周囲	3.07	0.2	3.29	0.3
乳	脱脂乳 a)	0.017	0.0	0.028	0.1
	乳脂肪 a)	2.97	0.7	1.63	0.6
	全乳 b)	(0.254)	(0.7)	(0.269)	(0.7)
血液		0.095	0.0	0.071	0.0
尿		0.068	0.7	4.19	23.6
胆汁		6.51	0.0	1.12	0.0
糞		19.2	75.4	9.06	51.0
ケージ洗液		0.045	0.0	0.513	0.8
消化管(内容物を含む)		3.18	13.0	2.80	9.6
総回収率			91.7		87.0

a) 被験物質投与期間中の各試料の放射能量(dpm/g)の平均に基づき算出された。
b) 脱脂乳と乳脂肪の合計

表 21　各試料中の代謝物（μg/g）

試料		肝臓	腎臓	筋肉		脂肪			脱脂乳	乳脂肪
				脇腹	腰部	大網膜	皮下	腎周囲		
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	ブロフラニリド	0.0108 (0.5)	ND	0.005 (1.5)	0.005 (2.45)	ND	ND	ND	ND	ND
	B	0.0983 (4.5)	0.0529 (21.3)	0.111 (33.8)	0.076 (37.3)	1.33 (39.3)	0.854 (33.1)	1.07 (34.8)	0.010 (37.0)	1.93 (45.9)
	E	0.6380 (29.2)	0.105 (42.4)	0.183 (55.8)	0.098 (48.0)	2.04 (60.2)	1.72 (66.6)	1.98 (64.6)	0.017 (63.0)	2.26 (53.9)
	K	0.0893 (4.1)	0.0068 (2.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	L	0.320 (14.7)	0.0186 (7.5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	M	0.236 (10.8)	0.0116 (4.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	ブロフラニリド	0.0219 (4.8)	0.008 (2.9)	0.018 (5.23)	0.016 (6.7)	ND	ND	ND	ND	ND
	B	0.161 (35.3)	0.122 (44.7)	0.318 (92.4)	0.213 (89.5)	3.44 (99.9)	2.82 (99.9)	3.35 (99.8)	0.007 (26.9)	2.12 (99.8)
	F	0.0871 (19.1)	0.131 (48.0)	ND	ND	ND	ND	ND	0.018 (69.2)	ND
	K	0.0779 (17.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

( )：%TRR
ND：検出せず

（５）家畜残留試験

①　残留試験（ウシ、経口投与）

泌乳牛（ホルスタイン種、投与群：雌 3 頭/群）にブロフラニリドを最長 43 日間カプセル経口投与（0、0.015、0.150、1.5 及び 10 mg/kg 飼料相当[5]、1 日 1 回）して、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回採取、各臓器及び組織（肝臓、胸及び脚の筋肉、腹部及び皮下の脂肪）は最終投与後 24 時間以内に採取された。10 mg/kg 飼料相当群については 3、7 及び 14 日間の休薬期間（乳汁は休薬 2 日、6 日及び 13 日後に採取された）が設けられた。

結果は別紙 5 に示されている。

ブロフラニリド、代謝物 B 及び E の最大の平均残留値は、10 mg/kg 飼料投与群の投与開始 22 日後に採取された乳脂肪で認められ、ブロフラニリドで 0.014

[5] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量(0.058 mg/kg 飼料相当)の 0.26、2.6、26 及び 172 倍相当量が設定された。

mg/kg、代謝物 B で 0.884 mg/kg、代謝物 E で 0.014 mg/kg であった。（参照 101、118）

② 残留試験（鶏、単回噴霧）

産卵鶏（ジュリアライト、体重：1.452～2.317 kg、3 羽/対照群、42 羽/採材群（6 羽/時点）、15 羽/採卵群、6 羽/採血群）を 1 ケージに 1 羽ずつ収容し、ブロフラニリドとして 0.025%の懸濁液[6]を単回噴霧投与[7]（約 37 mL/ケージ）した。調製量はケージ床面積 1 m^2 当たり 400 mL を単回噴霧することとし、2.7 L とした。

投与 0、1、3、6、9、12、15、20、30 及び 42 日後に、各採取日 14 時までに産出された卵を 15 羽から 10 個採取した。各時点で採取した全卵を十分に混合・均質化した。また、投与 2 時間後及び投与 1、7、14、21、28 及び 42 日後に、各時点 6 羽ずつ、皮膚、筋肉、筋胃、肝臓、腎臓及び心臓を採取した。対照群は、投与前日に 3 羽から試料を採取した。また、採血を投与 1、2、4、8、24、48、72、120 及び 168 時間後に行った。これらの試料中のブロフラニリド、代謝物 B 及び E の濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 22～表 24 に示した。

ブロフラニリドは、皮膚において全時点で検出され、最大平均残留値は投与 1 日後の 0.05 μg/g であった。血漿では投与 24 時間後に 1 例のみに検出（0.001 μg/mL）された。全卵、筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び筋胃では、全時点で全例が LOQ 未満であった。

代謝物 B は、全卵中で投与 3 日後から投与 42 日後まで検出され、投与 9～20 日後に最大平均残留値 0.04 μg/g を示した。皮膚及び肝臓では全時点で検出され、それぞれ投与 7 日後又は 1 日後に、最大平均残留値 0.28 μg/g 又は 0.09 μg/g を示した。腎臓では投与 7～28 日後まで検出され最大平均残留値 0.01 μg/g を示したが、投与 42 日後には LOQ 未満となった。心臓では投与 2 時間後から 28 日後まで、筋胃では投与 1～28 日後まで検出され、心臓で 1～14 日後、筋胃で 1 日後に最大平均残留値は 0.02 μg/g を示したが、いずれも投与 42 日後には LOQ 未満となった。筋肉では全時点で全例が LOQ 未満であった。血漿では全時点で検出され、投与 168 時間後に最大平均濃度 0.017 μg/mL を示した。

代謝物 E は、全ての測定試料において全時点で LOQ 未満であった。（参照 96、98）

---

[6] ブロフラニリド 5%フロアブル製剤を水道水で 200 倍希釈した。

[7] ケージの上面、ケージの上面、前面、下面及び後面の 4 面を中心に、ワクモの生息しやすい場所（ケージの継ぎ目、餌桶の保護金具等）に重点をおく通常の噴霧を模倣し、各面ごとに噴霧器を用いて噴霧した。

表 22　全卵中のブロフラニリド及び代謝物濃度（μg/g）[a、b]

投与後日数	測定対象		
	ブロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
0	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
3	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
6	<LOQ	0.03 (0.02)	<LOQ
9	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
12	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
15	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
20	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
30	<LOQ	0.02 (0.01)	<LOQ
42	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ

[a]：10 試料の平均値（括弧内は標準偏差）
[b]：時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満

表 23　臓器、組織中のブロフラニリド及び代謝物濃度（μg/g）[a、b]

臓器、組織	投与後(時間)日数	測定対象		
		ブロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
皮膚	2(時間)	0.03(0.02)	0.01(0.01)	<LOQ
	1	0.05(0.03)	0.09(0.02)	<LOQ
	7	0.03(0.01)	0.28(0.05)	<LOQ
	14	0.04(0.01)	0.22(0.04)	<LOQ
	21	0.03(0.01)	0.19(0.04)	<LOQ
	28	0.02(0.01)	0.13(0.05)	<LOQ
	42	0.01(0.01)	0.06(0.01)	<LOQ
筋肉	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	7	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	2(時間)	<LOQ	0.04(0.02)	<LOQ
	1	<LOQ	0.09(0.02)	<LOQ
	7	<LOQ	0.06(0.02)	<LOQ
	14	<LOQ	0.05(0.03)	<LOQ
	21	<LOQ	0.0(0.01)	<LOQ
	28	<LOQ	0.03(0.02)	<LOQ
	42	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
腎臓	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ

臓器、組織	投与後(時間)日数	測定対象		
		ブロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	7	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	28	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
心臓	2(時間)	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	1	<LOQ	0.02(0.00)	<LOQ
	7	<LOQ	0.02(0.00)	<LOQ
	14	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	21	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	28	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋胃	2（時間）	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	0.02 (0.01)	<LOQ
	7	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
	28	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ

[a]：6 羽の平均値（括弧内は標準偏差）
[b]：時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満

表 24　血漿中のブロフラニリド及び代謝物濃度（μg/mL）[a]

投与後時間	測定対象		
	ブロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
1	<LOQ	0.002(0.002)	<LOQ
2	<LOQ	0.004(0.001)	<LOQ
4	<LOQ	0.006(0.001)	<LOQ
8	<LOQ	0.007(0.001)	<LOQ
24	0.001(0.000)	0.011(0.001)	<LOQ
48	<LOQ	0.014(0.002)	<LOQ
72	<LOQ	0.016(0.003)	<LOQ
120	<LOQ	0.014(0.001)	<LOQ
168	<LOQ	0.017(0.002)	<LOQ

[a]：個体番号順に 2 個体の試料を等量混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値（括弧内は標準偏差）
<LOQ：定量限界（0.001 μg/mL）未満

③ 残留試験（鶏、単回噴霧）

産卵鶏（ジュリア、27 週齢、体重：1.355～1.945 kg、3 羽/対照群、42 羽/採材群（6 羽/時点）、10 羽/採卵群）を 1 ケージに 1 羽ずつ収容し、ブロフラニリドとして 0.025%の懸濁液[8]を単回噴霧投与（約 38 mL/ケージ）した。

投与 0、1、3、6、9、12、15、20、30 及び 42 日後に、各採取日の 14～15 時に 15 羽から産出された卵を 10 個採取した。各時点で採取した全卵を十分に混合・均質化した。また、投与 2 時間後並びに投与 1、7、14、21、28 及び 42 日後に、各時点 6 羽ずつ、皮膚、筋肉、筋胃、肝臓、腎臓及び心臓を採取した。対照群は、投与前日に 3 羽から試料を採取した。これらの試料中のブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E の濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 25 及び表 26 に示した。

ブロフラニリドは、皮膚において全時点で検出され、最大平均残留値は投与 1 日後の 0.03 μg/g であった。全卵、筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び筋胃では、全時点で全例が LOQ 未満であった。

代謝物 B は、全卵中で投与 3 日後から投与 42 日後まで検出され、投与 6 日後に最大平均最大残留値 0.04 μg/g を示した。皮膚では投与 1～42 日後まで全例で検出され、投与 7 日後に最大平均残留値 0.26 μg/g を示した。肝臓では全時点で検出され、投与 1 及び 7 日後に最大平均残留値 0.06 μg/g を示した。腎臓及び心臓では、投与 1～14 日後に検出され、投与 1 及び 7 日後に最大平均残留値 0.02 μg/g を示したが、投与 21 日後以降はいずれも LOQ 未満となった。筋胃では投与 1 及び 7 日後に検出され、最大平均残留値 0.02 μg/g を示したが、投与 14 日後以降は LOQ 未満となった。筋肉では全時点で全例が LOQ 未満であった。

代謝物 E は、全ての測定試料において全時点で LOQ 未満であった。（参照 96、99）

[8] ブロフラニリド 5%フロアブル製剤を井水で 200 倍希釈した。

表 25　全卵中のブロフラニリド及び代謝物濃度（μg/g）[a、b]

投与後日数	測定対象		
	ブロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
0	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
3	<LOQ	0.01(0.01)	<LOQ
6	<LOQ	0.04(0.01)	<LOQ
9	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
12	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
15	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
20	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
30	<LOQ	0.02(0.00)	<LOQ
42	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ

[a]：10 試料の平均値（括弧内は標準偏差）
[b]：時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満

表 26　臓器、組織中のブロフラニリド及び代謝物濃度（μg/g）[a、b]

臓器、組織	投与後(時間)日数	測定対象		
		ブロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
皮膚	2(時間)	0.02(0.01)	<LOQ	<LOQ
	1	0.03(0.01)	0.15(0.09)	<LOQ
	7	0.02(0.01)	0.26(0.08)	<LOQ
	14	0.02(0.01)	0.15(0.01)	<LOQ
	21	0.02(0.01)	0.10(0.02)	<LOQ
	28	0.01(0.00)	0.11(0.03)	<LOQ
	42	0.01(0.00)	0.07(0.02)	<LOQ
筋肉	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	7	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	2(時間)	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
	1	<LOQ	0.06(0.02)	<LOQ
	7	<LOQ	0.06(0.03)	<LOQ
	14	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	21	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	28	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	42	<LOQ	0.01(0.01)	<LOQ
腎臓	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ

臓器、組織	投与後(時間)日数	測定対象		
		ブロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
	1	<LOQ	0.02 (0.01)	<LOQ
	7	<LOQ	0.02 (0.01)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
心臓	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	7	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋胃	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	7	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ

[a]：6 羽の平均値（括弧内は標準偏差）
[b]：時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
<LOQ：定量限界（0.01 µg/g）未満

④ 残留試験（鶏、経口投与）

産卵鶏（イサブラウン種、12 羽/群）に、ブロフラニリドを 0.02、0.10 又は 0.51 mg/kg 飼料相当[9]（0.00117、0.00551 及び 0.02734 mg/kg 体重/日に相当）の用量で 1 日 1 回カプセル経口投与する残留試験が実施された。投与期間は、0.02 mg/kg 飼料相当投与群は 29 日間、0.10 mg/kg 飼料相当投与群は 36 日間、0.51 mg/kg 飼料相当投与群は 50 日間であり、対照群は空のカプセルが 29 日間投与された。また、0.51 mg/kg 飼料相当投与群では最終投与後、14 日間の休薬期間を設ける回復群が設定された。投与開始 1、4、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46 及び 49 日後に、前日午後に採卵し当日まで冷蔵保存したものと当日午前に採卵したものを 1 ケージ（4 羽分）ごとに合わせ、十分に混合・均質化した。また、対照群及び各投与群は最終投与 6 時間以内に、肝臓、筋肉（胸及び脚から等量採取）並びに脂肪（腹部及び皮下）を採取した。回

[9] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（0.008 mg/kg 飼料相当）と比較して高かった。

復群は最終投与 3、7 及び 14 日後にそれぞれ 4 羽ずつから、各臓器、組織を採取した。これらの試料中のブロフラニリド並びに代謝物 B 及び代謝物 E の濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 27～表 29 に示した。

ブロフラニリド及び代謝物 E は、全ての投与群の全ての組織、臓器及び全卵中において LOQ 未満であった。代謝物 B については、0.02 mg/kg 飼料相当投与群において、平均残留濃度は脂肪で 0.0103 µg/g、全卵、肝臓、筋肉では LOQ 未満であった。0.10 mg/kg 飼料相当投与群においては、脂肪で 0.0338 µg/g、全卵、肝臓、筋肉では LOQ 未満であった。0.51 mg/kg 飼料相当投与群においては、脂肪で 0.137 µg/g、肝臓で 0.0185 µg/g、筋肉では LOQ 未満であり、全卵では投与開始 49 日後に平均残留濃度が最高（0.0183 µg/g）となった。

回復群において、最終投与後のブロフラニリド及び代謝物 E は、全ての組織、臓器及び全卵中において LOQ 未満であった。代謝物 B について、脂肪中濃度は最終投与 14 日後に 0.0351 µg/g まで減衰した。全卵では最終投与 9 日後で、肝臓では最終投与 7 日後で LOQ 未満となった。筋肉では全ての時点で LOQ 未満であった。（参照 101、117）

表 27　投与群及び回復群における全卵中の代謝物 B の残留濃度（μg/g）[a、b]

投与後日数(最終投与後日数)	投与量(mg/kg 飼料相当)							
	0.02[c]		0.10[c]		0.51[d]		0.51(回復群)[e]	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	NA
4	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	NA
7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	NA
10	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0103	0.0101	NA	NA
13	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0124	0.0112	NA	NA
16	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0167	0.0138	NA	NA
19	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0192	0.0145	NA	NA
22	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0164	0.0145	NA	NA
25	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0156	0.0146	NA	NA
28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0209	0.0156	NA	NA
31	NA	NA	<LOQ	<LOQ	0.0226	0.0169	NA	NA
34	NA	NA	<LOQ	<LOQ	0.0224	0.0178	NA	NA
37	NA	NA	NA	NA	0.0214	0.0164	NA	NA
40	NA	NA	NA	NA	0.0198	0.0161	NA	NA
43	NA	NA	NA	NA	0.0177	0.0159	NA	NA
46	NA	NA	NA	NA	0.0206	0.0179	NA	NA
49	NA	NA	NA	NA	0.0189	0.0182	0.0221	0.0183
52(2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0218	0.0195
56(6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0132	0.0116
59(9)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<LOQ	<LOQ
63(13)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<LOQ	<LOQ

[a]：ブロフラニリド及び代謝物 E は、全ての投与群の全卵中において LOQ 未満であった。
[b]：時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
[c]：1 ケージ（4 羽）分を混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値。
[d]：1 ケージ（4 羽）分を混合して得られた 6 つ（1～46 日）または 3 つ（49 日）の分析用試料の平均値。
[e]：1 ケージ（4 羽）分を混合して得られた 3 つ（49 及び 52 日）または 2 つ（56 日）の分析用試料の平均値もしくは 1 つの分析用試料の分析値（59 及び 63 日）。
<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
NA：分析せず

表 28　投与群における臓器、組織中の代謝物 B の残留濃度（μg/g）[a、b]

用量(mg/kg 飼料相当)	0.02		0.10		0.51	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
肝臓	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0211	0.0185
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	0.0108	0.0103	0.0392	0.0338	0.152	0.137

[a]：1 ケージ（4 羽）分を混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値。
[b]：時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満

表 29　回復群における臓器、組織中の代謝物 B の残留濃度（μg/g）[a]

最終投与後日数	肝臓		筋肉		脂肪	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
3	0.0101	0.0101	<LOQ	<LOQ	0.104	0.104
7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0941	0.0941
14	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0351	0.0351

[a]：1 ケージ（4 羽）分を混合して得られた分析用試料の分析値。
<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満

（６）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び家畜残留試験［Ⅱ．４．（５）］の分析値を用いて、農産物についてはブロフラニリド（親化合物のみ）、畜産物についてはブロフラニリド及び代謝物 B をばく露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 30 に示されている（別紙 6 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請又は登録された使用方法から、ブロフラニリド及び代謝物 B が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 30　食品中から摂取されるブロフラニリド及び代謝物 B の推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (μg/人/日)	136	58.9	140	152

５．動物体内動態試験

（１）ラット

①　吸収

a.　血中濃度推移（単回投与）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹/群）に[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを 5 mg/kg 体重（以下［５．（１）］において「低用量」という。）で単回経口投与若しくは 1.6 mg/kg 体重で単回静脈内投与、又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量若しくは 500 mg/kg 体重（以下［５．（１）］において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 31 に示されている。

単回経口投与後の全血及び血漿中放射能は、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では投与 4～12 時間後、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では投与 0.5～2 時間後に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_t について用量比に応じた増加は認められなかった。

AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 0.14～0.76 と算出された。

単回静脈内投与において、AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 0.72～0.78 と算出された。投与放射能の血中動態について、単回経口投与群との顕著な差は認められなかった。（参照 2、3）

表 31　全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド				[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド			
	投与経路	単回経口投与		単回静脈内投与		単回経口投与			
	投与量	5 mg/kg 体重		1.6 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max}(hr)	4	12	0.25	0.25	2	1	1	0.5
	C_{max}(μg/g)	0.132	0.095	0.973	0.667	0.135	0.271	2.18	2.29
	$T_{1/2}$(hr)	52.4	(107)	59.1	(115)	(51.8)	44.2	(9.2)	(8.4)
	AUC_t (hr・μg/g)	6.09	7.30	16.0	17.7	4.37	7.80	17.0	15.6
血漿	T_{max}(hr)	4	4	0.25	0.25	2	1	1	0.5
	C_{max}(μg/g)	0.223	0.148	1.69	1.30	0.230	0.470	3.25	3.32
	$T_{1/2}$(hr)	(78.5)	62.0	45.7	75.3	45.4	42.0	(57.5)	(10.1)
	AUC_t (hr・μg/g)	10.2	9.61	22.2	22.8	7.67	12.9	120	23.9

注）( )内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。
AUC_t：定量可能な最終採取時点までの AUC

b.　血中濃度推移（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹/群）に、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 32 に示されている。

全血及び血漿中放射能は、投与 4 時間後に C_{max} となり、投与放射能の血中動態に顕著な性差は認められなかった。AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 1.0～1.1 と算出され、投与放射能は血漿及び赤血球中に均等に分布すると考えられた。（参照 2、4）

表 32　全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	
	投与量	5 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌
全血	T_{max}(hr)	4	4
	C_{max}(μg/g)	0.353	0.405
	$T_{1/2}$(hr)	(110)	(149)
	AUC_t(hr・μg/g)	24.5	34.3
血漿	T_{max}(hr)	4	4
	C_{max}(μg/g)	0.503	0.426
	$T_{1/2}$(hr)	(45.9)	34.7
	AUC_t(hr・μg/g)	23.8	31.2

注）()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。
AUC_t：定量可能な最終採取時点までの AUC

c.　吸収率

胆汁中排泄試験［５.（１）④c.］における胆汁、尿、ケージ洗浄液、肝臓及びカーカス[10]中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では 16.3%～22.9%、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では低用量投与群で 14.2%～18.8%、高用量投与群で 2.27%と算出された。

②　分布

a.　分布（単回経口投与①）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 8 匹/群）に[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 33 に示されている。

残留放射能の分布に、標識体及び性別の違いによる顕著な差は認められなかった。いずれの標識体投与群においても、残留放射能濃度は腹部脂肪、副腎、甲状腺、肝臓、膵臓、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。

[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群の腹部脂肪、精巣上体及び卵巣中の残留放射能濃度並びに[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群の腹部脂肪並びに雄の副腎、膵臓、下垂体、精巣及び精巣上体中の残留放射能濃度について、それぞれ T_{max} 付近に比べて、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では投与 24 時間後、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では 8 時間後で高かった。

[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では、投与 72 時間後に主要臓器及び組織中の放射能濃度はいずれも減少した。[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では、腹部脂肪、膵臓及び精巣上体中の放射能濃度は、いずれも投与 8 時間後に比べて投与

[10] 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。）。

24 時間後で高かった。（参照 2、5）

表 33　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(3.55)、副腎(2.34)、甲状腺(2.30)、肝臓(1.66)、膵臓(1.62)、精巣上体(1.12)、カーカス(1.00)、肺(0.838)、腎臓(0.708)、骨髄(0.667)、心臓(0.605)、下垂体(0.450)、血漿(0.403)、骨格筋(0.395)、脾臓(0.304)、精巣(0.273)、全血(0.244)、脳(0.180)、骨(0.086)、血球(0.052)	腹部脂肪(6.88)、精巣上体(1.56)、副腎(1.40)、膵臓(1.16)、甲状腺(0.881)、カーカス(0.864)、肝臓(0.857)、腎臓(0.427)、肺(0.408)、心臓(0.257)、骨格筋(0.214)、血漿(0.209)、脾臓(0.198)、下垂体(0.197)、骨髄(0.192)、精巣(0.164)、全血(0.136)、脳(0.096)、血球(0.048)	腹部脂肪(3.42)、精巣上体(1.36)、副腎(0.504)、膵臓(0.459)、肝臓(0.412)、カーカス(0.337)、甲状腺(0.329)、腎臓(0.209)、精巣(0.148)、肺(0.148)、心臓(0.083)、脾臓(0.080)、血漿(0.065)、骨髄(0.058)、骨格筋(0.057)、全血(0.051)、血球(0.034)
		雌	腹部脂肪(4.14)、副腎(2.50)、甲状腺(2.13)、膵臓(1.86)、肝臓(1.83)、卵巣(1.69)、カーカス(1.19)、肺(0.946)、腎臓(0.831)、心臓(0.693)、骨格筋(0.435)、脾臓(0.387)、血漿(0.375)、子宮(0.322)、全血(0.235)、脳(0.219)、下垂体(0.076)、骨(0.065)、血球(0.048)	腹部脂肪(10.1)、卵巣(2.18)、膵臓(1.66)、カーカス(1.32)、副腎(1.27)、肝臓(1.21)、子宮(0.800)、肺(0.637)、腎臓(0.412)、心臓(0.379)、脾臓(0.301)、血漿(0.228)、全血(0.154)、骨格筋(0.103)、血球(0.055)	腹部脂肪(4.88)、卵巣(0.967)、副腎(0.852)、膵臓(0.738)、子宮(0.649)、肝臓(0.576)、カーカス(0.551)、甲状腺(0.515)、肺(0.252)、腎臓(0.231)、心臓(0.166)、脾臓(0.162)、骨髄(0.132)、下垂体(0.093)、血漿(0.092)、全血(0.076)、脳(0.064)、血球(0.054)

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	500 mg/kg 体重	雄	腎臓(13.4)、肝臓(11.3)、副腎(6.47)、甲状腺(5.03)、肺(3.74)、膵臓(3.54)、カーカス(3.54)、血漿(3.40)、腹部脂肪(3.27)、下垂体(2.97)、心臓(2.81)、全血(2.56)、精巣上体(2.11)、骨髄(1.82)、脾臓(1.75)、骨(1.68)、血球(1.55)	カーカス(51.3)、腹部脂肪(16.8)、副腎(10.7)、肝臓(8.43)、膵臓(5.12)、精巣上体(4.96)、甲状腺(4.41)、下垂体(4.20)、腎臓(4.03)、肺(2.47)、心臓(2.42)、血漿(1.83)、骨髄(1.72)、骨格筋(1.44)、脾臓(1.28)、全血(1.27)、精巣(1.24)、血球(0.600)	腹部脂肪(32.0)、カーカス(11.3)、副腎(10.0)、精巣上体(7.31)、膵臓(6.53)、肝臓(4.75)、甲状腺(4.41)、腎臓(2.48)、肺(2.16)、心臓(1.28)、血漿(1.16)、骨格筋(0.975)、脾臓(0.963)、全血(0.852)、骨髄(0.699)、精巣(0.652)、血球(0.477)

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
		雌	肝臓(10.6)、腎臓(7.88)、副腎(6.73)、卵巣(5.18)、甲状腺(4.28)、膵臓(4.00)、肺(3.09)、血漿(2.90)、心臓(2.89)、骨髄(2.61)、腹部脂肪(2.41)、子宮(2.22)、脾臓(2.09)、全血(1.96)、カーカス(1.55)、骨格筋(1.35)、骨(1.22)、脳(0.905)、血球(0.715)	カーカス(29.1)、肝臓(8.90)、腹部脂肪(7.01)、副腎(5.13)、卵巣(3.33)、甲状腺(3.16)、腎臓(2.88)、膵臓(2.78)、肺(1.88)、心臓(1.84)、骨髄(1.25)、血漿(1.20)、脾臓(0.959)、子宮(0.929)、全血(0.882)、骨格筋(0.800)、血球(0.464)	腹部脂肪(17.6)、カーカス(12.9)、肝臓(4.98)、副腎(4.97)、卵巣(3.84)、膵臓(3.53)、甲状腺(2.40)、腎臓(1.54)、肺(1.26)、子宮(1.22)、心臓(0.835)、血漿(0.747)、全血(0.550)、骨格筋(0.542)、脾臓(0.538)、血球(0.288)

b. 分布（単回経口投与②）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹/群）に[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 34 に示されている。

主要臓器及び組織における残留放射能の合計は、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では 0.33%TAR～0.49%TAR、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では低用量投与群で 0.71%TAR～1.45%TAR、高用量投与群で 0.10%TAR であった。いずれの投与群においても残留放射能の分布に顕著な差は認められず、残留放射能濃度は腹部脂肪で比較的高かった。各臓器及び組織への残留濃度は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。（参照 2、3）

表 34　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	投与 168 時間後
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(0.314)、肝臓(0.092)、精巣上体(0.081)、甲状腺(0.074)、腎臓(0.050)、副腎(0.041)、膵臓(0.035)、カーカス(0.029)、脾臓(0.019)、肺(0.018)、血球(0.017)、心臓(0.012)、全血(0.012)、骨格筋(0.011)、精巣(0.009)、血漿(0.009)
		雌	腹部脂肪(0.630)、肝臓(0.126)、卵巣(0.121)、甲状腺(0.104)、副腎(0.097)、膵臓(0.086)、子宮(0.081)、カーカス(0.059)、腎臓(0.056)、脾臓(0.052)、肺(0.037)、骨髄(0.030)、血球(0.030)、心臓(0.029)、全血(0.022)、骨格筋(0.019)、血漿(0.016)
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(0.345)、精巣上体(0.093)、腎臓(0.037)、カーカス(0.031)、膵臓(0.030)、副腎(0.026)、肝臓(0.023)、脾臓(0.012)、肺(0.011)、心臓(0.006)、骨髄(0.006)、骨格筋(0.006)、全血(0.004)、血漿(0.004)、精巣(0.003)、血球(0.003)
		雌	腹部脂肪(0.770)、膵臓(0.074)、カーカス(0.070)、副腎(0.068)、肝臓(0.059)、卵巣(0.056)、甲状腺(0.049)、腎臓(0.046)、子宮(0.029)、脾臓(0.028)、骨髄(0.023)、肺(0.022)、心臓(0.016)、骨格筋(0.012)、血漿(0.011)、全血(0.009)、血球(0.005)
	500 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(4.00)、精巣上体(1.53)、腎臓(0.580)、カーカス(0.417)、肝臓(0.416)、膵臓(0.347)、精巣(0.167)、全血(ND)、血漿(ND)、血球(ND)
		雌	腹部脂肪(6.55)、卵巣(1.15)、肝臓(0.811)、副腎(0.745)、膵臓(0.661)、カーカス(0.622)、腎臓(0.431)、子宮(0.347)、肺(0.221)、心臓(0.187)、全血(ND)、血漿(ND)、血球(ND)

ND：検出されず

c.　分布（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹/群）に[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 35 に示されている。

残留放射能の分布に顕著な性差は認められなかった。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は最終投与後に経時的に減少し、最終投与 168 時間後における残留放射能の合計は 2.50%TAR～4.43%TAR であった。残留放射能濃度は、腹部脂肪、肝臓、膵臓、副腎、甲状腺、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。（参照 2、4）

表 35　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	最終投与 24 時間後	最終投与 168 時間後
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(14.7)、精巣上体(4.16)、副腎(2.49)、甲状腺(2.02)、肝臓(1.90)、膵臓(1.89)、腎臓(0.903)、肺(0.529)、心臓(0.476)、脾臓(0.400)、骨髄(0.384)、血漿(0.346)、骨格筋(0.336)、全血(0.282)、精巣(0.238)、血球(0.204)	腹部脂肪(1.63)、甲状腺(0.642)、精巣上体(0.455)、肝臓(0.422)、腎臓(0.244)、副腎(0.223)、膵臓(0.202)、カーカス(0.181)、血球(0.144)、脾臓(0.140)、肺(0.097)、全血(0.087)、心臓(0.066)、血漿(0.040)
		雌	腹部脂肪(15.1)、膵臓(2.17)、副腎(2.13)、肝臓(2.01)、卵巣(1.86)、甲状腺(1.41)、腎臓(0.922)、子宮(0.830)、脾臓(0.724)、心臓(0.693)、肺(0.638)、下垂体(0.551)、骨髄(0.479)、骨格筋(0.446)、血球(0.377)、血漿(0.344)、全血(0.333)	腹部脂肪(2.86)、甲状腺(0.740)、肝臓(0.693)、脾臓(0.460)、副腎(0.458)、卵巣(0.378)、膵臓(0.346)、カーカス(0.292)、腎臓(0.280)、血球(0.259)、子宮(0.213)、肺(0.194)、心臓(0.178)、全血(0.154)、骨格筋(0.099)、血漿(0.081)

③　代謝

a.　代謝（単回経口投与）

分布試験［５.（１）②a.］で得られた血漿、肝臓、腎臓及び脂肪、尿及び糞中排泄試験［５.（１）④a.］で得られた投与後 96 時間の尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験［５.（１）④c.］で得られた投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表 36、胆汁、尿及び糞中の主要代謝物は表 37 に示されている。

代謝物プロファイルに標識体、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中における主要成分として、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では、未変化のブロフラニリドのほか、代謝物 B、E 等が認められた。[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では、肝臓で未変化のブロフラニリドが認められたほか、代謝物 B、C/I 及び G/H が認められた。また、血漿及び腎臓中において、代謝物 B 及び C/I のほかに、極性成分が 29.8%TRR～48.8%TRR 認められた。

尿及び胆汁中に未変化のブロフラニリドは認められず、尿中で代謝物 F が認められた。糞中の主要成分として、未変化のブロフラニリドのほか、代謝物 B 及び C が認められた。（参照 2、3、5、6）

表 36　血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物（%TRR）

標識体	投与量	性別	試料	採取時間(hr)	ブロフラニリド	代謝物
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	5 mg/kg体重	雄	血漿	4	1.2	B(54.1)、E(8.3)、C/I(7.6)、G/H(3.2)
			肝臓	4	2.1	B(43.2)、E(17.2)、C/I(8.8)
			腎臓	4	2.9	B(44.1)、E(12.2)、C/I(5.2)、G/H(2.7)
			脂肪	24	3.2	B(44.1)、C/I(10.8)、E(10.1)
		雌	血漿	4	2.5	B(58.0)、E(7.6)、C/I(5.6)、G/H(1.5)
			肝臓	4	7.3	B(42.1)、E(9.4)、C/I(5.9)、G/H(3.1)
			腎臓	4	5.4	B(45.3)、E(9.0)、C/I(4.0)、G/H(0.9)
			脂肪	24	7.4	B(46.6)、C/I(13.1)、E(2.8)
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	500 mg/kg体重	雄	血漿	1	ND	B(34.4)、C/I(7.5)、極性成分(44.1)
			肝臓	1	5.5	B(49.6)、G/H(13.5)、C/I(11.2)
			腎臓	1	ND	B(7.7)、C/I(1.6)、極性成分(29.8)
			脂肪	24	NA	NA
		雌	血漿	1	ND	B(37.8)、C/I(11.4)、極性成分(48.8)
			肝臓	1	8.5	B(33.8)、G/H(15.3)、C/I(9.5)
			腎臓	1	ND	B(12.1)、C/I(2.9)、極性成分(32.3)
			脂肪	24	ND	B(37.8)

ND：検出されず、NA：抽出液中放射能が少ないため分析されず

表 37　胆汁、尿及び糞中の主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量	性別	試験	試料	採取時間(hr)	ブロフラニリド	代謝物
[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	5 mg/kg体重	雄	①	糞	0-96	66.5	B(5.4)、C(1.6)、未同定代謝物(6.1)
			②	糞	0-48	66.6	B(3.3)、未同定代謝物(3.9)
				胆汁		ND	未同定代謝物(9.0)
		雌	①	糞	0-96	75.0	B(5.2)、C(1.8)、未同定代謝物(4.7)
			②	糞	0-48	60.4	B(3.3)、未同定代謝物(3.0)
				胆汁		ND	未同定代謝物(7.6)
[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド	5 mg/kg体重	雄	①	尿	0-96	ND	F(6.4)
				糞		74.9	B(3.4)、C(1.6)、未同定代謝物(3.8)
			②	尿	0-48	ND	F(6.9)
				糞		70.9	B(3.2)、未同定代謝物(3.0)
				胆汁		ND	未同定代謝物(2.5)
		雌	①	尿	0-96	ND	F(11.3)
				糞		51.6	B(4.5)、C(2.6)、未同定代謝物(9.2)
			②	尿	0-48	ND	F(8.6)
				糞		61.3	B(4.6)、未同定代謝物(2.3)
				胆汁		ND	未同定代謝物(2.4)
	500 mg/kg体重	雄	①	尿	12-24	ND	F(0.8)
				糞	0-96	91.0	B(0.9)、C(1.9)
			②	糞	0-48	88.8	B(3.4)、未同定代謝物(2.4)
		雌	①	尿	12-24	ND	F(0.7)
				糞	0-96	94.0	B(2.2)、C(1.8)

注）・①：尿及び糞中排泄試験、②：胆汁中排泄試験
・[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群の尿並びに胆汁中排泄試験における[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド高用量投与群の尿及び胆汁は、分析されず。
ND：検出されず
試験①における未同定代謝物：代謝物 B の水酸化体又は水付加体のシステイン抱合体、並びに代謝物 B のベンゾイル基が脱離したと考えられる代謝物及びそのシステイン抱合体を含む。
試験②における未同定代謝物：代謝物 B の水酸化体又は水付加体、及びそれらのシステイン、グリシン又はグルクロン酸抱合体、並びに代謝物 B のベンゾイル基が脱離後に水酸化、グルクロン酸抱合化又はアセチル化されたと考えられる代謝物を含む。

b.　代謝（反復経口投与）

尿及び糞中排泄試験［５.（１）④b.］で得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要代謝物は表 38 に示されている。

主要成分として、未変化のブロフラニリドのほか、代謝物 B 及び C が認められた。（参照 2、4）

表 38　糞中の主要代謝物（%TAR）

投与量	性別	採取日及び採取時間[a](hr)	ブロフラニリド	代謝物
5 mg/kg 体重	雄	投与 1 日(0-24)	75.0	B(4.9)、未同定代謝物(4.5)
		投与 7 日(0-24)	61.4	B(2.9)、未同定代謝物(4.3)
		投与 14 日(0-96)	64.7	B(2.5)、C(0.6)、未同定代謝物(5.3)
	雌	投与 1 日(0-24)	52.9	B(2.0)
		投与 7 日(0-24)	76.6	B(2.8)、未同定代謝物(4.2)
		投与 14 日(0-24)	56.9	B(3.0)、C(0.5)、未同定代謝物(9.4)

[a]：投与後経過時間
未同定代謝物：代謝物 B の水酸化体又は水付加体のシステイン抱合体並びに代謝物 B のベンゾイル基が脱離したと考えられる代謝物及びそのシステイン抱合体を含む。

ラットにおけるブロフラニリドの主要代謝経路は、①*N*-メチル基の脱離による代謝物 B の生成及び代謝物 B のアミド結合の開裂による代謝物 F の生成、②ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸化による代謝物 C の生成であると考えられた。また、代謝物 B の水酸化又は水の付加により複数の微量代謝物を生成し、その一部はシステイン抱合体を形成すると考えられた。

④　排泄

a.　尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹/群）に[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 39 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は比較的速やかで、投与放射能は[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では 94.1%TAR～96.5%TAR、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では 90.2%TAR～98.8%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。投与後 24 時間の呼気中排泄率は、いずれの投与群においても 0.02%TAR 以下であった。（参照 2、3）

表 39　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取時間 (hr)	[b-ben-^{14}C] ブロフラニリド		[c-ben-^{14}C] ブロフラニリド			
		5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-12	0.07	0.15	4.30	7.24	1.06	0.95
	0-72	0.21	0.36	6.83	12.0	1.44	1.30
	0-168	0.25	0.47	7.60	13.6	1.53	1.40
糞	0-12	26.1	14.1	16.5	6.89	14.4	19.6
	0-72	90.5	92.1	89.1	71.3	95.5	94.8
	0-168	93.8	96.0	91.2	76.6	96.3	95.5
ケージ洗浄液 [a]	0-168	0.05	0.09	0.61	0.69	0.18	0.08
呼気	0-24	<0.01	ND	ND	0.02	<0.01	ND
肝臓	168	0.09	0.10	0.02	0.04	<0.01	0.01
消化管(内容物を含む)		0.14	0.26	0.12	0.23	0.01	0.02
カーカス		0.48	0.87	0.53	0.98	0.07	0.10

ND：検出されず
[a]：水及びエタノール洗浄液の合計

b.　尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹/群）に、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 40 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 168 時間で 87.5%TAR～90.3%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。（参照 2、4）

表 40　尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取日及び採取時間 [a](hr)	[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド	
		5 mg/kg 体重	
		雄	雌
尿	投与 1 日(0-24)	0.09	0.21
	投与 7 日(0-24)	0.12	0.32
	投与 14 日(0-168)	0.25	0.80
糞	投与 1 日(0-24)	88.9	57.0
	投与 7 日(0-24)	74.8	86.4
	投与 14 日(0-168)	87.2	89.5
ケージ洗浄液	投与 1 日(0-24)	0.04	0.02
	投与 7 日(0-24)	0.02	0.06
	投与 14 日(0-168)	0.03	0.20
カーカス及び組織	最終投与 168 時間後	5.27	8.79

注）各投与日当たりの投与量に対する回収率
[a]：投与後経過時間

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したWistar Hannoverラット（雌雄各4～5匹/群）に、[b-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量又は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表41に示されている。

投与放射能は、投与後 48 時間で[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では雄で10.1%TAR、雌で 8.92%TAR、[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群では雄で0.37%TAR～3.73%TAR、雌で3.14%TARが胆汁中に排泄され、胆汁中排泄率は[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群に比べて[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド投与群で高かった。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験［５.（１）④a.］における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介することなく糞中排泄されると考えられた。（参照 2、6）

表41　胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取時間(hr)	[b-ben-^{14}C]ブロフラニリド		[c-ben-^{14}C]ブロフラニリド			
		5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	0-12	4.38	4.01	1.71	1.32	0.26	
	0-24	7.02	6.21	2.76	2.30	0.32	
	0-48	10.1	8.92	3.73	3.14	0.37	
尿	0-12	0.26	0.90	5.49	6.38	1.26	
	0-24	0.35	1.72	6.64	8.08	1.39	
	0-48	0.44	3.12	7.71	10.0	1.49	
糞	0-12	25.7	8.80	7.95	6.21	14.9	
	0-24	69.1	54.4	67.0	40.1	73.6	
	0-48	79.2	73.8	80.2	71.3	97.6	
ケージ洗浄液[a]	0-48	0.05	0.30	0.16	0.11	0.04	
肝臓	48	0.40	0.80	0.10	0.27	0.02	
消化管(内容物を含む)		1.25	2.32	1.36	1.57	1.25	
カーカス		5.32	9.79	2.46	5.32	0.35	

／：該当なし

[a]：水及びエタノール洗浄液の合計

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

ブロフラニリド（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 42 に示されている。（参照 2、41）

表 42　急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar Hannover ラット[a] 雌 5 匹	／	>5,000	投与量：550、1,750、5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

／：該当なし

[a]：上げ下げ法による評価。溶媒として 1%CMC 水溶液が用いられた。550 及び 1,750 mg/kg 体重：各 1 匹、5,000 mg/kg 体重：3 匹。

（２）一般薬理試験

ブロフラニリドのラット、マウス、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 43 に示されている。（参照 2、40、96、100）

表 43　一般薬理試験結果概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態	多次元観察法 (FOB 法)	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雌雄各 5	0、500、1,000、2,000 (経口)[a]	2,000	－	影響なし
	多次元観察法 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 3	0、500、1,000、2,000 (経口)[a]	2,000	－	影響なし
呼吸器系	呼吸状態、呼吸数	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雄 5	0、500、1,000、2,000 (経口)[a]	2,000	－	影響なし
循環器系	血圧、心拍数	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雄 5	0、500、1,000、2,000 (経口)[a]	2,000	－	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
呼吸器系及び循環器系	呼吸数、1回換気量、分時換気量 血圧（収縮期、拡張期、平均血圧）、心拍数、心電図(PQ、QRS、QT、QTc)	ビーグル犬	雄 4	0、100、300、1,000(経口)[b]	1,000	－	影響なし
中枢神経系	自発運動量	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 5	0、125、500、2,000(経口)[a]	2,000	－	影響なし
	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣作用(拮抗作用)	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000(経口)[a]	2,000	－	影響なし
	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣作用(協力作用)	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000(経口)[a]	500	2,000	2,000 mg/kg：強直性痙攣又は死亡の発現例数が減少
	睡眠作用ペントバルビタール誘発	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000(経口)[a]	2,000	－	影響なし
	疼痛閾値(Randall-Selitto 法)	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000(経口)[a]	2,000	－	影響なし
	体温（テレメトリー）	ビーグル犬	雄 4	0、100、300、1,000(経口)[b]	1,000	－	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
水及び電解質代謝	尿量、尿比重、浸透圧、尿中電解質	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000 (経口)[a]	500	2,000	2,000 mg/kg：カリウム排泄量増加
消化器系	小腸輸送能 (炭末輸送能)	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000 (経口)[a]	2000	－	影響なし
自律神経系	薬物誘発収縮 (摘出回腸) アセチルコリン 塩化バリウム	Hartley モルモット	雄 5	*in vitro* マグヌス法[c] 6×10^{-5}、6×10^{-4}、6×10^{-3} mg/mL	6×10^{-4} mg/mL	6×10^{-3} mg/mL	6×10^{-3} mg/mL：アセチルコリン、塩化バリウム収縮を抑制
	薬物誘発収縮 (摘出回腸) ヒスタミン セロトニン	Hartley モルモット	雄 5	*in vitro* マグヌス法[c] 6×10^{-5}、6×10^{-4}、6×10^{-3} mg/mL	6×10^{-3} mg/mL[d]	－	影響なし

－：最小作用量は設定されなかった。
[a]：溶媒（1%メチルセルロース）
[b]：ゼラチンカプセル投与
[c]：溶媒（1%DMSO [ジメチルスルホキシド]水溶液）
[d]：参照 96 では 6×10^{-5}、参照 100 では 6×10^{-3} と記載されているが、後者が正しいと考えた。

＜反復投与試験におけるブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度について＞

動物体内動態試験［５.（１）］でもみられたように、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験［７.（１）～（３）］、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［８.（２）］並びにマウスを用いた 78 週間発がん性試験［８.（３）］において、投与量とブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度に一貫した線形性はなく、投与量の増加による吸収の飽和が考えられた。いずれの試験においても、ブロフラニリドに比べて代謝物 B の血漿中濃度が高かったことから、ブロフラニリドは生体内で迅速に代謝されると考えられた。ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度について、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でブロフラニリドが雄に比べて雌で高く認められたことを除いて、顕著な性差は認められなかった。

一方、生殖発生毒性試験においては、ブロフラニリド等の血漿中濃度は測定されていないことから、吸収の飽和の有無については明らかとならなかった。

7．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット［主群：一群雌雄各 10 匹、回復群（0 及び 15,000 ppm 投与群）：一群雌雄各 10 匹］を用いた混餌投与（原体：0、500、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 14、42 及び 72 日に主群の各投与群の全動物から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 45 参照）。また、投与 13 週に、全動物を対象とした FOB 並びに対照群及び 15,000 ppm 投与群を対象とした骨髄検査がそれぞれ実施された。

対照群及び 15,000 ppm 投与群については、投与期間終了後に 4 週間の回復期間が設定された。

表 44　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	15,000 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35	104	345	1,110	1,010
	雌	41	126	418	1,240	1,210

表 45　ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度（mg/L）

性別	化合物	ブロフラニリド				代謝物 B			
	投与量	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
雄	投与 14 日	0.027～0.060	0.050～0.11	0.058～0.12	0.055～0.20	4.0～9.6	8.0～19	9.2～20	10～20
	投与 42 日	0.022～0.079	0.028～0.062	0.048～0.093	0.077～0.33	5.1～15	5.2～8.2	6.5～15	6.6～25
	投与 72 日	0.022～0.040	0.030～0.054	0.052～0.089	0.072～0.16	4.9～13	7.2～22	8.3～28	13～34
雌	投与 14 日	0.070～0.26	0.17～0.32	0.21～0.56	0.22～0.57	2.1～10	5.4～12	6.5～18	5.8～15
	投与 42 日	0.082～0.45	0.17～0.32	0.20～0.51	0.23～0.69	10～58	25～73	19～42	15～84
	投与 72 日	0.094～0.28	0.14～0.40	0.21～0.70	0.23～0.38	5.0～10	6.2～29	6.1～42	5.7～22

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

FOB 及び骨髄検査では検体投与による影響は認められなかった。

1,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量[11]増加、500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められず、また、これらは回復群では認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞空胞化（束状帯及び球状帯）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm 未満（雄：35 mg/kg 体重/日未満、雌：41 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、56、57）

表 46　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
15,000 ppm	・体重増加抑制(投与 0～7 日以降)[a]	・体重増加抑制(投与期間累積)[§1、a] ・卵巣比重量増加[a]
5,000 ppm 以上		
1,500 ppm 以上		・心絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血亢進[§1]
500 ppm 以上	・Ret 増加 ・副腎絶対及び比重量増加[b]、脾比重量増加[§2、b] ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)[c] ・脾髄外造血亢進[§1]	・Ret 増加 ・副腎及び脾絶対及び比重量増加[b] ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)[c]及び細胞肥大(び漫性) ・卵巣間質腺細胞空胞化[d]

注）回復期間終了時の血液学的検査は行われなかった。

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[§2]：15,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[a]：回復群では認められなかった。

[b]：回復群においても増加（副腎）又は増加傾向（脾臓）が認められた。

[c]：主群では、いずれの投与群においても全例で認められた。回復群において、雄では 5 例に球状帯空胞化が認められたが、所見の程度軽減が認められた。雌では 1 例のみに認められた。

[d]：主群では、いずれの投与群においても全例で認められた。回復群では 6 例に認められたが、主群に比べて所見の程度軽減が認められた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 10 匹、血漿中濃度測定群：一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 90 日に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各 4 匹から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 48 参照）。

[11] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 47　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26.3	199	955
	雌	32.3	230	1,150

表 48　ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度（mg/L）

性別	化合物	ブロフラニリド			代謝物 B		
	投与量	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
雄	投与 13 週	0.0136	0.0503	0.128	0.486	2.20	4.14
雌	投与 13 週	<0.0100	0.0310	0.536	0.336	2.96	5.62

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で副腎皮質細胞空胞化（束状帯）等が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm（955 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（230 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、58）

表 49　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	7,000 ppm 以下 毒性所見なし	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯)
1,500 ppm 以下		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 5 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 22、44 及び 71 日に各投与群の雌雄各 5 匹から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 50 参照）。

表 50　ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度（mg/L）

性別	化合物	ブロフラニリド				代謝物 B			
	投与量	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
雄	投与 22 日	－	－	0.0111	0.0558	－	5.37	8.05	22.3
	投与 44 日	－	－	0.0489	0.0408	0.0356	5.55	10.4	17.3
	投与 71 日	－	0.00519	0.0194	0.0460	0.0267	6.43	11.4	17.2

性別	化合物	ブロフラニリド				代謝物 B			
	投与量	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
雌	投与 22 日	－	－	0.0832	0.0911	0.00438	3.80	13.9	16.4
	投与 44 日	－	0.00911	0.0613	0.126	0.0391	7.56	14.4	18.8
	投与 71 日	－	0.00856	0.111	0.131	0.0313	8.52	15.9	18.4

－：検出されず

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、59）

表 51　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・TG 増加 ・肝絶対§及び比重量増加	・ALP 増加 ・肝絶対§及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

８．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）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 52 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質細胞肥大（束状帯、び漫性）等、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日未満、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、64）

表 52　１年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日		・体重増加抑制(投与 0～21 日以降) ・WBC[§]及び Neu 増加 ・ALT 増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯、び漫性)[§]
300 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加	・ALP 増加 ・副腎絶対及び比重量増加[§]
100 mg/kg 体重/日	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯、び漫性)[§、a]	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：いずれの投与群においても、1 例に認められ、所見の程度は軽微であった。

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹、発がん性群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与［原体：0、30（慢性毒性群のみ）、100、300、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照］による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与 2、12、25、38 及び 51 週に慢性毒性群の各投与群雌雄各 10 匹から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 54 参照）。

表 53　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群(ppm)			30	100	300	1,500	15,000
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	慢性毒性群	雄	1.7	5.7	16	84	822
		雌	2.1	7.2	20	104	1,130
	発がん性群	雄	／	4.5	14	70	709
		雌	／	5.9	19	95	953

／：該当なし

表 54　ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度（mg/L）

性別	化合物	代謝物 B				
	投与量	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
雄	投与 2 週	0.169	1.11	3.32	4.29	7.62
	投与 12 週	0.216	0.847	2.61	4.71	4.98
	投与 25 週	0.228	0.915	2.50	8.44	10.4
	投与 38 週	0.183	0.794	2.44	4.74	6.78
	投与 51 週	0.155	0.657	1.86	1.85	3.49
雌	投与 2 週	0.185	0.577	1.95	3.20	2.22
	投与 12 週	0.417	3.07	6.95	12.4	19.9
	投与 25 週	0.187	0.914	3.25	6.01	8.81
	投与 38 週	0.130	0.753	2.26	2.77	4.42
	投与 51 週	0.191	0.812	4.31	5.74	10.1

注）ブロフラニリドは、いずれの投与群及び採取時期においても定量限界（0.005 mg/L）未満であった。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 55、精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度は表 56 に示されている。

腫瘍性病変として、15,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫、1,500 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜腺癌の発生頻度増加が認められた。子宮内膜腺癌について、1,500 ppm 投与群では統計学的有意差はなく、発生頻度（11/50 例）は試験実施施設における背景データ［2%～30%（平均 16.5%）、11 試験］の範囲内であったが、300 ppm 以上投与群の雌で子宮腺過形成が認められている。また、1,500 ppm 以上投与群の雌で、卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計及びいずれかの腫瘍を有する動物数の増加傾向が認められ、統計学的有意差はないが、1,500 ppm 投与群における顆粒膜細胞腫及び 15,000 ppm 投与群における各腫瘍の発生頻度は背景データ［黄体腫：0%、莢膜細胞腫：0%～2%（平均 0.4%）、顆粒膜細胞腫：0%～2%（平均 0.2%）、生殖索間葉腫瘍：0%～6%（平均 1.3%）：11 試験］の範囲の上限であったか、又は超えていた。

300 ppm 以上投与群においては代謝物 B の血漿中濃度に線形性が認められないことも考慮して、1,500 ppm 以上投与群の雌で認められたこれらの腫瘍性病変について、検体投与による影響であると考えられた。

本試験において、雄では 100 ppm 以上投与群の慢性毒性群において副腎皮質細胞空胞化（全領域）が認められ、雌では 100 ppm 以上投与群の発がん性群において卵巣間質腺細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雄で 30 ppm（1.7 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm 未満（5.9mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、65）

（精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生メカニズムに関しては［13.（1）①及び②］を参照）

表 55-１　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
15,000 ppm	・副腎皮質脂肪化(多発性)及びのう胞状変性 ・肺胞組織球集簇	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加 ・多核肝細胞
1,500 ppm 以上	・Chol 増加 ・肝絶対[§1]及び比重量増加 ・精巣限局性間細胞過形成 ・肉芽腫性反応(炎症)を伴う肺コレステロール裂	・GGT 及び Chol 増加 ・心及び肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質脂肪化(多発性) ・肉芽腫性反応(炎症)を伴う肺コレステロール裂 ・卵巣卵胞のう腫
300 ppm 以上	・副腎絶対及び比重量増加	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(全領域) ・子宮腺過形成[§2]
100 ppm 以上	・副腎皮質細胞空胞化(全領域)[§3]	・卵巣間質腺細胞空胞化[§4]
30 ppm*	毒性所見なし	毒性所見なし

*：慢性毒性群のみで設定された。
§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：1,500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：発がん性群では 300 ppm 以上投与群で認められた。
§4：所見の程度は、100～1,500 ppm 投与群：軽微～中等度、15,000 ppm 投与群：軽微～顕著であった。100 ppm 投与群では 19/50 例に認められた。

表 55-２　慢性毒性群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
15,000 ppm		・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加
1,500 ppm 以上	・Chol 増加 ・肝絶対[§1]及び比重量増加	・GGT 及び Chol 増加 ・心及び肝[§2]絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞肥大(び漫性)
300 ppm 以上	・副腎絶対及び比重量増加	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(全領域) ・卵巣間質腺細胞空胞化
100 ppm 以上	・副腎皮質細胞空胞化(全領域)	100 ppm 以下 毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：1,500 ppm 投与群では比重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 56　精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度

組織	投与群		0 ppm	100 ppm	300 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
精巣	切迫・途中死亡動物	検査動物数	16	6	8	8	7
		間細胞腫	0	0	0	0	0
	最終と殺動物	検査動物数	34	44	42	42	43
		間細胞腫	1	2	5	4	14
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		間細胞腫	1	2	5	4	14**
子宮	切迫・途中死亡動物	検査動物数	8	14	12	22	10
		腺癌(内膜)	2	2	2	5	4
	最終と殺動物	検査動物数	42	36	38	28	40
		腺癌(内膜)	4	2	4	6	10
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		腺癌(内膜)	6	4	6	11§	14*
卵巣[a]	切迫・途中死亡動物	検査動物数	8	14	12	22	10
		黄体腫	0	0	0	0	1
		莢膜細胞腫	0	0	0	0	0
		顆粒膜細胞腫	0	0	0	4	0
		生殖索間葉腫瘍	0	1	0	0	0
	最終と殺動物	検査動物数	42	36	38	28	40
		黄体腫	0	1	0	0	2
		莢膜細胞腫	2	0	0	0	2
		顆粒膜細胞腫	1	1	3	7	6
		生殖索間葉腫瘍	0	1	0	0	3
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		黄体腫	0	1	0	0	3
		莢膜細胞腫	2	0	0	0	2
		顆粒膜細胞腫	1	1	3	11**	6
		生殖索間葉腫瘍	0	2	0	0	3
		合計(動物数)[b]	3	3	3	11§	12§
		合計(腫瘍数)[c]	3	4	3	11§	14§

*：p<0.05、**：p<0.01（Fisher の直接確率検定）
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：認められた腫瘍は、いずれも良性。
[b]：生殖索間質由来腫瘍のいずれかを有する動物数
[c]：生殖索間質由来腫瘍の合計数

（３）78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 51 匹、血漿中濃度測定群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照）による 78 週間発がん性試験が実施された。投与 4、24、52 及び 78 週に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各 5 匹から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 58 参照）。

表 57　78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21	157	745
	雌	22	172	820

表 58　ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度（mg/L）

性別	化合物	ブロフラニリド			代謝物 B		
	投与量	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
雄	投与 4 週	0.02	0.09	0.15	0.95	5.96	10.2
	投与 24 週	0.02	0.04	0.11	0.55	3.14	7.41
	投与 52 週	0.02	0.07	0.17	0.60	4.27	8.46
	投与 78 週	0.01	0.04	0.11	0.28	1.90	3.98
雌	投与 4 週	0.01	0.09	0.20	1.15	6.37	13.0
	投与 24 週	<0.01	0.04	0.09	0.51	3.50	7.49
	投与 52 週	0.01	0.11	0.19	0.53	4.42	7.79
	投与 78 週	<0.01	0.03	0.14	0.24	1.79	5.69

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：745 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（172 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、66）

９．神経毒性試験

（１）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性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 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、51）

（２）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 59 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 59　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	99	320	1,040
	雌	118	423	1,140

本試験において、いずれの投与群においても毒性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 15,000 ppm（雄：1,040 mg/kg 体重/日、雌：1,140 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、60）

１０．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、100、300、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 60 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 60　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 [a](ppm)				30	100	300	1,500	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	交配前	2.3	7.5	22.6	112	1,150
		雌	交配前	2.5	8.3	26.7	126	1,260
	F_1 世代	雄	交配前	2.6	8.6	25.6	128	1,290
		雌	交配前	2.7	9.1	28.7	137	1,390

[a]：検体摂取量を一定に保つため、雌については P 及び F_1 世代とも哺育期間中の飼料中濃度が半分にされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 61 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞空胞化（束状帯及び球状帯）等、児動物では 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物で 30 ppm（P 雄：2.3 mg/kg 体重/日、P 雌：2.5 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.6 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.7 mg/kg 体重/日）、児動物で 300 ppm（P 雄：22.6 mg/kg 体重/日、P 雌：26.7 mg/kg 体重/日、F_1 雄：25.6 mg/kg 体重/日、F_1 雌：28.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、67）

表 61　２世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15,000 ppm		・GGT 増加	・体重増加抑制	・RBC 及び Hb 減少 ・肝絶対重量増加
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0～7 日及び 63～70 日) ・副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・体重増加抑制(哺育 7～14 日) ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加 ・T.Bil 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾臓絶対及び比重量増加	・Chol 増加 ・肝比重量増加	・副腎皮質細胞肥大(び漫性)
	300 ppm 以上	・副腎絶対重量増加	・Chol 増加 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・Chol 増加 ・肝比重量増加、卵巣絶対及び比重量増加 ・卵巣間質腺細胞空胞化
	100 ppm 以上	・副腎比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・副腎、卵巣絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ・卵巣間質腺細胞空胞化	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・副腎絶対及び比重量増加§ ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15,000 ppm				
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

注）病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。
§：100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、68）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、69）

１１．遺伝毒性試験

ブロフラニリドの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 62 に示されているとおり全て陰性であったことから、ブロフラニリドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、70～73）

表 62　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	①33～10,000 μg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～10,000 μg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (*Hprt* 遺伝子)	①39.1～5,000 μg/mL (-S9) 39.1～312.5 μg/mL (+S9) ②10.0～80.0 μg/mL (+/-S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)	① 72.0～3,000 μg/mL(-S9) 72.0～648 μg/mL(+S9) (6 時間処理) ② 43.8～350 μg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後に標本作製。2,000 mg/kg 体重群については、48 時間後にも標本作製。)	陰性

注）+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１２．経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ブロフラニリド原体のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

が実施された。

結果は表 63 に示されている。（参照 2、42、43）

表 63　急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 [a]	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 [b]	Wistar Hannover ラット 雌雄各 6 匹	LC_{50}(mg/L)		雌雄：体重減少(投与 2 日) 死亡例なし
		>2.20	>2.20	

[a]：24 時間半閉塞貼付

[b]：4 時間ばく露（ダスト）

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ブロフラニリド原体の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験では、投与 0.5～4 時間後に結膜浮腫、発赤及び分泌物が認められたが、24 時間後には全て消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果はいずれも陰性であった。（参照 2、52～55）

（３）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒：1%CMC 溶液）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、62）

（４）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット［主群：一群雌雄各 10 匹、回復群（0 及び 1 mg/L 投与群：一群雌雄各 5 匹）］を用いた吸入ばく露（原体：0、0.03、0.2 及び 1 mg/L、6 時間/日、5 日/週、鼻部ばく露）による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。対照群及び 1 mg/L 投与群については、ばく露期間終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。

各ばく露群で認められた毒性所見は表 64 に示されている。

0.2 mg/L ばく露群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、0.03 mg/L 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.03 mg/L 未満であると考えられた。（参照 2、61）

表 64　28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

ばく露群	雄	雌
1 mg/L	・体重減少/増加抑制 [a] ・Chol 増加 ・肺比重量増加 ・肺胞組織球集簇 [§1] ・脾色素沈着 [a、b]	・体重減少/増加抑制 [a] ・GGT、Chol 及び T.Bil 増加 ・肝及び肺比重量増加 ・肺胞組織球集簇
0.2 mg/L 以上	・Ret 増加 ・副腎皮質細胞空胞化(全領域)[c] ・喉頭蓋基部上皮変化 [a、d] ・脾髄外造血亢進 [§2、a] ・肺気管支上皮再生性過形成 [§2、a、e] 及び気管支腔内細胞残屑 [§1、a]	・Hb 減少 ・MCV [§3] 及び Ret 増加 ・卵巣比重量増加、心絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(全領域)[a] ・脾色素沈着 [a、b] 及び髄外造血亢進 [a] ・肺気管支上皮再生性過形成 [a、e] 及び気管支腔内細胞残屑 [§2、a] ・卵巣間質腺細胞空胞化 [f]
0.03 mg/L	・副腎絶対及び比重量増加	・副腎絶対及び比重量増加 ・喉頭蓋基部上皮変化 [a]

[§1]：統計学的有意差はないが、検体ばく露の影響と考えられた。
[§2]：0.2 mg/L ばく露群では統計学的有意差はないが、検体ばく露の影響と考えられた。
[§3]：1 mg/L ばく露群では統計学的有意差はないが、検体ばく露の影響と考えられた。
[a]：回復群では認められなかった。
[b]：褐色フレーク状の外観を伴い、ヘモジデリンであると考えられた。
[c]：回復群において、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。
[d]：繊毛消失及び上皮細胞平坦化が認められた。
[e]：繊毛の限局性消失を伴う好塩基性上皮及び炎症細胞の軽微な浸潤を伴う。
[f]：回復群では、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。

１３．その他の試験

（１）精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［８．（２）］において、15,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫、1,500 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計の発生頻度増加が認められたことから、発生機序検討試験が行われた。

①　血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 16 匹、衛星群：一群雌雄各 8 匹）に 90 日間混餌投与（原体：0、500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 65 参照）して、主群では投与 10、45 及び 91 日に血中ホルモン濃度、投与 8、42 及び 85/88 日に尿中アルドステロン及びクレアチニン濃度がそれぞれ測定され、衛

星群では投与 6 及び 90 日に ACTH 刺激試験[12]が実施された。

表 65　血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	32	972
	雌	36	1,130

各投与群で認められた影響は表 66、血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度は表 67、尿中アルドステロン/クレアチニン比は表 68、ACTH 刺激試験結果は表 69 にそれぞれ示されている。

500 ppm 以上投与群の雌雄で認められた副腎皮質細胞（束状帯及び球状帯）並びに卵巣間質腺細胞及び莢膜細胞の空胞化は、オイルレッド O 染色により脂質の蓄積によるものであることが確認された。また、Filipin 染色（コレステロール染色）の結果、副腎では明確な用量相関性はないが陽性の発生頻度増加及び程度増強が認められ、卵巣では対照群との間に染色性の差は認められなかった。

血中ホルモン濃度測定の結果、15,000 ppm 投与群の雄及び雌（発情休止期）並びに 500 ppm 以上投与群の雌で LH 増加、500 ppm 以上投与群の雄で投与 10 日にテストステロン増加、投与 45 及び 91 日にテストステロン減少、500 ppm 以上投与群の雌雄で尿中アルドステロン/クレアチニン比増加が、それぞれ認められた。FSH、プロゲステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度に検体投与の影響は認められなかった。

ACTH 刺激試験の結果、血中コルチコステロン濃度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の結果、ブロフラニリド投与により雌雄で軽度の LH 増加が認められた。また、ブロフラニリドはラット副腎皮質束状帯における糖質コルチコイド（コルチコステロン）産生に影響を及ぼさず、副腎皮質球状帯における鉱質コルチコイド（アルドステロン）産生を抑制しないと考えられた。（参照 2、83）

[12] ACTH を単回筋肉内注射し、投与 6 日では ACTH 投与 45 分後、投与 90 日では ACTH 投与前及び投与 45 分後にそれぞれ採血して、血中コルチコステロン濃度が測定された。

表 66　血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）で認められた影響

投与群	雄	雌
15,000 ppm		・体重増加抑制(投与 1～15 日以降)
500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1～15 日以降)[a] ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・副腎及び卵巣[§]絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)、細胞肥大 ・卵巣間質腺細胞及び莢膜細胞空胞化

[§]：5,000 ppm 投与群の絶対重量について、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：15,000 ppm 投与群は、投与 1～8 日以降。

表 67　血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度

測定項目	性別[a]	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
FSH (ng/mL)	雌	投与 10 日	5.82±5.01	3.77±2.28(65)	5.19±2.97(89)
		投与 45 日	4.85±2.95	5.46±3.80(113)	4.02±2.54(83)
		投与 91 日	4.61±3.19	6.83±6.91(148)	4.13±3.32(90)
	雌(発情休止期)	投与 10 日	3.64±1.23	3.02±0.40(83)	3.19±0.66(88)
		投与 45 日	3.42±1.10	4.45±3.21(130)	3.31±1.77(97)
		投与 91 日	3.01±1.12	2.87±0.95(95)	2.74±1.11(91)
LH (ng/mL)	雄	投与 10 日	2.3±0.3	2.5±0.3(109)	2.6±0.4(113)
		投与 45 日	2.0±0.4	2.3±0.5(115)	2.6±0.8(130*)
		投与 91 日	1.2±0.5	1.2±0.4(100)	1.8±1.0(150)
	雌	投与 10 日	2.2±0.7	1.9±0.5(86)	2.1±0.5(95)
		投与 45 日	1.8±0.3	2.2±0.6(130*)	2.4±0.5(133*)
		投与 91 日	1.8±0.8	1.9±0.4(106)	2.6±0.7(144*)
	雌(発情休止期)	投与 10 日	2.2±0.7	1.9±0.4 (86)	2.2±0.5(100)

測定項目	性別 [a]	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
		投与 45 日	1.8±0.4	2.3±0.7(128)	2.4±0.5(133*)
		投与 91 日	1.9±0.9	2.1±0.4(111)	2.8±0.7(147*)
プロゲステロン (nmol/mL)	雌	投与 10 日	44.8±20.1	37.3±21.2(83)	32.3±15.8(72*)
		投与 45 日	53.7±21.2	58.8±20.1(109)	41.2±18.0(77)
		投与 91 日	61.5±30.9	55.2±27.9(90)	52.1±27.9(85)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	47.0±21.8	37.0±22.7(79)	33.0±18.7(70)
		投与 45 日	59.0±22.0	64.2±20.3(109)	41.3±16.6(70)
		投与 91 日	66.4±33.6	53.2±29.3(80)	55.6±30.0(84)
テストステロン (nmol/L)	雄	投与 10 日	11.3±4.4	29.4±27.3(260*)	29.4±28.1(260*)
		投与 45 日	16.2±12.7	13.0±7.0(80)	12.5±5.8(77)
		投与 91 日	15.7±11.3	9.8±2.6(62)	12.1±7.2(77)
エストラジオール (pmol/L)	雌	投与 10 日	203±51	196±31(97)	189±26(93)
		投与 45 日	207±69	206±73(99)	217±59(105)
		投与 91 日	205±87	242±96(118)	226±69(111)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	208±55	196±33(94)	197±29(94)
		投与 45 日	216±77	205±75(95)	218±66(101)
		投与 91 日	219±97	274±99(125)	234±74(107)
プロラクチン (ng/mL)	雄	投与 91 日	3.9±4.0	6.7±11.7(172)	8.2±12.9(210)
	雌	投与 10 日	15.5±19.9	9.3±10.8(60)	21.4±34.4(138)
		投与 45 日	22.2±41.5	14.3±16.6(64)	39.2±88.1(177)

測定項目	性別[a]	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
		投与 91 日	11.0±10.1	15.8±24.9(144)	7.5±15.5(68*)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	12.2±13.7	6.5±6.7(53)	14.5±16.9(119)
		投与 45 日	22.1±46.7	10.9±8.2(49)	9.7±12.1(44)
		投与 91 日	11.6±10.9	6.6±6.3(57)	8.0±17.1(69*)
コルチコステロン (ng/mL)	雄	投与 10 日	143±101	141±107(99)	156±115(109)
		投与 45 日	212±75	188±81(88)	145±77(69*)
		投与 91 日	129±83	190±107(147)	154±83(119)
	雌	投与 10 日	345±175	250±135(73)	281±151(119)
		投与 45 日	422±200	471±240(112)	357±245(85)
		投与 91 日	345±185	391±231(113)	470±292(136)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	327±189	259±132(79)	346±139(106)
		投与 45 日	472±190	460±228(98)	341±257(72)
		投与 91 日	345±185	346±202(100)	524±297(152)

平均値±標準偏差
( ) : 対照群を 100 とした場合の値
* : $p<0.05$（Wilcoxon rank 検定）
[a] : 発情周期（発情休止期）は、採血前の膣スメア確認結果に基づき分類された。

表 68　尿中アルドステロン/クレアチニン比

測定項目	性別[a]	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
アルドステロン/クレアチニン比	雄	投与 8 日	1.8±0.6	2.0±0.5(111)	2.1±0.7(117)
		投与 42 日	1.2±0.3	1.4±0.4(117)	1.8±0.8(150)
		投与 85 日	1.2±0.4	1.5±0.4(125)	2.1±1.1(175*)
	雌	投与 8 日	4.1±1.6	6.4±2.3(156*)	5.0±2.0(122)
		投与 42 日	3.2±1.1	4.0±1.0(125*)	4.6±2.0(144)
		投与 85/88 日	3.2±1.4	3.6±1.3(112)	3.5±1.2(109*)
	雌(発情休止期)	投与 8 日	3.6±1.1	4.1±0.6(114)	4.0±1.5(111)
		投与 42 日	3.1±1.1	3.9±0.8(126*)	3.6±1.2(116)
		投与 85/88 日	2.6±0.7	3.4±1.4(131)	3.2±1.1(123)

平均値±標準偏差
( ) : 対照群を 100 とした場合の値
* : p<0.05（Wilcoxon rank 検定）
[a] : 発情周期（発情休止期）は、採尿前の膣スメア確認結果に基づき分類された。

表 69　ACTH 刺激試験における血中コルチコステロン濃度

測定項目	性別	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
コルチコステロン(ng/mL)	雄	投与 6 日(ACTH 投与後)	210±70	162±117(77)	160±73(76)
		投与 90 日(ACTH 投与前)	109±5	124±120(114)	123±63(113)
		投与 90 日(ACTH 投与後)	420±188	618±282(147)	738±180(176*)
	雌	投与 6 日(ACTH 投与後)	223±172	314±220(141)	237±113(106)
		投与 90 日(ACTH 投与前)	454±196	446±252(98)	636±399(140)
		投与 90 日(ACTH 投与後)	667±156	873±354(131)	1,200±377(178*)

平均値±標準偏差
( ) : 対照群を 100 とした場合の値
* : p<0.05（Wilcoxon rank 検定）

② 下垂体の免疫組織化学的検査

ラットを用いた血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験[13.(1)①]から得られた下垂体組織標本を用いて、免疫組織化学的染色により、下垂体前葉における LH の発現状態が確認された。また、免疫染色標本についてピアレビューが実施された。

下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合は表 70、ピアレビュー結果は表 71 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄で LH 陽性細胞の割合及び陽性反応の強度の低下が認められた。ピアレビューの結果、500 ppm 以上投与群の雄で LH 薄染細胞増加及び LH 濃染細胞減少、15,000 ppm 投与群で LH 陽性細胞における細胞質空胞化の程度増加が認められた。雌では、いずれの投与群においても LH 細胞に検体投与の影響は認められなかった。

下垂体ホルモン分泌が盛んな場合、産生細胞でのホルモンの染色性低下がしばしば認められることから、本試験の結果、ブロフラニリド投与により、雄ラットでは用量反応を伴い下垂体前葉の LH 合成及び分泌が亢進される可能性が考えられた。（参照 2、84）

表 70　下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合

性別	投与量	LH 陽性細胞の割合		
		5%～25%	25%～50%	50%～75%
雄	検査標本数	12	12	12
	0 ppm	0	0	12
	500 ppm	2	2	8
	15,000 ppm	2	3	7
雌	検査標本数	12	12	12
	0 ppm	0	1	11
	500 ppm	0	1	11
	15,000 ppm	0	0	12

表 71　ピアレビュー結果

性別	投与量	濃染細胞の比率(%)	陽性細胞の出現率(%)	空胞化グレード[a]
雄	0 ppm	66.7	19.6	1.4
	500 ppm	60.8	16.7	1.8
	15,000 ppm	37.5	16.7	2.3
雌	0 ppm	75.0	14.6	1.0
	500 ppm	73.8	13.5	1.0
	15,000 ppm	79.2	15.8	1.0

注）いずれも平均値（n＝12）
[a]：0＝所見なし、1＝軽微、２＝軽度、3＝中等度、4＝顕著

＜精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序のまとめ＞

［13.（1）①及び②］の結果から、雄ラットにおける精巣間細胞腫の発生頻度増加は、ステロイド合成阻害によるテストステロン減少及びこれに伴うネガティブフィードバックによる LH 分泌増加によるものと考えられた。

雌ラットにおける卵巣の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度増加は、卵巣間質に脂

肪変性が認められていることから、ステロイド合成阻害等の関与が考えられた。また、子宮内膜腺癌の発生頻度増加は、副腎皮質細胞及び卵巣間質腺細胞空胞化並びに卵巣卵胞のう胞増加を伴い認められていることから、検体投与による持続的なホルモン不均衡に起因する可能性が考えられた。

（２）28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 10 匹）を用いて、ブロフラニリドを混餌投与（原体 : 0、1,200、4,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 72 参照）し、投与 23 日にヒツジ赤血球を単回腹腔内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 72　28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	104	344	1,020

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 2、85）

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物/分解物及び原体混在物）

１．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物）

代謝/分解物 B、C 及び D 並びに原体混在物 1、2、3 及び 4 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 73 に示されている。（参照 2、44～50）

表 73　急性経口毒性試験結果概要（代謝/分解物及び原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雌	観察された症状
代謝物 B[a]	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 C[a]	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	>2,000	白色便 死亡例なし
分解物 D[b]	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	全身状態悪化及び立毛(投与 2～4 時間後) 死亡例なし
原体混在物 1[a]	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	白色便 死亡例なし
原体混在物 2[a]	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 3[a]	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	白色便 死亡例なし
原体混在物 4[a]	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

[a]：上げ下げ法による評価。溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。
[b]：毒性等級法による評価。溶媒としてコーン油が用いられた。

２. 亜急性毒性試験（原体混在物）

（１）28 日間亜急性毒性試験（原体混在物 4、ラット）

SD ラット［主群 : 一群雌雄各 5 匹、回復群（0 及び 1,000 mg/kg 体重投与群）: 一群雌雄各 5 匹］を用いた強制経口投与（原体混在物 4 : 0、110、330 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液）による 28 日間亜急性経口毒性試験が実施された。対照群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群については、投与期間終了後に 2 週間の回復期間が設けられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃境界縁扁平上皮過形成が認められたが、回復群では認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃境界縁扁平上皮過形成が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 330 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、63）

３. 遺伝毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物）

代謝物 B（動物及び植物由来）、代謝/分解物 C（動物、植物及び水中由来）及び分解物 D（水中由来）、原体混在物 1、2、3 及び 4 の細菌を用いた復帰突然変異試験、原体混在物 4 のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用い

た染色体異常試験並びにラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 74 に示されている。

代謝/分解物 B、C 及び D 並びに原体混在物 1、2 及び 3 については、全て陰性であった。原体混在物 4 については染色体異常試験で陽性（構造異常誘発）であったが、復帰突然変異試験及び小核試験ではいずれも陰性であった。（参照 2、74～82）

表 74　遺伝毒性試験結果概要（代謝/分解物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*/pKM101 株)	プレインキュベーション法 *S. typhimurium* TA98 株： 2.44～78.1 μg/プレート(-S9) 313～5,000 μg/プレート(+S9) TA100 株： 39.1～1,250 μg/プレート(-S9) 313～5,000 μg/プレート(+S9) TA1535 株： 313～5,000 μg/プレート(+/-S9) TA1537 株： 9.77～313 μg/プレート(-S9) 313～5,000 μg/プレート(+S9) *E.coli*： 313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 C		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*/pKM101 株)	プレインキュベーション法 *S. typhimurium* TA100 株： 9.77～313 μg/プレート(-S9) 313～5,000 μg/プレート(+S9) TA98、1535、1537 株： 313～5,000 μg/プレート(+/-S9) *E.coli*： 313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
分解物 D		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	①33～5,000 μg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～5,000 μg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
原体混在物 1	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*/pKM101 株)	プレインキュベーション法 19.5～313 μg/プレート(-S9) 78.1～1,250 μg/プレート(+S9)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体 混在物 2		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*/pKM101 株)	プレインキュベーション法 156～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体 混在物 3		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*/pKM101 株)	プレインキュベーション法 4.88～78.1 μg/プレート(-S9) 78.1～1,250 μg/プレート(+S9)	陰性
原体 混在物 4	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株/pKM101)	プレインキュベーション法 313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	① 1,000～2,000 μg/mL(-S9) 1,250～1,750 μg/mL(+S9) (6 時間処理) ② 1,500～2,000 μg/mL(-S9) (24 時間処理) ③ 1,500～2,000 μg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 [a]
	in vivo	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：-S9 の 24 時間処理条件下、1,500 μg/mL 以上の沈殿用量で染色体の構造異常の軽度増加（最大頻度 6.3%）が認められた。

Ⅳ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「ブロフラニリド」の食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（未成熟とうもろこし、だいず等）、家畜における薬物動態試験（鶏）、家畜代謝試験（ヤギ）、家畜残留試験（ウシ及び鶏）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したブロフラニリドの植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のブロフラニリドであり、ほかに代謝物として B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

国内におけるブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ブロフラニリドの最大残留値はサラダ菜の 6.13 mg/kg、代謝物 B の最大残留値はねぎ（茎葉）及びだいこん（葉部）の 0.02 mg/kg、代謝物 C の最大残留値はだいこん（葉部）及びあずき（乾燥子実）の 0.01 mg/kg であった。海外におけるブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ばれいしょ（塊茎）でのブロフラニリド及び代謝物 B の最大残留値は 0.039 及び 0.0018 mg/kg であり、代謝物 C はいずれの試料においても検出限界未満であった。

^{14}C で標識したブロフラニリドを産卵鶏に単回経口投与した薬物動態試験では、投与 2 から 4 時間後までに最高血中濃度を示した。産卵鶏に ^{14}C で標識したブロフラニリドを 14 日間反復経口投与した薬物動態試験の結果、放射能濃度は、最終投与 6 時間後の可食部で 0.1%TAR～21.6%TAR を示し、脂肪組織で最も高く、以下卵黄、筋肉、肝臓の順で高値を示した。排泄物は 56%TAR～65%TAR を示し、主要排泄経路は排泄物であることが示唆された。また、同試験の結果 10%TRR を超えて可食部より検出された代謝物は、代謝物 B 及び E であり、そのうち代謝物 B が大半を占めており主要代謝物であると考えられた。代謝物 E は卵白で 15.8%TRR 検出されたが、その他の臓器等からは低濃度検出されるに留まった。

ヤギに ^{14}C で標識したブロフラニリドを 10 日間反復経口投与した家畜代謝試験の結果、代謝物 B、E、F、K、L 及び M が 10%TRR を超えて認められた。

ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした泌乳牛を用いた家畜残留試験の結果、いずれも乳脂肪で最も高い残留が認められ、最大の平均残留値はブロフラニリドで 0.014 mg/kg、代謝物 B で 0.884 mg/kg、代謝物 E で 0.014 mg/kg であった。

ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とし、産卵鶏にブロフラニリド 0.025%の懸濁液を単回噴霧投与した残留試験の結果、ブロフラニリドは皮膚からのみ検出され最大平均残留値は 0.05 μg/g であった。代謝物 B は各種臓器より検出されたが筋肉からは検出されず、その最大平均残留値は皮膚で 0.28 μg/g であった。代謝物 E は、全ての測定試料において検出されなかった。

ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした産卵鶏を用いた反復経口投与による家畜残留試験の結果、ブロフラニリド及び代謝物 E の残留値

は、投与群及び休薬群を含む全ての組織、臓器及び卵において定量限界未満であった。代謝物 B の最大平均残留値は脂肪で 0.137 mg/kg であった。

^{14}C で標識したブロフラニリドのラットを用いた動物体内動態試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、低用量投与群で少なくとも 14.2%、高用量投与群で 2.27%と算出された。残留放射能濃度は、主に腹部脂肪、副腎、甲状腺、肝臓、膵臓、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。投与放射能は主に糞中に排泄され、主要成分として尿中では代謝物 F、糞中では未変化のブロフラニリドのほか代謝物 B 及び C が認められた。血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中における主要成分として、未変化のブロフラニリドのほか、代謝物 B、C/I、E 及び G/H が認められた。

各種毒性試験結果から、ブロフラニリド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血：ラット）、副腎（重量増加、皮質細胞空胞化等）、卵巣（重量増加、間質腺細胞空胞化等：ラット）及び子宮（腺過形成：ラット）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫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、雄で精巣間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物代謝試験において 10%TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物中のばく露評価対象物質をブロフラニリド（親化合物のみ）と設定した。

家畜における薬物動態試験及び家畜代謝試験において、10%TRR を超える代謝物として、B、E、F、K、L 及び M が認められた。代謝物 B はラットでも認められており、急性毒性は弱く（LD_{50}：2,000 mg/kg 体重超）、復帰突然変異試験の結果は陰性であったが、家畜残留試験の結果、ブロフラニリドよりも可食部への残留値が高いと考えられた。代謝物 E はラットでも認められており、噴霧投与及び経口投与（予想飼料最大負荷量）した家畜残留試験の結果、いずれの試料からも検出されなかった。代謝物 F もラットで認められた。一方、K、L 及び M はラットで認められないが、いずれも代謝物 B 又は E の水酸化体のグルクロン酸抱合体であり、また、家畜代謝試験において 10%TRR を超えたのは肝臓のみであった。以上のことから、畜産物中のばく露評価対象物質をブロフラニリド及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 75 に示されている。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量 1.7 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、許容一日摂取量（ADI）は安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日と算出される。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の発がん性群の雌において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 5.9 mg/kg 体重/日であった。最小毒性量で認められた卵巣間質腺細胞空胞化の程度（軽

微～中等度）及び発生頻度から、この最小毒性量を根拠に ADI を設定した場合の追加の安全係数には 3 が適当であると考えられ、ADI は 0.019 mg/kg 体重/日と算出される。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の雄において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 100 mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量はラットを用いた反復投与試験で得られた無毒性量又は最小毒性量と比べて高用量であり、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の雄の最小毒性量で認められた副腎皮質細胞肥大（束状帯、び漫性）等の程度は軽微であり、病理組織学的所見は 1 例のみに認められたものであった。これらのことから、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量を根拠として、ADI を 0.017 mg/kg 体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられた。

以上から、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量 1.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、ブロフラニリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験のうち慢性毒性群
（動物種）	ラット
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.7 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 75　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,500、5,000、15,000 ppm 雄:0、35、104、345、1,110 雌:0、41、126、418、1,240	雄：－ 雌：－	雄：35 雌：41	雌雄:副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 試験	慢性毒性群： 0、30、100、300、1,500、15,000 ppm 発がん性群： 0、100、300、1,500、15,000 ppm 慢性毒性群： 雄:0、1.7、5.7、16、84、822 雌:0、2.1、7.2、20、104、1,130 発がん性群： 雄:0、4.5、14、70、709 雌:0、5.9、19、95、953	雄：1.7 雌：－ (発がん性群) 雄：4.5 雌：－ (慢性毒性群) 雄：1.7 雌：7.2	雄：5.7 雌：5.9 (発がん性群) 雄：14 雌：5.9 (慢性毒性群) 雄：5.7 雌：20	雄:副腎皮質細胞空胞化(全領域) 雌:卵巣間質腺細胞空胞化 (雄で精巣間細胞腫、雌で卵巣生殖索間質由来腫瘍の合計及び子宮内膜腺癌)
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,500、5,000、15,000 ppm 雄：0、99、320、1,040 雌：0、118、423、1,140	雄：1,040 雌：1,140	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)
	2 世代繁殖 試験	0、30、100、300、1,500、15,000 ppm P 雄：0、2.3、7.5、22.6、112、1,150 P 雌：0、2.5、8.3、26.7、126、1,260 F_1 雄：0、2.6、8.6、25.6、128、1,290 F_1 雌：0、2.7、9.1、28.7、137、1,390	親動物 P 雄：2.3 P 雌：2.5 F_1 雄：2.6 F_1 雌：2.7 児動物 P 雄：22.6 P 雌：26.7 F_1 雄：25.6 F_1 雌：28.7	親動物 P 雄：7.5 P 雌：8.3 F_1 雄：8.6 F_1 雌：9.1 児動物 P 雄：112 P 雌：126 F_1 雄：128 F_1 雌：137	親動物： 雌雄:副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)等 児動物： 雌雄:体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、200、1,500、7000 雄：0、26.3、199、955 雌：0、32.3、230、1,150	雄：955 雌：230	雄：－ 雌：1,150	雄：毒性所見なし 雌：副腎皮質細胞空胞化(束状帯)等
	78 週間発がん性試験	0、200、1,500、7,000 ppm 雄：0、21、157、745 雌：0、22、172、820	雄：745 雌：172	雄：－ 雌：820	雄：毒性所見なし 雌：副腎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、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：肝絶対及び比重増加等
	1 年間慢性毒性試験	0、100、300、1,000	雄：－ 雌：100	雄：100 雌：300	雄：副腎皮質細胞肥大(束状帯、び慢性)等 雌：副腎絶対及び比重量増加等
ADI			NOAEL：1.7 SF：100 ADI：0.017		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験のうち慢性毒性群		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数
－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
B	DM-8007	3-ベンズアミド-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
C	S(PFP-OH)-8007	*N*-[2-ブロモ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(*N*-メチルベンズアミド)ベンズアミド
D	AB-oxa	*N*-{2-フルオロ-3-[6-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル}-*N*-メチルベンズアミド
E	DC-DM-8007	3-アミノ-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
F	馬尿酸	馬尿酸
G	DM-(C4-OH)-8007	*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(4-ヒドロキシベンズアミド)ベンズアミド
H	S(Br-OH)-8007	2-フルオロ-*N*-[2-ヒドロキシ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(*N*-メチルベンズアミド)ベンズアミド
I	DM-(C34-diOH)-8007	*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(3,4-ジヒドロキシベンズアミド)-2-フルオロベンズアミド
J	DM-8007 ヒドロキシシステイン抱合体	代謝物 B ヒドロキシシステイン抱合体
K	DM-(C2-OH)-8007-GA	*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシベンズアミド)ベンズアミドグルクロン酸抱合体
L	DC-DM-(A4-OH)-8007-GA	3-アミノ-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアミドグルクロン酸抱合体
M	DC-DM-(A6-OH)-8007-GA	3-アミノ-*N*-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミドグルクロン酸抱合体
原体混在物 1	–	–
原体混在物 2	–	–
原体混在物 3	–	–
原体混在物 4	–	–

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	**B**iologishe **B**undesanstalt Bundessortenamt and **CH**emical industry 植物成長の段階を表す
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C_{max}	最高濃度
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
GABA	γ–アミノ酪酸
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）］
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD_{50}	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LLNA	局所リンパ節法（Local Lymph Node Assay）
LOQ	定量限界
LSC	液体シンチレーションカウンター
MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー

略称	名称
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 平成 30 年度	1	47.3SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 平成 30 年度	1	47.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 平成 30 年度	1	48.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 26 年度	1	45.8SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 26 年度	1	47.5SC	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 26 年度	1	47.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 26 年度	1	45SC	3	1	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				3	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 27 年度	1	50SC	3	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				3	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 27 年度	1	47SC	3	1	0.01	0.01	0.01	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
あずき (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	75SC	3	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
あずき (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	74.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
あずき (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	73.3SC	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.01	0.01	0.04*
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
えんどうまめ (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	74.8SC	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
えんどうまめ (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	75SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
えんどうまめ (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	74SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さといも (露地) [塊茎] 平成 28 年度	1	44.8SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さといも (露地) [塊茎] 平成 28 年度	1	44.8SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さといも (露地) [塊茎] 平成 28 年度	1	45.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	50.0SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	60.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	57.8SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	57.8SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 27 年度	1	62.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 27 年度	1	57.8SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
てんさい (露地) [根部] 平成 30 年度	1	50SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
てんさい (露地) [根部] 平成 30 年度	1	50SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
てんさい (露地) [根部] 平成 30 年度	1	50SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [根部] 平成 25 年度	1	48.0SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 25 年度	1	55.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 25 年度	1	55.0SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 26 年度	1	62.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 26 年度	1	62.5SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 26 年度	1	50.0SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	48.0SC	3	1	1.55	1.53	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.56*
				3	0.69	0.68	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.71*
				7	0.46	0.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.49*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	55.5SC	3	1	3.51	3.46	<0.02	<0.02	0.01	0.01	3.49*
				3	2.95	2.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.97*
				7	1.76	1.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.78*
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	55.0SC	3	1	3.97	3.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.97*
				3	3.64	3.64	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.67*
				7	3.27	3.26	0.02	0.02	<0.01	<0.01	3.29*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	62.5SC	3	1	0.69	0.68	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.71*
				3	0.81	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
				7	0.40	0.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.43*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	62.5SC	3	1	1.95	1.92	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.95*
				3	1.83	1.74	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.77*
				7	1.45	1.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.47*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	50.0SC	3	1	4.48	4.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	4.43*
				3	4.01	3.98	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	4.01*
				7	2.95	2.92	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.95*
だいこん (露地) [つまみ菜] 平成 28 年度	1	12.5SC	1	1	3.28	3.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.29*
				3	2.33	2.30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.33*
				7	1.05	1.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.07*
だいこん (露地) [つまみ菜] 平成 28 年度	1	12.5SC	1	3	2.58	2.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.57*
				5	1.76	1.73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.76*
				9	0.74	0.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.75*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5SC	2	1	1.34	1.33	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.36*
				3	0.91	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
				7	0.47	0.47	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.50*
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5SC	2	3	1.27	1.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.27*
				5	1.09	1.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.08*
				9	0.56	0.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.57*
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5SC	2	7	0.76	0.74	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.77*
				9	0.55	0.52	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.55*
				11	0.42	0.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.44*
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	60.5SC	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	47.0SC	3	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	50.0SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	60.5SC	3	1	2.64	2.58	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.61*
				3	2.32	2.29	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.32*
				7	2.06	2.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.07*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	47.0SC	3	1	1.96	1.95	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.98*
				3	1.64	1.62	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.65*
				7	1.49	1.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.51*
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	50.0SC	3	1	1.42	1.42	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.45*
				3	1.00	0.99	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.02*
				7	0.91	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	62.5SC	3	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	50.0SC	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.12	0.12	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.15*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	54.5SC	3	1	0.38	0.38	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.41*
				3	0.36	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				7	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	47.5SC	3	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				3	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	61.5SC	3	1	0.48	0.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.51*
				3	0.34	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				7	0.43	0.43	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.46*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	73.8SC	3	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	61.3SC	3	1	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.16*
				3	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				7	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	55.5SC	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.08	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
				7	0.17	0.17	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.20*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	70.0SC	3	1	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				3	0.18	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*
				7	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	73.3SC	3	1	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
				3	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	52.0SC	3	1	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				3	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				7	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				14	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	59.5SC	3	1	0.09	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
				14	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	63.5SC	3	1	1.06	1.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.07*
				3	1.22	1.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.23*
				7	0.82	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	55.0SC	3	1	2.36	2.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.31*
				3	1.48	1.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.49*
				7	1.01	0.98	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.01*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	40.8～ 43.8SC	3	1	1.71	1.70	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.73*
				3	1.26	1.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.27*
				7	0.95	0.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.97*
みずな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	50.0SC	3	1	2.30	2.30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.33*
				3	1.90	1.88	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.91*
				7	1.08	1.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.09*
みずな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	41.8SC	3	1	2.05	2.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.05*
				3	2.10	2.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.09*
				7	1.49	1.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.51*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	60.5SC	3	1	0.33	0.33	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.36*
				3	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				7	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.15*
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	71.5SC	3	1	0.36	0.36	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.39*
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				7	0.08	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	61.0SC	3	1	0.73	0.73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.76*
				3	0.50	0.50	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.53*
				7	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
たかな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	448SC	3	1	1.29	1.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.29*
				3	1.26	1.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.29*
				7	0.92	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
たかな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	40.3～ 45.5SC	3	1	3.62	3.61	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.64*
				3	2.77	2.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.78*
				7	1.98	1.93	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.96*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	62.5SC	3	1	0.22	0.21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.24*
				3	0.54	0.52	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.55*
				7	0.21	0.21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.24*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	52.8～ 70.5SC	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.16	0.15	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.18*
				7	0.09	0.09	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.12*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	52.0SC	3	1	0.73	0.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.75*
				3	0.42	0.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.44*
				7	0.22	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.25*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	44.5～ 58.3SC	3	1	0.44	0.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.47*
				3	0.49	0.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.51*
				7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	53.5SC	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	55.3～ 57.3SC	3	1	1.29	1.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.31*
				3	0.81	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
				7	0.37	0.37	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.40*
サラダ菜 (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	49.5SC	3	1	6.13	6.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	6.10*
				3	5.87	5.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	5.78*
				7	2.77	2.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.75*
サラダ菜 (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	44.8SC	3	1	3.26	3.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.25*
				3	2.78	2.70	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.73*
				7	2.47	2.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.49*
リーフレタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	41.7SC	3	1	1.56	1.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.57*
				3	1.41	1.39	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.42*
				7	1.03	1.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.05*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
リーフレタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	49.5SC	3	1	2.81	2.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.83*
				3	2.34	2.29	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.32*
				7	1.41	1.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.44*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	47.8SC	3	1	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				3	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	45.3SC	3	1	0.32	0.31	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.34*
				3	0.38	0.38	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.41*
				7	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.16*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	40.8SC	3	1	0.41	0.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.43*
				3	0.47	0.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.49*
				7	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	73.3SC	3	1	0.23	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.25*
				3	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
				7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	62.5SC	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	71.5SC	3	1	1.33	1.32	0.02	0.02	<0.01	<0.01	1.35*
				3	0.78	0.77	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.80*
				7	0.28	0.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.31*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
アスパラガス (施設) [若茎] 平成 30 年度	1	200SC	3	1	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
				3	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
アスパラガス (施設) [若茎] 平成 30 年度	1	200SC	3	1	0.25	0.25	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.28*
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さやえんどう (施設) [さや] 平成 30 年度	1	75SC	3	1	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
さやえんどう (施設) [さや] 平成 30 年度	1	71SC	3	1	0.50	0.50	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.53*
				3	0.45	0.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.47*
				7	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
さやいんげん (露地) [さや] 平成 30 年度	1	43SC	3	1	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				3	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				7	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
さやいんげん (露地) [さや] 平成 30 年度	1	42SC	3	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
さやいんげん (露地) [さや] 平成 30 年度	1	42.5SC	3	1	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
				3	0.19	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*
				7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					ブロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	48.3SC	3	1	0.11	0.11	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.14*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	40.8SC	3	1	0.27	0.27	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.30*
				3	0.24	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
				7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	38.5SC	3	1	0.35	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				3	0.23	0.23	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.26*
				7	0.18	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*
未成熟そらまめ (露地) [未成熟子実] 令和 2 年度	1	75SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟そらまめ (露地) [未成熟子実] 令和 2 年度	1	75SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟そらまめ (露地) [未成熟子実] 令和 2 年度	1	74SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

・SC：フロアブル剤
・代謝物の測定値は、親化合物換算値（換算係数は代謝物 B：1.02、代謝物 C：1.00）。
・データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付して記載した。

・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、*印を付した。
・合量は平均値の合計値

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					ブロフラニリド	B	C
ばれいしょ (露地) [塊茎] 2017 年度	1	23.1～28.2SC (茎葉全面散布*)	2	0	<LOQ	<LOD	<LOD
				7	<LOQ	<LOD	<LOD
				14	<LOQ	<LOD	<LOD
				18	<LOQ	<LOD	<LOD
				21	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	0.0033	<LOD	<LOD
	1			14	0.0076	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	0.0025	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOD	<LOD	<LOD
	1			0	0.0013	<LOD	<LOD
				7	<LOQ	<LOD	<LOD
				14	<LOQ	<LOD	<LOD
				18	0.001	<LOD	<LOD
				21	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	0.0011	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			14	0.0072	<LOQ	<LOD
	1			14	<LOD	<LOD	<LOD
	1			14	<LOD	<LOQ	<LOD
	1	47.7～53.8SC (植溝処理)	1	89	0.0061	<LOQ	<LOD
	1			89	0.0037	<LOD	<LOD
	1			88	0.0021	<LOD	<LOD
	1			80	0.0015	<LOD	<LOD

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					ブロフラニリド	B	C
	1			83	0.0025	<LOQ	<LOD
	1			102	0.039	0.0018	<LOD
	1			102	0.027	<LOQ	<LOD
	1			127	0.001	<LOD	<LOD
	1			99	0.0019	<LOD	<LOD
	1			92	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			92	0.0025	<LOD	<LOD
	1			146	0.001	<LOD	<LOD
	1			118	0.003	<LOD	<LOD
	1			112	0.0061	<LOQ	<LOD
	1			98	0.0053	<LOQ	<LOD
	1			112	0.0013	<LOD	<LOD
	1			98	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			96	0.0014	<LOD	<LOD
	1			108	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			91	0.0016	<LOD	<LOD

<LOQ：定量限界(0.001 mg/kg)未満、<LOD：検出限界(0.0002 mg/kg)未満
・SC：フロアブル剤
・農薬の使用方法が申請された使用方法から逸脱している場合は、使用方法に*を付した。

＜別紙５：家畜残留試験成績＞

①　ウシ

試料	投与量 (mg/kg)	試料採取日 (日)	残留値(mg/kg)[a),b),c)]					
			ブロフラニリド		代謝物 B		代謝物 E	
			最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
乳汁	0.015	1	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		4	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		7	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		10	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		13	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		16	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		20	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		22	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		25	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		27	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		34	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		37	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		41	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
	0.15	1	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		4	<0.0002	<0.0002	0.0012	0.0011	<0.0002	<0.0002
		7	<0.0002	<0.0002	0.0013	0.0012	<0.0002	<0.0002
		10	<0.0002	<0.0002	0.0024	0.0017	<0.0002	<0.0002
		13	<0.0002	<0.0002	0.0025	0.0016	<0.0002	<0.0002
		16	<0.0002	<0.0002	0.0018	0.0015	<0.0002	<0.0002
		20	<0.0002	<0.0002	0.0014	0.0012	<0.0002	<0.0002
		22	<0.0002	<0.0002	0.0011	0.001	<0.0002	<0.0002
		25	<0.0002	<0.0002	0.0015	0.0012	<0.0002	<0.0002
		27	<0.001	<0.001	0.0018	0.0016	<0.0002	<0.0002
		30	<0.0002	<0.0002	0.0017	0.0015	<0.0002	<0.0002
		34	<0.0002	<0.0002	0.0023	0.0017	<0.0002	<0.0002
		37	<0.001	<0.001	0.0014	0.0014	<0.0002	<0.0002
		41	<0.0002	<0.0002	0.0021	0.0015	<0.0002	<0.0002
	1.5	1	<0.0002	<0.0002	0.0024	0.0018	<0.0002	<0.0002
		4	<0.0002	<0.0002	0.007	0.0057	<0.0002	<0.0002
		7	<0.001	<0.001	0.01	0.0093	<0.0002	<0.0002
		10	<0.001	<0.001	0.011	0.010	<0.001	<0.001
		13	<0.001	<0.001	0.012	0.0096	<0.0002	<0.0002
		16	<0.0002	<0.0002	0.0092	0.0084	<0.0002	<0.0002
		20	<0.0002	<0.0002	0.01	0.0079	<0.0002	<0.0002
		22	<0.0002	<0.0002	0.0096	0.0082	<0.0002	<0.0002
		25	<0.0002	<0.0002	0.0081	0.0056	<0.0002	<0.0002
		27	<0.001	<0.001	0.014	0.012	<0.0002	<0.0002
		30	<0.001	<0.001	0.014	0.011	<0.0002	<0.0002
		34	<0.001	<0.001	0.014	0.013	<0.0002	<0.0002
		37	<0.0002	<0.0002	0.013	0.011	<0.0002	<0.0002
		41	<0.001	<0.001	0.016	0.014	<0.0002	<0.0002

試料	投与量 (mg/kg)	試料採取日 (日)	残留値(mg/kg)[a),b),c)]					
			ブロフラニリド		代謝物 B		代謝物 E	
			最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	10	1	<0.001	<0.001	0.022	0.016	<0.001	<0.001
		4	0.0017	0.0011	0.074	0.049	<0.001	<0.001
		7	0.0031	0.0014	0.13	0.077	0.0018	0.0011
		10	0.0012	0.0011	0.094	0.082	0.0013	0.0011
		13	0.0014	0.0011	0.12	0.078	0.0013	0.0011
		16	0.0018	0.0013	0.089	0.073	0.0015	0.0012
		20	0.0015	0.0011	0.085	0.073	0.0011	0.0010
		22	0.0011	0.0010	0.084	0.048	<0.001	<0.001
		25	0.0014	0.0011	0.096	0.070	0.0012	0.0010
		27	0.0018	0.0014	0.1	0.086	0.0012	0.0011
		30	0.0015	0.0012	0.1	0.078	0.0011	0.0010
		34	0.0013	0.0011	0.095	0.089	0.0011	0.0011
		37	0.0012	0.0010	0.0097	0.086	0.0013	0.0011
		41	0.0013	0.0011	0.097	0.081	0.0011	0.0010
		休薬 2	<0.0002	<0.0002	0.054	0.045	<0.001	<0.001
		休薬 6	<0.0002	<0.0002	0.051	0/0293	<0.001	<0.001
		休薬 13	<0.0002	−	<0.0016	−	<0.0002	−
乳脂肪	0.015	22	<0.001	<0.001	0.0044	0.0027	<0.0002	<0.0002
		41	NA	−	NA	−	NA	−
	0.15	22	<0.001	<0.001	0.022	0.020	<0.001	<0.001
		41	NA	−	NA	−	NA	−
	1.5	22	0.0051	0.0034	0.18	0.15	0.0023	0.0019
		41	NA	−	NA	−	NA	−
	10	22	0.016	0.014	1.2	0.884	0.015	0.014
		41	0.015	0.012	1.1	1.1	0.013	0.012
		休薬 2	0.0017	−	0.46	−	0.0078	−
		休薬 6	<0.0002	−	0.42	−	0.0053	−
		休薬 13	<0.0002	−	0.027	−	<0.001	−
脱脂乳	0.015	22	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		41	NA	−	NA	−	NA	−
	0.15	22	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		41	NA	−	NA	−	NA	−
	1.5	22	<0.0002	<0.0002	0.0016	0.0013	<0.0002	<0.0002
		41	NA	−	NA	−	NA	−
	10	22	<0.0002	<0.0002	0.014	0.0067	<0.0002	<0.0002
		41	<0.0002	<0.0002	0.0028	0.0025	<0.0002	<0.0002
		休薬 2	<0.0002	−	0.0029	−	<0.0002	−
		休薬 6	<0.0002	−	0.0022	−	<0.0002	−
		休薬 13	<0.0002	−	<0.001	−	<0.0002	−
肝臓	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1.5		<0.002	<0.002	0.013	0.011	<0.002	<0.002
	10		<0.01	<0.01	0.078	0.074	<0.01	<0.01
		休薬 3	<0.002	−	0.034	−	<0.002	−
		休薬 7	<0.002	−	0.033	−	<0.002	−
		休薬 14	<0.002	−	<0.01	−	<0.002	−

試料	投与量 (mg/kg)	試料採取日 (日)	残留値(mg/kg)[a),b),c)]					
			ブロフラニリド		代謝物 B		代謝物 E	
			最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
腎臓	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1.5		<0.002	<0.002	0.01	0.01	<0.002	<0.002
	10		<0.002	<0.002	0.08	0.066	<0.002	<0.002
		休薬 3	<0.002	－	0.035	－	<0.002	－
		休薬 7	<0.002	－	0.069	－	<0.002	－
		休薬 14	<0.002	－	<0.002	－	<0.002	－
筋肉	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1.5		<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002
	10		<0.01	<0.01	0.038	0.026	<0.002	<0.002
		休薬 3	<0.002	－	0.026	－	<0.002	－
		休薬 7	<0.002	－	0.026	－	<0.002	－
		休薬 14	<0.002	－	<0.002	－	<0.002	－
脂肪（腸間膜）	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	0.016	0.014	<0.002	<0.002
	1.5		<0.01	<0.01	0.016	0.12	<0.01	<0.01
	10		0.011	0.011	0.79	0.72	<0.01	<0.01
		休薬 3	<0.01	－	0.56	－	<0.01	－
		休薬 7	<0.01	－	0.67	－	<0.01	－
		休薬 14	<0.002	－	0.02	－	<0.002	－
脂肪（皮下）	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	0.01	0.01	<0.002	<0.002
	1.5		<0.01	<0.01	0.11	0.09	<0.002	<0.002
	10		<0.01	<0.01	0.55	0.51	<0.01	<0.01
		休薬 3	<0.01	－	0.46	－	<0.01	－
		休薬 7	<0.01	－	0.40	－	<0.01	－
		休薬 14	<0.002	－	0.022	－	<0.002	－
脂肪（腎周囲）	0.015	43	<0.002	<0.002	0.01	0.01	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	0.013	0.011	<0.002	<0.002
	1.5		<0.002	<0.002	0.11	0.10	<0.01	<0.01
	10		<0.01	<0.01	0.61	0.49	<0.01	<0.01
		休薬 3	<0.002	－	0.37	－	<0.01	－
		休薬 7	<0.002	－	0.32	－	<0.01	－
		休薬 14	<0.002	－	0.018	－	<0.002	－

[a]：10 mg/kg 飼料投与群の乳汁、乳脂肪及び脱脂乳の分析数は 6 例、その他の群は 3 例
[b]：各臓器及び組織の数値は各 3 頭の値
[c]：休薬期間を設けた回復群の数値は各 1 頭の値
NA：分析せず
－：該当せず
・平均値は、各分析時における全ての分析値が検出限界未満の場合は<0.0002 mg/kg（乳汁）又は<0.002 mg/kg（臓器及び組織）、全ての分析点が定量限界未満である場合は<0.001 mg/kg（乳汁）又は<0.01 mg/kg（臓器及び組織）とされ、各分析時において定量値が 1 つ以上ある場合は、定量限界未満を定量限界値（乳汁は 0.001 mg/kg 又は臓器及び組織は 0.01 mg/kg）として算出した。

＜別紙６：推定摂取量＞

食品名	残留値(mg/kg)	国民平均(体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳)(体重：16.5 kg)		妊婦(体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上)(体重：56.1 kg)	
		ff(g/人/日)	摂取量(μg/人/日)	ff(g/人/日)	摂取量(μg/人/日)	ff(g/人/日)	摂取量(μg/人/日)	ff(g/人/日)	摂取量(μg/人/日)
大豆	0.05	39	1.95	20.4	1.02	31.3	1.57	46.1	2.31
小豆類	0.02	2.4	0.05	0.8	0.02	0.8	0.02	3.9	0.08
えんどう	0.01	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0
だいこん類(ラディシュを含む。)(葉)	4.40	1.7	7.48	0.6	2.64	3.1	13.6	2.8	12.3
かぶの根	0.02	2.8	0.06	0.8	0.02	0.1	0.00	5.0	0.10
かぶの葉	2.58	0.3	0.77	0.1	0.26	0.1	0.26	0.6	1.55
はくさい	0.48	17.7	8.50	5.1	2.45	16.6	7.97	21.6	10.4
キャベツ	0.19	24.1	4.58	11.6	2.20	19.0	3.61	23.8	4.52
こまつな	2.28	5.0	11.4	1.8	4.10	6.4	14.6	6.4	14.6
きょうな	2.30	2.2	5.06	0.4	0.92	1.4	3.22	2.7	6.21
ブロッコリー	0.73	5.2	3.80	3.3	2.41	5.5	4.02	5.7	4.16
その他のあぶらな科野菜	3.61	3.4	12.3	0.6	2.17	0.8	2.89	4.8	17.3
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	6.07	9.6	58.3	4.4	26.7	11.4	69.2	9.2	55.8
ねぎ	1.32	9.4	12.4	3.7	4.88	6.8	8.98	10.7	14.1
アスパラガス	0.25	1.7	0.43	0.7	0.18	1.0	0.25	2.5	0.63
未成熟えんどう	0.5	1.6	0.8	0.5	0.25	0.2	0.10	2.4	1.2
未成熟いんげん	0.19	2.4	0.46	1.1	0.21	0.1	0.02	3.2	0.61
えだまめ	0.34	1.7	0.58	1.0	0.34	0.6	0.20	2.7	0.92
牛・筋肉と脂肪	0.016	15.3	0.24	9.7	0.16	20.9	0.33	9.9	0.16
牛・その他食用部分	0.016	0.5	0.01	0	0	3.4	0.05	0.4	0.01
豚・筋肉と脂肪	0.016	42	0.67	33.4	0.53	43.2	0.69	30.6	0.49
豚・その他食用部分	0.016	0.6	0.01	0.3	0	0.1	0	0.4	0.01

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.016	0.4	0.01	0.1	0	0.4	0.01	0.4	0.01
鶏・筋肉と脂肪	0.011	18.7	0.21	13.6	0.15	19.8	0.22	13.9	0.15
鶏・その他食用部分	0.011	1.9	0.02	1.2	0.01	2.9	0.03	1.4	0.02
その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.011	0.1	0	0	0	0	0	0.1	0
乳	0.022	264.1	5.81	332	7.30	364.6	8.02	216	4.75
合計			136		58.9		140		152

・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数による各試験区のブロフラニリドの平均値のうち最大値を用いた（別紙 3 参照）。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 86）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めた、農産物ではブロフラニリド、畜産物ではブロフラニリド及び代謝物 B の親化合物換算値（換算係数：1.02）の合量の推定摂取量（μg/人/日）・『その他のあぶらな科野菜』について、たかなの値を用いた。
・『レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。』について、結球レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
・『とうもろこし』、『かんしょ』、『だいこん（ラディシュを含む。）（根）』、『さといも類』、『てんさい』及び『その他の野菜』については、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
・畜産物の残留値は、飼料として利用される作物におけるブロフラニリドの残留値を考慮して、泌乳牛の 0.15 mg/kg 飼料相当投与群及び産卵鶏の 0.02 mg/kg 飼料相当投与群におけるブロフラニリド及び代謝物 B の最大残留値の合量を用いた（別紙 5 参照）。
・『牛・筋肉と脂肪』については、牛の各臓器及び組織のうち残留値の高い脂肪（腸間膜）の値を用いた。
・『牛・肝臓』及び『牛・腎臓』については、ブロフラニリド及び代謝物 B の残留値が定量限界未満であったため、推定摂取量の計算に用いなかった。
・『乳』については、乳汁、乳脂肪、脱脂乳のうち残留値の高い乳脂肪の値を用いた。
・『牛・その他食用部分』については脂肪（腸間膜）の値を用いた。
・豚の残留値は、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値を豚の同じ種類の組織に用いた。
・『その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。
・『鶏・筋肉と脂肪』については、鶏の各臓器及び組織のうち残留値の高い脂肪の値を用いた。
・『鶏・その他食用部分』については、脂肪の値を用いた。
・『鶏卵』、『鶏・肝臓』及び『鶏・腎臓』については、ブロフラニリド及び代謝物 B の残留値が定量限界未満であったため、推定摂取量の計算に用いなかった。
・『その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、脂肪の値を用いた。

＜参照＞

1. 食品健康影響評価について（平成 30 年 2 月 20 日付け厚生労働省発生食 0220 第 6 号）
2. 試験成績の概要及び考察　ブロフラニリド（殺虫剤）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
3. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide) : Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Single Oral and Intravenous Doses (GLP 対応）：Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
4. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide) : Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Repeat Oral Doses (GLP 対応)：Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
5. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide)：Tissue Depletion in Rats after Signe Oral Doses (GLP 対応)：Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
6. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide)：Biliary Excretion in Rats (GLP 対応)：Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
7. [^{14}C]Broflanilide, also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I：Metabolism in Rice (GLP 対応)：The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
8. A Metabolism Study with [^{14}C]Broflanilide , also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Soybean (*Glycine max*) (GLP 対応)：EAG Laboratories、2017 年、未公表
9. [^{14}C]Broflanilide, also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I：Metabolism in Japanese Radish (GLP 対応)：The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
10. A Metabolism Study with [^{14}C]Broflanilide , also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I (2 radiolabels) in Cabbage (*Brassica oleracea*) (GLP 対応)：EAG Laboratories、2017 年、未公表
11. A Metabolism Study with [^{14}C]Broflanilide , also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Tomato (*Lycopersicon esculentum*) (GLP 対応)：EAG Laboratories、2017 年、未公表
12. A Metabolism Study with [^{14}C]Broflanilide , also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I (2 radiolabels) in Tea (*Camelia sinensis*) (GLP 対応)：EAG Laboratories、2017 年、未公表
13. [^{14}C]MCI-8007：Metabolic Fate in Aerobic soil (GLP 対応)：The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
14. [A-ring-U-^{14}C]MCI-8007：Metabolic Fate in Aerobic Soil (Supplemental) (GLP 対応)：The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
15. Soil Adsorption/Desorption of [^{14}C]MCI-8007 (also known as [^{14}C]broflanilide or [^{14}C]BAS450 I) by the Batch Equilibrium Method (GLP 対応)：EGA

Laboratories、2017 年、未公表
16. Hydrolysis of [^{14}C]MCI-8007 at pH 4, 7 and 9 (GLP 対応) : PTRL West、2016 年、未公表
17. Direct Aqueous Photodegradation of [^{14}C]MCI-8007 (also known as [^{14}C]broflanilide or [^{14}C]BAS450 I) (GLP 対応) : EGA Laboratories、2017 年、未公表
18. MCI-8007 (MIE-1209) FL : 土壌残留試験（畑地）：一般財団法人残留農薬研究所、2015 年、未公表
19. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　ねぎ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
20. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　ねぎ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
21. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　かんしょ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
22. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　かんしょ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
23. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　だいこん作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
24. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　だいこん作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
25. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　かぶ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
26. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　はくさい作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
27. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　はくさい作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
28. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　キャベツ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
29. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　キャベツ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
30. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　こまつな作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
31. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　ブロッコリー作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
32. 作物残留分析農薬ドシエ（たかな）：株式会社化学分析コンサルタント、2015 年、未公表
33. 作物残留分析農薬ドシエ（みずな）：株式会社化学分析コンサルタント、2015 年、未公表

34. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　結球レタス作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
35. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　結球レタス作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
36. 作物残留分析農薬ドシエ（サラダ菜）（GLP 対応）：株式会社化学分析コンサルタント、2015 年、未公表
37. 作物残留分析農薬ドシエ（リーフレタス）（GLP 対応）：株式会社化学分析コンサルタント、2015 年、未公表
38. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル　えだまめ作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
39. ブロフラニリドの作物残留試験成績（ばれいしょ）：三井化学アグロ株式会社、2018 年、未公表
40. MCI-8007：Pharmacology Study (GLP 対応)：The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
41. MLP-8607：Acute Oral Toxicity Study in the Female Rat (Up and Down Method) (GLP 対応)：Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
42. MLP-8607：Acute Dermal Toxicity Study in the Rat (GLP 対応)：Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
43. An Acute Inhalation Toxicity Study of MCI-8007 in Rats (GLP 対応)：Mitsubishi Chemical Medience Corporation、2014 年、未公表
44. Acute Oral Dose Toxicity Study of DM-8007 in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応)：Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
45. Acute Oral Dose Toxicity Study of S(PFP-OH)-8007 in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応)：Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
46. Reg.No.5959600 (Metabolite of BAS 450 I)=AB-oxa, Acute oral toxicity study in rats (GLP 対応)：Bioassay Labor für biologishe Analytik GmbH、2017 年、未公表
47. Acute Oral Dose Toxicity Study of MFDBA in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応)：Biotoxtech Co., Ltd.、2016 年、未公表
48. Acute Oral Dose Toxicity Study of BBPA in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応)：Biotoxtech Co., Ltd.、2016 年、未公表
49. Acute Oral Dose Toxicity Study of MDFP in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応)：Biotoxtech Co. Ltd.、2016 年、未公表
50. Acute Oral Dose Toxicity Study of MFBA in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応)：Biotoxtech Co. Ltd.、2016 年、未公表
51. MCI-8007 Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats Administration by gavage (GLP 対応)：BASF SE、2017 年、未公表
52. MLP-8607：Assessment of Ocular Irritation (GLP 対応)：Covance Laboratories

Ltd.、2012 年、未公表
53. MLP-8607：Assessment of Skin Irritation (GLP 対応)：Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
54. MLP-8607：Local Lymph Node Assay in the Mouse (GLP 対応)：Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
55. MCI-8007：Skin Sensitization Study in Guinea Pigs -Maximization Test- (GLP 対応)：The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
56. MCI-8007 Repeated-dose 90-day study in Wistar rats including a recovery period of 4 weeks Administration via the diet(GLP 対応)：BASF SE、2017 年、未公表
57. Determination of MCI-8007(Reg. No. 5672774) and its metabolite DM-8007(Reg. No. 5856361) in rat plasma sampled during the course of Project No.50C0219/10S117 (GLP 対応)：BASF SE、2015 年、未公表
58. MCI-8007：13 Week Toxicity Study in the Mouse for Dose Range Finding (GLP 対応)：Covance Laboratories Ltd.、2016 年、未公表
59. MCI-8007 Repeated-dose 90-day oral toxicity study in Beagle dogs Oral administration (capsule) (GLP 対応)：BASF SE、2016 年、未公表
60. MCI-8007 Repeated Dose 90-day Oral Neurotoxicity Study in Wistar rats Administration via the Diet (GLP 対応)：BASF SE、2015 年、未公表
61. MCI-8007 Repeated dose 28-day inhalation toxicity study in Wistar rats with recovery period；dust exposure (GLP 対応)：BASF SE、2017 年、未公表
62. MCI-8007 Repeated dose 28-day dermal toxicity study in Wistar rats (GLP 対応)：BASF SE、2015 年、未公表
63. A 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of MFBA in rats (GLP 対応)：LSI Medience Corporation、2017 年、未公表
64. MCI-8007 Repeated-dose 12-months toxicity study in Beagle dogs Oral administration (capsule) (GLP 対応)：BASF SE、2017 年、未公表
65. MCI-8007 Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet up to 24 Months (GLP 対応)：BASF SE、2017 年、未公表
66. MCI-8007：78 Week Oral (Dietary) Administration Carcinogenicity Study in Mouse (GLP 対応)：Covance Laboratories Ltd.、2016 年、未公表
67. MCI-8007 Two-Generation Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet (GLP 対応)：BASF SE、2017 年、未公表
68. MCI-8007 Prenatal Developmental Toxicity Study in Wistar Rats Oral Administration (Gavage) (GLP 対応)：BASF SE、2016 年、未公表
69. MCI-8007 Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits Oral Administration (Gavage) (GLP 対応)：BASF SE、2018 年、未公

表

70. Salmonella Typhimurium/Escerichia coli Reverse Mutation Assay (Standard Plate Test and Preincubation Test) (GLP 対応) : BASF SE、2011 年、未公表
71. Chrosome Aberration Test with MLP-8607 in Cultured Mammarian Cells (GLP 対応) : Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides、2010 年、未公表
72. MCI-8007 in Vitro Gene Mutation Test in CHO Cells (HPRT Locus Assay) (GLP 対応) : BASF SE、2014 年、未公表
73. MLP-8607 Microucleus Test in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP 対応) : BASF SE、2013 年、未公表
74. Bacterial Reverse Mutation Test of DM-8007 (GLP 対応) : Biotoxtech Co. Ltd.、2015 年、未公表
75. Bacterial Reverse Mutation Test of S(PFP-OH)-8007 (GLP 対応) : Biotoxtech Co. Ltd.、2015 年、未公表
76. Reg. No. 5959600 (metabolite of BAS 450 I)=AB-oxa Salmonella Typhimurium/Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : BASF SE、2017 年、未公表
77. Bacterial Reverse Mutation Test of MFDBA (GLP 対応) : Biotoxtech Co. Ltd.、2016 年、未公表
78. Bacterial Reverse Mutation Test of BBPA (GLP 対応) : Biotoxtech Co. Ltd.、2016 年、未公表
79. Bacterial Reverse Mutation Test of MDFP (GLP 対応) : Biotoxtech Co. Ltd.、2016 年、未公表
80. Bacterial Reverse Mutation Test of MFBA (GLP 対応) : Biotoxtech Co. Ltd.、2017 年、未公表
81. Chromosomal Aberration Study of MFBA in Mammalian Cells (GLP 対応) : LSI Medience Corporation、2017 年、未公表
82. Bone Marrow Micronucleus Assay of MFBA in Rats (GLP 対応) : LSI Medience Corporation、2017 年、未公表
83. MCI-8007 : 90-Day Investigative Toxicity Study in Wistar Rats by Dietary Administration (GLP 対応) : Charles River Laboratories Inc.、2017 年、未公表
84. An Immunohistochemistry Study to Direct Luteinizing Hormone Expression in the Pituitary Gland of Rats from Charles River Laboratories : Charles River Laboratories Inc.、2017 年、未公表
85. MCI-8007 Immunotoxicity study in male Wistar rats Administration via the diet for 4 weeks (GLP 対応) : BASF SE、2015 年、未公表
86. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

87. 食品健康影響評価の結果の通知について(令和元年 10 月 8 日付け府食第 370 号)
88. 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（令和 2 年 9 月 14 日付け、厚生労働省告示第 310 号）
89. 食品健康影響評価について（令和 3 年 5 月 19 日付け厚生労働省発生食 0519 第 4 号）
90. 食品健康影響評価の結果の通知について(令和 3 年 5 月 25 日付け府食第 306 号)
91. 食品健康影響評価について（令和 3 年 6 月 16 日付け厚生労働省発生食 0616 第 3 号）
92. 食品健康影響評価の結果の通知について(令和 3 年 6 月 22 日付け府食第 380 号)
93. 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（令和 3 年 12 月 17 日付け令和 3 年厚生労働省告示第 408 号）
94. 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（令和 4 年 5 月 20 日付け令和 4 年厚生労働省告示第 181 号）
95. 食品健康影響評価について（令和 5 年 3 月 8 日付け厚生労働省発生食 0308 第 9 号）
96. 宇都宮化成工業株式会社　動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料概要（非公表）
97. 宇都宮化成工業株式会社　動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 15.1（非公表）
98. 宇都宮化成工業株式会社　動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 15.2（非公表）
99. 宇都宮化成工業株式会社　動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 15.3（非公表）
100. 宇都宮化成工業株式会社　動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 11.2（非公表）
101. 三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社　ブロフラニリド試験成績の概要及び考察（一部公表）
102. MCI-8007 5%フロアブル　未成熟とうもろこし作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
103. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル だいず作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
104. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル だいず作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
105. MCI-8007 5%フロアブル　あずき作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
106. MCI-8007 5%フロアブル　あずき作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
107. MCI-8007 5%フロアブル　えんどうまめ作物残留試験（GLP 対応）：一般社団

法人日本植物防疫協会　2021 年、未公表
108. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル さといも作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
109. MCI-8007 5%フロアブル　てんさい作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
110. MCI-8007 5%フロアブル　アスパラガス作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
111. MCI-8007 5%フロアブル　さやえんどう作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
112. MCI-8007 5%フロアブル　さやいんげん作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
113. MCI-8007 5%フロアブル　未成熟そらまめ作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
114. A Metabolism Study with [^{14}C]Broflanilide also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Laying Hens (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017 年、未公表
115. N. G. Gregory & J. K. Robins (1998) A body condition scoring system for layer hens, New Zealand Journal of Agricultural Research, 41:4, 555-559
116. A Metabolism Study with [^{14}C]Broflanilide also known as [^{14}C]MCI-8007 and [^{14}C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Lactating Goat (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017 年、未公表
117. Magnitude of the Residues in Eggs and Tissues of Laying Hens following Oral Administration of BAS 450 I (GLP 対応)：Symbiotic Research, LLC、2017 年、未公表
118. A Meat and Milk Magnitude of the Residue Study with BAS 450 I in Lactating Dairy Cows (GLP 対応)：Primera Analytical Solutions Corp.、2017 年、未公表