参考資料　3

分科会　報告品目（農薬関係）

・アザペロン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・・・・　1-1　～　1- 47
・アビラマイシン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・・　2-1　～　2- 45
・ジカンバ
（暫定基準の見直し＋インポートトレランス申請）・・・・　3-1　～　3-106
・ジフェノコナゾール（暫定基準の見直し＋適用拡大＋
インポートトレランス申請）　・・・・・　4-1　～　4-131
・タイロシン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・・・・　5-1　～　5- 69
・チフルザミド（インポートトレランス申請＋魚介類）・・・　6-1　～　6- 62
・ナラシン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・・・・・　7-1　～　7- 63

各剤について

・諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）

・評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と２文書がございます。

厚生労働省発食安０６２１第１号
平成２５年６月２１日

薬事・食品衛生審議会
会長　西島　正弘　殿

厚生労働大臣　　田村　憲久

諮問書

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

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

アザペロン

平成２５年８月２８日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２５年６月２１日付け厚生労働省発食安０６２１第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくアザペロンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アザペロン

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

1．概要

（1）品目名：アザペロン［ Azaperone ］

（2）用途：鎮静剤

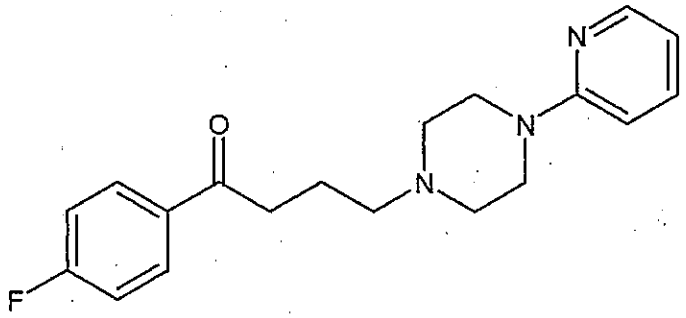
アザペロンは、ブチロフェノン系の鎮静薬である。海外では、動物用医薬品として、抗攻撃性、抗ストレス、鎮静及び麻酔といった広範囲の用途で豚に使用されているが、国内では使用されていない。ヒト用医薬品としては使用されていない。

（3）化学名：

1-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)butan-1-one (IUPAC)

1-(4-fluorophenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-butanone (CAS)

（4）構造式及び物性



分 子 式　$C_{19}H_{22}FN_3O$

分 子 量　327.40

（5）適用方法及び用量

【海外】

対象動物	使用方法	使用国	休薬期間
豚	0.4-2 mg/kg 体重を筋肉内投与	欧州連合（EU）	14 日間
	2.2 mg/kg 体重を筋肉内投与	カナダ	24 時間
	1-2 mg/kg 体重を筋肉内投与	オーストラリア	6 時間

2．対象動物における残留試験（参考）

参考までにFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）の評価書中の残留試験の概要を以下に示す。

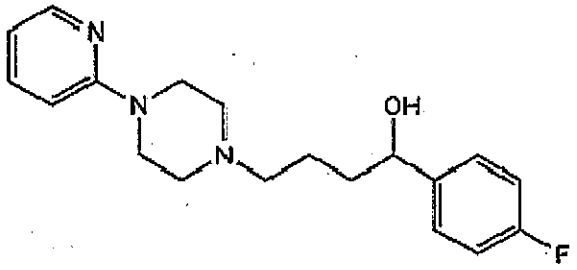
（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・アザペロン

・α-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジン-1-ブタノール（以下、アザペロールという）

・その他代謝物



アザペロール

② 分析法の概要

トリチウムで標識したアザペロンを投与した後、薄層クロマトグラフィーを用いて、組織中のアザペロン及びアザペロールを測定する。

（2）残留試験結果

豚（2 頭/時点）に^{3}H標識アザペロンを常用量の2倍量（4 mg/kg 体重）単回筋肉内投与した。最終投与後2、24、48 及び72 時間後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留量、アザペロン及びアザペロールの濃度（μg/kg）を以下に示す。

表1　豚にアザペロン4mg/kgを単回筋肉内投与した時の食用組織中のアザペロン及びアザペロール濃度

（単位：μg/kg）

組織	対象物質	投与後時間（時間）			
		2	24	48	72
筋肉	総残留量	588	41	20	13
	アザペロン	44	4	2	1
	アザペロール	258	2	0.8	0.4
脂肪	総残留量	1,217	166	71	104
	アザペロン	444	70	15	13
	アザペロール	954	50	10	6
肝臓	総残留量	3,674	698	441	228
	アザペロン	72	23	15	11
	アザペロール	678	56	27	9
腎臓	総残留量	11,019	625	204	124
	アザペロン	298	26	14	5
	アザペロール	1290	38	13	34※

（※　予期されない高値が一つ含まれる）

3．ADI の評価

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

最小毒性量：1.25 mg/kg 体重/day
　（動物種）　イヌ
　（投与方法）　経口投与
　（試験の種類）　慢性毒性試験
　（期間）　24 か月間
安全係数：1000
ADI：0.0013 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、アザペロ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。

4．諸外国の状況

JECFA において評価されており、ADI として 0.006 mg/kg 体重/day が設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、EU 及びオーストラリアにおいて基準値が設定されている。

5．基準値案

（1） 残留の規制対象

アザペロン及びアザペロールとする。

豚を用いた残留試験の結果により、主要な残留成分はアザペロンとアザペロールであったこと、また他の代謝物については有意な薬理活性を示さないことから、JECFA においてアザペロン及びアザペロールを規制対象物質としている。

（2） 基準値案

別紙1のとおりである。

（3） 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアザペロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、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2参照。

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

	TMDI/ADI (%)注)
国民平均	3.2
幼小児（1～6歳）	6.9
妊婦	3.4
高齢者（65歳以上）	3.1

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

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

(別紙1)

アザペロン

食品名	基準値(案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	国際 基準 ppm
豚の筋肉	0.06	0.06	0.01	0.06
豚の脂肪	0.06	0.06	0.01	0.06
豚の肝臓	0.1	0.1	0.01	0.1
豚の腎臓	0.1	0.1	0.01	0.1
豚の食用部分*	0.1	0.01	0.01	

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

＊：食用部分については、肝臓及び腎臓の値を参照した。

（別紙２）

アザペロンの推定摂取量（単位：μg/人/日）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.06	2.1*1	1.4*1	2.4*1	2.1*1
豚の脂肪	0.06				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0*2	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
計		2.2	1.4	2.5	2.2
ADI 比 (%)		3.2	6.9	3.4	3.1

TMDI：理論最大１日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
高齢者及び妊婦については摂取量データ一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。
＊1：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。
＊2：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成２１年　３月２４日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年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　６月２１日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２５年　６月２６日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

アザペロン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.06
豚の脂肪	0.06
豚の肝臓	0.1
豚の腎臓	0.1
豚の食用部分[注]	0.1

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

※ 今回基準値を設定するアザペロンとは、アザペロン及びアザペロールの和をいう。

府食第９４４号
平成２４年１０月２９日

厚生労働大臣
三井　辨雄　殿

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２１年3月２４日付け厚生労働省発食安第０３２４００８号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアザペ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１のとおりです。

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

記

アザペロンの一日摂取許容量を 0.0013 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

アザペロン

２０１２年１０月

食品安全委員会

目　次

頁
○審議の経緯 …… 3
○食品安全委員会委員名簿 …… 3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 …… 4
○要約 …… 5

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 …… 6
1．用途 …… 6
2．有効成分の一般名 …… 6
3．化学名 …… 6
4．分子式 …… 6
5．分子量 …… 6
6．構造式 …… 6
7．使用目的及び使用状況 …… 6

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 …… 7
1．薬物動態及び代謝試験 …… 7
（1）薬物動態試験（ラット） …… 7
（2）薬物動態試験（豚） …… 8
（3）代謝試験（マウス） …… 8
（4）代謝試験（ラット） …… 8
（5）代謝試験（*in vitro*） …… 8
2．残留試験 …… 11
（1）残留試験（豚）① …… 11
（2）残留試験（豚）② …… 12
（3）残留試験（豚）③ …… 12
（4）残留試験（豚）④ …… 13
（5）残留試験（豚）⑤ …… 14
（6）残留マーカーについて …… 14
3．遺伝毒性試験 …… 14
4．急性毒性試験 …… 16
5．亜急性毒性試験 …… 17
（1）15 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与） …… 17
（2）6 及び 12 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与） …… 18
（3）13 週間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考データ＞ …… 18
（4）13 週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与） …… 19
6．慢性毒性及び発がん性試験 …… 19
（1）18 か月間慢性毒性試験（ラット、混餌投与） …… 19
（2）24 か月間慢性毒性試験（イヌ、経口投与） …… 20

（３）発がん性について ……20
７．生殖発生毒性試験 ……21
（１）生殖毒性試験（ラット、器官形成期） ……21
（２）生殖毒性試験（雄ラット） ……22
（３）生殖毒性試験（ラット、周産期～授乳期） ……22
（４）発生毒性試験（マウス、器官形成期） ……22
（５）発生毒性試験（ラット、器官形成期） ……23
（６）発生毒性試験（ラット、器官形成期；皮下投与）＜参考データ＞ ……23
（７）発生毒性試験（ラット、妊娠期間中；皮下投与）＜参考データ＞ ……23
（８）発生毒性試験（ハムスター、器官形成期） ……24
（９）発生毒性試験（ウサギ、器官形成期） ……24
８．その他の毒性試験 ……24
９．ヒトにおける知見 ……24
１０．一般薬理試験 ……25

Ⅲ．食品健康影響評価 ……27
１．国際機関の評価 ……27
（１）JECFA の評価 ……27
（２）EMEA の評価 ……27
２．食品健康影響評価について ……27

・表 12　国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較 ……29
・別紙１：代謝物/分解物略称 ……31
・別紙２：検査値等略称 ……33
・参照 ……34

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照 1）
2009年 3月 24日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0324008 号）、関係資料の接受
2009年 3月 26日 第 279 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 11月 11日 第 135 回動物用医薬品専門調査会
2012年 1月 30日 第 136 回動物用医薬品専門調査会
2012年 5月 15日 第 140 回動物用医薬品専門調査会
2012年 8月 27日 第 444 回食品安全委員会（報告）
2012年 8月 28日 から 9月 26 日まで 国民からのご意見・情報の募集
2012年 10月 23日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2012年 10月 29日 第 451 回食品安全委員会
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

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

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

（2012年7月1日から）
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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2012年6月30日まで)		(2012年7月1日から)	
三森 国敏（座長）		山手 丈至 （座長*）	
山手 丈至（座長代理）		小川 久美子（座長代理*）	
石川 さと子	福所 秋雄	石川 さと子	舞田 正志
石川 整	舞田 正志	石川 整	松尾 三郎
小川 久美子	松尾 三郎	寺本 昭二	山口 成夫
寺本 昭二	山口 成夫	天間 恭介	山崎 浩史
天間 恭介	山崎 浩史	頭金 正博	吉田 敏則**
頭金 正博	渡邊 敏明	能美 健彦	渡邊 敏明
能美 健彦		福所 秋雄	

*: 2012年8月22日から

**: 2012年10月1日から

要 約

鎮静剤である「アザペロン（CAS No. 1649-18-9）」について、JECFA 及び EMEA の評価書、薬事申請時資料等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等は、薬物動態・代謝（マウス、ラット及び豚）、残留（豚）、急性毒性（マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、豚及び馬）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（マウス、ラット、ハムスター及びウサギ）、遺伝毒性、一般薬理、ヒトにおける知見等の試験成績等である。

各種遺伝毒性試験の結果から、アザペロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。発がん性試験は実施されていないが、アザペロンと同じブチロフェノン系のヒト用抗精神病薬であるハロペリドール、ピモジド及びブロムペリドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍を増加させることが報告されている。これらの腫瘍の発生は、抗精神病薬の抗ドーパミン作用により下垂体からのプロラクチンの放出促進が誘起された結果生じる血清プロラクチン濃度の上昇という非遺伝毒性機序に起因すると考えられている。また、アザペロンは structural alert を有しない。したがって、アザペロンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 24 か月間慢性毒性試験における散発的な嘔吐及び流涎並びに下垂体、生殖器及び乳腺における病理所見で、LOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数 1,000（種差 10、個体差 10 並びに発がん性試験が実施されていないこと及び NOAEL ではなく LOAEL を用いることを考慮した追加の 10）を適用し、0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。

一方、一般薬理試験において、イヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL として 0.63 mg/kg 体重が得られており、薬理学的 ADI の設定に当たっては、安全係数 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.0063 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。

毒性学的 ADI（0.0013 mg/kg 体重/日）は、薬理学的 ADI（0.0063 mg/kg 体重/日）よりも低い値であることから、ADI を 0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

1．用途

鎮静剤

2．有効成分の一般名

和名：アザペロン

英名：Azaperone

3．化学名

IUPAC

英名：1-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)butan-1-one

CAS (No. 1649-18-9)

英名：1-(4-Fluorophenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-butanone

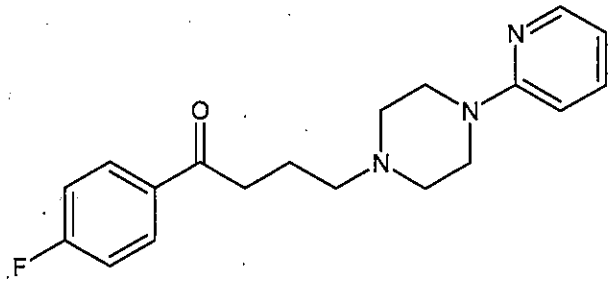
4．分子式

$C_{19}H_{22}FN_3O$

5．分子量

327.40

6．構造式



(参照 2)

7．使用目的及び使用状況

アザペロンは、ブチロフェノン系の神経遮断性鎮静薬である。海外では、動物用医薬品として、抗攻撃性、産科、抗ストレス、鎮静及び麻酔といった広範囲の用途で豚に使用されているが、日本では使用されていない。アザペロンは 0.4～2 mg/kg 体重の範囲で豚に筋肉内投与される。ヒト用医薬品としては使用されていない。(参照 3、4)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[1]が設定されている。(参照 1)

---

[1] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値（参照 1）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書、薬事申請時資料等を基に、毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～19）代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1．薬物動態及び代謝試験

（1）薬物動態試験（ラット）

① 経口投与及び皮下投与試験

ラットに ^{3}H 標識アザペロン（0.01 M 酒石酸溶液）が経口投与（1 mg/kg 体重）された。4 日間で回収された放射活性は尿中 16 %及び糞中 81 %であり、そのほとんどが最初の 24 時間以内に採取されたものであった。4 日間の終了時点で、投与量の 1 %未満が臓器及び組織中に見られ、高濃度が肝臓、腎臓及び心臓中に見られた。（参照 3）

上記の試験において、投与後 4 日間の尿中排泄率から、経口投与時の吸収率は 16 %以上であると推定された。

ラットにアザペロンが皮下投与（1 mg/kg 体重）された。アザペロンは、尿中に 20～25 %（ほとんどが 24 時間以内）、糞中に 60～80 %（ほとんどが 48 時間以内）排泄された。投与 4 日後には、組織中から放射活性は検出されなくなった。（参照 3）

ラットへのアザペロンの皮下投与により、血液、肝臓及び脳中の総放射活性及びアザペロンの最高濃度が、投与後 30 分以内に検出された。その後、脳及び血液中からアザペロンは速やかに排泄された（8 時間後に最高濃度の 1 %に低下）が、肝臓では排泄は緩やか（8 時間後に最高濃度の 25 %に低下）であった。総放射活性の緩慢な消失は、代謝物が緩やかに排泄されることを示している。（参照 3）

アザペロンの皮下投与後の生体内運命は妊娠ラットにおいても同様であった。胎盤及び胎児中の最高濃度が 60 分後に見られ、その後速やかに消失した。組織中の放射活性のアザペロンの割合が速やかに減少したことから、アザペロンは速やかに分解されるが、代謝物は緩やかに排泄されるものと考えられた。（参照 3）

ラットにアザペロンが単回皮下投与（0.08～80 mg/kg 体重）された。投与後、アザペロンは速やかに吸収され、肝臓、腎臓及び心臓には高濃度で、肺、脂肪、筋肉及び脳には低濃度で分布した。血漿及び組織中の最高濃度が投与後 0.5～1 時間以内（T_{max}）に見られ、アザペロンの速やかな排泄が続き、投与後 8 時間以内に血漿及び組織中の濃度は最高濃度の 1/4～1/100 以下となった。代謝物の排泄は若干緩やかであった。（参照 4）

② 静脈内投与試験（代謝物：アザペロール）

アザペロンの代謝物であるアザペロールがラットに静脈内投与された。肝臓、腎臓及び脳中の濃度測定により、$T_{1/2}$ はそれぞれ 45、15 及び 15 分であった。投与量の 6 %程度がアザペロンに変換された。（参照 3）

（2）薬物動態試験（豚）

豚にアザペロンが単回筋肉内投与（1 mg/kg 体重）された。アザペロンの血漿中濃度は、投与後 30 分以内に最高（T_{max}）となり、$T_{1/2}$は投与 30～60 分後の間の 20 分及びその後の 2.5 時間であり、迅速な消失を示した。アザペロンは速やかに組織中に分布（腎臓、肝臓及び肺に高濃度並びに脂肪、脳及び筋肉中に低濃度）し、速やかに代謝及び排泄された。

1 及び 4 mg/kg 体重の単回筋肉内投与では、主として 8～24 時間の間に尿中に 62～89 %が排泄され、糞中には 1～13 %未満と少量が排泄された。（参照 4）

豚に ^{3}H 標識アザペロンが筋肉内投与（4 mg/kg 体重）された。投与後 62 時間の尿及び糞中に、放射活性の 60 及び 15 %がそれぞれ排泄された。（参照 5）

（3）代謝試験（マウス）

マウスにアザペロンが皮下投与（4 mg/kg 体重）された。投与 7 日後、肝臓又はミクロソームのタンパク質量に影響はみられなかった。シトクロム P-450 濃度は増加したが、NADPH-シトクロム C 還元酵素活性は低下した。（参照 3）

（4）代謝試験（ラット）

ラットへのアザペロンの経口投与により、尿中放射活性のうちのわずか 1.5 %及び糞中放射活性のうちの 34 %がアザペロンであった。皮下投与では、糞中のアザペロンは 12 %と経口投与時よりも少なかった。（参照 3）

ラットへの皮下投与においてアザペロンの生体内変換は速やかで、主に肝臓で起きていると考えられた。投与 15 分後で既に肝臓中放射活性の 75 %が代謝物であった。（参照 3）

アザペロンの分解産物について調べるため、アザペロンを皮下投与されたラットの排泄物が分析された。主要代謝物はピリジン基の酸化的除去（図 1 の代謝物③）及びその結果として生じたアセチル化された遊離ピペラジンが検出された。前者はほとんどが糞中に、後者は尿中及び糞中の両方に存在し、合わせて放射活性の約 50 %を占めた。残りの 3 種類の代謝物は、投与量の 15 %を占め、酸化的 *N*-脱アルキル化を示し、尿中及び糞中の両方に見られた。（参照 3）

（5）代謝試験（*in vitro*）

in vitro 試験において、11.8 又は 12.3 μg の ^{3}H 標識アザペロンが豚又は雄ラット（Wistar 系）の肝臓の 16,000×g 上清画分とともに 37 ℃で、1 時間インキュベートされた。代謝物を TLC 及び GC/MS により調べた。

推定された代謝経路を図 1 に、各代謝物の相対量を表 1 に示した。

ラットにおける主要代謝物は、アザペロール（21.9 %）、代謝物⑦（14.6 %）、代謝物

⑧（7.0％）及び代謝物⑨（8.0％）であった。この試験条件下におけるラットの肝臓における主要代謝経路は、ブタノン還元によるアザペロールの生成、ピリジン基の水酸化、酸化的 *N*-脱アルキル化及び酸化的 *N*-脱アリール化と考えられた。

豚における主要代謝経路は、ブタノンの還元によるアザペロールの生成（11.0 ％）、酸化的 *N*-脱アリール化（代謝物④、17.1％）及びピリジン基の水酸化（代謝物⑧、11.7％）であった。

豚及びラットの間において、種々の代謝物の相対量に著しい違いが見られた。ブチロフェノンの還元経路は、ラットと比較したとき、豚においては明らかに優位な代謝経路であった。さらに、還元された脱ピリジン代謝物はラットに比べて豚においてはるかに多く見られた。しかしながら、豚の肝の反応混合物中に見られた量の約２倍のアザペロールがラットの肝の反応混合物中に見られた。種々の代謝物の量は、特定の *in vitro* のインキュベーション条件における結果であり、*in vivo* で観察されるものを再現していない可能性があることに留意する必要がある。（参照５）

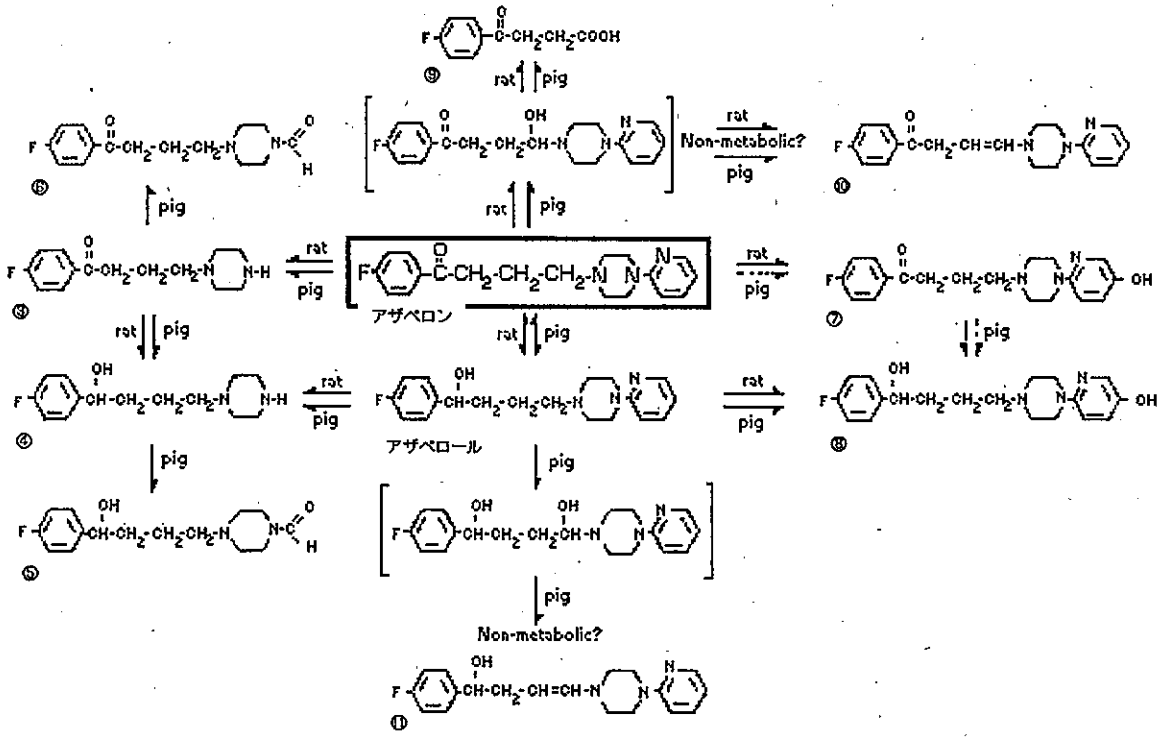


図１　ラット及び豚の肝臓画分を用いた *in vitro* 試験において推定されたアザペロンの代謝経路

表 1　ラット及び豚の肝臓画分を用いた *in vitro* 試験におけるアザペロン代謝物の相対量

代謝物／動物	アザペロン	アザペロール	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	計	放射能総回収率
ラット	10.0	21.9	3.5	4.8	—	—	14.6	7.0	8.0	3.1	—	72.9	92.2
豚	9.5	11.0	—	17.1	2.6	1.2	—	11.7	2.9	12.1	6.3	74.4	94.9

ラットにおけるアザペロンの主要な代謝経路は2種類ある。第一の経路は、ピリジン基の酸化的 *N*-脱アリール化による代謝物③の生成である。この化合物は糞中の主な代謝物であり、^{3}H 標識アザペロンの放射活性測定によると排泄された全放射活性の約 20 %がこの化合物によるものである。さらに、遊離のピペラジンの窒素がアセチル化（代謝物 C）される。第二の経路は、酸化的脱アルキル化による代謝物⑨の生成である。この酸は分解しグリシンと反応して、代謝物 F 及び 4-fluoro-hippuric acid となる。この経路は主として尿中にみられ、代謝物 E が最も重要な化合物であった。（参照 6）

肝臓画分を用いた *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の間には高い相関性があり、主要代謝経路は完全に一致していることが知られており、豚の生体内においても図 1 の経路により代謝されると推定される。（参照 6）

豚における代謝物の主なものに、代謝物④、代謝物⑧、アザペロール、代謝物⑩等が考えられた。（参照 6）

ラット肝臓画分を用いた *in vitro* 試験において、アザペロンはミクロソーム画分よりも 16,000×g 上清により、広範囲に代謝されることが示された。主要代謝経路は、ブタノンの還元（アザペロール）、ピリジン基の水酸化（代謝物⑦）、酸化的 *N*-脱アリール化（代謝物③）及び酸化的 *N*-脱アルキル化であった。（参照 3）

ラットの肝臓を由来とする 16,000×g 上清を用いてアザペロンが 37 ℃で、1 時間インキュベートされた。約 10 %は代謝されず、22 %がアザペロール、15 %がピリジン基の水酸化（代謝物⑦）、その他少量が図 1 の代謝物③、④、⑧、⑨及び⑩であった。（参照 3）

in vitro における主要代謝経路は、ブタノンの還元（*in vivo* でアザペロンに再酸化される主要代謝物アザペロールを生成）、ピリジン基の水酸化（代謝物⑦及び代謝物⑧を生成）、酸化的 *N*-脱アルキル化及び酸化的 *N*-脱アリール化であった。

ラットを用いた *in vivo* 試験において、*in vitro* で見られたものと同じ代謝経路から生じた代謝物が尿及び糞中に見られた。経口又は皮下投与後いずれにおいても代謝に定性的な差は認められなかった。

豚を用いた *in vivo* 試験において、尿及び組織中に見られた代謝物（アザペロン及びアザペロール並びにそれらの 5-水酸化体、グルクロン酸抱合体及び脱ピリジン代謝物）

が、*in vitro* で見られたものと同一代謝経路に由来することが示された。量的な差はあるものの、豚におけるアザペロンの代謝経路はラットに見られたものと類似していた。（参照 4）

2．残留試験

（1）残留試験（豚）①

豚（2 頭/時点）に ^{3}H 標識アザペロンを単回筋肉内投与（4 mg/kg 体重）し、投与 2、24、48 及び 72 時間後の総残留放射活性が TLC により調べられた。

投与部位を除いて、総残留濃度は全ての測定時点において腎臓及び肝臓が最も高い値を示した。脂肪、皮膚及び筋肉中の総残留濃度は比較的低かった。総残留濃度は投与後 24 時間までに迅速な消失を示し、その後は緩慢な消失を示した（表 2）。代謝物の同定により、可食組織中にアザペロン以外に数種類の代謝物が明らかにされた。アザペロール、代謝物⑦、代謝物⑧、グルクロン酸抱合体及び脱ピリジン代謝物の複合体である。全ての組織において、主要な残留成分はアザペロールで、その次がアザペロンであった。しかしながら、アザペロン及びアザペロールの総残留物に対する濃度比には、組織及び採取時期毎で大きなバラツキがあった。肝臓及び腎臓では、脱ピリジン代謝物も総残留物の相当部分を占めた。肝臓及び腎臓中におけるアザペロン及びアザペロール濃度を表 3 に示した。

投与部位の総残留濃度は非常に高くバラツキがあり、投与 2 時間後に 173,900 μg/kg であったが、投与 72 時間後には 5,800 μg/kg に低下した（表 2）。投与部位の残留物は主にアザペロン（総残留物の 70～90 %）及び少量のアザペロール（総残留物の 5～20 %）で構成されていた。（参照 4、7、8）

表 2　豚を用いた ^{3}H 標識アザペロンの単回筋肉内投与後における各組織中総残留濃度（μg/kg）

組織	投与後時間（時間）			
	2	24	48	72
腎臓	11,019	625	204	124
肝臓	3,674	698	441	228
脂肪	1,217	166	71	104
皮膚	1,324	263	64	37
筋肉	588	41	20	13
投与部位	173,900	60,400	44,400	5,800

表 3　豚を用いた ^{3}H 標識アザペロンの単回筋肉内投与後におけるアザペロン及びアザペロールの肝臓及び腎臓中濃度（μg/g）

組織	対象物質	投与後時間（時間）			
		2	24	48	72
肝臓	アザペロン	0.072（2.0）	0.023（3.3）	0.015（3.4）	0.011（4.8）
	アザペロール	0.678（18.4）	0.056（8.0）	0.027（6.1）	0.009（3.9）
腎臓	アザペロン	0.298（2.7）	0.026（4.2）	0.014（6.9）	0.005（4.0）
	アザペロール	1.290（11.7）	0.038（6.1）	0.013（6.4）	0.034（27.4）*

（　）内は、総残留物に対する百分率を示す。
*：この値には、予期されない高値が一つ含まれる。

（2）残留試験（豚）②

豚（体重 35 kg、1 頭/時点）に ^{3}H 標識アザペロンを単回筋肉内投与（1 mg/kg 体重）し、投与 4、8、16 及び 24 時間後の総残留濃度及びアザペロンの残留濃度が調べられた。

総残留及びアザペロンの各組織中濃度を表 4 に示した。総残留濃度は投与 16 時間後までに肺、腎臓及び肝臓を除いた全ての組織でかなり低くなった。

腎臓における投与 4、8、16 及び 24 時間後の総残留物に対するアザペロンの割合はそれぞれ、2.8、4.0、5.4 及び 5.3 %であった。肝臓では、4.9、6.3、12.8 及び 5.2 %であった。（参照 5、7）

表 4　豚を用いた ^{3}H 標識アザペロンの単回筋肉内投与後における総残留及びアザペロンの各組織中濃度（μg/g）

組織	投与後時間（時間）							
	4		8		16		24	
	総残留	アザペロン	総残留	アザペロン	総残留	アザペロン	総残留	アザペロン
脳	0.107	0.012	0.091	0.013	0.029	ND	0.023	ND
心臓	0.087	ND	0.057	ND	0.012	ND	ND	ND
肺	0.541	0.035	0.308	0.027	0.111	0.013	0.058	0.008
腎臓	1.485	0.042	0.630	0.025	0.111	0.006	0.075	0.004
肝臓	0.873	0.043	0.922	0.058	0.298	0.038	0.230	0.012
小腸	0.167	0.019	0.118	0.021	0.037	ND	0.020	ND
大腸	0.135	0.020	0.157	0.016	0.045	ND	0.028	ND
筋肉	0.069	0.015	0.040	ND	0.004	ND	ND	ND
脂肪	0.282	0.060	0.117	0.040	0.068	ND	0.028	ND

ND：不検出

（3）残留試験（豚）③

豚（体重約 18 kg、3 頭）に ^{3}H 標識アザペロンを筋肉内投与（1 mg/kg 体重）し、投与 4、8 及び 16 時間後の各組織（血液、脳、小腸、大腸、脂肪、心臓、腎臓、筋肉、肝臓、その他）中のアザペロン及び代謝物残留量が調べられた。

各組織中残留量の投与量に対する比率を表5に示した。投与4時間後の組織中残留量は非常に低く、16時間後には無視できる量であった。(参照6、7)

表5　豚を用いた ^{3}H 標識アザペロンの筋肉内投与後のアザペロン及び代謝物の各組織中残留量の投与量に対する比率

組織	体重比組織重量[1]	組織中残留量の投与量に対する比率（%）					
		4時間後		8時間後		16時間後	
		総量[2]	アザペロン	総量	アザペロン	総量	アザペロン
血液	7.5	0.943	0.026	0.646	0.017	0.067	0.002
脳	0.1	0.011	0.001	0.009	0.001	0.003	—
小腸	1.9	0.319	0.034	0.224	0.038	0.070	—
大腸	1.7	0.243	0.036	0.283	0.029	0.081	—
脂肪	0.9	0.254	0.053	0.105	0.036	0.061	—
心臓	0.3	0.026	0.000	0.017	—	0.004	—
肺	1.1	0.595	0.037	0.339	0.029	0.122	0.014
腎臓	0.4	0.594	0.016	0.252	0.010	0.044	0.002
筋肉	40.0	2.760	0.600	1.600	—	0.160	—
肝臓	1.9	1.659	0.080	1.752	0.110	0.566	0.070
その他	24.0	3.250	0.432	1.910	0.316	0.600	—
計	79.8	10.65	1.32	7.14	0.59	1.78	—

1) 各組織重量の体重に対する比率
2) アザペロン及び代謝物の和

(4) 残留試験（豚）④

豚に非標識アザペロン（市販製剤）を単回筋肉内投与（0.4、1、2、2.2及び4 mg/kg体重）した数種類の試験が実施され、投与2時間後から7日後までのアザペロン及びアザペロールの残留が調べられている。

豚（4頭/時点）にアザペロンを単回筋肉内投与（2 mg/kg体重）し、投与1、2、3、5及び7日後のアザペロン及びアザペロールの残留濃度がHPLC/UVにより調べられた。

肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚において、アザペロンとアザペロールの両方の平均残留濃度は、投与1日後以内に既に100 μg/kg以下、投与2日後以内に50 μg/kg以下であり、それ以降は検出できなかった（検出限界; 25 μg/kg)。投与部位の残留濃度は、非常に高くバラツキがあり、アザペロン濃度は投与1日後の6,960～51,900 μg/kgから、投与2日後の2,290～71,800 μg/kg、投与3日後の2,164～11,100 μg/kg、投与5日後の4,230～29,600 μg/kg、投与7日後の25 μg/kg未満～155 μg/kgまで低下した。投与部位のアザペロール濃度は、アザペロンよりも4～20倍低く、投与1日後の1,290～8,250 μg/kgから、投与3日後の31～1,680 μg/kgを経て、投与7日後の25 μg/kg未満～45 μg/kgまで低下した。(参照4、5)

（5）残留試験（豚）⑤

豚（体重 100 kg）の大腿部にアザペロンを筋肉内投与（40 mg）し、投与 4 時間後の投与部位の残留が検討された。

アザペロンは、投与 4 時間後で投与量の 5.5 %であった。残留している範囲は、注射針の先端（直径約 2 cm、厚さ 1 cm）の筋組織に限られており周辺部にはほとんど移行していなかった。（参照 6）

（6）残留マーカーについて

得られた全てのデータに関する再検討結果から、アザペロン及びアザペロールの和が残留マーカーとして適当であるとみなされる。その理由はアザペロン及び代謝物のアザペロールのみが薬理活性を示すためである。なお、アザペロールはアザペロンに再変換される。アザペロールはアザペロンより薬理活性は低いが、消費者を適切に保護するための最悪の場合として、アザペロールはアザペロンと同等の薬理活性を有するものとみなした。（参照 4）

3．遺伝毒性試験

アザペロンの遺伝毒性試験の結果を表 6 及び 7 に、アザペロン代謝物の復帰突然変異試験の結果を表 8 にまとめた。（参照 3、9～16）

表 6　アザペロンの *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA1537、TA1538	>750 μg/plate（+S9）	陽性（参照 10、11）
	S. typhimurium TA100、TA1535	2,500 μg/plate（+S9）	陰性（参照 10、11）
	S. typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	2,500 μg/plate（−S9）	陰性（参照 10、11）
	S. typhimurium TA100、TA98、TA1530、TA1535、TA1537、TA1538	2,000 μg/plate（±S9）[1]	陰性（参照 12、13）
前進突然変異試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞（TK+/-座）	33～237 μg/mL（−S9） 18～100 μg/mL（+S9）	陰性（参照 14）

1) より高用量では毒性有り。

表 7　アザペロンの *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	ラット	20～160 mg/kg 体重、経口投与	陰性（参照 15）

優性致死試験	マウス	10～160 mg/kg 体重、経口投与	陰性（参照 16）

表 8　アザペロン代謝物の復帰突然変異試験（参照 11）

代謝物	*S. typhimurium* 菌株	用量	結果
アザペロール	TA98	≧500 μg/plate（+S9）	陽性
	TA1538	2,500 μg/plate（+S9）	陽性
	TA1535、TA1537、TA100	2,500 μg/plate（+S9）	陰性
	TA98、TA1538、TA1535、TA1537、TA100	2,500 μg/plate（−S9）	陰性
代謝物 C	TA1538	5,000 μg/plate（+S9）	陽性
	TA98、TA1535、TA1537、TA100	5,000 μg/plate（+S9）	陰性
	TA98、TA1538、TA1535、TA1537、 TA100	5,000 μg/plate（−S9）	陰性
代謝物⑨	TA98	2,500 μg/plate（+S9）	陽性
	TA1538、TA1535、TA1537、TA100	5,000 μg/plate（±S9）	陰性
p-fluorobenzoyl acetic acid	TA98、TA1538、TA1535、TA1537、TA100	5,000 μg/plate（±S9）	陰性

S. typhimurium を用いたアザペロンに関する 2 種類の復帰突然変異試験で、矛盾した結果が報告された。一つ目の試験では、*S. typhimurium* においてアザペロン及び 3 種類の代謝物が肝 S9 存在下において陽性（フレームシフト変異）を示した。しかしながら、同じ菌株を用いた二つ目の試験では、同じ S9 存在下においても、この陽性の結果は再現されなかった。なお、二つ目の試験では、代謝物は調べられなかった。培養マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験並びに *in vivo* で実施された小核試験及び優性致死試験の結果はともに陰性であった。（参照 3、9）

S. typhimurium を用いた復帰突然変異試験において、ラット肝 S9 存在下で陽性であったという結果は、アザペロン代謝物の変異原性の可能性を反映していると考えられた。アザペロン代謝物の変異原性を確認するため、肝 S9 を添加した復帰突然変異試験の条件下で生成された代謝物の同定を目的とした次の *in vitro* におけるアザペロンの生体内変換試験が実施された。

Arochlor 1254（500 mg/kg 体重）で処理したラット（Wistar 系、雄）の肝ミクロソーム分画を用いて、^{14}C 標識アザペロン（0.01、0.1、0.5 又は 2.0 mmol/plate）をヒスチジン、ビオチン、ブイヨン及び NADPH 産生系を含む緩衝液中で、37 ℃、30 及び 120 分間培養した。試料を放射性高速液体クロマトグラフィーにより分析し、主要代謝物は、非標識標準物質のクロマトグラムとの比較並びに代表試料の液体シンチレーショ

ン計測及びその後の質量分析により同定した。

5 種類の代謝物が明らかにされ、それらは未代謝物（アザペロン）を含め添加された放射活性の 91～100 %に相当した。主要代謝物は酸化型ピリジニル誘導体である。他の代謝物は量的には少ないが、ノルピペラジン誘導体（nor-piperazine derivative）、*N*-酸化物（*N*-oxide）、アルコール誘導体（alcohol metabolite（アザペロール））及び二次酸化型ピリジニル誘導体（second oxidized pyridinyl derivative）であった。

ラット及び豚の *in vivo* 試験において以前見られたほぼ全ての主要代謝物が、復帰突然変異試験の条件下でも生成されており、アザペロン及びその代謝物の変異原性の可能性は、実施された細菌における変異原性試験において十分に評価されていると考えられた。（参照 17）

アザペロンは、アザペロン及びその代謝物を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験において陽性と陰性の結果が得られているが、アザペロンの *in vitro* のマウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験並びに *in vivo* の小核試験及び優性致死試験では、いずれも結果は陰性と報告されていることから、アザペロンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

4．急性毒性試験

アザペロンの急性毒性試験が、マウス、ラット、モルモット、イヌ及び馬を用いて、経口、皮下及び静脈内投与により調べられている。結果を表 9 に示した。

げっ歯類の主な毒性症状は、眼瞼下垂、鎮静、振戦及び散発性の間代性痙攣であった。眼瞼下垂及び鎮静は、経口投与後に嘔吐したイヌにも観察された。

マウスにおけるアザペロール及び代謝物⑧の静脈内投与による LD_{50} はそれぞれ 56 及び 150 mg/kg 体重と、アザペロンよりも高い値を示した。（参照 3、4）

表 9　各種動物における LD_{50}（mg/kg 体重）

動物	投与経路	LD_{50}（mg/kg 体重）	
		雄	雌
マウス	経口	385	
	皮下	179	
		582.2	549.6
	静脈内	38～42	
		52 [1)]	
		48.4	46.8
ラット	経口	245	
	皮下	>320 [1)]	
		450	
		741.4	699.9
	静脈内	25 [1)]	

		28	
		50.7	47.3
ウサギ	経口	>160 1)	
モルモット	経口	202	
イヌ	経口	>20 1)	
	皮下	>20 1)	
	静脈内	>40 1)	
馬	皮下	>40 1)	
	静脈内	>10 1)	

1) 性別不明

豚（体重 50～300 kg）にアザペロンを筋肉内投与（2.5、5、10、20 及び 40 mg/kg 体重）し、8 時間観察した。その結果、2.5、5、10 及び 20 mg/kg 体重投与群ではいずれも異常なく回復した。40 mg/kg 体重投与群においては重度の運動失調、多量の流涎及び速い不規則な呼吸が観察されたが、心拍数には変化なく、また、死亡例はみられなかった。（参照 6）

豚にアザペロンを筋肉内投与（0.54～40 mg/kg 体重）し、忍容性試験が実施された。鎮静、血圧及び動脈 CO_2 分圧の降下が全投与量でみられた。体温及び心拍出量の低下がそれぞれ 2 及び 2.5 mg/kg 体重以上の投与量で観察され、5 mg/kg 体重以上では、流涎及び呼吸亢進が観察された。（参照 4）

5．亜急性毒性試験

（1）15 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたアザペロン（純度 98～102 %）の 15 週間混餌投与（0、100、400 及び 1,600 ppm、0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日に相当）による亜急性毒性試験が実施された。試験終了時に眼検査、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

試験期間中に毒性症状はみられなかった。1,600 ppm 投与群において、摂餌量及び体重増加が抑制された。

各種検査では、特記すべき所見として、1,600 ppm 投与群の雌雄で Chol.の低下、雄でウロビリノーゲンの上昇、雌で尿クレアチニンの増加がみられた。

剖検では、特記すべきものはなかった。臓器重量については、脳重量が 1,600 ppm 投与群で増加した。病理組織学的検査では、400 ppm 以上投与群の雄の肝臓に軽度な胆管増生が見られた。雌では、卵巣に大きな活動黄体（active large corpora lutea）が見られ、子宮壁に好酸球の減少、膣粘膜の粘液産生の亢進／粘液産生細胞の過形成（mucified aspect）、乳腺により発達した腺房組織（alveolar tissue）、下垂体に酸好性細胞の増加（stimulation of erythrosinophils）が見られた。これら雌での影響は 1,600 ppm 投与群で明確に発現し、400 ppm 投与群ではその程度は小さかった。（参照 3、6）

本試験において、400 ppm 以上投与群において病理組織学的所見がみられたことから、NOAEL は 100 ppm（10 mg/kg 体重/日相当）と考えられた。

（2）6 及び 12 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）の 6 及び 12 か月間混餌投与（0、100、400 及び 1,600 ppm）による亜急性毒性試験が実施された。摂餌量に基づく平均投与量は、表 10 のとおりであった。各試験終了時に、眼検査、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

全試験期間を通じて、全投与群で用量相関的な鎮静が観察された。生存率に影響はみられなかった。1,600 ppm 投与群で摂餌量及び体重増加が抑制され、400 ppm 投与群では 6 か月間投与試験においてのみ体重増加が抑制された。

各種検査では、1,600 ppm 投与群において、Chol.が 6 か月間投与試験では低下したが、12 か月間投与試験では変化はなかった。1,600 ppm 投与群の雌において、両投与試験ともに Bil.、BUN 及び尿中ウロビリノーゲンが高値を示した。

剖検では、肉眼的に変化はなかった。両投与試験ともに、1,600 ppm 投与群の脳重量が増加した。1,600 ppm 投与群において、両投与試験ともに、肺の中隔細胞（septal cell）の増殖が著しく、リポイド肺炎を引き起こしていた。1,600 ppm 投与群の雌に、卵巣の活動低下（活動黄体の減少及び間質腺組織の増加）を伴う発情間期の延長（12 か月間投与試験では子宮は萎縮した）、膣の角化を伴わない粘液産生及び上皮の菲薄化／粘液産生亢進及び粘膜菲薄化（mucification and thin layered epithelium）及び下垂体のより広範囲な嫌色素性細胞の増加（more extensive chromophobe tissues）がみられた。生殖組織にみられたこれらの所見は 12 か月間投与試験でより顕著であった。（参照 3）

本試験において、全投与群に用量相関的な鎮静がみられたことから、LOAEL は 8 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 10　摂餌量に基づく 6 及び 12 か月間投与における平均投与量（mg/kg 体重/日）

投与期間	混餌濃度（ppm）		
	100	400	1,600
6 か月間	8	31	130
12 か月間	8	30	127

（3）13 週間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考データ＞

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）の 13 週間皮下投与（0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日：溶媒 0.9 %生理食塩水）による亜急性毒性試験が実施された。試験終了時に血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

投与による死亡例はなかった。全投与群の被験動物は投与後 2 時間、鎮静を示し、40 mg/kg 体重/日投与群では試験期間中、受動的行動（passive behaviour）を示した。雄においてのみ、体重増加量が 2.5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では有意ではないが、40

mg/kg 体重/日投与群では顕著に低下した。

各種検査において、明瞭な影響としては、10 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄におけるリンパ球から好中球への白血球百分比の主体の推移と、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄における血清 ALP の軽度の上昇のみであった。

剖検では、40 mg/kg 体重/日投与群で脾臓が変性しているよう (looked degenerated) であった。10 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、胸腺重量が低下した。雌では、40 mg/kg 体重/日投与群で肝重量が増加し、卵巣の黄体数の減少及び間質腺組織の増加がみられた。(参照 3、6)

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたアザペロン (純度 99.7 %) の 13 週間 (週 6 日)、カプセル経口投与 (0、1.25、5 及び 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。眼検査、ECG、血圧、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を、投与前及び試験期間に毎月実施した。

20 mg/kg 体重/日投与群では、投与後 3～4 時間、鎮静を示し、さらに、一般活動の低下、眼瞼下垂及びカタトニーを示した。嘔吐及び流涎が、5 mg/kg 体重/日投与群で散発的に、20 mg/kg 体重/日投与群で頻繁に見られた。身体的検査により、各投与群の雌 1 例で乳腺の一過性の腫脹が明らかとなった。体重には投与による明瞭な影響は見られなかった。

各種検査では、検査値に変化は見られなかった。

剖検では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量が増加傾向を示したが、用量相関性は明らかでなかった。肉眼的及び病理組織学的検査に影響はなかった。(参照 3、6)

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群で嘔吐及び流涎がみられたことから、NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

EMEA では、アザペロンは、哺乳動物では遺伝毒性を示さないと見なされ、また、structual alerts を有しないことから、発がん性試験は必要でないとしている。(参照 4)

(1) 18 か月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)

6 及び 12 か月間亜急性毒性試験 [5. (2)] と同時に、ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の 18 か月間混餌投与 (0、100、400 及び 1,600 ppm、7、29 及び 115 mg/kg 体重/日に相当) による慢性毒性試験が実施された。試験終了時、眼検査、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

短期試験の時と同様に、鎮静が全ての投与量で顕著であり、摂餌量及び体重増加量は 1,600 ppm 投与群で抑制された。

各種検査では、1,600 ppm 投与群の雌で Bil.、BUN 及び尿中ウロビリノーゲンが上昇した。

剖検では、1,600 ppm 投与群で脳重量が増加した。肉眼的病理所見は特記すべきものはなかった。リポイド肺炎を引き起こす肺の中隔細胞の増殖が 1,600 ppm 投与群で顕著

であった。6及び12か月間亜急性毒性試験においてみられた下垂体、卵巣、子宮及び膣における影響は、本試験では明らかでなかった。腫瘍の増加はなかった。（参照3、6）

本試験において、全投与量で鎮静が見られたことから、LOAELは100 ppm（7 mg/kg体重/日）と考えられた。本試験では、投与期間が18か月間と短いこと及び一群当たりの動物数が少ないことから、投与に関連した腫瘍発生率を十分に確認することはできなかった。

（2）24か月間慢性毒性試験（イヌ、経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各3匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）の24か月間（週6日）、カプセル経口投与（0、1.25、5及び20 mg/kg体重/日）による慢性毒性試験が実施された。眼検査、ECG、血圧、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を投与前及び試験期間中3か月毎に実施した。

20 mg/kg体重/日投与群の雄1例が64週目に死亡した。中毒症状は、鎮静、背弯姿勢、舌の突出、頭部反転動作（head shaking）、筋振戦、無呼吸、流涙、流涎過多及び嘔吐であった。これらの影響は20 mg/kg体重/日投与群のほとんどのイヌ及び5 mg/kg体重/日投与群の数例のイヌに見られ、1.25 mg/kg体重/日投与群では散発的な嘔吐及び流涎がみられた。体重増加量には影響はみられなかった。

各種検査では、検査値に変化はなかった。

剖検では、5 mg/kg体重/日以上投与群において、十二指腸粘膜に胆汁分泌の増加がみられた。臓器重量では、20 mg/kg体重/日投与群で副腎及び肝臓重量が増加した。

病理組織学的検査では、1.25 mg/kg体重/日投与群の2例及び5 mg/kg体重/日投与群の1例の活動黄体により著しい又は発情後期の期間の延長（more marked or protracted metoestral period）、1.25 mg/kg体重/日投与群の2例及び5 mg/kg体重/日投与群の2例の子宮に表層上皮の空胞化（fatty superficial epithelium）、1.25 mg/kg体重/日投与群の全例及び5 mg/kg体重/日投与群の2例に膣上皮の菲薄化（thin layered vaginal epithelium）を伴う発情休止期（more resting aspect）の生殖器がみられ、20 mg/kg体重/日投与群の1例に子宮壁の萎縮、1.25及び5 mg/kg体重/日投与群に乳腺の肥大並びに1.25 mg/kg体重/日投与群の2例に下垂体の酸好性細胞の増加（stimulation of erythrosinophilic tissue）が観察されたが、これらの変化は主に1.25及び5 mg/kg体重/日投与群の雌でみられ、20 mg/kg体重/日投与群では実質的に影響はみられなかった。（参照3、6）

本試験において、1.25 mg/kg体重/日投与群に散発的な嘔吐及び流涎並びに雌生殖器及び乳腺における各種病理所見が観察されたことから、LOAELは1.25 mg/kg体重/日と考えられた。

（3）発がん性について

アザペロンには遺伝毒性はなく既知の発がん物質と構造的に類似していないこと及び毒性試験において予期しない有害影響は示されなかったことから、アザペロンは発がん物質ではないと考えられる。しかしながら、アザペロンと既知の発がん物質との間の構造活性関係を否定する証拠も示されていないことから、1994年のJECFAの評価では、

この点に関する情報が示されるべきであるとされた。(参照 9)

ブチロフェノン系の抗精神病薬であるアザペロン及びその代謝物の反応亜基(subgroup)は複素環であるピリジン基のみである。また、同じクラスのヒト用抗精神病薬は、既知の発がん物質との間に構造的類似性を有していない。さらに、アザペロン及びハロペリドール、ピモジド、ブロムペリドール、デカン酸ブロムペリドール等のヒト用ブチロフェノン系抗精神病薬について遺伝毒性は認められていない。

一方で、ハロペリドール、ピモジド及びブロムペリドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍を増加させることが報告されている。これらの腫瘍の発生は、視床下部ー下垂体系でプロラクチン放出抑制因子として作用しているドーパミンが、抗精神病薬の抗ドーパミン作用により阻害され、下垂体からのプロラクチンの放出促進が誘起された結果生じる血清プロラクチン濃度の上昇という非遺伝毒性機序に起因すると考えられている。乳腺刺激は、プロラクチン産生腫瘍の誘発に必要とされる量よりも低い量のドーパミン拮抗剤によりプロラクチン分泌亢進を介して誘導されるエピジェネティックな変化である。アザペロンはラットにおいて比較的弱いプロラクチン放出作用を持ち、40 mg/kg 体重以上の投与量でラットの乳腺を刺激することが示されている。(参照 4、17、18)

1998 年の JECFA の評価では、これらのことから、アザペロン及びその代謝物が既知の発がん物質と類似しているという証拠はないとしている。(参照 17)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験(ラット、器官形成期)

ラット(Wistar 系)を用いてアザペロン(純度不明)の混餌投与(0、25、100 及び 400 ppm、約 2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日に相当)による器官形成期投与試験が三世代にわたって実施された。投与は各世代の成熟雌の妊娠 6～15 日に行われた。第一世代(F_0)は分娩し産児を哺育させた。第二世代(F_1)は兄妹交配を避けて投与群内で交配し、分娩させ産児を哺育させた。第三世代(F_2)は F_1 世代と同様に交配したが、雌は妊娠 22 日にと殺した。各世代の群の構成は、F_0 雌 20 匹、F_1 雌 29～33 匹及び F_2 雌 40～52 匹であった。

いずれの世代にも投与群の母動物に死亡例はなく、他の毒性症状も観察されなかった。群間で母動物の体重増加及び妊娠率は同じであった。

F_1 及び F_2 児の同腹児数、児重量及び出生後体重増加量に影響はみられなかった。出生児の生存率は 40 mg/kg 体重/日投与群の F_2 の哺育期間のみで低下した。F_2 母動物の子宮検査では着床数、吸収胚数及び胎児重量に影響はなかった。40 mg/kg 体重/日投与群において、F_3 胎児に前肢中手骨欠損が 2 例及び後肢中足骨欠損が 1 例(一側性)みられた。(参照 3)

本試験において、雌の一般毒性的影響に関する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重/日、生殖能に対する影響に関しては、40 mg/kg 体重/日投与群の F_2 哺育児に生存率の低下がみられたことから、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

（2）生殖毒性試験（雄ラット）

雄ラット（Wistar 系、雄 24 匹/群）にアザペロンを 74 日間強制経口投与（5、20 及び 80 mg/kg 体重/日）し、無処置の雌と交配して雄の生殖能に対する影響が調べられた。

試験期間中、80 mg/kg 体重/日投与群において、毒性症状（重度の鎮静及び眼瞼下垂、体重及び摂餌量の低下）が観察され、20 mg/kg 体重/日投与群でも軽度～中等度の鎮静及び眼瞼下垂がみられた。血清生化学的変化（Cl の増加並びに Ca、TP、Alb、Chol.、TG 及び PL の減少）のほかに、被験物質が関連したと考えられる軽度な血液学的変化（血小板の減少）がみられた。胸腺重量がわずかに増加し、副腎重量が低下した。交尾及び受胎率並びに交尾までの所要日数は、投与群間で同じであった。

投与群の雄と交配した無処置雌において、体重、摂餌量又は黄体数に有害影響は観察されなかった。さらに、胚及び胎児の発生（生存及び死亡胎児数、同腹児数、着床数、吸収胚数並びに着床前及び着床後の胚損失率）に有害影響はみられなかった。80 mg/kg 体重/日投与群の児動物に奇形の発現はみられなかった。（参照 17）

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群で鎮静及び眼瞼下垂がみられたことから、雄の一般毒性的影響に関する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、雄の生殖能に対する NOAEL は最高用量の 80 mg/kg 体重/日と考えられた。

（3）生殖毒性試験（ラット、周産期～授乳期）

妊娠ラット（Wistar 系、25 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）水溶液の強制経口投与（0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日）による周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与を妊娠 16 日から分娩 21 日まで行い、母動物を自然分娩させ哺乳期間中哺育させた。

母動物の死亡例はなく、妊娠期間及び分娩に影響はみられなかった。2.5 及び 40 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の体重増加量が低下した。同腹児数、児動物の出生時重量及び出生後体重増加量には特記すべき事項はなかった。哺乳期間における児の生存率は 40 mg/kg 体重/日投与群で低下した。胎児異常はみられなかった。（参照 3、6）

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重増加量が低下したことから、母動物の一般毒性的影響に対する LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg 体重/日投与群において児動物の生存率が低下したことから、生殖能に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

（4）発生毒性試験（マウス、器官形成期）

妊娠マウス（CRL:COBS-CD-1 系、29 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）の強制経口投与（0、溶媒、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～15 日に行い、妊娠 18 日にと殺した。溶媒には、酒石酸、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンが含まれていた。

溶媒対照群及び投与群で被験動物の死亡がみられたが、これは溶媒に対する条件忌避の結果として投与困難をきたしたことによるものであった。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、投与後 1～3 時間に活動性低下、眼瞼下垂、正向反射障害及び四肢強直が認められた。溶媒対照群において、母動物の体重増加量が低下し、10 mg/kg 体重/日以上投

与群でさらに低下した。この体重への影響は、黄体数の減少及び吸収胚数の軽度な増加による同腹児数の減少を反映したものと考えられた。着床数、胎児重量及び生存率には有意な影響は見られなかった。性比（雄/雌）が対照群及び40 mg/kg体重/日投与群で低下した。胎児の検査では、40 mg/kg体重/日投与群において、足根骨及び前後肢指骨の軽度な骨化遅延が見られた。外表及び内臓奇形は誘起されなかった。（参照3、6）

本試験において、10 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で臨床症状の発現及び体重増加量の低下がみられたことから、母動物に対するNOAELは2.5 mg/kg体重/日と考えられた。また、40 mg/kg体重/日投与群の胎児で軽度な骨化遅延がみられたことから、胎児に対するNOAELは10 mg/kg体重/日と考えられた。

（5）発生毒性試験（ラット、器官形成期）

妊娠ラット（Wistar系）を用いたアザペロン（純度不明）水溶液の強制経口投与（0、2.5、10及び40 mg/kg体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠6～15日に行い、妊娠22日にと殺した。

母動物の生存率及び体重増加量に影響は見られなかった。着床数並びに生存及び死亡胎児数は全群で同様であった。胎児重量並びに外表、内臓及び骨格検査では特記すべき事項はなかった。（参照3、6）

本試験における母動物及び胎児に対するNOAELは最高用量である40 mg/kg体重/日と考えられた。

（6）発生毒性試験（ラット、器官形成期；皮下投与）＜参考データ＞

妊娠ラット（Wistar系、20匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）水溶液の皮下投与（0、2.5、10及び40 mg/kg体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠6～15日に行い、妊娠22日にと殺した。

母動物に死亡例はなかったが、10 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加量が低下した。着床数は全群で同様であった。40 mg/kg体重/日投与群で、吸収胚数がわずかに増加したため、同腹児数はわずかに少なく、胎児重量が低下した。40 mg/kg体重/日投与群の胎児1例でみられた脊柱側弯が唯一の胎児異常であった。（参照3、6）

（7）発生毒性試験（ラット、妊娠期間中；皮下投与）＜参考データ＞

妊娠ラット（Wistar系、20匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）水溶液の皮下投与（0、2.5、10及び40 mg/kg体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠1～21日に行い、妊娠22日にと殺した。

母動物に死亡例はなかったが、10 mg/kg体重/日以上投与群で母動物の体重増加量が低下した。10 mg/kg体重/日以上投与群で着床数が低下した。40 mg/kg体重/日投与群では吸収胚数が増加し胎児重量が低下したが、胎児異常の増加は認められなかった。（参照3）

（8）発生毒性試験（ハムスター、器官形成期）

妊娠ゴールデンハムスター（26 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）の強制経口投与（0、溶媒、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～10 日に行い、妊娠 15 日にと殺した。溶媒には、酒石酸、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンが含まれていた。

母動物に死亡例はなかった。投与後 2 時間の観察期間中に毒性症状として 2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で眼瞼下垂、10 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動の低下、40 mg/kg 体重/日投与群で四肢強直及び正向反射障害が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群では、胎児重量の低下に伴って母動物の体重増加量が低下した。

着床数、吸収胚数及び同腹児数は群間で同じであった。胎児検査により、40 mg/kg 体重/日投与群で中足骨の軽度な骨化遅延がみられた。（参照 3）

本試験において、全投与群の母動物で眼瞼下垂がみられたことから、母動物に対する LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg 体重/日投与群において胎児の重量低下及び中足骨の軽度な骨化遅延がみられたことから、胎児に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

（9）発生毒性試験（ウサギ、器官形成期）

妊娠ウサギ（NZW 種、15 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）水溶液の強制経口投与（0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行い、妊娠 28 日にと殺した。

母動物の死亡例はなく、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量が低下した。胚吸収又は胎児死亡は誘起されなかったが、40 mg/kg 体重/日投与群において、着床数の低下により、同腹児数がわずかに低下した。投与に関連した胎児異常はみられなかった。（参照 3、6）

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加量が低下したことから、母動物に対する NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg 体重/日投与群で同腹児数の低下が見られたことから、胎児に対する NOAEL は、10 mg/kg 体重/日と考えられた。

8．その他の毒性試験

免疫毒性に関する特殊試験は提出されていない。しかしながら、反復投与毒性試験において見られた関連する検査値は、アザペロンの免疫毒性の可能性は示さなかった。（参照 4）

9．ヒトにおける知見

精神病患者の男性 20 名について、10 例はそれまでの処方のまま、10 例はアザペロンに変更して試験が実施された。投与量は 0.5 mg を 1 日 3 回（t.i.d.）から開始し、17 日間をかけて 20 mg t.i.d.（約 1 mg/kg 体重/日）にまで増量した。その後最大投与量は 2 か月間投与された。（参照 3、4、9）

臨床観察では 2 mg t.i.d.（約 0.1 mg/kg 体重/日）までは症状はみられなかった。2.5 mg

t.i.d.以上（約 0.125 mg/kg 体重/日）では、用量相関的に鎮静が観察され、20 mg t.i.d. では患者はめまいを訴えるようになった。アザペロン投与前及び 2 か月間の投与終了時の血液学的及び血液生化学的検査値は正常範囲内であった。（参照 3）

ヒトにおける鎮静に関する NOAEL は 30 μg/kg 体重/日であると考えられたが、JECFA 及び EMEA は、この試験について、観察が主観的であり、試験が十分に管理されていないことから、ADI の設定にこの試験を採用しなかった。（参照 4、9）

１０．一般薬理試験

ラット、マウス及びイヌを用いたアザペロンの単回投与による種々の薬理学的試験が実施された。イヌの 1 試験（経口投与も使用）を除き、全ての試験で皮下投与が用いられた。これらの試験において、アザペロンは、活動性の低下、四肢強直作用、ストレス又は心的外傷性に関連する死亡率の低下、アポモルフィン性嘔吐の阻害、カテコールアミンの致死作用の予防等、これら種々の作用に関係する神経遮断作用を示した。これらの試験において、最も低い用量で最も関連性のある NOEL は、ラットへの皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用の 0.08 mg/kg 体重/日であった。

代謝物の中では、アザペロールのみが幾らかの薬理学的活性を示した。マウスへの腹腔内投与では、アザペロールはアザペロンの 1/4～1/30 低い活性を示した。（参照 4）

ラット、マウス及びイヌを用いたアザペロンの皮下投与による各試験項目の ED_{50} を表 11 に示した。（参照 3）

表 11　ラット、マウス及びイヌを用いたアザペロンの皮下投与による各試験項目の ED_{50}（mg/kg 体重）

		ED_{50}（mg/kg 体重）		
試験項目		ラット	マウス	イヌ
アンフェタミン拮抗作用		2.5	—	—
アポモルフィン拮抗作用		0.34/9.15	—	0.98
ノルエピネフリン拮抗作用		0.33	—	—
トリプタミン拮抗作用		5.9	—	—
ジャンプ箱試験		0.7	—	5（3.95 OR）
W 試験	体重	1.75	—	—
	摂餌量	2.5	—	—
	糞排泄量	4.0	—	—
一般行動観察	四肢強直	8.0	—	—
	眼瞼下垂	1.5	—	—
オープン	移動	6.7	—	—
フィールド	立ち上がり	4.1	—	—
試験	排糞	6.9	—	—
外傷性ショック試験		0.02 [1)]	—	—

体温調節	37℃	3.27	—	—
	30℃	>320	—	—
尾撤去反応		>40	—	—
摂食抑制		>10	—	—
Hot plate test		—	7.0	—
正向反射抑制		—	>40	—
ペントバルビタール増強		—	0.4	—
回転棒試験		—	1.64	—
Fighting test		—	0.74	—

1) 最低有効量を示した。NOEL は 0.01 mg/kg 体重であった。

ラット（Wistar 系、体重 250±50 g、雌 10 匹/群）にノルエピネフリンの投与 1、2、4、8、16 及び 32 時間前に、様々な濃度のアザペロンを皮下投与し、その後ノルエピネフリン（1.25 mg/kg 体重）を静脈内投与して、アザペロンのノルエピネフリン拮抗作用が調べられた。

0.16、0.31 及び 1.25 mg/kg 体重のアザペロンの投与では、それぞれ 1、4 及び全例が投与 1 時間後までノルエピネフリンに対して拮抗を示したが、0.08 mg/kg 体重では拮抗作用はみられなかった。アザペロンのノルエピネフリン拮抗作用における ED_{50} は、0.33 mg/kg 体重であった。（参照 19）

イヌ（6 匹/群）に一週間隔でアザペロンの投与量を増加させ、ジャンプ箱試験が実施された。アザペロンの投与量は、皮下投与群では 2.50、10.0 及び 40.0 mg/kg 体重、経口投与群では 0.63、2.50 及び 10.0 mg/kg 体重であった。

2.50 及び 10.0 mg/kg 体重の経口投与では、投与 1 時間後にそれぞれ 2 及び 5 例が回避行動を消失したが、0.63 mg/kg 体重ではその消失はみられなかった。2.50、10.0 及び 40.0 mg/kg 体重の皮下投与では、それぞれ 1、4 及び全例で消失がみられた。（参照 19）

本試験におけるイヌの経口投与に関する NOAEL は、0.63 mg/kg 体重と考えられた。

アザペロンは中枢神経系に種々の作用を及ぼす。他の神経遮断薬（neuroleptics）のように、アザペロンは、脳内カテコールアミン（特にドーパミン）によって仲介されるアポモルフィン及びアンフェタミン誘導性行動に拮抗する。それゆえ、脳内ドーパミン受容体を阻害することにより作用すると考えられている。他の多くの神経遮断薬とは異なり、アザペロンは、より低用量で α-受容体を強く阻害するが、より高用量でのみドーパミン受容体を阻害する。したがって、抗アドレナリン活性が関与する鎮静（眼瞼下垂による反映される。）の誘導は、治療用量で発現するが、ドーパミン受容体の阻害が関与する作用（四肢強直等）は高用量でのみ発現する。

中枢神経系作用の他に、アザペロンは生殖器官にも作用する。ドーパミン D_2 拮抗薬として、アザペロンは、視床下部－下垂体系の段階でプロラクチン放出抑制因子を阻害することが知られており、これにより、下垂体からのプロラクチン放出の促進を誘起す

る。さらに、血清プロラクチン濃度の上昇により、雌性生殖腺のプロゲステロン状態が亢進し、乳腺刺激が増強される。(参照 4)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 国際機関の評価

(1) JECFA の評価

JECFA は、1991 年の会合において、発がん性試験及び生殖発生毒性試験が十分でないこと並びに細菌で弱い遺伝毒性所見が示されたことから、ADI は設定できないとした(参照 3)。1994 年の会合では、新たに提出されたデータから、アザペロンに遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。生殖発生毒性試験は不十分なままであった。薬理学的データの再検討により、イヌを用いた薬理試験から得られた NOAEL 630 μg/kg 体重はより客観的でアザペロンの薬理学的活性を適切に測定できているとして、この NOAEL に安全係数 200 を適用し、一時的な ADI を 0～3 μg/kg 体重/日と設定した(参照 5、20)。その後、1998 年の会合では、追加試験により、アザペロンが遺伝毒性を有する可能性は低いことが確認された。また、ラットの雄を用いた生殖毒性試験が提出され、雄親動物における NOAEL が設定された。最終的に、アザペロンの薬理学的影響が ADI の設定に関して最も重要であるとして、アザペロンを経口投与されたイヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL 630 μg/kg 体重に安全係数 100 を適用し、ADI を 0～6 μg/kg 体重/日と設定した。(参照 17)

(2) EMEA の評価

CVMP の見解は、薬理学的影響がアザペロンに関する ADI を設定する上で最も重要である点及びヒトにおける試験はこの目的には適さないという点において、JECFA の見解と一致している。しかしながら、CVMP は、試験された中でイヌが最も感受性の高い検査値であることを示しておらず、最も感受性を示す動物種ではないと思われるため、イヌにおける経口の NOAEL 0.63 mg/kg 体重が最も重要な薬理学的な NOAEL であると見なさなかった。

CVMP では、ラットへの皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用に関する NOAEL 0.08 mg/kg 体重が最も重要な薬理学的 NOAEL であると見なした。経口投与と皮下投与の比較により、いずれの経路も同程度の有効性であることが示されたことから、この NOAEL を経口投与に関する ADI の設定に用いた。結果的には、安全係数 100 を用いて ADI 0.8 μg /kg 体重が設定された。

CVMP は、当初からこの ADI を採用してきたが(参照 21)、得られた全てのデータを再評価することにより、この ADI を確定することができると結論している。(参照 4)

2. 食品健康影響評価について

アザペロンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。発がん性試験は実施されていない。アザペロンと同じブチロフェノン系のヒト用抗精神病薬であるハロペリドール、ピモジド及びブロムペリドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍を増加させることが報告されている。これらの腫瘍の

発生は、視床下部ー下垂体系でプロラクチン放出抑制因子に作用しているドーパミンが、抗精神病薬の抗ドーパミン作用により阻害され、下垂体からのプロラクチンの放出促進が誘起された結果生じる血清プロラクチン濃度の上昇という非遺伝毒性機序に起因すると考えられている。また、アザペロンは structural alert を有しない。したがって、アザペロンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 24 か月間慢性毒性試験における散発的な嘔吐及び流涎並びに下垂体、生殖器及び乳腺における病理所見で、LOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数 1,000（種差 10、個体差 10 並びに発がん性試験が実施されていないこと及び NOAEL ではなく LOAEL を用いることを考慮した追加の 10）を適用し、0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。

一方、一般薬理試験において、イヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL として 0.63 mg/kg 体重が得られており、薬理学的 ADI の設定に当たっては、安全係数 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.0063 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。EMEA では、ラットへの皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用に関する NOAEL として 0.08 mg/kg 体重を ADI の根拠に用いているが、本試験は皮下投与によるものである上、経口投与と皮下投与が同程度の有効性を示したとされるデータを確認できなかったことから、この薬理学的 NOAEL は ADI の根拠に用いることはできないと考えられた。

毒性学的 ADI（0.0013 mg/kg 体重/日）は、薬理学的 ADI（0.0063 mg/kg 体重/日）よりも低い値であることから、ADI を 0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

なお、ヒトにアザペロンを投与した試験では、ヒトにおける鎮静に関する NOAEL として 30 μg/kg 体重/日が報告されている。この試験は、観察が主観的で試験が十分に管理されていないことから、JECFA 及び EMEA は ADI の設定に採用していないが、動物を用いた各種毒性試験の NOAEL 又は LOAEL と比べると、このヒトにおける NOAEL は小さく、アザペロンの影響は種差が大きいと考えられた。設定された毒性学的 ADI はこの NOAEL に対して、23 倍の安全域を有している。

以上より、アザペロンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

アザペロン　　0.0013 mg/kg 体重/日

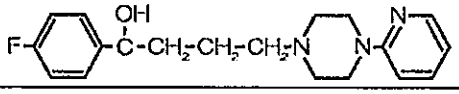
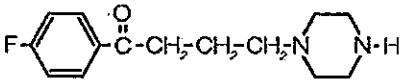
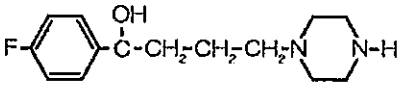
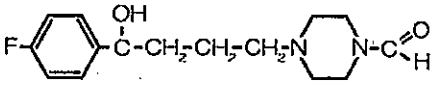
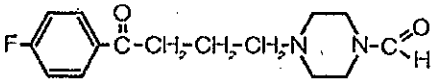
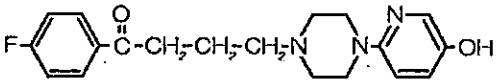
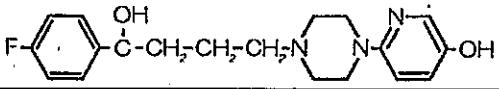
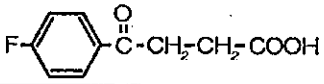
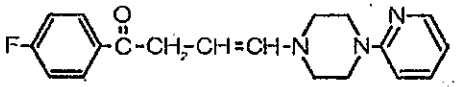
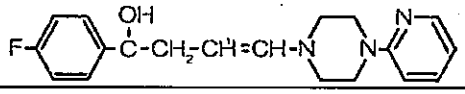
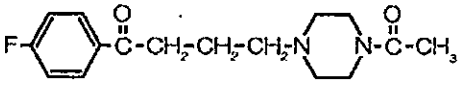
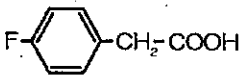
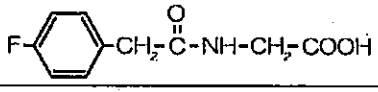
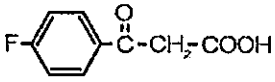
暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

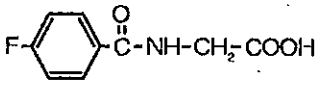
表 12　国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）	
			JECFA	EMEA
マウス	発生毒性 （器官形成期）	0、2.5、10、40 経口 妊娠 6～15 日	親動物: 2.5 薬理学的障害、体重低下 児動物: 10 胎児毒性	胎児毒性: 10
ラット	単回皮下投与	不明	0.01 外傷性ショック	
	単回皮下投与	不明		0.08 ノルエピネフリン拮抗作用
	15 週間亜急性毒性	0、100、400、1,600 ppm（0、10、40、160）、混餌	10（100 ppm） 雄: 胆管増生 雌: 生殖器官障害	ー 体重及び臓器重量（胸腺）に対する一般毒性影響、薬理学的活性作用（鎮静、雌性生殖腺、乳腺及び下垂体におけるプロラクチン介在性変化）
	6 及び 12 か月間亜急性毒性	0、100、400、1,600 ppm（6 か月間: 0、8、31、130、12 か月間: 0、8、30、127）、混餌	8（100 ppm） ［薬理学的影響を除いた NOAEL］ 体重増加抑制（6 か月間）	
	18 か月間慢性毒性/発がん性	0、100、400、1,600 ppm（0、7、29、115） 混餌	29 摂餌量及び体重増加量の低下、血液生化学値上昇、脳重量増加、肺中隔細胞増殖 生存率が低いため、発がん性は評価できず。	
	生殖毒性	0、25、100、400 ppm、経口、妊娠 6～15 日	設定せず。	ー 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
	生殖毒性	5、20、80、 強制経口、 74 日間	5 雄: 鎮静、眼瞼下垂	
	発生毒性 （器官形成期）	0、2.5、10、40 強制経口、妊娠 6～15 日	40 毒性所見なし	ー 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし

	発生毒性（周産期～授乳期）	0、2.5、10、40 強制経口、妊娠16日から分娩21日まで	親動物: 2.5（LOAEL） 体重増加量の低下 児動物: 10 哺乳期間の生存率の低下	ー 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
ゴールデンハムスター	発生毒性（器官形成期）	0、2.5、10、40 強制経口、妊娠6～10日	10 母動物及び胎児の体重低下、奇形	ー 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性（器官形成期）	0、2.5、10、40 経口、妊娠6～18日	2.5 体重低下、同腹児数の低下	ー 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
イヌ	13週間亜急性毒性	0、1.25、5、20 カプセル経口	1.25 肝重量増加	1.25（LOAEL） 体重及び臓器重量（胸腺、肝臓及び心臓）に対する一般毒性影響、薬理学的活性作用（鎮静、姿勢生殖腺、乳腺及び下垂体におけるプロラクチン介在性変化）
	24か月間慢性毒性	0、1.25、5、20 カプセル経口	1.25（LOAEL） 散発的な嘔吐及び流涎	
	薬理試験	経口投与	0.63 薬理学的影響	
ヒト	投与試験	0.5～20 mg t.i.d	0.03 薬理学的影響	0.03（2 mg/日） 鎮静
毒性学的ADI			0～0.006	0.0008
毒性学的ADI設定根拠資料			NOAEL: 0.63 SF: 100 薬理試験（イヌ）	NOAEL: 0.08 SF: 100 皮下投与（ラット）

〈別紙１：代謝物/分解物略称〉

記号又は名称	化学名
アザペロール	α-(4-fluorophenyl)-4-(2-pyridinyl)-1-piperazine butanol 
代謝物③	4-fluoro-4-(1-piperazinyl)butyrophenone 
代謝物④	α-(4-fluorophenyl)-4-(1-piperazinyl)butanol 
代謝物⑤	
代謝物⑥	
代謝物⑦	
代謝物⑧	α-(4-fluorophenyl)-4-[(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1- piperazinyl]butanol 
代謝物⑨	4-(4-fluorophenyl)-oxobutanoic acid 
代謝物⑩	1-(4-fluorophenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-3- buten-1-one 
代謝物⑪	
代謝物 C	
代謝物 E	*p*-fluorophenylacetic acid /4-fluorophenacetic acid 
代謝物 F	*p*-fluorophenaceturic acid /4'-fluoro-phenaceturic acid 
—	*p*-fluorobenzoyl acetic acid 

—	4-fluoro-hippuric acid 

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
Bil.	血清ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol.	血清コレステロール
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
ECG	心電図
ED_{50}	50 %有効量
EMEA	欧州医薬品庁
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析
HPLC/UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	最小毒性量
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
PL	リン脂質
$T_{1/2}$	半減期
TG	トリグリセリド
t.i.d	1 日 3 回（ter in die）
TLC	薄層クロマトグラフィー
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質

〈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、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Ed., 2006
3. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The thirty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 29, 1991
4. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, "AZAPERONE" Summary Report (2), 1997
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-7. 1994
6. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. "アザペロン" 食品健康影響評価に関する資料（再評価申請書概要の抜粋）（未公表）
7. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-4. 1991
8. JECFA: Azaperone: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 815, 1991
9. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The forty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 34, 1995
10. Preiss AM, Scheutwinkel-Reich M, Fulle I, Grohmann HG, Stan HJ: Investigation, with the Salmonella/microsome test, of psychopharmaceuticals used in meat production. Mutation Research, 1982; 104: 333～337
11. Scheutewinkel-Reich M, Preiss AM, Fulle I, Grohmann HG, Stan HJ: Investigation of the butyrophenone tranquilizer azaperone and its main metabolites with the Salmonela/microsime test. Mutation Research, 1982; 104: 339～344
12. Poncelet F, De Meester C, Crutzen-Fayt C: In virto Mutagenicity of R 1929 Lot C 2001. 1982.（未公表）
13. Dunverger-van Bogaert M, Ph. Vanparys, C de Meester, R Marsboom: Mutagenicity Evaluation of Azaperone in the Salmonella/microsome test. Drug and Chemical Toxicology, 1987; 10 (3 & 4): 329～338
14. Van De Waart EJ and Enninga IC: Evaluation of the mutagenic activity of azaperone in an in virto mammalian cell gene mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells (with independent repeat). 1993.（未公表）
15. Vanparys PH and Marsboom R: Micronucleus test in rats. 1982.（未公表）
16. Marsboom R: Dominant lethal test. 1984.（未公表）
17. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 41, 1998
18. グッドマン・ギルマン薬理書、第10版、薬物治療の基礎と臨床、上巻、株式会社廣川書店、平成15年
19. Niemegeers CJE, Van Nueten JM, Janssen PAJ: Azaperone, a Sedative Neuroleptic of the Butyrophenone Series with Pronounced Anti-Aggressive and Anti-Shock Activity in Animals. Arzneim.-Frosch, 1974; 11(24): 1798-1806
20. JECFA: Azaperone: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Forty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 855, 1995, and corrigendum
21. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, "AZAPERONE" Summary Report (1), 1998

厚生労働省発食安１２１２第７号
平成２３年１２月１２日

薬事・食品衛生審議会
会長　望月　正隆　殿

厚生労働大臣　小宮山　洋子

諮問書

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

記

次に掲げる動物用医薬品及び飼料添加物の食品中の残留基準設定について

アビラマイシン

平成２５年１０月３日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２３年１２月１２日付け厚生労働省発食安１２１２第７号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくアビラマイシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アビラマイシン

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

1．概要

（1）品目名：アビラマイシン［ Avilamycin ］
（アビラマイシンA（60%以上）、アビラマイシンB（18%未満）及び14の微量因子[1]の混合物）

（2）用途：抗生物質

オルトソマイシン系の抗生物質である。細菌のリボソーム50Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害すると考えられている。主に、グラム陽性菌に抗菌力を有し、グラム陰性菌にはほとんど抗菌力を持たない。

国内では、動物用医薬品としては承認されておらず、豚及び鶏を対象とした飼料添加物として指定されている。海外では、豚、鶏、七面鳥及びウサギの腸内細菌感染のコントロールを目的として使用されている。なお、ヒト用医薬品としては使用されていない。

（3）化学名：

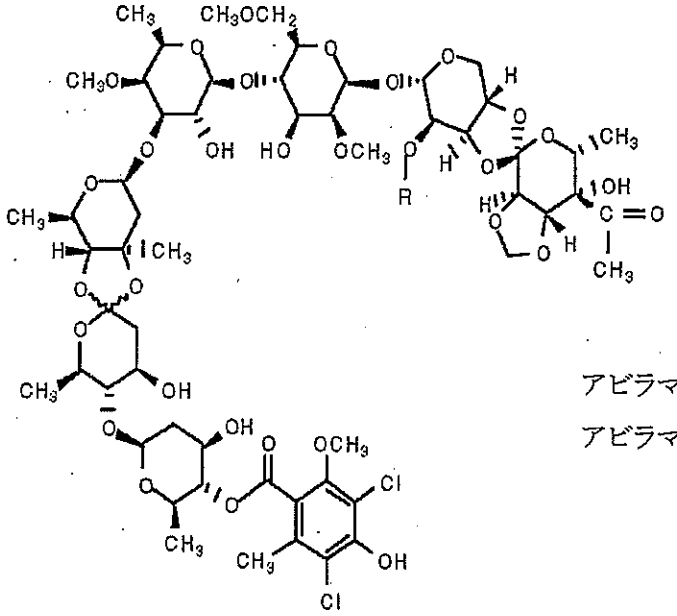
アビラマイシンA
O-(1R)-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-*O*-methylene-D-galactopyranosylidene-(1’3-4)-2-*O*-(2-methyl-1-oxopropyl)-α-L-lyxopyranosyl-*O*-2,6-dideoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)-β-D-arabino-hexopyranosyl-(1’4)-*O*-2,6-dideoxy-D-arabino-hexopyranosylidene-(1’3-4)-*O*-2,6-dideoxy-3-C-methyl-β-D-arabino-hexopyranosyl(1’3)-*O*-6-deoxy-4-*O*-methyl-β-D-galactopyranosyl-(1’4)-2,6-di-*O*-methyl-β-D-mannopyranoside

アビラマイシンB
O-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-*O*-methylenehexo-pyranosylidene-(1’3-4)-2-*O*-acetyl-L-lyxopyranosyl-*O*-2,6-dideoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)-β-D-arabino-hexopyranosyl-(1’4)-*O*-2,6-dideoxy-D-ribo-hexopyranosylidene-(1’3-4)-*O*-2,6-dideoxy-3-C-methyl-D-arabino-hexopyranosyl-(1’3)-*O*-6-deoxy-4-*O*-methyl-β-D-galactopyranosyl-(1’4)-2,6-di-*O*-methyl-D-mannopyranoside

---

[1] 14微量因子：アビラマイシンA’、C、D_1、D_2、E、F、G、H、I、J、K、L、M及びN

（4）構造式及び物性



アビラマイシンA：R=COCH$(CH_3)_2$

アビラマイシンB：R=$COCH_3$

分　子　式　$C_{61}H_{88}Cl_2O_{32}$（アビラマイシンA）

$C_{59}H_{84}Cl_2O_{32}$（アビラマイシンB）

分　子　量　1,403（アビラマイシンA）

1,375（アビラマイシンB）

（5）適用方法及び用量

【国内】

アビラマイシンの飼料添加物としての使用量等　　（飼料1トン当たり）

対象動物	使用時期	使用量
豚	ほ乳期用	10～40 g力価*
	子豚期用	5～40 g力価
鶏（ブロイラーを除く。）	幼すう用・中すう用	2.5～10 g力価
ブロイラー	前期用	2.5～10 g力価
	後期用	2.5～10 g力価

・うずらに対しても飼料添加物として使用することができる

・産卵中の鶏又はうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の豚、鶏又はうずらに使用してはならない

＊アビラマイシンの力価は、アビラマイシンAとしての量を重量（力価）で示す。1μg(力価)はアビラマイシン1μgに対応する

【海外】

対象動物	飼料中の使用量	使用国
豚	10～40 ppm	ニュージーランド
鶏（肉用鶏）	2.5～15 ppm	オーストラリア
	10 ppm	ニュージーランド

2．対象動物における残留試験

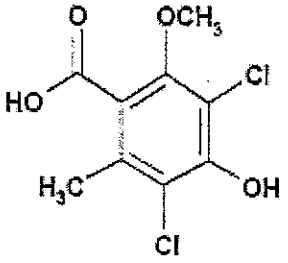
（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・アビラマイシン

・アビラマイシン代謝物

・ジクロロイソエバニニック酸（DIA）



ジクロロイソエバニニック酸（DIA）

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、NaOH でアビラマイシン及びその代謝物をDIA に加水分解する。分解後の溶液を酸性にして酢酸エチルに転溶した後、アルミナカラムを用いて精製し、LC-MS/MS で定量する。

残留試験結果については、換算係数5.6 を用いてDIA をアビラマイシンに換算した値で示す。

定量限界：0.003～0.03 mg/kg

（2）豚における残留試験結果

① 豚（交雑種、雌雄各6頭、体重9～15kg）にアビラマイシンを21 日間混餌投与（150 ppm：9～12 mg/kg 体重/day）し、経時的（最終投与0、6 及び24 時間後）に肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のアビラマイシン残留についてDIAをマーカーとしてLC-MS/MS及び微生物学的定量法により分析した。

アビラマイシンのDIA 部分は豚の肝臓では最終投与0 及び6 時間後に定量可能で、最終投与6 時間後までに半分以下に減少した。残留は、最終投与24 時間後には、アビラマイシンとして28 μg/kg未満となった。DIA の残留は、腎臓で最終投与0 及び6 時間後に検出限界以上定量限界未満となり、最終投与24 時間後には、検出限界未満となった。筋肉及び皮膚/脂肪では、どの時点においても残留は検出されなかった。*Micrococcus luteus* を用いた微生物学的定量法（検出限界：5 μg/kg）の結果から、いずれの組織においても抗菌活性は検出されなかった。

表1　豚に21日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日(時間)	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0	<0.0042	<0.0055	0.103±0.026	<0.028
6	<0.0042	<0.0055	0.042±0.009	<0.028
24	<0.0042	<0.0055	<0.032	ND

（3）鶏における残留試験結果

① 鶏（ブロイラー、雌雄各９羽）を用いて、アビラマイシンを21 日間混餌投与（150 ppm：30 mg/kg体重/day）し、経時的（最終投与後0、6 及び24 時間後）に、組織中アビラマイシン残留についてDIAをマーカーとしてLC-MS/MSにより分析した。

筋肉、脂肪/皮膚及び腎臓の全ての DIA は、検出限界未満又は定量限界未満であった。肝臓中の DIA の残留は、最終投与 0 時間後に 5/6 例において、アビラマイシンとして 31.9～113 μg/kg が検出され、最終投与 6 時間後には、1/6 例で肝臓中の残留が、アビラマイシンとして 29.8 μg/kg が検出されたのみであった。最終投与 24 時間後には、全例の肝臓中残留は、検出限界未満又は定量限界未満であった。

表2　鶏に21日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日(時間)	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0	<0.0044	<0.028	0.067±0.032	<0.028
6	<0.0044	<0.028	<0.030	<0.028
24	<0.0044	<0.0050	<0.028	<0.0049

（4）七面鳥における残留試験結果

①七面鳥（約 8 週齢、雌雄各 3 羽、体重 2.9～5.2kg）にアビラマイシンを 7 日間混餌投与（150 ppm：30 mg/kg 体重/day）し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のアビラマイシン残留について DIA をマーカーとして LC-MS/MS により分析した。

最終投与直後の肝臓及び皮膚/脂肪中残留濃度は非常に低く（アビラマイシンとしてそれぞれ 67.6～195 及び 37.3～105 μg/kg）、筋肉及び腎臓ではアビラマイシンとして 28 μg/kg 未満であった。なお、肝臓、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。

表3　七面鳥に7日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日(投与後日数)	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0	<0.0044	0.061±0.030	0.117±0.047	<0.028

（5） ウサギにおける残留試験結果

①ウサギ（約7週齢、雄3匹、雌2匹、体重1.06～1.46 kg）にアビラマイシンを7日間混餌投与（125 ppm：7.7 mg/kg 体重/day）した。最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のアビラマイシン残留についてDIAをマーカーとしてLC-MS/MSにより分析した。

最終投与直後の肝臓及び腎臓中残留濃度は非常に低く（アビラマイシンとしてそれぞれ93～145及び228～352 μg/kg）、筋肉及び脂肪ではアビラマイシンとして28 μg/kg未満であった。なお、肝臓、脂肪、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。

表4　ウサギに7日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
0	<0.028	<0.028	0.124±0.022	0.284±0.052

3．ADIの評価

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

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：150 mg(力価)/kg 体重/day（発がん性は認められなかった）

(動物種)　ラット

(投与方法)　混餌投与

(試験の種類)　慢性毒性/発がん性試験

(期間)　2年間

安全係数：100

ADI：　1.5 mg/kg体重/day

② 微生物学的ADIについて

アビラマイシンのヒト腸内細菌への影響については、ヒトの腸内細菌に対するMIC、糞中結合相互作用及びアビラマイシン残留物の微生物学的活性が評価された。

アビラマイシンは、主にヒト腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に対して微生物学的に活性である。残留アビラマイシンは大部分が代謝され、ヒト結腸中に入るまでに微生物学的活性が非常に低いものになる。さらに、豚及び鶏の可食部位組織からは微生物学的に活性な残留物は検出されない。

また、アビラマイシンは、速やかに、大部分（>95%）が、結腸中で、糞便内容物と結合することが示され、微生物学的活性はさらに低下すると考えられた。

したがって、残留アビラマイシンはヒト消化管内において定着障壁を崩壊させるとは考えられない。

アビラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性があるが、一旦選択圧が除去されればアビラマイシン耐性菌は感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測された。

アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤である evernimicin は、実用化されておらず、アビラマイシン類の抗生物質はヒト用医薬品として使用されていない。また、アビラマイシン及び evernimicin は、タンパク質合成を阻害すると考えられているが、他のタンパク質合成阻害剤とは交差耐性を示さないとされている。したがって現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用及びヒト用の医薬品として一般に使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進展するとは考えられない。

以上のことからアビラマイシンに対する微生物学的 ADI の設定は不要であると考えられた。

③ ADI の設定について

微生物学的 ADI については、上述のとおり設定する必要はないと考えられたことから、アビラマイシンの ADI は、毒性学的 ADI の 1.5 mg/kg 体重/day とすることが適当であると判断された。

4．諸外国の状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されており、ADI として 2 mg/kg 体重/day が設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、EU 及びオーストラリアにおいて基準値が設定されている。

5．基準値案

（1） 残留の規制対象

ジクロロイソエバニニック酸（DIA）とする。なお、DIA とはアビラマイシン及びその代謝物を加水分解することで生成される物質である。

アビラマイシンは、吸収されにくく、大部分が速やかに代謝・排泄され、組織中からほとんど検出されないこと等を踏まえ、国際基準においては、指標残留をジクロロイソエバニニック酸（DIA）と設定している。

（2） 基準値案

別紙 1 のとおりである。

（3） 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアビラマイシンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1 日当たり摂取するアビラマイシンの量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。

	TMDI／ADI (%) 注)
国民平均	0.1
幼小児 (1～6歳)	0.2
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上)	0.1

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

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

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) 第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

（別紙１）

アビラマイシン

食品名	基準値（案） ppm	基準値 現行 ppm	飼安法 ppm	国際基準 ppm	EU ppm	オーストラリア ppm
豚の筋肉	0.2	0.03	0.025	0.2	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2			0.2	0.05	
豚の脂肪	0.2	0.03	0.025	0.2	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2			0.2	0.1	
豚の肝臓	0.3	0.03	0.025	0.3	0.3	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3			0.3	0.3	
豚の腎臓	0.2	0.03	0.025	0.2	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2			0.2	0.2	
豚の食用部分*	0.3	0.03	0.025			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.3					
鶏の筋肉	0.2	0.03	0.025	0.2	0.05	0.05
その他の家きんの筋肉	0.2	0.05		0.2	0.05	0.05
鶏の脂肪	0.2	0.03	0.025	0.2	0.1	0.05
その他の家きんの脂肪	0.2	0.05		0.2	0.1	0.05
鶏の肝臓	0.3	0.03	0.025	0.3	0.3	0.05
その他の家きんの肝臓	0.3	0.05		0.3	0.3	0.05
鶏の腎臓	0.2	0.03	0.025	0.2	0.2	0.05
その他の家きんの腎臓	0.2	0.05		0.2	0.2	0.05
鶏の食用部分*	0.3	0.03	0.025			0.05
その他の家きんの食用部分*	0.3	0.05				0.05

今回基準値を設定するアビラマイシンとは、ジクロロイソエバニック酸をいう。なお、ジクロロイソエバニック酸とは、アビラマイシン及びその代謝物を加水分解することで生成される物質である。

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

＊：食用部分については、肝臓の値を参照した。

（別紙２）

アビラマイシンの推定摂取量（単位：μg/人/日）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いたアビラマイシン相当量（ppm）*1	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.2	1.12	40.1*2	25.7*2	44.9*2	40.1*2
豚の脂肪	0.2	1.12				
豚の肝臓	0.3	1.68	0.3	0.1	0.3	0.3
豚の腎臓	0.2	1.12	0.0	0*4	0.0	0.0
豚の食用部分	0.3	1.68	0.7	0.4	0.7	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2	1.12	0.6*3	0.1*3	0.6*3	0.6*3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	1.12				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	1.68				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	1.12				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	1.68				
鶏の筋肉	0.2	1.12	22.1*2	21.7*2	14.8*2	22.1*2
鶏の脂肪	0.2	1.12				
鶏の肝臓	0.3	1.68	0.5	0.2	4.3	0.5
鶏の腎臓	0.2	1.12	0*4	0*4	0*4	0*4
鶏の食用部分	0.3	1.68	0.3	0.1	0.7	0.3
その他の家きんの筋肉	0.2	1.12	0.2*3	0.1*3	0.2*3	0.2*3
その他の家きんの脂肪	0.2	1.12				
その他の家きんの肝臓	0.3	1.68				
その他の家きんの腎臓	0.2	1.12				
その他の家きんの食用部分	0.3	1.68				
計			64.7	48.4	66.4	64.7
ADI 比（%）			0.1	0.2	0.1	0.1

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

高齢者及び妊婦については摂取量データ一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

＊1：アビラマイシン相当量とは、食品中の全ての残留をアビラマイシンと仮定した場合の量。
基準値案×5.6（分子量の比）

＊2：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

＊3：各部位のうち、基準値が最も高い肝臓の値を用いた。

＊4：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成２０年　９月１２日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２３年　６月　９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１２月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２３年１２月２１日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２４年　２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２５年　８月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定（国際基準の採用）に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年　８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　９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

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

アビラマイシン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	0.2
豚の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
豚の肝臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
豚の食用部分[注2)]	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3
鶏の筋肉	0.2
その他の家きん[注3)]の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.2
その他の家きんの脂肪	0.2
鶏の肝臓	0.3
その他の家きんの肝臓	0.3
鶏の腎臓	0.2
その他の家きんの腎臓	0.2
鶏の食用部分	0.3
その他の家きんの食用部分	0.3

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
注2)「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3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

※ 今回基準値を設定するアビラマイシンとは、ジクロロイソエバニニック酸をいう。なお、ジクロロイソエバニニック酸とは、アビラマイシン及びその代謝物を加水分解することで生成される物質である。

府食第４６８号
平成２３年６月９日

厚生労働大臣
細川　律夫　殿

食品安全委員会
委員長　　小泉　直一

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２０年９月１２日付け厚生労働省発食安第０９１２００６号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアビラマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アビラマイシンの一日摂取許容量を 1.5 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

アビラマイシン

２０１１年６月

食品安全委員会

目　次

頁

○審議の経緯 …… 3
○食品安全委員会委員名簿 …… 3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 …… 3
○要　約 …… 4

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 …… 5
1．用途 …… 5
2．有効成分の一般名 …… 5
3．化学名 …… 5
4．分子式 …… 5
5．分子量 …… 5
6．構造式 …… 6
7．使用目的及び使用状況等 …… 6

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 …… 6
1．薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄） …… 7
（1）薬物動態試験（ラット） …… 7
（2）薬物動態試験（豚） …… 7
（3）薬物動態試験（鶏） …… 9
2．残留試験 …… 9
（1）残留試験（豚） …… 10
（2）残留試験（鶏） …… 11
（3）残留試験（七面鳥） …… 12
（4）残留試験（ウサギ） …… 13
3．急性毒性試験 …… 13
4．亜急性毒性試験 …… 13
（1）28 日間亜急性毒性試験（マウス） …… 13
（2）2 週間亜急性毒性試験（ラット） …… 14
（3）28 日間亜急性毒性試験（ラット） …… 15
（4）6 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ） …… 15
（5）21 週間亜急性毒性試験（豚） …… 15
（6）62 日間亜急性毒性試験（鶏） …… 16
（7）14 日間亜急性毒性試験（七面鳥） …… 16
（8）16 週間亜急性毒性試験（七面鳥） …… 16
5．慢性毒性及び発がん性試験 …… 16
（1）2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット） …… 16
（2）104 週間発がん性試験（マウス） …… 17

６．生殖発生毒性試験 ……17
（１）３世代繁殖毒性試験（ラット） ……17
（２）発生毒性試験（ラット） ……18
（３）発生毒性試験（ウサギ） ……19
（４）生殖発生毒性試験（豚） ……19
７．遺伝毒性試験 ……19
８．特殊試験 ……21
（１）神経毒性試験（マウス、ウサギ） ……21
（２）皮膚感作試験（マウス） ……21
（３）皮膚感作試験（モルモット） ……21
（４）眼粘膜刺激性試験（ウサギ） ……21
９．一般薬理試験 ……22
１０．微生物学的影響に関する試験 ……22

Ⅲ．食品健康影響評価 ……24
１．毒性学的ADIについて ……24
２．微生物学的ADIについて ……24
３．ADIの設定について ……25
４．食品健康影響評価について ……25

表５　JECFAにおける各種試験の無毒性量等の比較 ……26
表６　EMEAにおける各種試験の無毒性量等の比較 ……27
表７　オーストラリアにおける評価 ……28

・別紙１：検査値等略称 ……29
・参照 ……30

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2008年 9月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0912006号）
2008年 9月 25日 第255回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 6月 29日 第38回肥料・飼料等専門調査会
2011年 3月 3日 第369回食品安全委員会（報告）
2011年 3月 3日 から2011年4月1日 国民からのご意見・情報の募集
2011年 6月 7日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年 6月 9日 第385回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

*：2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2009年10月1日から）

唐木 英明 （座長）	
酒井 健夫 （座長代理）	
青木 宙	高橋 和彦
秋葉 征夫	舘田 一博
池 康嘉	津田 修治
今井 俊夫	戸塚 恭一
江馬 眞	細川 正清
桑形 麻樹子	宮島 敦子
下位 香代子	元井 葭子
高木 篤也	吉田 敏則

要 約

オルトソマイシン系の抗生物質である「アビラマイシン」について、各種評価書等（JECFA レポート、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等）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、薬物動態試験（ラット、豚及び鶏）、残留試験（豚、鶏、七面鳥及びウサギ）、急性毒性試験、亜急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ、豚、鶏及び七面鳥）、慢性毒性/発がん性試験（マウス及びラット）、生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ及び豚）、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

アビラマイシンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験においては、高用量の投与による急性毒性試験等を除いて、いずれもアビラマイシン投与によると考えられる毒性影響は認められておらず、各試験における最高用量（用量が一つの場合を含む。）が各試験の NOAEL と考えられた。それらの NOAEL のうち、アビラマイシンの残留に係る食品の安全性を評価するために最も適切と考えられる指標は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験及び 3 世代繁殖毒性試験の NOAEL 150 mg(力価)/kg 体重/日であった。

毒性学的ADIは、このNOAELに種差10、個体差10の安全係数100を適用し、1.5 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、微生物学的影響については、残留アビラマイシンは大部分が代謝され、ヒト結腸中に入るまでに微生物学的活性が非常に低いものになること、可食部位組織からは微生物学的に活性な残留物は検出されないこと及び大部分が結腸中で糞便内容物と不可逆的に結合し、微生物学的活性はさらに低下すると考えられたことから、残留アビラマイシンはヒト消化管内において定着障壁を崩壊させるとは考えられない。

アビラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性があるが、一旦選択圧が除去されればアビラマイシン耐性菌は感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測された。また、アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤である evernimicin は、実用化されておらず、アビラマイシン類の抗生物質はヒト用医薬品として使用されていない。また、アビラマイシン及び evernimicin は、タンパク質合成を阻害すると考えられているが、他のタンパク質合成阻害剤とは交差耐性を示さないとされている。したがって、現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用及びヒト用の医薬品として一般に使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進展するとは考えられない。

これらのことから、微生物学的 ADI を設定する必要がないと考えられ、アビラマイシンのADIは、毒性学的ADIの1.5 mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられた。

以上より、アビラマイシンの ADI として 1.5 mg/kg 体重/日を設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1．用途

抗菌剤

2．有効成分の一般名

和名：アビラマイシン

英名：Avilamycin

3．化学名

アビラマイシンA

英名：O-(1R)-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-O-methylene-D-galactopyranosylidene-(1'3-4)-2-O-(2-methyl-1-oxopropyl)-α-L-lyxopyranosyl- O-2,6-dideoxy-4-O-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)-β-D-arabino-hexopyranosyl-(1,4)-O-2,6-dideoxy-D-arabino-hexopyranosylidene-(1'3-4)-O-2,6-dideoxy-3-C-methyl-β-D-arabino-hexopyranosyl-(1'3)-O-6-deoxy-4-O-methyl-β-D-galactopyranosyl-(1'4)-2,6-di-O-methyl-β-D-mannopyranoside

アビラマイシンB

英名：O-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-O-methylenehexo-pyranosylidene-(1'3-4)-2-O-acetyl-L-lyxopyranosyl -O-2,6-dideoxy-4-O-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)-β-D-arabino-hexopyranosyl-(1'4)-O-2,6-dideoxy-D-ribo-hexopyranosylidene-(1'3-4)-O-2,6-dideoxy-3-C-methyl-D-arabino-hexo-pyranosyl-(1'3)-O-6-deoxy-4-O-methyl-β-D-galactopyranosyl-(1'4)-2,6-di-O-methyl-D-mannopyranoside

4．分子式

$C_{61}H_{88}Cl_2O_{32}$（アビラマイシンA）

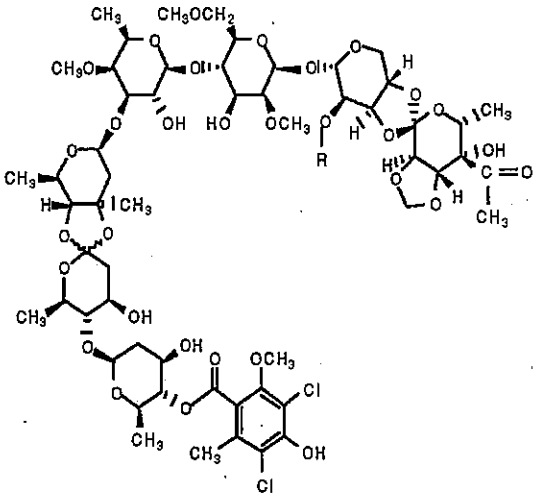
$C_{59}H_{84}Cl_2O_{32}$（アビラマイシンB）

5．分子量

1,403　（アビラマイシンA）

1,375　（アビラマイシンB）

6．構造式



アビラマイシン	R
A	$COCH(CH_3)_2$
B	$COCH_3$

7．使用目的及び使用状況等

アビラマイシンは、1961 年に *Streptomyces viridochromogenes* A23575 (NRRL2860) 株の醗酵濾液から発見されたオルトソマイシン系の抗生物質で、アビラマイシンA（60 %以上）、アビラマイシンB（18 %未満）及び 14 の微量因子[1]の混合物から成る。

アビラマイシンは、主にグラム陽性菌に抗菌力を有し、グラム陰性菌にはほとんど抗菌力を持たない。対象動物で吸収されにくく、残留のおそれが少ないこと等の特長から世界的に開発が進められた。

海外では、鶏、七面鳥、豚及びウサギの腸内細菌感染のコントロールを目的とした動物用医薬品として使用されている。鶏、七面鳥及び豚では、100 mg/kg 体重/日の用量で 21 日間混餌投与される。ウサギでは、80 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間混餌投与される。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、豚及び鶏を対象とした飼料添加物として指定されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[2]が設定されている。（参照 2～4）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA レポート、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等をもとに、毒性に関する主な知見を整理した。

---

1 14 微量因子：アビラマイシン A'、C、D_1、D_2、E、F、G、H、I、J、K、L、M 及び N

2 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値（参照 1）

1．薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）

アビラマイシンは、豚、ラット及び鶏では吸収されにくく、大部分が代謝され、速やかに排泄される。アビラマイシン投与後に、組織中に微生物学的に活性な残留物は検出されなかった。（参照3、4）

（1）薬物動態試験（ラット）

ラット（SD系、雌雄各3匹、体重：雄248~265 g、雌214~222 g）を用いて^{14}C-アビラマイシンの3日間強制経口投与（100 mg eq/kg体重/日）試験を実施し、初回投与後24時間毎に各被験動物の尿及び糞を別々に採取し総放射活性を測定した。さらに、最終投与後24時間の糞中のアビラマイシン及びその代謝物について測定した。

経口投与において、アビラマイシンは速やかに排泄され、投与放射活性の90 %以上が最終投与24時間以内に糞中から回収された。尿中への排泄は、投与放射活性の0.25 %未満であった。糞の中性画分には放射活性の85~87 %、酸性画分には12~14 %が含まれていた。また、中性画分には、アビラマイシンA及びアビラマイシンBが放射活性の40~60 %を占めた。（参照4）

ラット（雌雄各3匹）を用いて^{14}C-アビラマイシンの4.5日間混餌投与（550 ppm）試験を実施した。投与期間中の尿及び糞を採取し、試験終了直後の肝臓を採取して代謝物について調べた。

その結果、糞中の総放射活性の約19 %はアビラマイシンAであった。糞中には、アビラマイシンのオリゴ糖及びeurekanate portion由来の3種類の代謝物が検出され、最も多い代謝物はフランビック酸であった。フランビック酸は、極性の高い酸化化合物であり試料処理する間にフランバラクトンに変換した。（参照4、5）

（2）薬物動態試験（豚）

豚（交雑種、雌2頭、体重約40 kg）に非標識アビラマイシンを1日2回7日間混餌投与（餌：0.9 kg、60 ppm(力価)）した。非標識アビラマイシンの混餌投与後、各豚に120 mgの^{14}C-アビラマイシン（9.3 kBq/mg）を単回混餌投与（餌：450 g）し、その後、試験期間中さらに無添加の給餌（0.9 kg）を1日2回実施した。

2頭はともに^{14}C-アビラマイシン投与4日以内に^{14}Cの大半を排泄し、うち^{14}C-アビラマイシン投与2及び3日に91 %以上を排泄した。放射活性の尿中への排泄は^{14}C-アビラマイシン投与24時間後までにピークに達した（それぞれ2.75及び3.30 %）。^{14}C-アビラマイシン投与9日後までには、2頭の豚はそれぞれ総投与放射活性の96.9及び99.0 %を排泄した。排泄された放射活性の平均93.4 %が糞中に認められ、平均4.54 %が尿中に認められた。（参照4）

子豚（雌7頭、雄4~5頭/剤型、体重7~12 kg）に3種類の異なる剤型のアビラマイシン（結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状）を6日間混餌投与（20 ppm）した。糞を微生物学的定量法及びガスクロマトグラフ法（GC）を用いて検査した。

微生物学的には、結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状アビラマイシンを含有する飼料を

投与した糞で、それぞれ GC で測定したアビラマイシン及びその分解産物の 2.0、4.5 及び 15.0 %が活性であり、それぞれアビラマイシンとして 0.94、2.28 及び 8.45 μg/g が含まれていることが示された。GC 測定においては、アビラマイシンが加水分解されて、ジクロロイソエバニニック酸（dichloroisoeverninic acid : DIA）となるまでのすべての分解産物の総残留を測定し、結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状アビラマイシンの飼料を投与された糞中に、それぞれ 43.3、40.1 及び 43.4 μg/g が認められた。（参照 4）

豚（交雑種、去勢雄 5 頭、雌 4 頭、体重約 44 kg）に ^{14}C-アビラマイシンを 12 時間毎に 4、7 及び 10 日間混餌投与（76.19 ppm : アビラマイシンとして 80 ppm(力価)）した。^{14}C-アビラマイシンの 1 日摂取量は約 134 mg/頭（アビラマイシンとして 3 mg(力価)/kg 体重）であった。被験動物は最終投与 6 時間後にと殺し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び胆汁を採取して、アビラマイシンの未変化体及び DIA 部分を含む残留について検査した。

10 日間投与群の肝臓、脂肪及び腎臓における平均総放射活性残留は、アビラマイシンとしてそれぞれ 0.22、0.12 及び 0.10 μg/g であった。筋肉における残留は 0.025 μg/g 未満であった。筋肉、肝臓及び腎臓において、投与開始 4 日以内に放射活性は定常状態濃度に達した。脂肪における放射活性はトリグリセリドの脂肪酸部分に分解された ^{14}C が組み込まれたものであることが示された。

毎日の平均投与量の約 7 %が胆汁中に排泄されており、豚において胆汁排泄はアビラマイシンの主要排泄経路ではないと考えられ、尿中排泄が少ないことを併せて考えると、アビラマイシンはあまり吸収されないと推測された。

腎臓及び脂肪において、未変化体の残留は認められなかったが、肝臓においては、アビラマイシンの痕跡（0.05 μg/g 未満）のみが認められた。肝臓及び腎臓に検出可能な量の DIA 関連物質の残留が認められ、肝臓においては総放射活性の 50 %又はそれ以上を示した。脂肪においては、DIA 関連物質の残留は認められなかった。アビラマイシン A 及び B は尿及び糞中の総残留放射活性の 5 %未満であった。肝臓及び排泄物の抽出物中に認められた主要代謝物の 1 つはフランビック酸で、アビラマイシンの C 環及び D 環につながるオルトエステルが加水分解された結果形成されたものであった。フランビック酸は、尿及び糞中には総放射活性残留の 40~50 %、肝臓中には 15~20 %が認められた。（参照 4）

豚（雄 4 頭、雌 2 頭、体重約 44 kg）に ^{14}C-アビラマイシンを 12 時間毎 10 及び 14 日間混餌投与（60 ppm）した。投与 10 又は 14 日後に、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪を採取し組織中放射活性を測定した。

筋肉、肝臓及び腎臓中のアビラマイシン濃度は 10 日間投与群及び 14 日間投与群では統計学的な差異は認められなかった。脂肪中の平均濃度は 14 日間投与群の方が 10 日間投与群より有意に高かったが、脂肪中残留はアビラマイシンに関連したものではなく、通常の脂肪酸に組み込まれた放射活性であった。非抽出性の肝臓中残留は肝臓中総残留の 33~37 %で、10 日間及び 14 日間投与群に差異はなかった。抽出性の肝臓中放射活性は数種の微量な代謝物から構成されていた（<0.1 μg/g）。その中でフランビック酸が最

も多く、0.06 μg/g の濃度まで含まれており、肝臓中の ^{14}C-アビラマイシン濃度は 0.05 μg/g 未満であった。腎臓中放射活性は肝臓中放射活性と同様のパターンであった。投与量の約 92 %が糞から、8 %が尿から回収された。糞中の放射活性は、^{14}C-アビラマイシンとして約 120 μg/g であった。(参照 4)

子豚（30 日齢）にアビラマイシン製剤を 12 週間混餌投与（アビラマイシンとして 0 及び 40 ppm）し、投与期間中（投与開始 6 週後）及び最終投与時（投与開始 12 週後）に採血した。その結果、いずれの豚の血清からもアビラマイシンは検出されなかった（検出限界：0.025 ppm）。(参照 2)

（3）薬物動態試験（鶏）

鶏（ブロイラー、雌雄各 2 羽）に非標識アビラマイシンを 7 日間混餌投与（アビラマイシン 20 ppm(力価)）し、最終投与後各鶏に 4.0 mg の ^{14}C-アビラマイシン（15 kBq/mg）のカプセルを単回経口投与した。試料採取の 13 日間に雌雄各 2 羽は、それぞれ総投与量の 84~99 %を排泄した。大部分（84~96 %）の残留 ^{14}C は投与 4 日後までに排泄され、うち 50~78 %が投与後 24 時間に排泄された。(参照 4)

鶏（ブロイラー）にアビラマイシンを 25 日間混餌投与（22 ppm）した。微生物学的定量法及び GC の両方の方法を用いて調べたところ、血中にアビラマイシン又はその分解産物は認められなかった。(参照 4)

鶏（ブロイラー、7 週齢、雌雄各 2 羽/投与期間）に ^{14}C-アビラマイシンを 4、7 及び 10 日間混餌投与（14.16 ppm：アビラマイシンとして 15 ppm(力価)）し、投与期間中自由摂餌とした。各投与期間の終了後 6 時間の絶食後に、筋肉、肝臓、腹部脂肪、腎臓及び皮下脂肪/皮膚を採取して放射活性を測定した。

筋肉及び腎臓における放射活性残留は、いずれの投与期間においても検出限界（それぞれ 0.008 及び 0.024 μg/g）未満であった。7 日間投与群の肝臓から平均最高値 0.039 μg/g が検出された。10 日間投与群では、皮膚、肝臓及び脂肪における残留総放射活性はアビラマイシンとしてそれぞれ 0.018、0.022 及び 0.024 μg/g であった。また、いずれの組織においても投与開始 4~7 日以内に放射活性の定常状態濃度に達した。(参照 3、4)

鶏にアビラマイシン製剤を 8 週間混餌投与（アビラマイシンとして 10 及び 20 ppm）し、投与期間中（投与 4 週）及び最終投与時に採血した。

その結果、いずれの鶏の血清からもアビラマイシンは検出されなかった（検出限界：0.025 ppm）。(参照 2)

2．残留試験

アビラマイシンは大部分が代謝されるため、放射標識部位は放射活性組織データの全体的な正確な解釈に重要である。

DIA は、アビラマイシン、フランビック酸及び他の代謝物の構造中に存在し、それら

の加水分解により生成されると考えられ、アビラマイシン由来の残留を測定する分析過程で有用であると考えられた。JECFA では、DIA がアビラマイシンの残留マーカーとして選択された。(参照 3)

（1）残留試験（豚）

① 放射標識残留

豚（交雑種、雄 3 頭、雌 2 頭、体重約 46 kg）に[DIA-^{14}C]アビラマイシンを 12 時間毎に 7 日間混餌投与（76.19 ppm：アビラマイシンとして 80 ppm(力価)、9.2~12.1 mg/kg 体重/日）した。雄 1 頭は、最終投与直後にと殺した。残りの被験動物は、通常の（アビラマイシン無添加）給餌を行い、雌雄各 1 頭ずつ被験物質の最終投与 3 及び 5 日後にと殺し、各組織中放射活性濃度について調べた。

肝臓及び筋肉では、アビラマイシンに起因する放射活性は、最終投与 3 日以内に検出限界未満（それぞれの検出限界は 0.024 及び 0.033 mg/kg）となり、腎臓では最終投与 5 日以内に検出限界（検出限界：0.025 mg/kg）に近い値となった。脂肪における放射活性は、^{14}C-アビラマイシンが脂肪酸分画に取り込まれることにより、濃度低下は非常に緩慢であった。(参照 3)

② 21 日間混餌投与残留試験

豚（交雑種、雌雄各 6 頭、体重 9~15 kg）にアビラマイシンを 21 日間混餌投与（150 ppm：9~12 mg/kg 体重/日）し、経時的（最終投与 0、6 及び 24 時間後）に肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のアビラマイシン残留について DIA をマーカーとして LC-MS/MS 及び微生物学的定量法により調べた。

アビラマイシンの DIA 部分は豚の肝臓では最終投与 0 及び 6 時間後に定量可能で、最終投与 6 時間後までに半分以下に減少した。残留は、最終投与 24 時間後には、アビラマイシンとして 28 μg/kg（標準曲線の最低値）未満となった。DIA の残留は、腎臓で最終投与 0 及び 6 時間後に検出限界以上定量限界未満となり、最終投与 24 時間後には、検出限界未満となった。筋肉及び皮膚/脂肪では、どの時点においても残留は検出されなかった。*Micrococcus luteus* を用いた発育阻止試験（検出限界：5 μg/kg）の結果から、いずれの組織においても抗菌活性は検出されなかった。したがって、肝臓及び腎臓において検出された残留 DIA は、抗菌活性を持たないアビラマイシンの代謝物であるということになる。(参照 3)

③ 12 週間混餌投与残留試験（子豚 1）

子豚（3 元交雑種、雌雄各 1 頭/時点）にアビラマイシンを離乳から 12 週間混餌投与（40 ppm）し、経時的（最終投与直後、3 及び 5 日後）に組織（肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び腸内容物）中残留をバイオオートグラフィーにより検討した（検出限界：0.025 μg(力価)/g）。

その結果、アビラマイシンは最終投与直後の腸内容物を除き、いずれの組織からも検出されなかった。(参照 2、6)

④ 12 週間混餌投与残留試験（子豚 2）

子豚（LWD 種、約 30 日齢、雌雄各 1 頭/時点）にアビラマイシンを 12 週間混餌投与（0 及び 40 ppm）し、経時的（投与群：投与開始 6 及び 12 週後、最終投与 1、3、5 及び 7 日後、対照群：投与開始 6 及び 12 週後）に血漿及び組織（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸）中残留をバイオオートグラフィーにより検討した（検出限界：0.025 μg(力価)/g、血漿は 0.025 μg(力価)/mL）。

その結果、アビラマイシンは検出されなかった。（参照 2、7）

⑤ 84 日間混餌投与残留試験（子豚）

子豚（LW 種、去勢雄、2 頭/時点）にアビラマイシンを 84 日間混餌投与（0 及び 40 ppm）し、経時的（投与開始 42 日後、最終投与直後、1 及び 3 日後）に血清及び組織（筋肉、肝臓、腎臓、心臓、脂肪及び小腸）中残留をバイオオートグラフィーにより検討した（検出限界：各組織は 0.025 μg(力価)/g、血清は 0.025 μg(力価)/mL）。

その結果、投与直後の小腸から検出限界程度の残留が認められたのみで、その他の全試料においては検出限界未満であった。（参照 2、8）

⑥ 99 日間混餌投与残留試験（育成～仕上げ期豚）

豚（育成～仕上げ期、雌、去勢雄、2~4 頭/時点）にアビラマイシンを 99 日間混餌投与（0 及び 40 ppm）し、最終投与 6 及び 30 時間後の組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪）中残留についてバイオオートグラフィーにより検討した（検出限界：0.05 ppm）。

その結果、いずれの組織からも微生物学的に活性な残留は認められなかった。（参照 2、9）

（2）残留試験（鶏）

① 21 日間混餌投与残留試験

鶏（ブロイラー、雌雄各 9 羽）を用いて、アビラマイシンを 21 日間混餌投与（150 ppm）し、経時的（最終投与後 0、6 及び 24 時間後）に、組織中アビラマイシン残留を DIA として分析した。

筋肉、脂肪/皮膚及び腎臓の全ての DIA は、検出限界未満又は定量限界未満であった。肝臓中の DIA の残留は、最終投与 0 時間後に 5/6 例において、アビラマイシンとして 31.9～113 μg/kg が検出され、最終投与 6 時間後には、1/6 例で肝臓中の残留が、アビラマイシンとして 29.8 μg/kg が検出されたのみであった。

最終投与 24 時間後には、全例の肝臓中残留は、検出限界未満又は定量限界未満であった。（参照 13）

② 49 日間混餌投与残留試験

鶏（ハバード種、7 日齢、雌雄各 2 羽/時点）にアビラマイシンを 49 日間混餌投与（20 ppm）し、経時的（投与 21 日、最終投与直後、3、5 及び 7 日後）に組織（肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、皮膚及び腸内容物）中残留をバイオオートグラフィーにより測定した（検出限界：0.025 μg(力価)/g）。

その結果、アビラマイシンはいずれの組織からも検出されなかった。(参照 2、6)

③ 56 日間混餌投与残留試験 1

鶏（ハバード種、初生雛、6 羽/投与群、2 羽/対照群）にアビラマイシンを 56 日間混餌投与（0 及び 20 ppm）し、最終投与 6 時間後の組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪/皮膚）中残留についてバイオオートグラフィーにより測定した（検出限界：0.05 μg(力価)/g）。

その結果、いずれの組織からも微生物学的に活性なアビラマイシンの残留は認められなかった。(参照 2、10)

④ 56 日間混餌投与残留試験 2

鶏（アーバーエーカー種、初生雛、雌、6 羽/群）にアビラマイシンを 56 日間混餌投与（0 及び 10 ppm）し、経時的（投与開始 28 日後、最終投与直後、1 及び 3 日後）に血清及び組織（肝臓、腎臓、腹腔内脂肪、筋肉、小腸及び皮膚）中残留をバイオオートグラフィーにより測定した（検出限界：0.025 μg(力価)/g、血清は 0.025 μg(力価)/mL）。

その結果、アビラマイシンの残留は全て検出限界未満であった。(参照 2、11)

⑤ 8 週間混餌投与残留試験

鶏（アーバーエーカー種、初生雛、雌雄、各群 6 羽/時点(投与開始 4 週後と殺群のみ 16 羽/群)）にアビラマイシンを 8 週間混餌投与（0 及び 20 ppm）し、経時的（投与開始 4 週後、最終投与直後、1 日後）に血漿及び組織（肝臓、腎臓、腹腔内脂肪、筋肉及び小腸）中残留をバイオオートグラフィーにより測定した（検出限界：各組織は 0.025 μg(力価)/g、血漿は 0.025 μg(力価)/mL）。

その結果、投与開始 4 週後、最終投与 0 時間及び 1 日後のいずれの組織においてもアビラマイシンの残留は検出限界未満であった。(参照 2、12)

⑥ 組織及び鶏卵中残留試験

鶏（雌、7 羽）に ^{14}C-アビラマイシンを 14 日間混餌投与（30 ppm）して、組織及び卵中の放射活性について調べた。卵黄中の残留は、最終投与 10、12 及び 14 日後で、それぞれ 199、213 及び 213 μg/kg であった。卵白中に残留はみられなかった（70 μg/kg 未満）。また、残留物の特定もされなかった。鶏卵中残留に関してはこれ以上のデータは得られていない。(参照 13)

（3）残留試験（七面鳥）

七面鳥（約 8 週齢、雌雄各 3 羽、体重 2.9~5.2 kg）にアビラマイシンを 7 日間混餌投与（150 ppm：30 mg/kg 体重/日）し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の DIA を LC-MS/MS により調べた。最終投与直後の肝臓及び皮膚/脂肪中残留濃度は非常に低く（アビラマイシンとしてそれぞれ 67.6~195 及び 37.3~105 μg/kg）、筋肉及び腎臓ではアビラマイシンとして 28 μg/kg（標準曲線の最低値）未満であった。肝臓、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。(参照 3)

（4）残留試験（ウサギ）

ウサギ（約7週齢、雄3匹、雌2匹、体重1.06~1.46 kg）にアビラマイシンを7日間混餌投与（125 ppm：7.7 mg/kg体重/日）し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のDIAをLC-MS/MSにより調べた。最終投与直後の肝臓及び腎臓中残留濃度は非常に低く（アビラマイシンとしてそれぞれ93~145及び228~352 μg/kg）、筋肉及び脂肪ではアビラマイシンとして28 μg/kg（標準曲線の最低値）未満であった。肝臓、脂肪、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。（参照3）

3．急性毒性試験

アビラマイシンのマウス及びラットにおける急性毒性試験の結果を表1に示した。乾燥発酵産物のアビラマイシンの経口LD_{50}は、マウス及びラット（系統不明）において、> 5,000 mg/kg体重（390又は745 mg(力価)/kg体重）であった。腹腔内投与においては、経口投与の場合より強い毒性を示したが、アビラマイシンそのものの毒性というより、腹腔内で吸収されなかったアビラマイシンが炎症反応を発現させたことによると考えられた。腹腔内投与におけるLD_{50}は、マウスで1,200~3,400 mg/kg体重、ラットで680~3,100 mg/kg体重であった。（参照2～4）

表1　アビラマイシンのLD_{50}　（mg/kg体重）

動物種	性別	飼料級		精製級	
		経口	腹腔	経口	腹腔
マウス	雄	>5,000（>745(力価)） 乾燥発酵産物	1,531（337(力価)） 乾燥菌糸体産物	>12,000(力価)	3,435.1(力価)
	雌	>5,000（>745(力価)） 乾燥発酵産物	1,200（264(力価)） 乾燥菌糸体産物	>12,000(力価)	1,798.9(力価)
	雌雄	>5,000（>390(力価)） 乾燥発酵産物 微粉粒状乾燥発酵産物			
ラット	雄	>5,000（>745(力価)） 乾燥発酵産物	676（101(力価)） 乾燥発酵産物	>12,000(力価)	2,319.3(力価)
	雌	>5,000（>745(力価)） 乾燥発酵産物	944（141(力価)） 乾燥発酵産物	>12,000(力価)	3,114.5(力価)
	雌雄	>5,000（>390(力価)） 乾燥発酵産物 微粉粒状乾燥発酵産物			

4．亜急性毒性試験

（1）28日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（系統不明）を用いたアビラマイシンの28日間混餌投与試験（0、30、300及び3,000 ppm(力価)：0、4.5、45及び450 mg(力価)/kg体重/日）では、450 mg(力価)/kg体重/日群の雄の摂餌量及び体重がわずかに増加した。投与に起因する死亡及び毒性徴候

は観察されなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である450 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。(参照3、4)

マウス（系統不明、約4週齢、雌雄各10匹/群）を用いた菌糸体アビラマイシンの28日間混餌投与試験（0及び30,000 ppm（力価）：0及び4,500 mg(力価)/kg体重/日）を実施した。投与群の雄において体重及び摂餌量がわずかに増加したが、投与に起因する死亡及び毒性徴候はみられなかった。

本試験におけるNOAELは、唯一の用量である4,500 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。（参照3、4）

（2）2週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Fischer 344系、5~6週齢、雌雄各5匹/群）を用いた乾燥発酵産物アビラマイシン（純度14.9 %）の2週間混餌投与試験（0、4、6及び10 %：0、596、894及び1,490 mg(力価)/kg体重/日）を実施した。

死亡は認められず、体重、摂餌量、飼料効率、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査において明らかな毒性影響はみられなかった。投与に起因する唯一の所見は、尿によるケージのトレーの変色で、膀胱内及び排泄直後の尿は黄色を呈していたにもかかわらず、茶色から黒色に変色した。このトレーの変色は排泄物の光化学反応による可能性があると考えられた。

本試験におけるNOAELは、最高用量である1,490 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。(参照3、4)

ラット（Fischer 344系、5~6週齢、雌雄各5匹/群）を用いた結晶アビラマイシン（純度100 %）の2週間混餌投与試験（0、3,000、30,000及び60,000 ppm(力価)：0、300、3,000及び6,000 mg(力価)/kg体重/日）を実施した。

ケージのトレーの尿による茶色から黒色への変色が観察された。試験期間中、体重、摂餌量、血液学的及び血液生化学的パラメータ、臓器重量、剖検並びに病理組織学的検査において毒性学的に有意な影響は観察されなかった。3,000及び6,000 mg(力価)/kg体重/日群でALTが増加し、全投与群で対照群に比べてT.Bilが減少し、雌では有意差が認められた。しかしながら、T.Bilは正常の範囲内であった。ALTの変化は雌においてのみ観察され、病理組織学的変化及び肝重量の変化は伴っていなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である6,000 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。(参照3、4)

ラット（系統不明）に結晶アビラマイシンを14日間経口投与（雄：250～5,291、雌：230～4,652 mg/kg体重/日）した結果、投与に起因する影響は観察されなかった。全投与群において、ケージのトレーの敷き紙の変色がみられた。高用量の二群の雌においてALTの増加がみられたが、病理組織学的変化はみられなかった。

本試験におけるNOAELは最高用量である4,652 mg/kg体重/日と考えられた。(参照13)

（3）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、約 4 週齢、雌雄各 10 匹/群）を用いたアビラマイシンの 28 日間混餌投与試験（ペレット状飼料、0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)：0、3、30 及び 300 mg(力価)/kg 体重/日）を実施した。

試験期間中、死亡及び毒性徴候は観察されなかった。体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータに投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

ラット（系統不明、約 4 週齢、雌雄各 10 匹/群）を用いた菌糸体アビラマイシンの 28 日間混餌投与試験（ペレット状飼料、0 及び 30,000 ppm（力価）：0 及び 3,000 mg(力価)/kg 体重/日）を実施した。

試験期間中、死亡及び毒性徴候はみられず、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータに投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、唯一の用量である 3,000 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

（4）6 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、4~5 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群）を用いた乾燥発酵産物アビラマイシン（純度 17.8 %）の 6 ヶ月間経口投与試験（ゼラチンカプセルにより投与：0、3.56、35.6 及び 178 mg(力価)/kg 体重/日）を実施した。

投与に起因する死亡はみられず、臨床症状、眼検査、剖検及び病理組織学的検査において投与に起因する影響はみられなかった。血液学的検査及び尿検査の結果は正常値の範囲内であった。血液生化学的検査では、血清 ALT が 3.56 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群でわずかに増加した以外対照群との差異は観察されなかった。雄では、血清 ALT の変化は投与開始 14 日後において有意差が認められ用量相関性がみられたが、その後回復した。雌では、178 mg(力価)/kg 体重/日群において投与開始 14 及び 119 日後に ALT がわずかではあるが有意に増加した。また、これらの ALT 値は背景データの範囲内であった。被験動物は正常に成長し、178 mg(力価)/kg 体重/日までの 6 ヶ月間投与において毒性徴候を示すことなく忍容性があった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 178 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

（5）21 週間亜急性毒性試験（豚）

豚（大ヨークシャー種、8~9 週齢、体重 11~13 kg、去勢雄及び雌各 4 頭/群）を用いた菌糸体アビラマイシン（純度 7.83 %）の 21 週間混餌投与試験（0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)：0、1.2、12 及び 120 mg(力価)/kg 体重/日）を実施し、4 週間の休薬期間も設けた。一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

血液生化学的所見（GGT、AST、ナトリウム及び無機リン）は対照群との間に差がみ

られたが、変化はわずかで正常値の範囲内であった。投与に起因する毒性影響はみられなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である120 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。(参照3、4)

（6）62日間亜急性毒性試験（鶏）

鶏（ハバード種、雌雄各6羽/群）に菌糸体アビラマイシン（純度7.83 %）を62日間混餌投与（0、30、300及び3,000 ppm(力価)：0、3.75、37.5及び375 mg(力価)/kg体重/日）し、成長、一般状態、剖検、臓器重量、病理組織学的検査、血液学的検査及び血液生化学検査について検討した。

その結果、いずれの検査項目についても投与に起因する明らかな変化は観察されなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である375 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。(参照4)

（7）14日間亜急性毒性試験（七面鳥）

七面鳥（8週齢、雌雄各10羽/投与群、雌雄各5羽/対照群）を用いてアビラマイシンの14日間混餌投与（0及び40 ppm(力価)：0及び5 mg(力価)/kg体重/日）試験を実施した。

その結果、摂餌量、体重、血液学的検査及び血液生化学検査に変化はみられず、一般状態に毒性影響は観察されなかった。

本試験におけるNOAELは、唯一の用量である5 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。(参照4)

（8）16週間亜急性毒性試験（七面鳥）

七面鳥(雌雄各18羽/群)にアビラマイシンを16週間混餌投与(0、20及び100 ppm(力価)：0、2.5及び12.5 mg(力価)/kg体重/日）し、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見について検討した。

その結果、いずれの検査項目についても投与に起因する毒性影響は観察されなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である12.5 mg(力価)/kg体重/日と考えられた。(参照4)

5．慢性毒性及び発がん性試験

（1）2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

ラット（SD系）に、アビラマイシンを交配1週間前から妊娠及び授乳期を通じて混餌投与（0、30、300及び3,000 ppm(力価)）した。得られた児動物（雌雄各80匹/群）を用いて、菌糸体アビラマイシン（純度7 %）（0、30、300及び3,000 ppm：0、1.5、15及び150 mg(力価)/kg体重/日）、又は精製アビラマイシン（3,000 ppm：150 mg(力価)/kg体重/日）の約2年間の混餌投与による慢性毒性/発がん性試験を実施した。各投与群は腫瘍原性を評価する主群（雌雄各50匹/群）並びに血液及び尿検査を繰り返す衛

星群（雌雄各 30 匹/群）に分けられた。試験期間中、死亡率、一般状態、成長、摂餌量、飲水量及び触診可能な腫瘍について観察した。さらに、衛星群において、尿検査、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。10 匹/衛星群を投与 52 週に、残りを投与 104 週に剖検した。主群における最終剖検は、雌は投与 108 週から、雄は投与 112 週から実施し、生存率は 20 %近い値であった。剖検時には、臓器重量、病理肉眼検査及び病理組織学的検査を実施した。

全群における死亡率は 58~78 %で、投与の違いによる差異はみられなかった。菌糸体アビラマイシン 15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日群の雄において、投与 13、26、52 及び 78 週の血液凝固時間が有意かつ用量相関的に減少したが、最終 2 回の採血時（投与 104 及び 112 週）には回復した。菌糸体アビラマイシン 15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日群の雄において、有意差はなかったが膵外分泌腺腫がみられ（それぞれ 2/59 及び 4/60 例、対照群：0/59 例）、同様に、有意差はなかったが甲状腺 C 細胞癌のより高い発生がみられた（それぞれ 5/59 及び 4/60 例、対照群：1/59 例）。菌糸体アビラマイシン 1.5 mg(力価)/kg 体重/日群及び精製アビラマイシン 150 mg(力価)/kg 体重/日群において、甲状腺 C 細胞癌はみられなかった。これらの腫瘍発生状況は老齢化したラットにおける背景データの範囲内（6.1~12 %）であった。精製アビラマイシン 150 mg(力価)/kg 体重/日群では、この 2 種類の腫瘍の増加はみられなかった。他の投与に起因する毒性学的パラメータの変化はみられなかった。

本試験において、アビラマイシンに発がん性は認められず、NOAEL は、最高用量である 150 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

（2）104 週間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、約 6 週齢、雌雄各 60 匹/群）を用いたアビラマイシンの 104 週間混餌投与試験（純度 7 %原体－0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)：0、4.5、45 及び 450 mg(力価)/kg 体重/日、精製物－3,000 ppm(力価)：450 mg(力価)/kg 体重/日）を実施し、試験期間中の死亡率、一般状態、成長、摂餌量及び一般行動について観察した。さらに、腫瘍の有無の検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。血液生化学的検査は実施しなかった。

その結果、投与に起因する毒性影響及び発がん性はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 450 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

6．生殖発生毒性試験

（1）3 世代繁殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、F_0・F_{1b}：雌雄各 25 匹/群、F_{2a}：雌：24 匹/群、雄：12 匹/群）を用いて菌糸体及び精製アビラマイシンの混餌投与（菌糸体（純度 7 %）：0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)、精製物（純度 100 %）：3,000 ppm(力価)、0、1.5、15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日、150 mg(力価)/kg 体重/日）による 3 世代繁殖毒性試験を実施した。各世代の被験動物には、少なくとも交配 90 日前から交配、妊娠及び哺乳期間を通じて、それぞれの濃度を混餌投与した。各世代の妊娠雌（F_0・F_{1b}・F_{2a}）を妊娠 20 日にと殺し、

胎児に対する影響を調べた。各世代の児（F_{1a}・F_{2b}・F_{3a}・F_{3b}）は生後 21 日に離乳させ、検査に供した。

その結果、3 世代にわたり明らかにアビラマイシンの投与に起因する一般状態の変化及び死亡はみられなかった。飲水量、摂餌量及び体重の変化に用量相関性はなかった。交配成績、妊娠率、妊娠期間及び胎児死亡率は全投与群で同様であった。交配動物の最終剖検では、投与に関連する変化はみられなかった。眼球に混濁及び眼周囲の痂皮形成が幼動物でみられたが、投与に起因するものではなく軽度の感染症によるものと考えられた。腎臓の変化（腎盂の拡張又は皮質表面の嚢胞）が離乳時の児動物で観察されたが、変化に一定の傾向はみられなかった。骨格変異については、妊娠 20 日の F_0 及び F_{1b} 母動物の胎児において、過剰肋骨が投与群に 5.0~11.4 %の出現率（菌糸体－対照群：0 %、1.5 mg/kg 体重/日群：8.3~8.8 %、15 mg/kg 体重/日群：7.4~8.7 %、150 mg/kg 体重/日群：5.0~11.4 %、精製物－150 mg/kg 体重/日群：7.7 %）でみられたが、投与群における出現率は背景データ（上限 14 %）の範囲内であった。15 及び 150 mg/kg 体重/日群（菌糸体及び精製物）の非交配 F_{2a} 雌において肝臓の絶対及び比重量が統計的に有意ではあるが、わずかに増加した（肝比重量：投与群 3.82~3.93 %、対照群 3.53 %）。しかし、病理組織学的異常所見は認められなかった。わずかな肝臓の絶対及び比重量の増加は F_2 雌においてのみみられ、雄及び他の世代ではみられなかった。これらの変化は被験物質投与の影響とは考えられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 150 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

（2）発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（CD 系、10 週齢、25 匹/群）の妊娠 6~19 日に顆粒状アビラマイシン（純度 26.4 %）を強制経口投与（0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日：アビラマイシンとして 0、132、264 及び 528 mg(力価)/kg 体重/日）した。母動物では、体重、摂餌量、内臓の肉眼所見、子宮及び黄体所見について、胎児では、生存率、性比、体重及び外部異常について調べた。胎児の半数で内臓異常を、残りの半数で骨格異常を調べた。

母動物の体重、摂餌量、生存率、一般状態、繁殖成績及び胎児に投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 528 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

ラットに顆粒状アビラマイシン（純度 26.4 %）を混餌投与（0、500、1,000 及び 2,000 ppm：0、119、238 及び 475 mg/kg/体重/日）した発生毒性試験において、母動物において一般毒性（生存率、一般状態及び剖検所見）に投与の影響はみられなかった。全投与群において、ケージのトレー上に赤色尿が観察された（119、238 及び 475 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 4、4 及び 1 例）。母動物の体重には投与の影響はみられなかった。胎児では、腎盂拡張及び尿管拡張が全投与群で観察されたが背景データの範囲内であった。胎児の奇形及び変異の発現頻度に投与の影響はみられなかった。

本試験における母体及び胎児毒性並びに催奇形性に対する NOAEL は、最高用量であ

る 475 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 13)

（3）発生毒性試験（ウサギ）

妊娠ウサギ（オランダシマウサギ、15 匹/群）に顆粒状アビラマイシン（純度 17.8 %、乾燥醗酵産物）を妊娠 6~18 日の 13 日間強制経口投与（0、250、716 及び 2,000 mg/kg 体重/日：0、44.5、127.4 及び 356 mg(力価)/kg 体重/日）し、妊娠 28 日に安楽死させ、繁殖成績及び胎児の異常について調べた。

全投与群の多数の動物が妊娠 9~20 日を通じてオレンジ色の尿を排泄した。全投与群において下痢の発現率が増加した（対照群：0 例、44.5 mg(力価)/kg 体重/日群：2 例、127.4 mg(力価)/kg 体重/日群：2 例、356 mg(力価)/kg 体重/日群：4 例）。全投与群において妊娠 6~12 日の摂餌量が一過性に有意に減少した。有意差及び用量相関性は無かったが、流産が 44.5 mg/kg 体重(力価)/日群に 2 例、127.4 及び 356 mg(力価)/kg 体重/日群の各 1 例に認められ、1 例を除き全被験動物に流産前に下痢又は拒食が認められた。妊娠率、胎児の生存率、胎児体重及び外表奇形発現に投与に起因する影響はみられなかった。

下痢については抗菌性物質投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であると考えられ、抗菌性物質に対するウサギの高感受性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。

以上より、本試験におけるウサギの発生毒性の NOAEL は、最高用量である 356 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

（4）生殖発生毒性試験（豚）

豚（交雑種、12 週齢、体重 35 kg、雌 50 頭）にアビラマイシンを 21 週間（育成期（0~8 週）及び仕上げ期（9~21 週））混餌投与（0 及び 60 ppm(力価)：0 及び 2.4 mg(力価)/kg 体重/日）し、休薬後に人工授精した。繁殖、妊娠及び授乳期間には、無添加の完全飼料を給与した。児は 3 週齢時に離乳させた。発情到来頭数、初回又は 2 回目の発情で妊娠した頭数及び出産した頭数を繁殖成績のパラメータとして調べた。また、出生児数、出産及び離乳時生存児数並びに出産及び離乳時体重を調べた。

育成期及び仕上げ期における成長及び繁殖成績に有意な変化は認められなかった。出生及び離乳時の児の数及び体重を含む繁殖の指標に対して投与の影響はみられなかった。幼若雌豚にアビラマイシンを混餌投与しても、その豚の成長及びその後の繁殖成績に影響を与えるものではないと結論付けられた。

本試験における NOAEL は、唯一の用量である 2.4 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

7．遺伝毒性試験

アビラマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 2 及び 3 にまとめた。(参照 2、4)

表 2　*in vitro* 試験　(参照 2、4)

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100	1～25 μg/plate（±S9）	陰性
	S. typhimurium TA1535、TA1537、TA98、TA100 *Escherichia coli* WP2*uvr*A	0.00333~10.0 μg/mL（±S9） 0.1~100 μg/mL（+S9） 0.0333~33.3 μg/mL（−S9）	陰性 1)
	S.typhimurium C3076、D3052、G46、TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 *E.coli* WP2*uvr*A	0.1~1,000 μg/mL（±S9） 0.1~1,000 μg/mL（±S9）	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~1,000 μg/mL（±S9）	陰性
前進突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	50~400 μg/mL	陰性
	L5178Y マウスリンパ腫細胞	40.0~300 μg/mL（+S9:4h） 10.0~60.0 μg/mL（−S9: 24h） 100~600 μg/mL（−S9: 4h）	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	125、150、175 μg/mL（±S9: 3h） 225、300、375 μg/mL（±S9: 20h）	陰性

1) 同様の試験が 3 試験実施され、いずれも復帰変異を誘発しなかった。

表 3　*in vivo* 試験　(参照 4)

試験	対象	用量	結果
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	200、300、400、500 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重、2 回投与	陰性

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、アビラマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

8．特殊試験

（1）神経毒性試験（マウス、ウサギ）

マウス（5匹/群）及びウサギ（5匹/群）にアビラマイシンを単回経口投与（0、1,500及び5,000 mg/kg体重）し、アビラマイシンの神経行動、神経学的及び自律神経系の毒性作用について調べた。マウスは、Irwin法により行動、神経系及び自律神経系について分析評価した。ウサギは臨床症状の観察を実施した。両動物種ともに、いずれの用量のどのパラメータにおいても、顕著な変化はみられなかった。（参照3、4）

（2）皮膚感作試験（マウス）

マウス（CBA/J系、約9週齢、体重20 g、雌28匹）を5投与群及び2対照（陽性対照及び陰性対照）群、計7群に分け、投与群にはアビラマイシンをアセトン/オリーブオイル混合物（4:1 v/v）に溶解して3日間耳部に経皮投与（5、10、25、50及び100 %）した。陰性対照群にはアセトン/オリーブオイル混合物（4:1 v/v）のみが投与され、陽性対照群には中程度の増感剤であるα-hexylcinnamaldehyde（HCA)を25 %の濃度で投与した。投与後、各被験動物は2日間休薬して、耳部肥厚及び適用局所に通じるリンパ節におけるリンパ節細胞の増殖を測定した。試験期間中の一般状態、疾病率、死亡率及び体重についても調査した。

その結果、死亡はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。投与群において、皮膚反応及び耳部肥厚の増進は観察されなかった。陽性対照群では有意なリンパ増殖が認められたものの、投与群ではいずれの濃度においてもリンパ増殖は認められなかった。

以上より、本試験において、アビラマイシンは遅発型の接触性過敏症を誘発しないことが示された。（参照4）

（3）皮膚感作試験（モルモット）

モルモット（8~12週齢、体重約430 g、雌18匹/群）に、アビラマイシン（純度14.9 %、乾燥発酵産物）を溶剤に5 %(w/w)濃度のペトロラタムを用いて皮膚に塗布し、6時間閉塞して、アレルギー皮膚感作について調べた。誘導期における経皮投与は各群12匹に毎週3回2週にわたり実施した。惹起投与は最終誘導8日後に実施した。また、誘導期に経皮投与を実施していない別の6匹に対してはアビラマイシンの惹起投与のみを実施した。70 %エタノールに溶解したジニトロクロロベンゼン（0.1 %(w/v)）及び希釈していないペトロラタムをそれぞれ陽性対照群及び溶媒対照群に投与した。

ペトロラタムを溶剤として5 %(w/w)濃度でアビラマイシンを皮膚に塗布した動物において、いかなる感作性及び皮膚刺激性も認められなかった。刺激性及び感作性はジニトロクロロベンゼンを用いた陽性対照群にのみ認められた。（参照4）

（4）眼粘膜刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、約12~18週齢、体重2.7~3.2 kg、雌雄各3匹）の片眼にアビラマイシン（純度14.9 %、乾燥発酵産物）69 mg（0.1mLあたり10.3 mg(力価)）を投与し、その刺激性について7日間観察した。角膜の濁り、軽度の虹彩炎及び軽度の結膜炎が、投与した眼のすべてに投与1時間以内に発現したが、7日以内に

消失した。全ての投与した眼において、投与 24 時間後のフルオレセインナトリウム染色に対し陰性で、角膜病変がないことが示された。(参照 2、4)

9．一般薬理試験

ネコに精製級アビラマイシンを単回経口投与（1,500 及び 5,000 mg/kg 体重）し、呼吸、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響について調べた。5,000 mg/kg 体重群では、投与 60 分後以降血圧下降傾向が認められた。その他の測定項目においても変動が認められたが、著明な変化ではなかった。(参照 2)

ウサギの摘出回腸の自動運動に対して、アビラマイシンは 0.1 から 10 μg/mL までの用量において影響を及ぼさなかった。(参照 2)

マウスの炭末輸送能は精製級アビラマイシン 1,500 及び 3,000 mg/kg 体重の用量で軽度の抑制作用を示した。(参照 2)

ラットに精製級アビラマイシンを単回経口投与（1,500 及び 3,000 mg/kg 体重）し、腎機能に及ぼす影響を調べた。投与群は溶媒群と比べて尿量、カリウム排泄率が減少し、浸透圧が上昇した。(参照 2)

10．微生物学的影響に関する試験

ヒト腸内細菌へのアビラマイシンの影響を調べるために、第 66 回 JECFA 会合で採択された、VICH ガイドラインに適合した決定樹により、ヒトの腸内細菌に対する MIC、糞中結合相互作用及びアビラマイシン残留物の生物学的活性が評価された。(参照 3、4)

アビラマイシンは、主にヒト腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に対して微生物学的に活性である。代表的なヒト正常腸内細菌 10 種類、100 菌株に対するアビラマイシンの MIC について調べた。試験に用いられた全菌株は健康で薬を投与されていないヒトの糞便由来で、CLSI ガイドライン（2004）に記載されている標準寒天希釈法により MIC を調べた。微生物濃度がアビラマイシン活性に及ぼす影響を評価するために、各菌株に対し 2 接種濃度（高濃度：10^9、低濃度：10^5 cfu/mL）が用いられた。それぞれの菌種に対する MIC を表 4 に示した。(参照 4)

表 4　ヒト腸内細菌叢におけるアビラマイシンの MIC（μg/mL）

菌種	アビラマイシンの MIC（μg/mL）							
	高濃度接種（1×10⁹ cfu/mL）				低濃度接種（1×10⁵ cfu/mL）			
	MIC_{50}	MIC_{90}	幾何平均	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	幾何平均	MIC 範囲
Bacteroides fragilis	8	>128	>19.7	4~>128	4	>128	>9.8	2~>128
その他の *Bacteroides* sp.	8	>128	>16	4~>128	8	>128	>9.8	2~>128
Bifidobacterium sp.	16	>128	>26	2~>128	1	8	2.1	0.25~16
Clostridium sp.	1	8	1.6	0.5~8	0.25	1	0.4	0.125~2
Enterococcus sp.	2	4	2.5	2~4	1	2	1.1	1~2
Escherichia coli sp.	>128	>128	>128	All>128	>128	>128	>128	All>128
Eubacterium sp.	0.5	4	1.4	0.5~>128	0.062	0.062	0.07	0.062~0.25
Fusobacterium sp.	4	>128	>8	0.5~>128	1	32	3.5	0.5~>128
Lactobacillus sp.	16	>128	>34	8~>128	2	>128	>12	2~>128
Peptostreptococcus sp.	0.25	2	0.35	0.062~2	0.125	2	0.25	0.062~2

アビラマイシンは、*Escherichia coli* に対し、測定可能な抗菌活性を示さず（MIC_{50}>128 μg/mL）、*Bacteroides fragilis*、その他の *Bacteroides* sp.、*Lactobacillus* sp.及び *Bifidobacterium* sp.に対する活性は比較的弱い。アビラマイシンの抗菌活性は、*Peptostreptococcus* sp.（高濃度接種における MIC_{50}=0.25 μg/mL）、*Eubacterium* sp.（高濃度接種における MIC_{50}=0.5 μg/mL）及び *Clostridium* sp.（高濃度接種における MIC_{50}=1 μg/mL）に対して極めて明確である。（参照 3、4）

残留アビラマイシンは大部分が代謝され、ヒト結腸中に入るまでに微生物学的活性が非常に低いものになる。さらに、豚及び鶏の可食部組織からは微生物学的に活性な残留物は検出されない。（参照 3、4）

漸増濃度の滅菌したヒト糞便（Muller Hinton Broth 中に 0、10、25 及び 50 w/v%）にアビラマイシン（0、1、2、5、10、20、50 及び 100 μg/mL）を加えて培養し、0~12 時間の糞便結合のアビラマイシンの抗菌活性に対する影響について調べた。ヒト糞便は、試料採取までの 3 ヶ月間抗菌剤の治療を受けていない 3 人の健康なヒト由来であった。アビラマイシン活性は、*Enterococcus faecalis* ATCC 29212 を指標細菌として測定した。アビラマイシン添加の糞の培養前後に、混合物の遠心上清の抗菌活性を *E. faecalis* の発育の有無により判定した。10 及び 25 %糞液では、糞便結合は時間依存的であった（60~95 %）。24 時間培養の 50 %糞液では、3 試料全てが 95~98 %のアビラマイシンとの結合を示した。摂取されたアビラマイシンが腸内容物と結合することに関して生体内における状況に最も近い濃度は、50 %糞液と考えられた。この結果からアビラマイシンが速やかに、大部分が、不可逆的に、ヒト糞便と結合することが示された。この *in vitro* 試験の結果に基づき、残留アビラマイシンと不希釈糞との結合は 95 %を超える可能性が高いと考えられた。したがって、微生物学的活性はさらに低下するものと考えられる。（参照 3、4）

アビラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性があるが、耐性菌は投与後1週間を超えては検出されなかった。このことから、耐性菌は一旦選択圧が除去されれば感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測される。(参照3)

アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤は、構造的に類似した抗生物質であるevernimicinで、ヒト用医薬品として開発されたが、実用化はされておらず、アビラマイシン類の抗生物質はヒト用医薬品として使用されていない。アビラマイシン及びevernimicinは、共通の作用機序を有し、50Sリボソームサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害すると考えられているが、リボソーム上の結合部位が異なるため、他のタンパク質合成阻害剤とは交差耐性を示さないとされている。現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用及びヒト用の医薬品として一般に使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進展するとは考えられない。(参照3、4、13)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的ADIについて

アビラマイシンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていない。

したがって、アビラマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADIを設定することが可能であると判断された。

アビラマイシンの各種毒性試験においては、高用量の投与による急性毒性試験等を除いて、いずれもアビラマイシン投与によると考えられる毒性影響は認められておらず、各試験における最高用量（用量が一つの場合を含む。）が各試験のNOAELと考えられた。

それらのNOAELのうち、アビラマイシンの残留に係る食品の安全性を評価するために最も適切と考えられる指標は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験及び3世代繁殖毒性試験のNOAEL 150 mg(力価)/kg体重/日であった。

毒性学的ADIを設定するに当たっては、このNOAELに種差10、個体差10の安全係数100を適用し、毒性学的ADIは1.5 mg/kg体重/日と設定することが適切であると考えられた。

2. 微生物学的ADIについて

アビラマイシンのヒト腸内細菌への影響については、ヒトの腸内細菌に対するMIC、糞中結合相互作用及びアビラマイシン残留物の微生物学的活性が評価された。

アビラマイシンは、主にヒト腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に対して微生物学的に活性である。残留アビラマイシンは大部分が代謝され、ヒト結腸中に入るまでに微生物学的活性が非常に低いものになる。さらに、豚及び鶏の可食部位組織からは微生物学的に活性な残留物は検出されない。

また、アビラマイシンは、速やかに、大部分（>95 %）が、不可逆的に、結腸中で、糞便内容物と結合することが示され、微生物学的活性はさらに低下すると考えられた。

したがって、残留アビラマイシンはヒト消化管内において定着障壁[3]を崩壊させるとは考えられない。

アビラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性があるが、一旦選択圧が除去されればアビラマイシン耐性菌は感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測された。

アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤である evernimicin は、実用化されておらず、アビラマイシン類の抗生物質はヒト用医薬品として使用されていない。また、アビラマイシン及び evernimicin は、タンパク質合成を阻害すると考えられているが、他のタンパク質合成阻害剤とは交差耐性を示さないとされている。したがって現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用及びヒト用の医薬品として一般に使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進展するとは考えられない。

以上のことからアビラマイシンに対する微生物学的 ADI の設定は不要であると考えられた。

3．ADI の設定について

微生物学的 ADI については、上述のとおり設定する必要はないと考えられたことから、アビラマイシンの ADI は、毒性学的 ADI の 1.5 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断された。

4．食品健康影響評価について

以上より、アビラマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

アビラマイシン　1.5 mg/kg 体重/日

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

---

[3] 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

表5　JECFAにおける各種試験の無毒性量等の比較　(参照3、4)

動物種	試験	投与量 (mg/kg(力価)体重/日)	無毒性量 (mg(力価)/kg 体重/日)
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、4.5、45、450（混餌）	450 投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、4,500（混餌）	4,500 投与による影響なし
	104週間慢性毒性/発がん性試験	0、4.5、45、450（混餌）	450 投与による影響なし
ラット	2週間亜急性毒性試験	乾燥発酵産物：0、596、894、1,490（混餌）	1,490 投与による影響なし
		結晶：0、300、3,000、6,000（混餌）	6,000 病理組織学的変化はなく、投与による影響なし
	14日間亜急性毒性試験	雄　250～5,291、 雌　230～4,652 （経口）	4,652 病理組織学的変化はなく、投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、3、30、300（混餌）	300 投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、3,000（混餌）	3,000 投与による影響なし
	2年間慢性毒性/発がん性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 精製物：150　（混餌）	150 発がん性なし
	3世代繁殖毒性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 精製物：150　（混餌）	150 繁殖毒性なし
	生殖発生毒性試験	0、132、264、528（混餌）	528 投与による影響なし
イヌ	6ヶ月間亜急性毒性試験	0、3.56、35.6、178（経口）	178 投与による影響なし
豚	21週間亜急性毒性試験	0、1.2、12、120（混餌）	120 投与による影響なし
	生殖発生毒性試験	0、2.4（混餌）	2.4 投与による影響なし
鶏	62日間亜急性毒性試験	0、3.75、37.5、375（混餌）	375 投与による影響なし
七面鳥	14日間亜急性毒性試験	0、5（混餌）	5 投与による影響なし
	16週間亜急性毒性試験	0、2.5、12.5（混餌）	12.5 投与による影響なし

ウサギ	催奇形性試験	0、44.5、127.4、356（経口）	356 投与による影響なし
毒性学的ADI		1.5 mg/kg 体重/日 SF:100	
毒性学的 ADI の設定根拠資料		ラットの2年間慢性毒性/発がん性試験 ラットの3世代繁殖毒性試験 150 mg(力価)/kg 体重/日	
微生物学的ADI		設定なし	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		定着障壁の崩壊が考えられないこと及び耐性菌が検出されないこと	
ADI		1.5 mg/kg 体重/日	

表6　EMEAにおける各種試験の無毒性量等の比較　（参照13）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	104 週間慢性/発がん性試験	菌糸体：0、3.2、30.5、308 精製物：310	308 発がん性なし
ラット	14 日間亜急性毒性試験	雄 0～1,280、雌 0～1,205 （混餌）	1,205 投与による影響なし
	14 日間亜急性毒性試験	雄 250～5,291、雌 230～4,652（経口）	4,652 投与による影響なし
	3 世代繁殖毒性試験	菌糸体：0、1、11.5、120 精製物：120 （混餌）	11.5 肝重量の増加
	生殖発生毒性試験	0、119、238、475（混餌）	475
	催奇形性試験	0、44、127、356	356
	104 週間慢性毒性/発がん性試験	菌糸体：0、1、11.5、120 精製物：118　（混餌）	－
	2 年間慢性毒性試験	120（他の投与量不明）	120 投与による影響なし
イヌ	6 ヶ月間亜急性毒性試験	0～178（経口）	178 投与による影響なし
ウサギ	催奇形性試験	0、44、127、356	356
毒性学的ADI		0.115 mg/kg 体重/日 SF　100	
毒性学的ADI設定根拠資料		ラットの3世代繁殖毒性試験 11.5 mg/kg 体重/日	

微生物学的 ADI	0.0028 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠資料	ヒト腸内細菌の MIC_{50}
ADI	0.115 mg/kg 体重/日 （鶏及び豚の組織中に抗菌活性のある残留がないため、毒性学的 ADI を採用）

表 7　オーストラリアにおける評価　（参照 14、15）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）
マウス	28 日間亜急性毒性試験	雄：0、4.7、46、415、6,100 雌：0、5.2、51、618、6,100 （混餌）	－
	2 年間慢性毒性/発がん性試験	菌糸体：0、3、30、310 結晶：雄 310 雌 324 （混餌）	310 発がん性なし
ラット	14 及び 28 日間亜急性毒性試験	菌糸体：雄～8,593、雌～8,084 結晶：雄 3,495、3,685	－
	2 年間慢性毒性/発がん性/繁殖毒性試験	菌糸体：雄 0、1、11、111 雌 0、1、12、128 結晶：雄 108、雌 127 （混餌）	108 発がん性なし 繁殖毒性なし
	3 世代繁殖毒性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 結晶：3,000 ppm	150
イヌ	6 ヶ月間亜急性毒性試験	0、3.6、36、178（経口）	178
ウサギ	催奇形性試験	0、44、127、356	－
毒性学的 ADI		1 mg/kg 体重/日 SF　100	
毒性学的 ADI の設定根拠資料		ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性/繁殖毒性試験 108 mg/kg 体重/日	
ADI		1 mg/kg 体重/日	

〈別紙１：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Bq	ベクレル：放射能の量を表す単位
CLSI	米国臨床検査標準検査
EMEA	欧州医薬品庁
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD_{50}	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50 %最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T.Bil	総ビリルビン
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈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、平成17年厚生労働省告示第499号）
2 アビラマイシンについての試験成績等の抄録（未公表）
3 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD : WHO Technical Report Series 954, p15-26, 2009
4 JECFA, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No. 61, p3-36, 2009
5 Magnussen JD et al. Tissue Residues and Metabolism of Avilamycin in Swine and Rats. J Agric Food Chem, 1991 ; 39 : 306-310
6 アビラマイシンの残留予備試験（豚およびブロイラー）（未公表）
7 子豚に対するEL-750の安全性および残留性調査試験（未公表）
8 EL-750（Avilamycin）の豚による残留試験（未公表）
9 豚組織中のアビラマイシン残留のバイオオートグラフ法による定量（未公表）
10 鶏組織中のアビラマイシン残留のバイオオートグラフ法による定量（未公表）
11 EL-750（Avilamycin）の鶏による残留試験（未公表）
12 ブロイラーに対するEL-750の安全性および残留性調査試験（未公表）
13 EMEA, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE AVILAMYCIN SUMMARY REPORT, 2007
14 NRA, Public Release Summary on Evaluation of the new active AVILAMYCIN, 1999
15 NRA, CHEMICAL RESIDUES SECTION EVALUATION REPORT (Avilamycin), 1998

厚生労働省発食安０９１２第９号
平成２５年９月１２日

薬事・食品衛生審議会
会長　西島　正弘　殿

厚生労働大臣　　田村　憲久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ジカンバ

平成２５年１０月３日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２５年９月１２日付け厚生労働省発食安０９１２第９号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくジカンバに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ジカンバ

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1．概要

（1）品目名：ジカンバ［ Dicamba(ISO) ］

（2）用途：除草剤

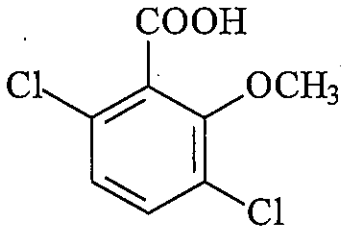
芳香族カルボン酸系の除草剤である。オーキシン様の植物ホルモン作用により細胞分裂を阻害し、生育を抑制することにより除草効果を示すものと考えられている。

（3）化学名：

3,6-dichloro-o-anisic acid (IUPAC)

3,6-dichloro-2-methoxybenzoic acid (CAS)

（4）構造式及び物性



分子式	$C_8H_6C_{12}O_3$
分子量	221.03
水溶解度	6.1 g/L (25℃、pH6.5)
分配係数	$\log_{10}Pow$= -1.8 (25℃、pH6.8)

2．適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内で農薬登録がなされているが、飼料用作物に限られている。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、大麦、大豆に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法

（1）480g ae/L　フロアブル（米国）

作物名	使用時期	最大使用量	栽培期間中の年間総使用量	使用回数	使用方法
大豆	播種前*	16 fl ounce/A 0.56 kg ae/ha	64 fl ounce/A 2.24 kg ae/ha	2回まで	土壌散布
	収穫前 (収穫7日前まで)	32 fl ounce/A 1.12 kg ae/ha			全面散布

*：播種前散布後に降雨等があった場合は、年間総使用量を超えない範囲で適宜追加散布を行う。

（2）480g ae/L　フロアブル（米国申請中）

作物名	使用時期	最大使用量	栽培期間中の年間総使用量	使用回数	使用方法
ジカンバ耐性大豆	播種前後、出芽前	1.12 kg ae/ha	2.24 kg ae/ha	3回まで	全面散布
	出芽期～開花期、収穫7日前まで	1.12 kg ae/ha (1回当たり 0.56 kg ae/haまで)			

ae: acid equivalent（酸当量）

3．作物残留試験

（1）分析の概要

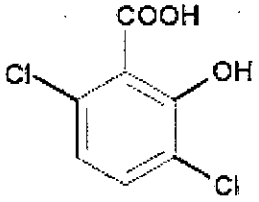
①分析対象の化合物

・ジカンバ

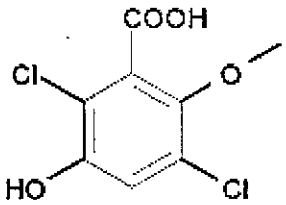
・3,6-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸（以下、代謝物Bという）

・2,5-ジクロロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ安息香酸（以下、代謝物Cという）

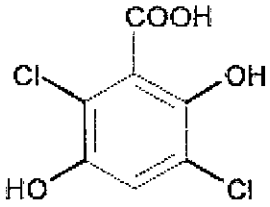
・3,6-ジクロロ-2,5-ジヒドロキシ安息香酸（以下、代謝物Dという）



代謝物 B



代謝物 C



代謝物 D

②分析法の概要

<u>ジカンバ及び代謝物 B、C</u>

試料に 1 mol/L 塩酸を加えて加水分解した後、4 mol/L 水酸化カリウム溶液で pH>8 として遠心分離する。上澄液に塩化ナトリウムを加え、6 mol/L 塩酸で pH<1 としてエチルエーテルで抽出する。ジカンバ及び代謝物 B は、ジアゾブタンでブチル化した後、シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ（ECD）を用いて定量する。代謝物 C は、ジアゾメタンでメチル化した後、シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ（ECD）を用いて定量する。

<u>ジカンバ及び代謝物 B、C、D</u>

試料からアセトニトリル・水(2：3)混液で抽出し、1 mol/L 塩酸で加水分解した後、酢酸エチル・イソオクタン(2：3)混液で抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を用いて定量する。

定量限界	ジカンバ	0.01～0.013 ppm
	代謝物 B	0.005～0.01 ppm
	代謝物 C	0.01～0.021 ppm
	代謝物 D	0.01～0.011 ppm

（2）作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4．畜産物への推定残留量

（1）分析の概要

①分析対象の化合物

・ジカンバ

・代謝物B

②分析法の概要

試料に 1 mol/L 塩酸を加えて加水分解した後、4 mol/L 水酸化カリウム溶液で pH>8 として遠心分離する。上澄液に塩化ナトリウムを加え、6 mol/L 塩酸で pH<1 としてエチルエーテルで抽出する。ジアゾブタンでブチル化した後、シリカゲルカラムで精製

し、ガスクロマトグラフ（ECD）を用いて定量する。

定量限界　ジカンバ及び代謝物 B　0.01ppm

（2）動物飼養試験（家畜残留試験）

①乳牛における残留試験

乳牛に対して、ジカンバが飼料中濃度として40、120及び400ppmに相当する量を含有するゼラチンカプセルを30日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるジカンバ及び代謝物B含量を測定した。また、乳については、1、4、8、12、16、20、25及び30日後に搾乳し、ジカンバ及び代謝物B含量を測定した。結果については表1を参照。

表 1.乳牛の組織中の最大残留（ppm）

		40ppm 投与群	120ppm 投与群	400ppm 投与群
筋肉	ジカンバ+代謝物 B	<0.01	0.014	0.037
脂肪	ジカンバ+代謝物 B	0.046	0.034	0.059
肝臓	ジカンバ+代謝物 B	0.029	0.070	0.207
腎臓	ジカンバ+代謝物 B	0.174	0.288	0.885
乳	ジカンバ+代謝物 B	0.02	0.04	0.22

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MTDB 注) はいずれも 140ppm と評価している。

注）最大理論的飼料由来負荷（Maximum Theoretical Dietary Burden：MTDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。
（参考：Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs）

②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対してジカンバが 2.0、6.0 及び 20ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるジカンバ含量を測定した。

また、鶏卵については、投与開始後、1、3、7、14、16、20、23 及び 28 日目に採卵したものを測定した。結果については表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留（ppm）

	2.0ppm 投与群	6.0ppm 投与群	20ppm 投与群
脚	—	<0.01	<0.01
胸肉	—	<0.01	0.013
皮膚	—	<0.01	0.068
脂肪組織	<0.01	<0.01	0.025
肝臓	<0.01	0.023	0.053
卵	—	<0.01	<0.01

上記の結果に関連して、JMPR では産卵鶏における MTDB は 15.6ppm と評価している。

（3）推定残留量

乳牛及び鶏について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。結果については、表 3-1 及び 3-2 を参照。

表 3-1. 畜産物の推定残留量；牛（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.016	0.036	0.082	0.331	0.071

表 3-2. 畜産物の推定残留量；鶏（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.012	0.020	0.044	0.01

5．ADIの評価

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

無毒性量：30mg/kg 体重/day
（動物種）　ウサギ
（投与方法）　カプセル経口
（試験の種類）　発生毒性試験
（期間）　妊娠6～18日
安全係数：100
ADI：0.3 mg/kg 体重/day

6．諸外国における状況

2011年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はアスパラガス、大麦等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において大麦、とうもろこし等に、カナダにおいてとうもろこし、大豆等に、EUにおいてアスパラガス、りんご等に、オーストラリアにおいてさとうきび、穀類等に基準値が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

農産物（大豆を除く）：ジカンバとする。

農産物（大豆に限る）：ジカンバ、代謝物B及び代謝物Bの抱合体とする。

畜産物：ジカンバ、代謝物B及び代謝物Bの抱合体とする。

国際基準における農産物の規制対象はジカンバのみ、畜産物の規制対象はジカンバ及び代謝物Bと設定されている。ただし、ジカンバ耐性遺伝子組換え作物中において代謝物Bが主に残留することから、大豆については代謝物Bを含めることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてジカンバ（親化合物）及び代謝物Bを設定している。

（2）基準値案

別紙2のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までジカンバが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、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、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI（%）注)
国民平均	5.9
幼小児（1～6歳）	12.4
妊婦	4.9
高齢者（65歳以上）	5.4

注）TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

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

(別紙1)

ジカンバ海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm)	各化合物の残留量（ppm）【ジカンバ本体/代謝物B/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
大豆（子実）	1	40.0%液剤	2,240g ae/ha 播種前散布	1回	5日	圃場A：0.96	圃場A：0.96/-/<0.01/-(#)[注2]
	17	41.6%液剤	560g ae/ha 播種前散布	1回	152日	圃場A：0.02	圃場A：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					175日	圃場B：0.02	圃場B：0.01/0.01/<0.01/-(#)
					138日	圃場C：0.02	圃場C：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					143日	圃場D：0.02	圃場D：0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					169日	圃場E：0.02	圃場E：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					145日	圃場F：0.02	圃場F：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					146日	圃場G：0.02	圃場G：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					165日	圃場H：0.02	圃場H：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					140日	圃場I：0.02	圃場I：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					149日	圃場J：0.02	圃場J：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					173日	圃場K：0.02	圃場K：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					170日	圃場L：0.02	圃場L：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					149日	圃場M：0.02	圃場M：0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					145日	圃場N：0.02	圃場N：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					148日	圃場O：0.02	圃場O：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					154日	圃場P：0.02	圃場P：0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					149日	圃場Q：0.02	圃場Q：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
			560g ae/ha 播種前散布 + 2,240g ae/ha 収穫前散布	2回	7日	圃場A：1.01	圃場A：1.00/0.01/<0.01/-(#)
						圃場B：1.44	圃場B：1.43/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C：0.52	圃場C：0.48/0.04/<0.01/-(#)
						圃場D：0.28	圃場D：0.27/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E：0.71	圃場E：0.70/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F：0.21	圃場F：0.20/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G：1.91	圃場G：1.90/0.01/0.05/-(#)
						圃場H：0.11	圃場H：0.10/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I：3.43	圃場I：3.30/0.12/0.32/-(#)
						圃場J：0.51	圃場J：0.46/0.05/0.05/-(#)
						圃場K：0.69	圃場K：0.68/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場L：0.56	圃場L：0.55/0.01/<0.01/-(#)
						圃場M：0.66	圃場M：0.65/0.01/0.02/-(#)
						圃場N：1.32	圃場N：1.3/0.020/<0.01/-(#)
						圃場O：0.29	圃場O：0.28/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場P：0.9	圃場P：0.88/0.02/0.08/-(#)
						圃場Q：0.18	圃場Q：0.17/<0.01/<0.01/-(#)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ジカンバ本体/代謝物B/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
大豆 (子実)	4	39.0% 液剤	560g ae/ha 播種前散布	1回	138日	圃場A：0.04	圃場A：0.03/<0.01/<0.01/-(#)
					146日	圃場B：0.02	圃場B：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					149日	圃場C：0.02	圃場C：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					154日	圃場D：0.88	圃場D：0.85/0.03/0.09/-(#)
			560g ae/ha 播種前散布 + 2,240g ae/ha 収穫前散布	2回	7日	圃場A：0.07	圃場A：0.06/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B：0.82	圃場B：0.81/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C：0.42	圃場C：0.39/0.03/0.10/-(#)
						圃場D：1.14	圃場D：1.10/0.04/0.12/-(#)
	4	21.0% 液剤	560g ae/ha 播種前散布	1回	138日	圃場A：0.08	圃場A：0.04/0.04/<0.01/-(#)
					146日	圃場B：0.02	圃場B：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					149日	圃場C：0.02	圃場C：0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					154日	圃場D：0.46	圃場D：0.45/0.01/0.05/-(#)
			560g ae/ha 播種前散布 + 2,240g ae/ha 収穫前散布	2回	7日	圃場A：0.32	圃場A：0.18/0.13/<0.01/-(#)
						圃場B：0.34	圃場B：0.33/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C：0.27	圃場C：0.25/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D：1.49	圃場D：1.40/0.08/0.28/-(#)
	1	40.0% 液剤	1,120g ae/ha 収穫前散布	1回	5日	圃場A：0.68	圃場A：0.66/<0.02/<0.01/-(#)
	6	40.3% 液剤	560g ae/ha 播種前散布	1回	161日	圃場A：0.02	圃場A：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					140日	圃場B：0.02	圃場B：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					134日	圃場C：0.02	圃場C：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					130日	圃場D：0.02	圃場D：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					146日	圃場E：0.02	圃場E：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					142日	圃場F：0.02	圃場F：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
			560g ae/ha 播種前散布 + 2,240g ae/ha 収穫前散布	2回	7日	圃場A：2.12	圃場A：2.1/0.02/<0.01/-(#)
					7日	圃場B：0.08	圃場B：0.07/<0.01/<0.01/-(#)
					7日	圃場C：0.09	圃場C：0.08/<0.01/<0.01/-(#)
					7日	圃場D：0.15	圃場D：0.14/<0.01/<0.01/-(#)
					3,5,7,9,11日	圃場E：0.06	圃場E：0.05/<0.01/<0.01/-（2回、7日）(#)
					3,5,7,9,11日	圃場F：8.13	圃場F：8.1/0.028/<0.01/-（2回、7日）(#)
大豆・子実 (ジカンバ耐性)	22	480g ae/L フロアブル製剤	1,120g ae/ha 発芽前散布 + 560g ae/ha 3葉期散布 + 560g ae/ha 開花期散布	3回	89日	圃場D:0.054	圃場D:<0.013/0.038/<0.021/0.011
					77日	圃場A:0.450	圃場A:<0.013/0.410/<0.021/0.132
					80日	圃場I:0.026	圃場I:<0.013/0.012/<0.021/0.013
					95日	圃場J:0.024	圃場J:<0.013/0.011/<0.021/0.016
					95日	圃場F:0.026	圃場F:<0.013/0.013/<0.021/0.015
					74日	圃場G:0.062	圃場G:<0.013/0.045/<0.021/0.025
					73日	圃場H:0.056	圃場H:<0.013/0.041/<0.021/0.045
					95日	圃場K:0.035	圃場K:<0.013/0.021/<0.021/0.011
					77日	圃場L:0.027	圃場L:<0.013/0.014/<0.021/0.016
					85日	圃場C:0.032	圃場C:<0.013/0.018/<0.021/0.011
					88日	圃場M:0.105	圃場M:<0.013/0.087/<0.021/0.059
					78日	圃場N:0.067	圃場N:<0.013/0.051/<0.021/0.044
					78日	圃場O:0.085	圃場O:<0.013/0.068/<0.021/0.051
					81日	圃場E:0.036	圃場E:<0.013/0.022/<0.021/0.015
					87日	圃場R:0.068	圃場R:<0.013/0.052/<0.021/0.045
					87日	圃場P:0.040	圃場P:<0.013/0.026/<0.021/0.030
					86日	圃場Q:0.043	圃場Q:<0.013/0.029/<0.021/0.016
					88日	圃場B:0.033	圃場B:<0.013/0.019<0.021//0.011
					76日	圃場S:0.132	圃場S:<0.013/0.125/<0.021/0.054
					88日	圃場T:0.061	圃場T:<0.013/0.045/<0.021/0.011
					85日	圃場U:0.090	圃場U:<0.013/0.072/<0.021/0.069
					98日	圃場V:0.024	圃場V:<0.013/0.011/<0.021/0.011
	4		1,120g ae/ha 3葉期散布 + 1,120g ae/ha 開花期散布	2回	89日	圃場D:0.082	圃場D:<0.013/0.065<0.021//0.017(#)
					74日	圃場G:0.128	圃場G:<0.013/0.108/<0.021/0.065(#)
					95日	圃場K:0.047	圃場K:<0.013/0.032/<0.021/0.019(#)
					78日	圃場O:0.176	圃場K:<0.013/0.153/<0.021/0.120(#)
	4		1,120g ae/ha 3葉期散布 + 1,120g ae/ha 開花期散布	2回	89日	圃場D:0.088	圃場D:<0.013/0.070/<0.021/0.023(#)
					74日	圃場G:0.118	圃場G:<0.013/0.098/<0.021/0.061(#)
					95日	圃場K:0.064	圃場K:<0.013/0.048/<0.021/0.021(#)
					78日	圃場O:0.204	圃場K:<0.013/0.179/<0.021/0.129(#)
	2		1,120g ae/ha 3葉期散布 + 1,120g ae/ha 開花期散布	2回	73,80,87,94日	圃場I:<0.033	圃場I:<0.013/0.019/<0.021/0.024(2回,73日)(#)
					78,88,92,100日	圃場N:0.093	圃場N:<0.013/0.076/<0.021/0.081（2回、78日）(#)

※ae：acid equivalent（ジカンバ換算値）

注1）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

「最大残留量」欄に記載した残留値は、ジカンバ本体及び代謝物Bをジカンバに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

農薬名　ジカンバ　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
米(玄米をいう。)	0.05	0.05					
小麦	2	0.5		2			
大麦	7	0.5	IT	7	6.0	アメリカ	
ライ麦	0.1	0.1					
とうもろこし	0.5	0.5		0.02			
そば	0.05	0.05					
その他の穀類	4	3		4			
大豆	10	0.05	IT		10.0	アメリカ	【0.05(#)-8.50(#)(n=31)(米国)】
ばれいしょ	0.05	0.05					
さとうきび	1	0.1		1			
アスパラガス	5	3		5			
えだまめ		10					
綿実	3	3		0.04			
牛の筋肉	0.03	0.1		0.03			推:0.016
豚の筋肉	0.03	0.1		0.03			【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.03	0.1		0.03			【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.07	0.2		0.07			推:0.036
豚の脂肪	0.07	0.2		0.07			【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.07	0.2		0.07			【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.7	0.8		0.7			推:0.082
豚の肝臓	0.7	0.8		0.7			【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7	0.8		0.7			【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.7	0.8		0.7			推:0.331
豚の腎臓	0.7	0.8		0.7			【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7	0.8		0.7			【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.7	0.1		0.7			【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.7	0.1		0.7			【牛の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7	0.1		0.7			【牛の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.2	0.2		0.2			推:0.071
鶏の筋肉	0.02	0.05		0.02			推:0.012
その他の家きんの筋肉	0.02	0.05		0.02			【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.04	0.05		0.04			推:0.020
その他の家きんの脂肪	0.04	0.05		0.04			【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.07	0.05		0.07			推:0.044
その他の家きんの肝臓	0.07	0.05		0.07			【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.07	0.05		0.07			【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.07	0.05		0.07			【鶏の肝臓参照】
鶏の食用部分	0.07	0.05		0.07			【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.07	0.05		0.07			【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.01	0.05		0.01			推:0.01
その他の家きんの卵	0.01	0.05		0.01			【鶏の卵参照】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

（別紙３）

ジカンバ推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米（玄米をいう。）	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
小麦	2	233.6	164.6	246.8	166.8
大麦	7	41.3	0.7	2.1	25.2
ライ麦	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.5	1.3	2.2	1.4	0.4
そば	0.05	0.2	0.0	0.1	0.2
その他の穀類	4	1.2	0.8	2.0	1.2
大豆	10	561.0	337.0	455.0	588.0
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
さとうきび	1	13.4	11.3	10.3	12.1
アスパラガス	5	4.5	1.5	2.0	3.5
綿実	3	0.3	0.3	0.3	0.3
陸棲哺乳類の肉類	0.7	40.3	23.0	42.4	40.3
陸棲哺乳類の乳類	0.2	28.5	39.4	36.6	28.5
家禽の肉類	0.07	1.4	1.3	1.1	1.4
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
計		938.4	588.4	809.4	879.1
ADI比（%）		5.9	12.4	4.9	5.4

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

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

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成２２年　４月２８日	インポートトレランス設定の要請（大豆）
平成２２年　５月３１日	インポートトレランス設定の要請（大麦及び大豆）
平成２２年　８月１１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成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　９月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２５年　９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

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申(案)

ジカンバ

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.05
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類[注1)]	2 7 0.1 0.5 0.05 4
大豆	10
ばれいしょ	0.05
さとうきび	1
アスパラガス	5
綿実	3
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物[注2)]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	0.07 0.07 0.07
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	0.7 0.7 0.7
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	0.7 0.7 0.7
牛の食用部分[注3)] 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	0.7 0.7 0.7
乳	0.2
鶏の筋肉 その他の家きん[注4)]の筋肉	0.02 0.02
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.04 0.04
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.07 0.07
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.07 0.07
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.07 0.07
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.01 0.01

※今回基準値を設定するジカンバとは、農産物(大豆に限る。)にあってはジカンバ、代謝物B【3,6-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸】をジカンバに換算したもの及び代謝物Bの抱合体をジカンバに換算したものの和をいい、農産物(大豆を除く。)にあってはジカンバをいい、畜産物にあってはジカンバ、代謝物Bをジカンバに換算したもの及び代謝物Bの抱合体をジカンバに換算したものの和をいう。

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

注2)「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3)「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4)「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　953　号
平成24年10月29日

厚生労働大臣
　三井　辨雄　殿

食品安全委員会
　委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第5号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジカンバ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

ジカンバの一日摂取許容量を0.3 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

ジカンバ

２０１２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 4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○ 要約 7

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
　１．動物体内運命試験 9
　　（１）ラットにおける体内運命試験① 9
　　（２）ラットにおける体内運命試験② 12
　　（３）ラットにおける体内運命試験③ 13
　　（４）ラットにおける体内運命試験④ 13
　　（５）ラットにおける体内運命試験⑤ 14
　　（６）ウサギ及びイヌにおける体内運命試験 15
　　（７）ラット、マウス、ウサギ及びイヌにおける代謝比較試験 16
　　（８）ジカンバ遊離酸及びアミン塩類の代謝比較試験 17
　　（９）ラット尿中代謝物の測定 17
　　（１０）ラットにおける経皮吸収試験① 18
　　（１１）ラットにおける経皮吸収試験② 18
　　（１２）畜産動物における体内運命試験 18
　　（１３）代謝物Ｂの体内運命試験① 20
　　（１４）代謝物Ｂの体内運命試験② 21
　２．植物体内運命試験 23
　　（１）小麦 23
　　（２）だいず 24
　　（３）ジカンバ耐性だいず 25
　３．土壌中運命試験 27
　　（１）好気的土壌中運命試験 27

（２）土壌吸着試験 27
４．水中運命試験..... 27
（１）加水分解試験 27
（２）模擬調理環境下における加水分解試験　＜参考資料＞ 28
（３）水中光分解試験（緩衝液） 28
（４）水中光分解試験（自然水） 28
５．土壌残留試験..... 29
６．作物等残留試験..... 29
（１）作物残留試験 29
（２）畜産物残留試験 29
７．一般薬理試験..... 33
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（ラット） 36
（３）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ） 38
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... 39
１０．亜急性毒性試験..... 39
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 39
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② 39
（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③ 40
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 41
（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 42
（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 42
（７）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（ラット） 42
（８）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性補足試験（ラット） 43
（９）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 44
（１０）代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験（ラット） 44
（１１）代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 44
（１２）代謝物 D の 28 日間亜急性毒性試験（ラット） 45
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 45
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 45
（２）2 年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 46
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①＜参考資料＞..... 46
（４）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）② 46
（５）2 年間発がん性試験（マウス） 47
（６）代謝物 B の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 47
１２．生殖発生毒性試験..... 48
（１）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞ 48

（２）２世代繁殖試験（ラット） 48
（３）発生毒性試験（ラット） 49
（４）発生毒性試験（ウサギ）①<参考資料> 50
（５）発生毒性試験（ウサギ）② 50
（６）代謝物Ｂの２世代繁殖試験（ラット） 50
（７）代謝物Ｂの発生毒性試験（ラット） 51
（８）代謝物Ｂの発生毒性試験（ウサギ） 52
（９）代謝物Ｄの発生毒性予備試験（ラット）<参考資料> 52
１３．遺伝毒性試験 52
（１）原体 52
（２）代謝物Ｂ 54
（３）代謝物Ｃ 54
（４）代謝物Ｄ 55

Ⅲ．食品健康影響評価 56

・別紙１：代謝物/分解物略称 62
・別紙２：検査値等略称 63
・別紙３：作物残留試験成績 65
・参照 83

＜審議の経緯＞

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	4月	28日	インポートトレランス設定の要請（大豆）
2010年	5月	7日	飼料中残留基準値設定の要請（大豆）
2010年	5月	31日	インポートトレランス設定の要請（大麦及び大豆）
2010年	6月	7日	飼料残留基準値設定の要請（大麦及び大豆）
2010年	8月	11日	厚生労働大臣から食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0811第5号）
2010年	8月	12日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（22消安第4385号）
2010年	8月	12日	関係書類の接受（参照2～122）
2010年	8月	19日	第344回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	6月	1日	第7回農薬専門調査会評価第三部会
2012年	3月	30日	追加資料受理（参照125、126）
2012年	4月	20日	追加資料受理（参照127、128）
2012年	6月	1日	第83回農薬専門調査会幹事会
2012年	7月	11日	第18回農薬専門調査会評価第三部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	10日	第446回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	11日	から10月10日まで　国民からの御意見・情報の募集
2012年	10月	24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	29日	第451回食品安全委員会（報告） （同日付け農林水産大臣及び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）	（2012年7月1日から）
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	上安平洌子
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＞

（2010年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三**	根本信雄
林　　真（座長代理）	佐々木有	平塚　明
相磯成敏	代田眞理子	藤本成明
赤池昭紀	高木篤也	細川正清
石井康雄	玉井郁巳	堀本政夫
泉　啓介	田村廣人	松本清司
今井田克己	津田修治	本間正充
上路雅子	津田洋幸	柳井徳磨
臼井健二	長尾哲二	山崎浩史
太田敏博	永田　清	山手丈至
大谷　浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	義澤克彦*
川合是彰	布柴達男	吉田　緑
小林裕子	根岸友惠	若栗　忍

*：2009年4月10日から

**：2009年4月28日から

（2012年3月31日まで）

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

*：2011年3月1日まで

**：2011年3月1日から

***:2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	田村廣人	堀本政夫
浅野　哲	津田修治	本間正充
泉　啓介	永田　清	増村健一
上路雅子	長野嘉介	松本清司
小野　敦	納屋聖人	森田　健
川口博明	西川秋佳	山崎浩史
桑形麻樹子	根岸友惠	山手丈至
腰岡政二	根本信雄	與語靖洋
三枝順三	八田稔久	義澤克彦
佐々木有	福井義浩	吉田　緑
代田眞理子	藤本成明	若栗　忍

＜第83回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第18回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

高木篤也

＜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

要　約

芳香族カルボン酸系の除草剤である「ジカンバ」（CAS No.1918-00-9）について、農薬抄録、試験成績概要書、米国及びカナダが行った評価並びに環境省が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス等）、植物体内運命（だいず、ジカンバ耐性だいず等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジカンバ投与による影響は主に神経系（筋緊張、歩行異常等）、体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大）及び血液（貧血）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

除草剤

2．有効成分の一般名

和名：ジカンバ

英名：dicamba（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：3,6-ジクロロ-o-アニス酸

英名：3,6-dichloro-o-anisic acid

CAS（No. 1918-00-9）

和名：3,6-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸

英名：3,6-dichloro-2-methoxybenzoic acid

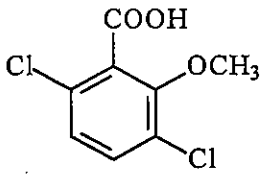
4．分子式

$C_8H_6Cl_2O_3$

5．分子量

221.0

6．構造式



7．開発の経緯

ジカンバは芳香族カルボン酸系の除草剤である。オーキシン様の植物ホルモン作用により、雑草類を枯死させると考えられている。国内では芝、草地等に登録がなされており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、インポートトレランス（大麦及び大豆）及び飼料中残留基準値設定の要請がなされている。海外では米国、カナダ、オーストラリア等で登録されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010 及び 2012 年）、試験成績概要書（2010 及び 2012 年）、JMPR 資料（2010 年）、米国資料（2005 及び 2006 年）、カナダ資料（2008 年）及び環境省資料（2009 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～120、123、125～128）

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ジカンバ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]ジカンバ」という。）、カルボキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car-^{14}C]ジカンバ」という。）又は代謝物 B のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「^{14}C-代謝物 B」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ジカンバに換算した。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）ラットにおける体内運命試験①

① 吸収

a．血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]ジカンバを 0.5 mg/kg 体重（以下［1.(1)］において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下［1.(1)］において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

0.5 時間後に第一ピーク（C_{max1}）を示し、その後 1 時間程度で約半分に低下した後、再び上昇して第二ピーク（C_{max2}）を示したことから、腸肝循環が示唆された。（参照 3）

表 1　血中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	0.5		200	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max1} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max1} (μg/g)	0.106	0.132	67.6	50.5
T_{max2} (hr)	2	4	4	4
C_{max2} (μg/g)	0.049	0.077	32.9	30.7
$T_{1/2}$ (hr) (C_{max2})	7	7	7	10
AUC (hr・μg/g)	0.368	0.583	273	315

b．吸収率

尿及び糞中排泄試験［1.(1)④a.］における尿中排泄率、ケージ洗浄液及びカ

ーカス[1]中残留放射能の合計から、投与後 168 時間における吸収率は低用量群で 90.5～97.9%、高用量群で 98.0～99.7%と算出された。（参照 3）

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に[phe-^{14}C]ジカンバを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 16 時間後までの試料を採取して体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験［1.（1）④ａ.］に用いたラットより投与 168 時間後に組織試料を採取して、組織中残留放射能が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、投与 4 時間後に組織中放射能濃度は最大となり、腎臓で最も高濃度の放射能が検出されたが、組織中の総残留放射能は約 3%TAR にすぎなかった。組織中半減期は 2～4 時間であり、投与 168 時間後には検出限界に近い値又はそれ以下に減少した。（参照 3）

表 2　主要臓器及び組織の残留放射能濃度（μg/g）

投与量（mg/kg 体重）	性別	投与 4 時間後	投与 16 時間後	投与 168 時間後
0.5	雄	腎臓(0.200)、血漿(0.075)	腎臓(0.005)、血漿(0.002)	いずれも検出限界又は定量限界未満
	雌	腎臓(0.329)、血漿(0.149)	腎臓(0.005)、血漿(0.001)	いずれも検出限界又は定量限界以下
200	雄	腎臓(86.9)、血漿(34.9)	腎臓(4.43)、膵臓(1.28)、血漿(1.12)	カーカス(0.294)、腎臓(0.020)、脾臓(0.011)、肝臓(0.009)、血漿(検出限界)
	雌	腎臓(68.6)、血漿(39.6)	腎臓(3.88)、血漿(1.05)	カーカス(0.401)、腎臓(0.034)、脾臓(0.025)、血漿(0.014)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験［1.（1）④ａ.］において得られた尿及び糞、体内分布試験［1.（1）②］で得られた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。

尿及び糞中放射能の主要成分は表 3 に、肝臓及び腎臓中放射能の主要成分は表 4 に示されている。

尿中放射能の大部分がジカンバであった。主要代謝物として B（脱メチルジカンバ）及び E（ジカンバのグルクロン酸抱合体）が少量検出された。糞中の主要成分はジカンバ及び B であった。肝臓及び腎臓では残留放射能の大部分がジカンバであり、腎臓において E が微量検出された。さらに、高用量投与群の雌雄の尿

[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）。

をプールした試料から、代謝物 C（5-OH ジカンバ）が 0.01%TAR、F（B のグルクロン酸抱合体）が分析中生成物 G を含め 0.018%TAR 検出された。

主要代謝経路は、メトキシ基の脱メチル化（B の生成）及びカルボキシル基へのグルクロン酸抱合（E の生成）であると考えられた。（参照 4）

表 3　尿及び糞中放射能の主要成分（%TAR）

試料	投与量 (mg/kg 体重)	性別	ジカンバ	代謝物
尿	0.5	雄	95.6	E (0.5)、B(0.3)
		雌	84.2	E (0.6)、B(0.2)
	200	雄	95.7	E (0.4)、B(0.2)
		雌	96.7	E (0.5)、B(0.2)
糞	0.5	雄	0.5	B (0.03)
		雌	1.3	B (0.01)
	200	雄	0.2	B (0.03)
		雌	0.4	B (0.01)

表 4　肝臓及び腎臓中放射能の主要成分（%TRR）

試料	投与量 (mg/kg 体重)	性別	ジカンバ	代謝物
肝臓	200	雄	84.1	検出されず
		雌	90.0	検出されず
腎臓		雄	90.8	E (0.4)
		雌	84.0	E (0.9)

④　排泄

a．尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]ジカンバ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 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

主要排泄経路は尿中であった。排泄は速やかで、投与後 24 時間で 85～98%TAR が尿中に排泄された。糞中排泄率は 2%TAR 未満であった。排泄速度及び経路に投与量及び性別による差はみられなかった。呼気中への排泄は認められなかった。（参照 3）

表 5　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）	0.5		200	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	97.4	87.3	97.7	99.4
糞	0.75	1.72	0.49	0.69
ケージ洗浄液	0.48	3.09	0.15	0.13
カーカス	<0.01	0.15	0.14	0.17

（2）ラットにおける体内運命試験②

SD ラット（一群雄 4 匹、雌 8 匹）に[car-^{14}C]ジカンバを 100、930 及び 1,600 mg/kg 体重で単回経口投与し、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[car-^{14}C]ジカンバを 10、100、1,000、10,000 及び 20,000 ppm の濃度で 24 日間混餌投与し、又は SD ラット（雌雄各 1 匹）に[car-^{14}C]ジカンバを 100 mg/kg 体重で皮下投与して、体内運命試験が実施された。

① 分布

単回経口投与群の肝臓、腎臓及び血液中放射能濃度は表 6 に示されている。

単回経口投与では、1,600 mg/kg 体重投与群で 4 例（雄 1 例、雌 3 例）が死亡し、4 例（雌雄各 2 例）が瀕死状態となった。100 及び 930 mg/kg 体重投与群の肝臓、腎臓及び血液中の放射能濃度は急速に上昇し、投与 1～9 時間後に最大となったが、投与 72 時間後にはほとんど消失した。

混餌投与では、肝臓、腎臓、血液及び筋肉中の放射能濃度はほぼ同程度で、脂肪中濃度は低かった。組織中における放射能濃度は、少なくとも投与開始 13 日後にはほぼ平衡状態に達した。（参照 5）

表 6　単回経口投与群の肝臓、腎臓及び血液中放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 1 時間後			投与 9 時間後		
		肝臓	腎臓	血液	肝臓	腎臓	血液
100	雄	6	13	35	29	83	9
	雌	47	42	36	19	73	24
930	雄	140	550	170	330	312	260
	雌	530	440	270	570	1,090	190

② 代謝

24 日間混餌投与の 10,000 ppm 投与群の雄ラットから、投与開始 13 日後に尿を採取して、尿中代謝物の同定試験が実施された。

尿中放射能の 99%以上が抽出され、ジカンバであることが確認された。一部はグルクロン酸抱合体（E）と考えられた。（参照 5）

③ 尿及び糞中排泄

単回経口及び皮下投与群における尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの投与経路においても、ジカンバは尿中に急速に排泄され、単回経口投与群では、投与後 24 時間で 92～93%TAR が、皮下投与群では投与後 11 時間で約 90%TAR が排泄された。排泄率に性差は認められなかった。24 日間混餌投与群においても、ほとんど全ての放射能が尿中に急速に排泄された。（参照 5）

表 7　投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口投与				皮下投与	
投与量（mg/kg 体重）	100		930		100	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	92.8	94.5	97.7	99.1	97.0	100
糞	1.1	1.0	0.8	0.8	1.2	2.3

（3）ラットにおける体内運命試験③

SD ラット（雌 2 匹）に[phe-^{14}C]ジカンバを 13 μCi で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間で 86%TAR が尿中に、2.5%TAR が糞中に排泄された。尿中の放射活性成分はジカンバであった。（参照 6）

（4）ラットにおける体内運命試験④

Wistar ラット及び SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に非標識ジカンバを 900～12,000 ppm の濃度で 14 日間混餌投与した後、Wistar ラットには 90～800 mg/kg 体重、SD ラットには 75～800 mg/kg 体重で[phe-^{14}C]ジカンバを単回強制経口投与して、血中濃度推移について検討された。Wistar ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 及び 9 に、SD ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 10 に示されている。

いずれの投与群においても、0.5～1 時間で血漿中濃度は最高値に達し、その後低下した。血漿中濃度は投与量の増加に伴って上昇したが、高用量における血漿中濃度は、投与量の増加比よりもより多い増加比を示し、排泄（腎排泄）の飽和状態が観察された。（参照 7）

表 8　Wistar ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ①

飼料中濃度（ppm）		1,500		4,500		12,000	
経口投与量（mg/kg 体重）		150		400		800	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	1	0.5	1
C_{max} (μg/g)		86.6	227	325	319	406	476
$T_{1/2}$ (hr)	初期相	1.9	1.2	3.5	3.5	5.2	9.4
	終期相	13.3	9.7	11.8	14.5	-	8.6
$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)		261	504	1,500	1,780	3,910	4,140

表 9　Wistar ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ②

飼料中濃度 (ppm)		900		1,500		3,000		4,500	
経口投与量 (mg/kg 体重)		90		150		300		450	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5
C_{max} (μg/g)		62.8	153	119	216	208	258	316	419
$T_{1/2}$ (hr)	初期相	2.1	1.1	0.9	1.4	2.6	8.8	5.4	6.0
	終期相	15.0	10.8	16.8	11.3	9.4	9.4	-	6.8
$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)		168	260	365	565	1,010	1,360	2,170	2,590

表 10　SD ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

飼料中濃度(ppm)		900		1,500		3,000		6,000		9,000	
経口投与量 (mg/kg 体重)		75		125		250		500		800	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1	0.5	1	1
C_{max} (μg/g)		39.1	50.0	45.2	144	163	130	267	329	362	556
$T_{1/2}$ (hr)	初期相	1.3	1.5	2.1	0.7	2.8	1.7	7.2	4.4	12.4	1.9
	終期相	32.6	18.6	17.2	15.1	10.5	13.3	11.3	8.6	9.2	13.3
$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)		111	115	185	197	637	390	2,060	1,610	3,450	4,760

（5）ラットにおける体内運命試験⑤

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に非標識ジカンバを 600～9,600 ppm の濃度で 94 日間混餌投与し、投与 29、63 又は 91 日目に[phe-^{14}C]ジカンバを 50～800 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。また、非標識ジカンバを 600 又は 9,600 ppm の濃度で 94 日間混餌投与したラットについて、尿中酵素（LDH、ALP、γ-グルタミン酸転移酵素、アラニンアミノペプチダーゼ及び N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ）並びに血漿中の Cre 及び Ure が測定された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

血漿中濃度は 0.5～2 時間で最高値に達し、その後 3 相性に低下した。血漿中濃度は投与量の増加に伴って上昇した。

非標識ジカンバを 94 日間混餌投与したラットについて実施された生化学的検査の結果、LDH を除き、9,600 ppm 投与群では 600 ppm 投与群と比較して、尿中の酵素活性が雄で 11～13%、雌で 32～86%低下した。血漿中の Cre 及び Ure 濃度に投与との関連は認められず、血中 pH は両群で類似していた。（参照 8）

表 11　血漿中薬物動態学的パラメータ

経口投与日	飼料中濃度 (ppm)		600		1,200		2,400		4,800		9,600	
	経口投与量 (mg/kg 体重)		50		100		200		400		800	
	性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
29 日目	T_{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1
	C_{max} (μg/g)		45.6	56.8	106	144	103	164	298	444	380	539
	$T_{1/2}$ (hr)	初期相	1.36	0.98	2.13	0.54	2.04	2.20	3.15	3.16	12.1	10.2
		終期相	13.2	12.0	17.7	10.6	11.8	23.5	10.4	9.75	8.61	9.18
	$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)		94	108	256	262	535	646	1,700	2,270	4,770	5,550
63 日目	T_{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2	0.5	2	1
	C_{max} (μg/g)		59.2	56.4	96.6	86.9	119	158	305	248	366	490
	$T_{1/2}$ (hr)	初期相	0.9	1.01	1.64	2.07	1.28	1.84	3.08	2.79	3.42	5.30
		終期相	8.35	9.06	21.3	17.7	15.7	13.0	10.5	10.2	9.81	9.63
	$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)		124	105	245	248	489	637	1,860	2,150	4,030	4,770
91 日目	T_{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.5	1
	C_{max} (μg/g)		53.8	75.6	83.7	150	139	199	369	389	427	464
	$T_{1/2}$ (hr)	初期相	1.15	1.01	1.31	1.15	2.36	2.83	3.33	5.05	3.23	5.65
		終期相	14.4	12.7	16.2	10.6	10.7	11.9	7.60	11.9	5.98	7.28
	$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)		120	144	240	366	659	981	2,380	2,870	4,980	6,080

（6）ウサギ及びイヌにおける体内運命試験

NZW ウサギ（雌 4 匹）及びビーグル犬（雌 5 匹）に、[phe-^{14}C]ジカンバをそれぞれ 100 及び 88.2 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

組織中残留放射能濃度及び排泄率は表 12 に示されている。

イヌにおいて、血中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値（55.4 μg/g）となり、その後急速に低下し、96 時間後には 0.08 μg/g まで低下した。いずれの動物種においても、組織中残留放射能濃度は腎臓で高かったが、投与 96 時間後には低下した。排泄は速やかであり、投与後 16 時間で大部分の放射能が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。（参照 9）

表 12　イヌ及びウサギにおける組織中残留放射能濃度及び排泄率

動物種		イヌ		ウサギ	
投与後時間		16 時間	96 時間	16 時間	96 時間
組織中残留放射能濃度（μg/g）		腎臓(0.22~1.16)、血液(0.33~0.49)	腎臓(0.04~0.06)、血液(0.04)	腎臓(0.35~0.68)、血液(0.09~0.53)	腎臓(<0.03~0.07)、血液(<0.03)
排泄率（%TAR）	尿	66.0~96.2	71.7~97.6	77.9~85.1	43.8~89.1
	糞	0.1~0.9	0.1~0.9	0~4.2	2.0~4.2

（7）ラット、マウス、ウサギ及びイヌにおける代謝比較試験

SD ラット（雌 6 匹）、Swiss マウス（雌 4 匹）、NZW ウサギ（雌 4 匹）及びビーグル犬（雌 5 匹）に、[phe-^{14}C]ジカンバをそれぞれ平均 102、89、100 及び 88.2 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

各動物種における組織中残留放射能濃度は表 13、尿及び糞中の主要成分は表 14 に、尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

ラット及びイヌにおいて、血中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値に達した。ラット及びイヌにおける C_{max} はそれぞれ 49.3 及び 55.4 μg/g、$T_{1/2}$ はそれぞれ 1.1 及び 2.1 時間であった。いずれの動物種においても組織中残留は低く、投与 96 時間後にはいずれの組織でも 0.2 μg/g 未満となった。投与放射能の大部分がジカンバとして尿中に排泄された。複数の微量代謝物が各動物の尿中及びマウスの糞中で検出され、このうち B が同定された。（参照 10）

表 13　各動物種における組織中残留放射能濃度（μg/g）

動物種	投与 16 時間後	投与 96 時間後
ラット	腎臓(4.54)、血液(1.06)	腎臓(0.138)、肝臓(0.111)、血液(0.039)
マウス	卵巣(1.66)、子宮(1.41)、肺(1.26)、血液(0.943)	血液(0.079)
ウサギ	腎臓(3.36)、卵巣(2.84)、血液(0.56)	腎臓(0.145)、肝臓(0.095)、血液(0.025)
イヌ	腎臓(2.92)、血液(1.50)	腎臓(0.12)、卵巣(0.085)、血液(0.085)

表 14　各動物種における尿及び糞中の主要成分（%TRR）

動物種	尿	糞
ラット	ジカンバ(98.9)、B(0.1)	ジカンバ(93.0)
マウス	ジカンバ(98.1)、B(0.09)	ジカンバ(88.7)、B(2.26)
ウサギ	ジカンバ(96.8)、B(0.8)	ジカンバ(77.8)
イヌ	ジカンバ(97.4)、B(0.18)	ジカンバ(70.0)

表 15　各動物種における尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	投与後時間	ラット	マウス	ウサギ	イヌ
尿	24 時間	92.9	72.6	82.6	82.6
	96 時間	96.9	86.9	89.1	84.7
糞	24 時間	2.1	3.3	0.0	0.5
	96 時間	2.8	9.4	2.5	0.6

（8）ジカンバ遊離酸及びアミン塩類の代謝比較試験

[phe-^{14}C]ジカンバを、ジカンバ換算で約 18 倍量の非標識ジカンバ又はジカンバの各種塩類（ジメチルアミン塩、イソプロピルアミン塩及びジグリコールアミン塩）で希釈後、10 mg/kg 体重で SD ラット（1 群雄 5 匹）に単回経口投与して、代謝比較試験が実施された。

投与 24 時間後における放射能分布は表 16 に、尿及び糞中の主要成分は表 17 に示されている。

ジカンバとその各種塩類との間で、尿及び糞中への排泄、血中濃度、代謝物に有意な差は認められず、これらの塩のラットにおける吸収、排泄及び代謝は実質的に同等であると考えられた。（参照 11）

表 16　投与 24 時間後における放射能分布

試験群		ジカンバ	ジメチルアミン塩	イソプロピルアミン塩	ジグリコールアミン塩
尿+ケージ洗浄液	(%TAR)	96.6	94.7	97.4	96.2
糞	(%TAR)	2.40	5.21	2.94	3.03
血液	(%TAR)	0.019	0.020	0.018	0.017
血中濃度	(μg/g)	0.024	0.031	0.029	0.033

表 17　尿及び糞中の主要成分（%TRR）

試験群		ジカンバ	ジメチルアミン塩	イソプロピルアミン塩	ジグリコールアミン塩
尿	ジカンバ	94.3	94.1	94.4	92.4
	代謝物 B	0.57	0.63	0.53	0.60
糞	ジカンバ	74.9	79.0	80.3	75.2
	代謝物 B	4.03	4.39	3.12	2.55

（9）ラット尿中代謝物の測定

植物体内運命試験において同定された代謝物 C は、動物体内運命試験［1.(3)及び(7)］では同定されなかったため、本試験はラットの排泄物中における代謝物 C の存在を調べるために実施された。

ジカンバ遊離酸及びアミン塩類の代謝比較試験［1.(8)］における投与 24 時間

後の尿（各群の尿を同じ割合で混合）を冷凍保存した試料を用いて、代謝物 C の分離及び同定試験が実施された。

その結果、ジカンバが 91.9%TRR、代謝物 C が 0.0048%TRR 検出された。（参照 12）

（１０）ラットにおける経皮吸収試験①

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[phe-^{14}C]ジカンバのジメチルアミン塩を、ジカンバ換算で 0.01、0.03 及び 0.1 mg/cm^2 で経皮投与（4 又は 8 時間暴露）し、投与 4、8、24 及び 72 時間後にと殺して、経皮吸収試験が実施された。

暴露時間及びと殺までの時間が長くなるに従って、皮膚から吸収された放射能は増加傾向を示したが、吸収程度は極めて低く、いずれの投与群でも体内吸収率は最大で約 1%TAR であった。主要排泄経路は尿中であった。（参照 13）

（１１）ラットにおける経皮吸収試験②

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[phe-^{14}C]ジカンバのジメチルアンモニウム塩を、0.012 及び 4.8 mg/cm^2 で経皮投与（6 時間暴露）し、投与 6、24、48 及び 72 時間後にと殺して、経皮吸収試験が実施された。

いずれの投与群においても、血中放射能は急速に増加し、投与 1 時間後に C_{max}（0.012 及び 4.8 mg/cm^2 投与群でそれぞれ 0.0042 及び 2.12 μg/g）に達した。その後、0.012 mg/cm^2 投与群では血中放射能は急速に減少し、投与開始 2 時間後には検出限界未満となった。4.8 mg/cm^2 投与群では暴露時間終了時に 1.4 μg/g まで減少し、皮膚洗浄後は定量限界未満まで減少した。

経皮投与 6 時間での体内吸収率は、0.012 mg/cm^2 投与群で 1.1%、4.8 mg/cm^2 投与群で 10.9%であった。浸透率はそれぞれ 0.02 及び 81.9 μg/cm^2/h と算出された。（参照 14）

（１２）畜産動物における体内運命試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、投与群：2 匹、対照群：1 匹）に[phe-^{14}C]ジカンバを 1 日 1 回カプセル経口投与して、体内運命試験が実施された。投与群の 1 匹には 0.4 mg/kg 体重/日で 4 日間連続投与し、投与開始 0.2 日後から 4 日後まで尿、糞及び乳汁が採取され、投与開始 4 日後にと殺して腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉が採取された。もう 1 匹には 40 mg/kg 体重/日で 4 日間連続投与し、最終投与 7 時間後にと殺して、代謝物が分離同定された。

投与開始後 4 日間における尿、糞及び乳汁への排泄率は、それぞれ 83.1、8.49 及び 0.019%TAR であり、主要排泄経路は尿中であった。組織中残留量は腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉でそれぞれ 0.014、0.023、0.033 及び 0.124%TAR であった。尿、糞及び各組織中放射能の大部分（63.3～93.3%TRR）がジカンバであり、同

定代謝物 B が 1.23～11.8%TRR 検出された。その他に尿中からは代謝物 C が 0.006%TRR 検出された。（参照 15）

② ニワトリ（単回投与）

白色レグホン種採卵鶏（一群 4 羽）に[phe-^{14}C]ジカンバを 1 若しくは 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、体内運命試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

血中放射能濃度は経口投与 30 分後に C_{max}（1 及び 100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 5.18 及び 10.7μg/g）に達した。静脈内投与したニワトリにおける血中放射能の半減期は 1.1 時間であった。経口投与群の組織中残留放射能は投与 24 時間後で 0.6～0.8%TAR 検出され、96 時間後には 0.02%TAR に減少した。いずれの投与群においても最高残留値を示したのは腎臓であった。排泄物及び腎臓中放射能の大部分がジカンバであり、排泄物中に代謝物 B が 1～5%TRR 検出された。いずれの試験群においても排泄は速やかで、投与後 7 時間で 46.8～82.0%TAR が、96 時間で 78.4～87%TAR が排泄された。（参照 16）

表 18　ニワトリにおける組織中放射能濃度及び代謝物

投与経路	投与量 (mg/kg)	組織中放射能濃度（μg/g）		代謝物（%TRR）	
		投与 24 時間後	投与 96 時間後	排泄物	腎臓
経口	1	腎臓(0.117)、肝臓(0.018)、肺(0.017)、血液(0.015)	腎臓(0.034)、血液(<0.005)	ジカンバ(95.7~94.0)、B (2.35 ~3.64)	ジカンバ(94.9)
	100	腎臓(8.97)、血液(1.59)	腎臓(2.42)、血液(<0.5)	ジカンバ(97.6~94.3)、B (1.37~3.40)	ジカンバ(96.6)
静脈内	1	腎臓(0.036)、血液(<0.005)	腎臓(0.017)、血液(<0.005)	ジカンバ(95.7~94.0)、B (2.36~4.92)	

③ ニワトリ（反復投与）

白色レグホン種採卵鶏（一群 2～5 羽）に[phe-^{14}C]ジカンバを 0.6 及び 30 mg/kg 体重で 1 日 1 回、4 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始 4 日後の組織（肝臓、筋肉及び脂肪）及び投与期間中の卵における残留放射能は低く、0.6 mg/kg 体重投与群の組織で合計 0.011%TAR、卵で 0.014%TAR であった。最高値は肝臓で認められ、0.0029 μg/g であった。卵での残留量に時間の経過に伴う増加は認められず、卵黄と卵白の間にも差は認められなかった。

排泄物、肝臓及び卵における残留放射能の主要成分はジカンバであり、0.6 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 102、61.2 及び 95.3%TRR 検出された。代謝物と

して、排泄物中では B（1.6%TRR）及び C（0.0004%TRR）が、肝臓では I（35.8%TRR）が検出された。

排泄は速やかであり、0.6 mg/kg 体重投与群で 18.9%TAR（初回投与量の 76%）が最初の 7 時間で排泄物中に排泄され、最終投与 24 時間後のと殺時までに 89.1%TAR が排泄された。（参照 17）

（１３）代謝物 B の体内運命試験①

SD ラット（1 群：雄 2 匹、2 群：雄 4 匹）に ^{14}C-代謝物 B を 100 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与して、体内運命試験が実施された。

① 吸収

尿及びケージ洗浄液中排泄率［1.（13）④］から、代謝物 B の体内吸収率は投与後 168 時間で少なくとも 87.7%と考えられた。（参照 88）

② 分布

2 群における投与 168 時間後の組織中残留放射能は表 19 に示されている。

組織中に放射能はほとんど残留しなかった。（参照 88）

表 19　2 群における投与 168 時間後の組織中残留放射能

	肝臓	腎臓	消化管	脾臓	脂肪	血液	カーカス
%TAR	<0.005	<0.005	<0.005	-	-	-	0.25
μg/g	0.058	0.090	0.027	-	-	-	0.264

-：検出限界以下

③ 代謝

投与後 48 時間に採取した尿、ケージ洗浄液及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、ケージ洗浄液及び糞中代謝物は表 20 に示されている。

尿中放射能の主要成分は B であり、主要代謝物は B のグルクロン酸抱合体（F 及び P）であった。ケージ洗浄液中の代謝物プロファイルは尿中と同等であり、尿由来であることが示唆された。糞抽出液中の主要成分は B で、代謝物として P が微量検出された。

推定代謝経路は、B のカルボキシル基のグルクロン酸抱合による P の生成及び水酸基のグルクロン酸抱合による F の生成であると考えられた。（参照 88）

表 20　尿、ケージ洗浄液及び糞中の主要代謝物（%TAR）

試料	B	代謝物
尿	66.1	F(8.65)、P(4.11)
ケージ洗浄液	12.8	F(1.71)、P(0.32)
糞	2.61	P(0.24)

④　排泄

呼気、尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で大部分が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。（参照 88）

表 21　呼気、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	投与後 48 時間		投与後 168 時間	
	1 群	2 群	1 群	2 群
呼気	0.03	/	-	/
尿+ケージ洗浄液	87.5	94.5	87.7	95.0
糞	6.17	4.19	6.31	4.26
合計	93.7	98.7	94.0	99.2

/：2 群では呼気中排泄試験は実施されず、-：検出されず

（１４）代謝物 B の体内運命試験②

SD ラット（一群雌雄各 4～6 匹）に非標識の代謝物 B を 500、1,500、3,000、4,500 及び 6,000 ppm の濃度で 14 日間混餌投与した後、^{14}C-代謝物 B を 42、125、250、375 及び 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

①　血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 22 に示されている。

血漿中放射能濃度は雄で 0.5～2 時間、雌で 0.5～4 時間に C_{max} を示した。375 mg/kg 体重までの投与群では、$T_{1/2}$ は雌雄でほぼ同等であったが、500 mg/kg 体重投与群では雌で遅延が認められた。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に関連して上昇したが、C_{max} は雌雄ともに 250 mg/kg 体重以上の投与群で定常状態に達した。（参照 89）

表 22　代謝物 B の血漿中薬物動態学的パラメータ

飼料中濃度 (ppm)	500		1,500		3,000		4,500 [1]		6,000 [2]	
^{14}C-代謝物 B 投与量 (mg/kg 体重)	42		125		250		375		500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	4	2	2
C_{max} (μg/g)	58.8	57.0	108	106	157	172	147	182	159	177
$T_{1/2}$ (hr)	5.77	5.56	5.81	5.34	5.67	5.86	7.41	6.76	12.3	20.2
$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)	240	238	824	1,080	1,910	2,260	2,380	3,520	3,850	6,020

1) 飼料中濃度が 0~6 日には 3,000 ppm、7~14 日には 4,500 ppm と段階的に引き上げられた。
2) 飼料中濃度が 0~4 日には 3,000 ppm、5~8 日には 4,500 ppm、9~14 日には 6,000 ppm と段階的に引き上げられた。

② 代謝

排泄試験［1.(14)③］において得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、ケージ洗浄液及び糞中の主要代謝物は表 23 に示されている。

尿中放射能の主要成分は B であり、主要代謝物は F 及び P であった。ケージ洗浄液中放射能の組成は尿と同様であった。糞中の主要成分も B であり、主要代謝物は P であった。（参照 89）

表 23　尿、ケージ洗浄液及び糞中の主要代謝物（%TAR）

試料	飼料中濃度 (ppm)	^{14}C-代謝物 B 投与量 (mg/kg 体重)	性別	B	代謝物
尿	1,500	125	雄	52.2	F(9.43)、P(4.39)
			雌	45.7	F(9.12)、P(0.82)
	6,000 [1]	500	雄	43.9	F(12.3)、P(10.6)
			雌	43.9	F(13.4)、P(8.16)
ケージ洗浄液	1,500	125	雄	6.66	F(0.86)、P(0.19)
			雌	10.5	F(1.40)、P(0.09)
	6,000 [1]	500	雄	4.89	F(0.91)、P(0.45)
			雌	8.55	F(1.68)、P(0.51)
糞	1,500	125	雄	2.25	P(1.20)
			雌	1.35	P(0.54)
	6,000 [1]	500	雄	3.03	P(5.09)、F(0.03)
			雌	2.53	P(4.15)

1) 飼料中濃度が 0~4 日には 3,000 ppm、5~8 日には 4,500 ppm、9~14 日には 6,000 ppm と段階的に引き上げられた。

③ 排泄

投与後48時間における代謝物Bの尿及び糞中排泄率は表24に示されている。

排泄は速やかで、投与後48時間で70%TAR以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。（参照89）

表24　投与後48時間における代謝物Bの尿及び糞中排泄率（%TAR）

飼料中濃度（ppm）	500		6,000 [1]	
^{14}C-代謝物B投与量（mg/kg体重）	125		500	
性別	雄	雌	雄	雌
尿及びケージ洗浄液	74.8	67.9	73.6	77.3
糞	4.61	3.15	9.20	7.56
合計	79.4	71.1	82.8	84.9

[1] 飼料中濃度が0~4日には3,000 ppm、5~8日には4,500 ppm、9~14日には6,000 ppmと段階的に引き上げられた。

2．植物体内運命試験

（1）小麦

小麦（品種：FRISAL）の節間伸長開始期（GS[2] 29）に[phe-^{14}C]ジカンバを144 g ai/haの用量で茎葉散布し、処理18日後に茎葉試料（成熟度50%、GS 49）を、処理85日後に成熟植物（GS 89）を、処理前後及び成熟植物採取時に土壌（0～30 cm）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦各試料における放射能分布及び代謝物は表25に示されている。

処理放射能の大部分は茎葉に留まり、穀粒に移行した放射能はごく僅かであった。茎葉、穀粒、わら及び表層土壌（0～10 cm）における抽出性放射能は、それぞれ92.4、44.7、16.7及び8.5%TRRであった。下層土壌（10～20及び20～30 cm）では放射能は検出されなかった。

処理18日後の茎葉における主要代謝物はC（5-OHジカンバ）のグルコシド（H）であり、65%TRRを占めた。また、ジカンバが遊離体（2.3%TRR）及び抱合体（7.7%TRR）として存在し、合計で10%TRRを占めた。Bは抱合体としてのみ存在した。

処理85日後の収穫期の穀粒では残留放射能の約40%が抽出され、16%TRRがジカンバの遊離体であった。その他の代謝物はいずれも2%TRR以下であった。穀粒中の非抽出性残留放射能（約60%TRR）はセルロース、グルコース及びタンパク質などの生体構成成分に分布していた。処理85日後の収穫期のわらでは残留放射能の約20%が抽出され、各代謝物画分は5%TRR未満であった。主要代謝物はCであり、抱合体（H）を含めて3.7%TRR検出された。その他にジカン

[2] Growth Stage：生育ステージをBBCHスケールに基づいて表したもの。

バ（遊離体及び抱合体）が 2.3%TRR、B が 0.9%TRR 検出された。

わらにおける非抽出性残留放射能（約 80%TRR）のアルカリ加水分解処理により、約 40%TRR がリグニンに取り込まれていたことが判明した。その他に、ジカンバ（2.6%TRR）、C（3.9%TRR）等が検出された。

主要代謝経路は、C への水酸化及びそれに続く抱合化による H（β-グルコシド）の生成であった。マイナーな経路として、ジカンバのメトキシ基の脱メチル化による B の生成が推定された。また、極めて緩やかな酸化による D（2,5-diOH）の生成が茎葉でのみ認められた。（参照 18）

表 25　小麦各試料における放射能分布及び代謝物

試料採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出性放射能（%TRR）									非抽出性放射能 (%TRR)
			ジカンバ		B		C	H	D		未同定	
			遊離体	抱合体	遊離体	抱合体	遊離体	抱合体	遊離体	抱合体		
処理 18 日後	茎葉	1.09	2.3	7.7	-	4.3	0.1	64.6	-	0.2	1.7	4.6
処理 85 日後	穀粒	0.056	16.1	-	0.5	-	0.7	-	-	-	1.4	59.4
	わら	1.90	2.2	0.1	0.8	0.1	3.0	0.7	-	-	0.9	79.6

-：測定されず

（2）だいず

だいず（品種：Farm Service Hysoy 225）の播種 78 日後（さや形成初期）又は播種 121 日後（登熟期）に、[phe-^{14}C]ジカンバを 5 μg/植物（約 800 ng/葉）の用量で葉面処理し、さや形成初期処理区では処理直後、7 及び 14 日後に、登熟期処理区では処理直後～6 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。ジカンバは広葉植物に対して除草活性があるので多量の処理ができなかった。

処理葉における放射能減衰は表 26 に、だいず各試料における放射能分布は表 27 に、だいず各試料における代謝物は表 28 に示されている。

さや形成初期処理区では、処理葉の放射能は処理後 7 日間で大部分が消失し、処理 14 日後には成熟中の子実への移行が認められた。処理 14 日後における葉及び未成熟子実中の主要残留成分はジカンバであり、*O*-脱メチル化による代謝物 B が葉で 17%TRR 検出された。登熟期処理区においても、処理葉の放射能減衰は速やかであったが、いずれの部位においても処理 6 日後における残留放射能量は低かった。葉及び子実中放射能の主要成分はジカンバで、代謝物として B、C 及び D が少量検出された。（参照 19）

表 26　処理葉における放射能減衰

処理時期		さや形成初期			登熟期		
処理後日数		0 日	7 日	14 日	0 日	1~5 日 1)	6 日 2)
残留放射能	ng/葉	732	39.8	23.1	660	106	97
	%TAR	85.0	4.6	2.7	76.6	12.3	11.3

1) 処理後 1~5 日間で落葉した葉。
2) 処理 6 日後まで落葉しなかった葉。

表 27　だいず各試料における放射能分布（%TAR）

処理時期	処理後日数	処理葉 1)	無処理葉	茎	根	さや	子実 2)
さや形成初期	14 日後	1.4	0.6	1.0	0.6	1.5	21.4
登熟期	6 日後	19.7	1.4	1.6	0.1	1.4	2.1

1) 登熟期処理区では、処理 6 日後まで落葉しなかった葉。
2) さや形成初期処理区では、未成熟子実。

表 28　だいず各試料における代謝物

処理時期	試料	総残留放射能 (%TAR)	抽出性放射能（%TRR）					非抽出性放射能 (%TRR)
			ジカンバ	B	C	D	未同定	
さや形成初期	処理 14 日後の処理葉	1.4	64.1	17.0	-	-	11.8	0.5
	処理 14 日後の未成熟子実	21.4	94.3	0.6	-	-	3.0	3.1
登熟期	処理後 1~5 日間に落葉した処理葉	24.2	79.0	0.3	0.2	0.1	14.3	4.6
	処理 6 日後まで落葉しなかった処理葉	19.7	63.7	0.7	0.2	0.1	17.8	7.8
	処理 6 日後の子実	2.1	44.0	0.3	1.0	0.5	16.7	37.3

-：測定されず

（3）ジカンバ耐性だいず

ジカンバ耐性だいず（遺伝子組換え作物[3]）に[phe-^{14}C]ジカンバのジグルコルアミン製剤水溶液を、約 2,860 g ai/ha の用量で発芽前に土壌処理（検体を土壌散布した後直ちに播種）又は約 2,820 g ai/ha の用量で発芽後に葉面処理（播種 29 日後に葉面散布）して植物体内運命試験が実施された。試料として播種 14 日後（発芽 7 日後）に未成熟茎葉（foliage）、播種 36 日後に青刈茎葉（forage）、播種 56 日後に乾燥茎葉（hay）及び播種 112 日後に子実（seed）を採取した。

3 土壌微生物 *Stenotrophomonas maltophilia* によるジカンバモノオキシゲナーゼ遺伝子導入だいず。

ジカンバ耐性だいず各試料における放射能分布及び代謝物は表 29 に示されている。

処理の形態に関わらず茎葉中の残留放射能は、90%TRR 以上が抽出された。子実からの抽出率は約 60%TRR であったが、化学的及び酵素分解により更に約 30%TRR が遊離し、うち約 9%TRR が蛋白画分由来、13%TRR がヘミセルロース由来であった。代謝物 J（B のグルコシド）はジカンバ耐性だいず中の主要代謝物であり、未成熟、青刈及び乾燥茎葉中の総残留放射能の 60～75%を占めた。ジカンバは主に発芽後処理の青刈及び乾燥茎葉から検出され（それぞれ 24 及び 12%TRR）、その多くは表面残留であった。

子実中では、J が発芽前及び発芽後処理区でそれぞれ 12 及び 15%TRR を占めた。次いで K（B の HMG グルコシド）が、発芽前及び発芽後処理区でそれぞれ 9 及び 10%TRR、M（D のマロニルグルコシド）が約 5%TRR 検出された。4 番目の主要なピークは糖類と考えられ、発芽前及び発芽後処理の子実中でそれぞれ 8 及び 9%TRR 検出された。その他に L（D のグルコシド）、B 及びジカンバが少量検出された。

このほか、重要な子実中の残留放射能はトリグリセリドであり、発芽前及び発芽後処理の子実中でそれぞれ 14 及び 11%TRR を占めた。また、天然の植物構成成分であるヘミセルロース及びタンパク質などにも残留放射能が検出された。

ジカンバ耐性だいずにおけるジカンバの代謝は、ジカンバの O-脱メチル酵素の作用により最初に脱メチル化が起こり、B が形成される。この反応は、ジカンバに対する耐性を付与するためにだいずに導入されたジカンバモノオキシゲナーゼによる。B は、だいず植物体で主に J（2-O-β-グルコシド）として存在し、3-ハイドロキシ-3-メチルグルタル酸（HMGA）によりアシル化されて K（B の HMG グルコシド）が形成される。副代謝経路として、B は 5 位の水酸化により D に変換され、L（5-O–β-グルコシド）及び M（マロニルグルコシド）となる。（参照 90）

表 29　ジカンバ耐性だいず各試料における放射能分布及び代謝物

試料		総残留放射能 (mg/kg)	ジカンバ (%TRR)	代謝物 (%TRR)								
				B	J	K	L	M	N	O	糖類	トリグリセリド
発芽前処理	未成熟茎葉	3.25	0.80	1.46	69.0	7.62	2.77	5.46	0.29	-	1.47	-
	青刈茎葉	1.43	1.61	3.19	74.5	5.21	1.14	1.40	1.26	0.55	0.96	-
	乾燥茎葉	1.06	0.85	1.54	70.8	6.67	3.45	0.73	1.64	0.51	1.08	-
	子実	0.291	0.20	0.37	11.6	8.73	1.60	4.73	0.75	-	8.42	13.9
発芽後処理	青刈茎葉	134	24.2	4.08	60.3	1.14	0.75	1.11	0.38	0.12	-	-
	乾燥茎葉	39.1	12.3	1.93	67.3	2.48	4.32	1.61	1.75	-	0.49	-
	子実	0.389	0.64	0.46	15.3	9.61	2.07	4.64	0.62	-	9.15	10.8

-：測定されず

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験

3 種類の土壌［壌土（スイス）、砂壌土（スイス）、壌質砂土（ドイツ）］に、[phe-^{14}C]ジカンバを乾土当たり 0.28 ppm（360 g ai/ha に相当）施用し、暗条件下、20±2℃で 120 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

ジカンバは各土壌中で速やかに分解し、半減期は 3.6～6.0 日であった。主要分解物として B が処理 4～16 日の間に最大に達し 14.4～39.0%TAR 生成され、B も半減期 1.7～10.1 日で分解した。試験終了時には $^{14}CO_2$ が 48.2～58.3%TAR、土壌に結合した非抽出性物質が 8.2～22.1%TAR 検出された。（参照 20）

（2）土壌吸着試験

4 種類の土壌［砂質埴壌土（福島）、砂壌土（愛知）、埴壌土（和歌山）、壌質砂土（宮崎）］を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.284～0.472 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 21.4～34.5 であった。（参照 21）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]ジカンバを 5.3 mg/L の濃度となるように加えた後、暗条件下、50℃で 14 日間インキュベートして加水分解

試験の予備試験が実施された。さらに、pH 5、pH 7及びpH 9の緩衝液を同様に調整し、暗条件下、25℃で31日間インキュベートして確認試験が実施された。

予備試験の結果、いずれの緩衝液中でもジカンバは50℃で14日間安定であった。さらに、確認試験の結果、いずれの緩衝液中でも分解は認められなかった。推定半減期は各条件下でいずれも1年以上であり、ジカンバは加水分解に対して安定であると考えられた。（参照22）

（2）模擬調理環境下における加水分解試験　＜参考資料[4]＞

pH 4、pH 5及びpH 6に調整した各酢酸緩衝液に、[phe-^{14}C]ジカンバを約5 mg/Lの濃度となるように加えた後、模擬的に調理環境における条件を次のように設定して加水分解試験が実施された。殺菌区は90℃で20分処理、ベーキング、醸造及び煮沸区は100℃で60分処理、滅菌区は120℃で20分処理された。

いずれの条件下でも加水分解はほとんど認められず、分解物は検出されなかった。（参照23）

（3）水中光分解試験（緩衝液）

pH 7の滅菌リン酸緩衝液に[phe-^{14}C]ジカンバを100 mg/Lの濃度となるように加えた後、25±1℃で30日間キセノンアークランプ（光強度：770 W/m^2、波長範囲：300～800 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

照射区ではジカンバの分解が認められ、照射30日後でジカンバは有機相で54.1%TAR、水相で0.41%TAR検出された。分解物は最大で7.72%TAR検出されたが、同定はできなかった。試験終了時で$^{14}CO_2$が15.3%TAR検出され、分解物は最終的には無機化されることが示された。

暗所対照区では30日後でも分解はほとんど認められなかった。

ジカンバの緩衝液での推定半減期は38.1日であり、東京春季太陽光換算で297日であった。（参照24）

（4）水中光分解試験（自然水）

滅菌自然水［河川水（米国）、pH 7.6］に[phe-^{14}C]ジカンバを87 mg/Lの濃度となるように加えた後、25±1℃で19日間キセノンアークランプ（光強度：33.2 W/m^2、波長範囲：300～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

照射区ではジカンバの分解が認められ、照射19日後にはジカンバは29.2%TARに減少した。分解物は1画分で11%TAR検出されたが、他に10%TARを超える分解物は認められなかった。試験終了時で$^{14}CO_2$が35.3%TAR検出され、分解物は最終的には無機化されることが示された。

---

[4] 標準的な加水分解試験ではないため、参考資料とした。

暗所対照区ではジカンバの分解はほとんど認められなかった。

ジカンバの自然水での推定半減期は10.8日であり、東京春季太陽光換算で46.1日であった。（参照25）

5．土壌残留試験

火山灰・壌土（那須[1]、北海道[2]、埼玉[3]）及び沖積・埴壌土（関西[4]、北海道[5]）を用いて、土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

ジカンバの推定半減期は表30に示されている。（参照123）

表30　ジカンバの土壌残留試験成績

試験条件	土壌	推定半減期（日）
圃場試験	火山灰・壌土[1)、2)]	約7～9
	火山灰・壌土[3)]	約25[§]
	沖積・埴壌土[4)]	約4[§]
	沖積・埴壌土[5)]	約1[§]
容器内試験	火山灰・壌土[1)、2)]	約4～5
	火山灰・壌土[3)]	約32[§]
	沖積・埴壌土[4)]	約16[§]
	沖積・埴壌土[5)]	約19[§]

[§]ジカンバ及び分解物Bの合計値について算出された推定半減期を示す。

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

大麦、だいず及びジカンバ耐性だいずを用いて、ジカンバ、代謝物B、C及びD（ジカンバ耐性だいずのみ）を分析対象化合物とした作物残留試験が海外圃場で実施された。

結果は別紙3に示されている。最大残留値は、ジカンバでは処理5日後の大麦（わら）の32.6 mg/kg、Bではジカンバ耐性だいず（乾燥茎葉）の134 mg/kg、Cでは処理7日後の大麦（わら）の2.06 mg/kg、Dでは処理22日後のジカンバ耐性だいず（乾燥茎葉）の7.33 mg/kgであった。（参照86、91、92）

（2）畜産物残留試験

①　乳牛における残留試験①

搾乳牛（品種不明、投与群：一群3匹、対照群：1匹）に、ジカンバを飼料中濃度0、40、120及び400 ppm相当量（検体摂取量：0、300、900及び3,000 mg/kg体重/日）で、1日2回、30日間カプセル経口投与し、乳汁、臓器及び組織（肝臓、腎臓、筋肉、大網及び腎臓の脂肪）を採取して、ジカンバの残留試験が実施された。投与終了後14日間の休薬期間が設けられた。

ジカンバの乳汁中残留値は表31に、脱脂乳中残留値は表32に、臓器及び組織中残留値は表33に示されている。

ジカンバの乳汁中残留値は投与量に相関して、また投与日数の経過に伴って上昇したが、いずれの投与群においても投与開始 12～16 日で定常状態に達し、14 日間の休薬期間中にはジカンバの残留は認められなくなった。

いずれの臓器及び組織においても、残留値は投与量の増加とともに上昇したが、14 日間の休薬期間後は大幅な低下が認められた。（参照 26、27）

表 31　ジカンバの乳汁中残留値（μg/g）

投与量（ppm）		40		120		400	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
投与期間	投与 0 日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	投与 1 日	ND	ND	ND	ND	0.04	0.02
	投与 4 日	0.01	0.01	0.03	0.02	0.15	0.08
	投与 8 日	0.02	0.01	0.05	0.02	0.20	0.13
	投与 12 日	0.01	0.01	0.05	0.03	0.32	0.20
	投与 16 日	0.03	0.01	0.07	0.04	0.26	0.19
	投与 20 日	0.03	0.02	0.06	0.04	0.34	0.20
	投与 25 日	0.04	0.02	0.06	0.05	0.31	0.18
	投与 30 日	0.02	0.02	0.06	0.04	0.30	0.22
休薬期間	最終投与 1 日後	0.01		0.01		0.06	
	最終投与 4 日後	ND		0.01		0.18	
	最終投与 8 日後	ND		ND		0.01	
	最終投与 11 日後	ND		ND		ND	
	最終投与 14 日後	ND		ND		ND	

ND：検出限界（0.01 μg/g）未満

表 32　ジカンバの脱脂乳中残留値（μg/g）

投与量（ppm）	ジカンバの脱脂乳中濃度		ジカンバの脱脂乳中濃度の全乳中濃度に対する割合（%）
	最高値	平均値	
40	0.04	0.02	123
120	0.07	0.04	102
400	0.49	0.32	153

表 33　ジカンバの臓器及び組織中残留値（μg/g）

投与量（ppm）		40		120		400	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
肝臓	投与 30 日	0.03	0.03	0.07	0.07	0.21	0.21
	最終投与 14 日後	ND		ND		0.06	
腎臓	投与 30 日	0.17	0.15	0.29	0.28	0.89	0.65
	最終投与 14 日後	ND		0.06		0.28	
筋肉	投与 30 日	ND	ND	0.01	0.01	0.04	0.03
	最終投与 14 日後	ND		ND		0.01	
脂肪	投与 30 日	0.05	0.02	0.03	0.03	0.06	0.05
	最終投与 14 日後	ND		ND		0.01	

ND：検出限界（0.01 μg/g）未満

②　乳牛における残留試験②

ホルスタイン種搾乳牛（投与群：5 匹、対照群：3 匹）にジカンバを 0 及び 32 mg/kg 体重/日（飼料中濃度 1,000 ppm 相当量）で 31 日間カプセル経口投与し、乳汁、臓器及び組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）を採取して、ジカンバの残留試験が実施された。投与終了後 10 日間の休薬期間が設けられた。

ジカンバの乳汁中残留値は表 34 に、最終投与 2 時間後における臓器及び組織中残留値は表 35 に示されている。

ジカンバの乳汁中残留値は投与開始 21 日で定常状態に達し、投与期間中の濃度は 0.08～0.21 μg/g の範囲であった。投与 30 日目に採取した試料から調製した脱脂乳及び脂肪分におけるジカンバの残留値はいずれも 0.16 μg/g であった。

休薬期間後の乳汁、臓器及び組織中残留値は<0.01～0.22 μg/g であった。（参照 28）

表 34　ジカンバの乳汁中残留値（μg/g）

投与期間			休薬期間		
試料採取日	最高値	平均値	試料採取日	最高値	平均値
投与 1 日	0.15	0.11	最終投与 1 日後	0.05	0.03
投与 7 日	0.11	0.08	最終投与 2 日後	ND	ND
投与 14 日	0.23	0.10	最終投与 4 日後	ND	ND
投与 21 日	0.51	0.21	最終投与 6 日後	ND	ND
投与 28 日	0.24	0.15	最終投与 8 日後	ND	ND

ND：検出限界（0.01 μg/g）未満

表 35　最終投与 2 時間後におけるジカンバの臓器及び組織中残留値（μg/g）

肝臓		腎臓		筋肉		脂肪	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
5.06	3.35	46.6	21.2	0.39	0.21	0.51	0.32

③ 代謝物Cの乳牛における残留試験

ホルスタイン種搾乳牛（投与群：一群3匹、対照群：2匹）に、代謝物Cを0、400、1,200及び4,000 mg/kg体重/日で29又は30日間カプセル経口投与し、乳汁、臓器及び組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血液）を採取して、代謝物Cの残留試験が実施された。

代謝物Cの乳汁中残留値は表36に、投与期間終了時における臓器及び組織中残留値は表37に示されている。

乳汁試料における残留値は、高用量投与群の投与28日を除き、検出限界値（0.005 μg/g）又はそれ未満であった。臓器及び組織試料における残留値は、高用量投与群の腎臓及び血液で高かったが、その他の試料では検出限界（0.01 μg/g）に近い値又はそれ未満であった。（参照29）

表36　代謝物Cの乳汁中残留値（μg/g）

試料採取日	投与量（mg/kg体重/日）					
	400		1,200		4,000	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
投与1日	ND	ND	ND	ND	0.005	ND
投与2日	ND	ND	ND	ND	0.005	0.005
投与3日	ND	ND	ND	ND	0.005	0.005
投与5日	ND	ND	ND	ND	0.005	ND
投与8日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
投与12日	ND	ND	ND	ND	0.005	0.005
投与15日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
投与19日	ND	ND	0.005	ND	ND	ND
投与22日	ND	ND	ND	ND	0.005	ND
投与28日	ND	ND	ND	ND	0.014	0.008

ND：検出限界（0.005 μg/g）未満

表 37　投与期間終了時における代謝物 C の臓器及び組織中残留値（μg/g）

試料		投与量（mg/kg 体重/日）					
		400		1,200		4,000	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
肝臓		ND	ND	ND	ND	0.06	0.03
腎臓		0.04	0.02	0.02	0.01	0.54	0.27
筋肉	ヒレ肉	ND	ND	ND	ND	0.02	ND
	腿肉	ND	ND	ND	ND	0.02	ND
	横隔膜	ND	ND	ND	ND	0.04	0.02
脂肪	腎周囲脂肪	ND	ND	ND	ND	0.02	0.01
	大網脂肪	ND	ND	ND	ND	0.03	0.01
血液		0.02	0.01	ND	ND	0.32	0.15

ND：検出限界（0.01 μg/g）未満

④　ニワトリにおける残留試験

産卵鶏（品種不明、一群 10 羽）に、ジカンバを 0、2、6 及び 20 ppm（検体摂取量：0、0.15、0.49 及び 1.48 mg/kg 体重/日）の濃度で 28 日間混餌投与し、卵、臓器及び組織を採取してジカンバの残留試験が実施された。各群 5 羽については、投与終了後 3 日間の休薬期間が設けられた。

投与期間終了時におけるジカンバの臓器及び組織中残留値は表 38 に示されている。

20 ppm 投与群の卵には、試験期間を通じてジカンバの残留は認められなかった。また、投与 28 日に採取した 6 ppm 投与群の卵にもジカンバは検出されなかった（検出限界 0.01 μg/g）。（参照 30、31）

表 38　投与期間終了時におけるジカンバの臓器及び組織中残留値（μg/g）

試料	投与量（ppm）					
	2		6		20	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
肝臓	ND	ND	0.023	0.011	0.053	0.031
脂肪組織	ND	ND	ND	ND	0.025	ND
皮膚	-	-	ND	ND	0.068	0.032
胸肉	-	-	ND	ND	0.013	ND
脚	-	-	ND	ND	ND	ND

ND：検出限界（0.01 μg/g）未満、-：分析されず

7．一般薬理試験

ジカンバの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 39 に示されている。（参照 32）

表 39　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 の多元観察法)	ICR マウス	雄 4	0、50、150、500、1,500 (経口) [a]	−	50	1,500 mg/kg 体重で警戒性の低下、カタレプシー、500 mg/kg 体重以上で自発運動の低下、無関心、音に対する反応の低下、体緊張の亢進、握力低下、麻痺、50 mg/g 体重以上で異常歩行、接触反応の低下
		ICR マウス	雄 6	0、20、50、500 (経口) [c]	50	500	異常歩行、躯幹筋緊張の亢進、取り扱い時の反応過敏、身づくろい減少、活動性低下（ホームゲージ内）、ライジング（身悶え反応）、強直性痙攣、アヒル様歩行、疼痛反応増加、異常発声、警戒性亢進、つま先歩行、小刻み歩行、探索行動減少、右瞳孔反応低下
血液系	血液凝固	SD ラット	雄 8	0、20、100、500 (経口) [a]	−	20	血液凝固時間短縮
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、呼吸数、心電図	Wistar ラット	雄 2	0、4、20、100、500 (静脈内) [b]	−	4	500 mg/kg 体重で血圧、心拍数減少及び死亡、4~100 mg/kg 体重で血圧上昇及び呼吸深度増大
		Wistar ラット	雄 4	0、10、20、150 (静脈内) [d]	20	150	血圧上昇、呼吸数及び分時換気量の減少

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
骨格筋	傾斜板法	ICR マウス	雄 5	0、20、100、500(経口)[a]	100	500	筋弛緩作用あり

注) 溶媒として[a]は 0.5%CMC、[b]は 0.9%生理食塩水/ポリエチレングリコール、[c]は水、[d]は 0.9%生理食塩水を使用。
－：最大無作用量は設定されなかった。

8．急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジカンバ原体のラット、マウス、ウサギ及びニワトリを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 40 に示されている。(参照 33～46、49)

表 40　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,880	1,580	雄：794 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	5,280	4,570	自発運動抑制、軽度流涎、ふらつき歩行、腹臥姿勢、呼吸数減少、運動静止 雌雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,900	2,770	自発運動抑制、腹臥姿勢、呼吸数減少、運動静止、ふらつき歩行 雌雄：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ニワトリ 雌 5 羽		316	歩行不安定、起立不能、横臥状態 260 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	816	707	腹臥姿勢、呼吸数増加とそれに続く減少、自発運動抑制、後肢強直性伸長による歩行障害 雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,320	1,300	自発運動抑制、腹臥姿勢 雌雄：980 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	3,790	3,730	自発運動抑制 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,330	1,160	自発運動抑制 雌雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/L)		自発運動亢進とそれに続き低下、鼻部赤色分泌物 死亡例なし
		>9.6	>9.6	

	SD ラット 雌雄各 5 匹	3.3	3.5	半閉眼、頻呼吸、喘ぎ、口及び顎周囲の褐色汚染 雄：3.05 mg/L 以上で死亡例 雌：3.52 mg/L で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	4.46	>5.19	血涙、活動性低下、体表温度低下、後肢撤去反応消失、流涎、音に対する反応性低下、呼吸数減少、呼吸深度上昇、呼吸困難、異常呼吸音 雄：2.68 mg/L 以上で死亡例 雌：5.19 mg/L で死亡例

代謝物 B、C 及び D 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 41 に示されている。（参照 50、93、94）

表 41　急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	SD ラット 雌 10 匹		2,640	よろめき歩行、活動性低下、呼吸促迫、呼吸困難、体温低下、眼漏、振戦、軟便、流涎、鼻部周囲に暗色物 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
C	Wistar ラット 雌 3 匹	>2,000	>2,000	円背位、歩行異常、活動性低下、立毛 死亡例なし
D	SD ラット 雌 6 匹		1,460	自発運動低下、立毛、糞減少、円背 2,600 mg/kg 体重で死亡例

（2）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、300、600 及び 1,200 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

全投与群の雌雄において、投与 1.5 時間後に神経行動学的影響（刺激誘発性又はストレス誘発性の筋緊張）が認められた。これらの症状は投与 7 日又は 14 日には全て回復し、持続的影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、1,200 mg/kg 体重投与群の動物の中枢及び末梢神経組織に投与の影響は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で神経行動学的影響が認められたので、無毒性量は雌雄で 300 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 48）

表 42　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
1,200 mg/kg 体重	・死亡（1 例） ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・聴覚驚愕反応減衰	・聴覚驚愕反応減衰
600 mg/kg 体重以上	・取扱い時の筋緊張（硬直）、過度の開脚姿勢 ・Tail-Flick 潜時（尾刺激回避時間）延長 ・自発運動低下	・呼吸障害 ・自発運動低下
300 mg/kg 体重以上	・接触反応（筋緊張及び強度）、呼吸障害、歩行異常、覚醒低下、正向反射消失、立ち上がり回数減少 ・前肢握力低下	・取扱い時の筋緊張（硬直）、接触反応（筋緊張及び強度）、過度の開脚姿勢、歩行異常、覚醒低下、正向反射消失、

（3）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

ニワトリ（品種：Hisex Brown）（一群雌 10 羽、高用量群は 20 羽）を用いた強制経口（原体：0、79、158 及び 316 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

一般状態の観察では、全投与群の動物に歩行不安定、動作時転倒、起立不能及び横臥が認められ、316 及び 158 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 9 及び 1 例が死亡又は切迫と殺された。横臥は、316 mg/kg 体重投与群で 1～19 日間、158 mg/kg 体重投与群で 1～9 日間継続し、横臥時には運動失調の評価はできなかったが、回復後においても運動失調の典型的な症状は認められなかった。

病理学的検査では、316 mg/kg 体重投与群の 2 例（14 又は 19 日間起立不能）に肢の骨格筋萎縮が認められた。神経組織学的検査では、316 mg/kg 体重投与群で 9 日間以上の横臥がみられた 6 例で顕著な坐骨神経障害が示唆され、これは長期に及ぶ横臥によって引き起こされた障害であると考えられた。158 mg/kg 体重投与群では投与に関連すると思われる病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、全投与群で急性期の神経毒性に一致する毒性がみられたが、一定の潜伏期を経た後に出現するような神経症状（運動麻痺等）が認められなかったことから、急性遅発性神経毒性は陰性であると判断された。（参照 49）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して中等度から重度の刺激性が、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Himalayan Spotted (GOHI) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。（参照 50～55）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43　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		1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	69.4	342	682
	雌	79.5	392	751

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、5,000 ppm 以上投与群の雌で無機リン増加が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (342 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（79.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 56）

表 44　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
10,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Hb 及び Ht 減少 ・Glu 及び Glob 減少 ・ALP 増加	・体重増加抑制[§] ・摂餌量減少 ・WBC 増加 ・Glu 減少 ・ALP 増加
5,000 ppm 以上	5,000 ppm 以下 毒性所見なし	・無機リン増加
1,000 ppm		毒性所見なし

[§]統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 12,000 ppm 投与群では回復群（雌雄各 10 匹）が設けられ、投与終了後 4 週間の回復性試験が実施された。

表 45　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量	雄	40.1	239	479	1,000
(mg/kg 体重/日)	雌	43.2	266	536	1,070

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

4 週間の回復期間終了後において、12,000 ppm 投与群の雌で ALP 及び無機リンの有意な上昇が認められたが、その他の毒性所見は認められなかった。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が 6,000 ppm 以上投与群の雌で尿中尿酸結晶増加が認められたので、無毒性量は雄で 6,000 ppm（479 mg/kg 体重/日）雌で 3,000 ppm（266 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 57）

表 46　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	・活動性低下、動作緩慢、体温低下 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・PLT 減少、PTT 短縮 ・Mon 減少 ・ALP、ALT、AST 及び Ure 増加 ・TP、Glob、及び Glu 減少 ・尿中三リン酸塩結晶増加 ・肝比重量増加	・活動性低下、動作緩慢、体温低下 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・PLT 減少、PTT 短縮 ・Hb 及び RBC 減少 ・Lym 及び WBC 増加 ・ALP、ALT、AST、Cre 及び無機リン増加 ・TP 及び Glob 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞色素沈着 ・網膜血管菲薄化
6,000 ppm 以上	6,000 ppm 以下 毒性所見なし	・尿中尿酸結晶増加
3,000 ppm 以下		毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 47　90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量	雄	34	197	397	803
(mg/kg 体重/日)	雌	39	230	458	938

各投与群で認められた毒性所見は表48に示されている。

本試験において、12,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制等が、雌でALP増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で6,000 ppm（雄：397 mg/kg体重/日、雌：458 mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照95）

表48　90日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	・被毛粗剛、喘ぎ呼吸、ラ音 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Glob減少、A/G比増加、ALP増加	・強直性筋緊張、平衡感覚障害 ・Lym及びWBC増加 ・ALP増加
6,000 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、50及び300 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。なお、対照群及び300 mg/kg体重/日投与群については、投与終了後4週間の回復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49に示されている。

4週間の回復期間終了後には、これらの毒性所見はほとんど認められなかった。

本試験において、300 mg/kg体重/日投与群の雌雄で歩行異常、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で50 mg/kg体重/日であると考えられた。（参照58）

表49　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
300 mg/kg体重/日	・歩行異常（運動失調、硬直、虚脱）、横臥位、活動低下、振戦、くんくん鳴き（whimpering）、流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・歩行/行動/自発運動異常、後肢着地反応/跳び直り反応低下、筋力低下 ・RBC、Hb及びHt減少 ・APTT延長 ・T.Chol及びPL減少 ・脾臓絶対重量、比重量及び対脳重量比低下	・歩行異常（運動失調、硬直、虚脱）、振戦、くんくん鳴き（whimpering）、流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐 ・歩行/行動/自発運動異常、後肢着地反応/跳び直り反応低下、筋力低下 ・RBC、Hb及びHt減少 ・APTT延長 ・T.Chol及びPL減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・体重増加抑制及び摂餌量減少
50 mg/kg体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 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 50　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		3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量	雄	197	402	768
(mg/kg 体重/日)	雌	253	472	1,030

12,000 ppm 投与群の雌雄において、一般毒性として体重増加抑制が試験期間を通して認められた。また、神経行動学的症状として取扱い及び接触に対する筋緊張、軽度歩行障害及び正向反射異常（体側面着地、背面着地）が投与 4 週時の検査で認められた。これらの症状の一部は投与 13 週時まで持続して観察された。しかし、病理組織学的検査では、神経組織に投与に関連した所見は認められなかった。

本試験における一般毒性及び亜急性神経毒性に対する無毒性量は、雌雄で 6,000 ppm（雄：402 mg/kg 体重/日、雌：472 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 60）

（6）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、各投与群の動物の検体投与部位に皮膚刺激性を示す病理組織学的変化が認められたが、いずれの投与群にも全身毒性は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 59）

（7）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、試験飼料に対する忌避性が示唆されたため、6,000 及び 12,000 ppm 投与群については、投与開始から 1 週間は投与用量をそれぞれ 3,000 及び 6,000 ppm とし、以後所定の濃度に上げた。

表 51　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		500 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量	雄	32	195	362	659
(mg/kg 体重/日)	雌	37	222	436	719

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 6,000 ppm 投与群の雄で大腿骨骨髄枯渇が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 3,000 ppm（雄：195 mg/kg 体重/日、雌：222 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 96）

表 52　代謝物 B の 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
12,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・TP 及び Glob 減少、A/G 比増加 ・ALP、ALT 及び AST 増加 ・Glu 減少 ・尿 pH 低下 ・肝比重量増加 ・胸骨骨髄枯渇（脂肪化） ・腺胃上皮細胞過形成	・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・Alb 減少 ・ALP、ALT 及び AST 増加 ・肝比重量増加 ・副腎、膵臓等臓器の退色 ・腺胃上皮細胞過形成
6,000 ppm 以上	・大腿骨骨髄枯渇	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・TP 及び Glob 減少、A/G 比増加 ・胸骨骨髄枯渇（脂肪化）
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（8）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性補足試験（ラット）

本試験は、先の試験［10.(7)］において認められた所見を検討する目的で実施された。SD ラット（一群雌 10 匹）に代謝物 B を 0、50 及び 500 ppm（平均検体摂取量：0、4 及び 42 mg/kg 体重/日）の用量で 90 日間混餌投与して、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液及び血液生化学的検査、肉眼的病理検査並びに胃の病理組織学的検査が行われた。雄については、繁殖試験［12.(6)］における 0、50 及び 500 ppm 投与群（平均検体摂取量：0、4 及び 37 mg/kg 体重/日）の P 世代の親動物（一群雄 10 匹）を用いて、血液及び血液生化学的検査が行われた。

その結果、いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。（参照 97）

（９）代謝物Ｂの 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（代謝物Ｂ：0、15、50 及び 150 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 53 に示されている。

本試験において 150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 98）

表 53　代謝物Ｂの 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
150 mg/kg 体重/日	・嘔吐 ・体重増加抑制 ・APTT 延長 ・肝比重量増加 ・門脈周辺性肝細胞肥大	・嘔吐 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・APTT 延長 ・肝比重量増加 ・門脈周辺性肝細胞肥大
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（１０）代謝物Ｃの 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

アルビノラット（系統不明）（対照群：雌雄各 10 匹、投与群：雌雄各 15 匹）を用いた混餌（代謝物Ｃ：0、100 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 54 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 54　代謝物Ｃの 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	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.0	17.6
	雌	8.1	20.9

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 250 ppm（雄：17.6 mg/kg 体重/日、雌：20.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 61）

（１１）代謝物Ｃの 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（代謝物Ｃ：0、100 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 55　代謝物 C の 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	250 ppm
平均検体摂取量	雄	2.74	9.31
(mg/kg 体重/日)	雌	3.54	9.87

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 250 ppm(雄:9.31 mg/kg 体重/日、雌:9.87 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 62)

（１２）代謝物 D の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 D : 0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 56　代謝物 D の 28 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	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量	雄	40	240	474	956
(mg/kg 体重/日)	雌	45	265	519	1,060

本試験において 12,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雌雄で 6,000 ppm（雄 : 474 mg/kg 体重/日、雌 : 519 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 99)

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 57 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 57　1 年間慢性毒性試験（イヌ）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	雄	2.02	11.2	58.5
(mg/kg 体重/日)	雌	2.21	11.7	52.3

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 2,500 ppm（雄 : 58.5 mg/kg 体重/日、雌 : 52.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 63)

（2）2年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料[5]＞

ビーグル犬（一群雌雄各3匹）を用いた混餌（原体：0、5、25及び50 ppm：平均検体摂取量は表58参照）投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

表58　2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量（計算値[6]）

投与群	5 ppm	25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	0.125	0.625	1.25

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量50 ppm（1.25 mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照64）

（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①＜参考資料[7]＞

SDラット（一群雌雄各32匹）を用いた混餌（原体：0、5、50、100、250及び500 ppm：平均検体摂取量は表59参照）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59　2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	0.30	3.36	7.49	20.3	46.3
	雌	0.34	3.53	6.36	16.9	35.5

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量500 ppm（雄：46.3 mg/kg体重/日、雌：35.5 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。

なお、本試験では投与3か月後に、500 ppm投与群及び対照群の雌雄動物を用いて繁殖能に及ぼす影響についても検査されており、親動物及び児動物に投与の影響は認められなかった。（参照65）

（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SDラット（一群雌雄各60匹）を用いた混餌（原体：0、50、250及び2,500 ppm：平均検体摂取量は表60参照）投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実

---

5 本試験は低用量で実施された非GLP試験で、報告書に個体別データもないことから、参考資料とした。

6 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照124）。

7 本試験は低用量で実施された非GLP試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施されたGLP試験の成績が得られていることから参考資料とした。

施された。

表 60　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量	雄	2	11	107
(mg/kg 体重/日)	雌	3	13	127

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 2,500 ppm（雄：107 mg/kg 体重/日、雌：127 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 66）

（5）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。なお、投与期間は雄で 89 週間、雌で 104 週間とされた。

表 61　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量	雄	5.5	17.2	108	358
(mg/kg 体重/日)	雌	5.8	18.8	121	364

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で死亡率上昇が、雌で体重増加抑制（有意差なし）が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：108 mg/kg 体重/日、雌：121 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 67）

（6）代謝物 B の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、10、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 62 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 62　代謝物 B の 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	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.5	5.0	14.6	48.8	150
(mg/kg 体重/日)	雌	0.6	6.1	18.4	60.9	182

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒

性量は雌雄で本試験の最高用量 3,000 ppm（雄：150 mg/kg 体重/日、雌：182 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 101）

１２．生殖発生毒性試験

（１）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[8]＞

SD ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、125、250 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 63　3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量（計算値[9]）

投与群	50 ppm	125 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	2.5	6.25	12.5	25

本試験において、いずれの世代の親動物及び児動物にも毒性影響は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 500 ppm（25 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 68）

（２）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 32 匹、F_1 世代：一群雌雄各 28 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 64 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 64　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	35.1	105	347
		雌	41.1	125	390
	F1 世代	雄	40.6	121	432
		雌	44.2	135	458

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

F_1 世代の第 1 産（F_{2a}）において、対照群を含む全群で妊娠率が低かったため、評価の信頼性を高める目的で第 2 産（F_{2b}）を得たが、第 2 産においても対照群を含め全群で妊娠率が低かった。しかし、繁殖成績に検体投与との関連性は認められなかった。

---

8 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施された GLP 試験の成績が得られていることから参考資料とした。
9 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 124）。

本試験において、親動物では5,000 ppm投与群のF_1雄で生育期間中の体重増加抑制等が、1,500 ppm以上投与群のF_1雌で妊娠期間中の体重増加抑制が認められ、児動物では1,500 ppm以上投与群のF_2児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で1,500 ppm（P雄：105 mg/kg体重/日、F_1雄：121 mg/kg体重/日）、雌で500 ppm（P雌：41.1 mg/kg体重/日、F_1雌：44.2 mg/kg体重/日）、児動物で500 ppm（P雄：35.1 mg/kg体重/日、P雌：41.1 mg/kg体重/日、F_1雄：40.6 mg/kg体重/日、F_1雌：44.2 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69）

表65　2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">親：P、児：F_1</th><th colspan="2">親：F_1、児：F_{2a}、F_{2b}</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="3">親動物</td><td>5,000 ppm</td><td rowspan="3">毒性所見なし</td><td>・妊娠期間中の体重増加抑制
・肝補正重量[10]増加</td><td>・生育期間中の体重増加抑制
・摂餌量減少
・肝補正重量増加</td><td>・授乳後期の身体緊張度増加及び緩慢な立ち直り反射
・生育期間中の体重増加抑制
・摂餌量及び飲水量減少
・肝絶対重量増加</td></tr>
<tr><td>1,500 ppm以上</td><td>1,500 ppm以下
毒性所見なし</td><td>1,500 ppm以下
毒性所見なし</td><td>・妊娠期間中の体重増加抑制</td></tr>
<tr><td>500 ppm</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">児動物</td><td>5,000 ppm</td><td colspan="2">・体重増加抑制
・包皮分離日齢遅延
・肝補正重量増加</td><td colspan="2">・肝補正重量増加</td></tr>
<tr><td>1,500 ppm以上</td><td colspan="2" rowspan="2">1,500 ppm以下
毒性所見なし</td><td colspan="2">・体重増加抑制</td></tr>
<tr><td>500 ppm</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
</table>

（3）発生毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌25匹）の妊娠6～19日に強制経口（原体：0、64、160及び400 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400 mg/kg体重/日投与群で死亡、一般状態の変化（運動失調、取扱い時の身体硬直、自発運動低下、呼吸数減少、尿による被毛の汚れ、流涎）、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で160 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量400 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70）

10 最終体重値を共変量として調整した値を補正重量という（以下同じ）。

（4）発生毒性試験（ウサギ）① ＜参考資料[11]＞

NZW ウサギ（一群雌 31～35 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1.0、3.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%水溶性 MC）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 10.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 3.0 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10.0 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 71）

（5）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 19～20 匹）の妊娠 6～18 日にカプセル経口（原体：0、30、150 及び 300 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。

本試験において、母動物では 150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 72）

表 66　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
300 mg/kg 体重/日	・ラ音、運動性低下、呼吸困難、乾燥糞、鼻部周囲の赤色汚れ、立ち直り反射低下、無糞 ・摂餌量減少	毒性所見なし
150 mg/kg 体重/日以上	・失調性歩行 ・体重増加抑制 ・流産§	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§150 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

（6）代謝物 B の 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

11 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施された GLP 試験の成績が得られていることから参考資料とした。

表 67　代謝物 B の 2 世代繁殖試験（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）	P 世代	雄	4	37	362
		雌	4	43	414
	F_1 世代	雄	4	41	
		雌	5	52	

/：データなし

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

5,000 ppm 投与群の F_1 児動物に過度の体重増加抑制及び死亡例（7 腹で全同腹児死亡）が認められたため、哺育 21 日に全例が切迫と殺された。

500 ppm 投与群の F_1 児動物においても統計学的に有意な体重増加抑制及び胸腺重量減少がみられたが、体重は背景データの範囲内であったこと、胸腺重量は F_2 児動物の対照群の値と同等であり、F_2 児動物には所見がみられなかったことから、これらの変化は投与による毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の P 雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 5,000 ppm 投与群の F_1 児動物で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 500 ppm（P 雄：37 mg/kg 体重/日、P 雌：43 mg/kg 体重/日、F_1 雄：41 mg/kg 体重/日、F_1 雌：52 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 102）

表 68　代謝物 B の 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下		
	500 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	5,000 ppm	・一般状態の変化（蒼白、腹部膨満、皮膚落屑） ・低体重及び体重増加抑制 ・生存率低下 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・皮膚過角化症			
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

/：データなし

（7）代謝物 B の発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（代謝物 B：0、10、30 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、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性影響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。

なお、本試験に先だって実施された予備試験（0、50、200、500、1,000 mg/kg 体重/日）の 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物死亡、200 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられているため、本試験の最高用量には 100 mg/kg 体重/日が設定された。（参照 103）

（8）代謝物 B の発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（代謝物 B：0、10、25 及び 65 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）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 65 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 65 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 104）

（9）代謝物 D の発生毒性予備試験（ラット）＜参考資料[12]＞

SD ラット（一群雌 8 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（代謝物 D：0、50、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性予備試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が、500 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児ではいずれの投与群にも毒性影響は認められなかった。（参照 105）

13．遺伝毒性試験

（1）原体

ジカンバ（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞を用いた UDS 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 69 に示されている。枯草菌及び大腸菌を用いた DNA 修復試験並びにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の二試験で陽性の結果が得られた。しかし、両試験において陽性結果が得られたのは最高用量のみ又は代謝活性

---

12 本試験は予備試験であるため、参考資料とした。

化系非存在下の細胞毒性が認められる高用量域であり、他の試験系では *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、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 73～79、106～109）

表 69　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	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis*（H17、M45 株）	20~2,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
		B. subtilis（H17、M45 株） *Escherichia coli*（W3110、p3478 株）	10~5,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ	陽性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100 株）	1~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	1~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	8~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	33.3~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	*Saccharomyces cerevisiae*（D3 株）	0.1~5.0%w/v（+/-S9）	陰性
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1-BH_4） *Hgprt* 遺伝子	150~2,400 μg/mL（+/-S9）	陰性
		マウスリンフォーマ細胞（L5178Y/$TK^{+/-}$）	250~2,210 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CCL61）	300~2,330 μg/mL（+/-S9）	陰性
		ヒト末梢血リンパ球	16.3~2,400 μg/mL（+/-S9）	-S9 で陽性
	UDS 試験	ヒト二倍体線維芽細胞（WI-38 細胞）	0.1~2,000 μg/mL	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	1,300 mg/kg 体重（1 日 1 回、2 日間強制経口投与）	陰性
		ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	250、500、1,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（2）代謝物 B

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 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 70 に示されている。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で最高用量のみ軽微な陽性であり、他の試験系では *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、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 110～114）

表 70　遺伝毒性試験結果概要（代謝物 B）

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） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	33.3~5,000 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（CHO-K1-BH_4） *Hgprt* 遺伝子	200~1,600 μg/mL（-S9） 200~1,200 μg/mL（+S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	17.0~2,500 μg/mL（+/-S9）	+S9 で陽性
in vivo	染色体異常試験	SD ラット（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	雄：400、800、1,600 mg/kg 体重 雌：300、600、1,200 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	250、500、1,000 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（3）代謝物 C

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo* UDS 試験が実施された。

結果は表 71 に示されている。マウスリンフォーマ TK 試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の高用量で陽性の結果が得られたが、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験系では陰性であったことから、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 80～85）

表 71　遺伝毒性試験結果概要（代謝物 C）

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、TA102、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞（L5178Y/TK$^{+/-}$）	156~2,500 μg/mL（-S9） 313~5,000 μg/mL（+S9）	-S9 で陽性
		マウスリンフォーマ細胞（L5178Y/TK$^{+/-}$）	125~2,370 μg/mL（+/-S9）	-S9 で陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CCL61）	313~1,250 μg/mL（-S9） 625~5,000 μg/mL（+S9）	-S9 で陽性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット（初代培養肝細胞）（一群雄 2 匹）	2,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（4）代謝物 D

主として植物及び土壌由来の代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 72 に示されているとおり、陰性であった。（参照 115、116）

表 72　遺伝毒性試験結果概要（代謝物 D）

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） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	1.6~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
in vivo	染色体異常試験	SD ラット（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	375、750、1,500 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジカンバ」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したジカンバのラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与されたジカンバの吸収率は 90.5～99.7%と算出された。排泄は速やかで、主に尿中に未変化で排泄された。組織への分布は少なく、消失も速やかであった。尿中放射能の主要成分はジカンバであり、代謝物として B 及び E が微量検出され、糞中ではジカンバ及び B が微量検出された。

^{14}C で標識したジカンバの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は B 及び I であった。

ジカンバ耐性だいずにおける主要代謝物である B のラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与された B の吸収率は少なくとも 87.7%であった。排泄は速やかで、その大部分が未変化で尿中に排泄され、組織中にはほとんど残留しなかった。

^{14}C で標識したジカンバの植物体内運命試験の結果、小麦の穀粒ではジカンバが 16%TRR を占め、茎葉では C のグルコシド（H）が 65%TRR 検出された。だいずでは葉及び子実中放射能の大部分がジカンバであり、B がさや形成初期処理葉で 17%TRR 検出された。ジカンバ耐性だいず（遺伝子組換え作物）における主要代謝物は B のグルコシド（J）で、茎葉で 60～74%TRR、子実で 12～15%TRR 検出された。

ジカンバ、B、C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験での最大残留値は、ジカンバで大麦（わら）の 32.6 mg/kg、B はジカンバ耐性だいず（乾燥茎葉）の 134 mg/kg、C は大麦（わら）の 2.06 mg/kg、D はジカンバ耐性だいず（乾燥茎葉）の 7.33 mg/kg であった。

ジカンバ及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験での最大残留値は、ジカンバで腎臓の 46.6 μg/g、C は腎臓の 0.54 μg/g であった。

各種毒性試験結果から、ジカンバ投与による影響は主に神経系（筋緊張、歩行異常等）、体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大）及び血液（貧血）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジカンバ（親化合物）及び代謝物 B 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 73 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られたジカンバの無毒性量のうち、最小値がウサギを用いた発生毒性試験②の 30 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～18 日
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 73　各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]					
			JMPR	米国	カナダ[2]	環境省	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 ①	0、1,000、5,000、10,000 ppm 雄：0、69.4、342、682 雌：0、79.5、392、751				雄：342 雌：392 雌雄：摂餌量低下、ALP 増加等	雄：342 雌：79.5 雄：体重増加抑制等 雌：無機リン増加	雄：342 雌：392 雌雄：体重及び摂餌量減少、GLu 及び ALP 増加
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、500、3,000、6,000、12,000 ppm 雄：0、40.1、239、479、1,000 雌：0、43.2、266、536、1,070	479 血液生化学的影響	雄：479 雌：536 一般状態、体重増加抑制等		雄：479 雌：536 雌雄：体重増加抑制等	雄：479 雌：266 雄：体重増加抑制等 雌：尿中尿酸結晶増加	雄：479 雌：536 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ③[3]	0、500、3,000、6,000、12,000 ppm 雄：0、34、197、397、803 雌：0、39、230、458、938					雄：397 雌：458 雄：体重増加抑制等 雌：ALP 増加等	雄：397 雌：458 雌雄：ALP 増加等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、3,000、6,000、12,000 ppm 雄：0、197、402、768 雌：0、253、472、1,030		401 筋緊張、歩行異常等		雄：402 雌：472 雌雄：体重増加抑制等 (筋緊張、歩行異常等)	雄：402 雌：472 雌雄：体重増加抑制等 (筋緊張、歩行異常等)	雄：402 雌：472 雌雄：体重増加抑制等 (筋緊張、歩行異常等)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]					
			JMPR	米国	カナダ[2]	環境省	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、50、250、2,500 ppm 雄：0、2、11、107 雌：0、3、13、127	107 (最高用量群の雄でリンパ腫及び甲状腺傍ろ胞細胞癌のはっきりしない増加)	雄：107 雌：127 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)		雄：107 雌：127 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：107 雌：127 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：107 雌：127 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、500、1,500、5,000 ppm P雄：0、35.1、105、347 P雌：0、41.1、125、390 F_1雄：0、40.6、121、432 F_1雌：0、44.2、135、458 [雄：0、40、122、419 雌：0、45、136、450][4]	親動物：105 児動物：35.1 繁殖毒性：347 親動物：行動学的影響 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：122 雌：136 児動物：45 繁殖毒性：122 親動物：臨床症状 児動物：体重増加抑制 繁殖毒性：性成熟遅延（雄）		親動物 P雄：105 P雌：41.1 F_1雄：121 F_1雌：44.2 児動物 P雄：35.1 P雌：41.1 F_1雄：40.6 F_1雌：44.2 親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P雄：105 P雌：41.1 F_1雄：121 F_1雌：44.2 児動物 P雄：35.1 P雌：41.1 F_1雄：40.6 F_1雌：44.2 親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：35.1 P雌：41.1 F_1雄：40.6 F_1雌：44.2 親動物及び児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]					
			JMPR	米国	カナダ[2]	環境省	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、64、160、400	母動物：160 胎児：400 母動物：死亡、行動的変化 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：160 胎児：400 母動物：死亡、一般状態の変化等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：160 胎児：400 母動物：死亡、一般状態の変化等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：160 胎児：400 母動物：運動失調等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：160 胎児：400 母動物：運動失調等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間発がん性毒性試験(雄:89週間、雌:104週間)	0、50、150、1,000、3,000 ppm 雄：0、5.5、17.2、108、358 雌：0、5.8、18.8、121、354	108 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：358 雌：354 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)		雄：358 雌：121 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：108 雌：121 雄：死亡率上昇 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：108 雌：121 雄：死亡率上昇 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験②	0、30、150、300 (用量設定試験の投与量：0、62.5、125、250、500)	母動物：30 胎児：300 母動物：行動学的変化 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：62.5 胎児：62.5 母動物：流産、臨床症状（自発運動量低下、運動失調） 胎児：流産 (催奇形性は認められない)		母動物：30 胎児：300 母動物：流産、失調性歩行等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]					
			JMPR	米国	カナダ [2]	環境省	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、300	50 行動学的影響			雌雄：50 雌雄：一般状態の変化、摂餌量低下、体重増加抑制等	雄：50 雌：50 雄：歩行異常、体重増加抑制等 雌：体重増加抑制、摂餌量減少	雌雄：50 雌雄：歩行異常等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、2.02、11.2、58.5 雌：0、2.21、11.7、52.3 [0、2、11、52] [4]	52 毒性所見なし	52 毒性所見なし		雄：58.5 雌：52.3 雌雄：毒性所見なし	雄：58.5 雌：52.3 雌雄：毒性所見なし	雄：58.5 雌：52.3 雌雄：毒性所見なし
ADI			NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：45 UF：100 cRfD：0.45	ADI：0.01	NOAEL：35.1 SF：100 ADI：0.35	NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：35.1 SF：100 ADI：0.35
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験	ラット 2 世代繁殖試験		ラット 2 世代繁殖試験	ウサギ発生毒性試験②	ラット 2 世代繁殖試験

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

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
2) カナダ資料では ADI のみを参照した。
3) 本試験は参照 87 に収載されている。
4) 米国資料における値。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
B	NOA 414746、3,6-DCSA、DCHB、MON52708、DCSA、脱メチルジカンバ	3,6-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸（3,6-ジクロロサリチル酸）
C	NOA 405873、5-OH-ジカンバ	2,5-ジクロロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ安息香酸
D	2,5-diOH、DCGA MON52724、	3,6-ジクロロ-2,5-ジヒドロキシ安息香酸（3,6-ジクロロ-ゲンチジン酸）
E	M1、MDBA（ジカンバ）のグルクロニド	3,6-ジクロロ-2-メトキシベンゾイル-α,β-D-グルコピラノシドウロン酸
F	M2、NOA414746（B）のグルクロニド	2-カルボキシ-3,6-ジクロロフェニル-α,β-D-グルコピラノシドウロン酸
G	M3、M2 の分析中生成物	3,6-ジクロロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル-α,β-D-グルコピラノシドウロン酸
H	NOA405873（C）のグルコシド、I7 抱合体、β-グルコシド	
I	2A36DCP	2-アミノ-3,6-ジクロロフェノール
J	DCSA (B) グルコシド、2-O-β-グルコシド	3,6-ジクロロ-2-(β-D-グルコピラノシルオキシ)安息香酸
K	DCSA（B）HMG グルコシド	2-[[6—O-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチリル)-β-D-グルコピラノシル]オキシ]-3,6-ジクロロ安息香酸
L	DCGA (D) グルコシド、5-O-β-グルコシド	2,5-ジクロロ-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ安息香酸
M	DCGA（D）マロニルグルコシド	3-[6-O-(2-カルボキシアセチル)-β-D-グルコピラノシオキシ]-2,5-ジクロロ-6-ヒドロキシ安息香酸
N	未知 DCSA/DCGA 抱合体	
O	未知 DCSA/DCGA グルコシド	
P	DCSA（B）カルボキシルグルクロニド	

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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）]
AUC	薬物濃度曲線下面積（無限時間までの外挿値）
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
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
Mon	単球数
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

略称	名称
Ure	尿素
WBC	白血球数

＜別紙3：作物残留試験成績＞

（1）大麦圃場試験（1995年実施）

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					ジカンバ		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.92	0.73	0.93	0.73
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.28	0.27	0.30	0.30
大麦 (わら)				110	0.04	0.03	0.02	0.01
大麦 (子実)				110	0.08	0.08	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	14	0.92	0.88	0.04	0.04
大麦 (わら)				14	3.00	2.46	0.19	0.11
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.33	0.31	0.22	0.21
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.07	0.07	0.15	0.15
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.03	0.02
大麦 (子実)				69	0.04	0.03	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.29	1.13	0.04	0.04
大麦 (わら)				7	2.05	1.99	0.66	0.61
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.08	0.07	0.23	0.23
大麦 (乾燥茎葉)				49	0.06	0.06	0.12	0.11
大麦 (わら)				93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 (子実)				93	0.02	0.02	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	9	1.58	1.48	0.01	0.01
大麦 (わら)				9	2.81	2.62	0.38	0.36

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.20	0.20	0.10	0.10
大麦 (乾燥茎葉)				33	0.13	0.13	0.18	0.15
大麦 (わら)				62	0.03	0.03	0.05	0.04
大麦 (子実)				62	0.18	0.18	0.04	0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.82	1.82	0.05	0.05
大麦 (わら)				7	5.52	4.67	0.19	0.19
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.89	0.83	0.37	0.34
大麦 (乾燥茎葉)				27	0.19	0.19	0.34	0.32
大麦 (わら)				80	0.07	0.06	0.09	0.09
大麦 (子実)				80	0.11	0.11	0.05	0.05
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.05	0.57	0.96	0.06
大麦 (わら)				7	3.64	3.47	0.29	0.22
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	1.15	1.11	0.18	0.17
大麦 (乾燥茎葉)				46	1.05	0.93	0.83	0.74
大麦 (わら)				79	0.06	0.05	0.10	0.10
大麦 (子実)				79	0.91	0.90	0.20	0.19
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	2.31	2.19	0.17	0.15
大麦 (わら)				7	2.21	2.10	0.50	0.47

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	8	1.09	0.83	0.37	0.32
大麦 (乾燥茎葉)				15	0.69	0.65	0.78	0.70
大麦 (わら)				61	0.25	0.22	0.38	0.32
大麦 (子実)				61	0.12	0.12	0.11	0.09
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.50	1.45	0.15	0.15
大麦 (わら)				7	6.60	6.35	0.55	0.47
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	1.38	1.37	0.25	0.24
大麦 (乾燥茎葉)				41	0.11	0.10	0.12	0.11
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.11	0.10	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.68	1.63	0.02	0.02
大麦 (わら)				7	10.5	9.37	0.06	0.05
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.92	0.79	0.38	0.38
大麦 (乾燥茎葉)				30	0.41	0.40	0.71	0.70
大麦 (わら)				60	0.08	0.06	0.02	0.02
大麦 (子実)				60	0.15	0.12	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	5	0.78	0.71	0.05	0.04
大麦 (わら)				5	1.02	0.78	0.14	0.09

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	1.08	1.08	0.81	0.71
大麦 (乾燥茎葉)				28	0.30	0.30	0.74	0.72
大麦 (わら)				66	0.08	0.08	0.04	0.04
大麦 (子実)				66	0.04	0.04	0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	3	0.80	0.65	0.08	0.06
				5	0.88	0.85	0.10	0.07
				7	1.05	0.87	0.08	0.07
				9	0.73	0.63	0.46	0.15
				11	0.47	0.43	0.03	0.03
大麦 (わら)				3	5.03	4.50	<0.01	<0.01
				5	6.00	4.66	0.01	0.01
				7	8.68	6.69	<0.01	<0.01
				9	0.31	0.22	0.01	<0.01
				11	0.28	0.21	0.01	0.01
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	8	0.34	0.29	0.23	0.18
大麦 (乾燥茎葉)				26	0.13	0.08	0.31	0.18
大麦 (わら)				89	0.02	0.02	0.01	0.01
大麦 (子実)				89	0.03	0.03	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	3	1.74	0.97	0.37	0.35
				5	3.80	2.55	0.34	0.34
				7	2.46	2.11	0.33	0.25
				9	1.78	1.60	0.61	0.46
				11	1.01	0.73	0.52	0.32
大麦 (わら)				3	30.8	26.4	0.04	0.04
				5	32.6	26.5	0.09	0.08
				7	30.0	27.3	0.06	0.06
				9	1.16	1.06	0.02	0.02
				11	0.99	0.93	0.03	0.02

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	0.36	0.36	0.22	0.21
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.06	0.05	0.13	0.11
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.03	0.02
大麦 (子実)				69	0.03	0.03	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	7	1.63	1.55	0.04	0.04
大麦 (わら)				7	2.50	2.26	0.91	0.61
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	0.24	0.21	0.20	0.18
大麦 (乾燥茎葉)				49	0.06	0.05	0.12	0.10
大麦 (わら)				93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 (子実)				93	0.02	0.02	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	9	2.81	2.36	0.06	0.04
大麦 (わら)				9	3.55	3.40	0.89	0.82
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	1.02	1.00	0.17	0.15
大麦 (乾燥茎葉)				46	0.85	0.83	0.71	0.68
大麦 (わら)				79	0.05	0.04	0.10	0.08
大麦 (子実)				79	0.94	0.92	0.18	0.18
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	7	2.28	2.24	0.16	0.16
大麦 (わら)				7	1.96	1.91	0.38	0.37

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	1.17	1.11	0.25	0.22
大麦 (乾燥茎葉)				41	0.16	0.14	0.15	0.14
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.14	0.13	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	7	1.69	1.47	0.02	0.01
大麦 (わら)				7	9.44	9.35	0.08	0.08
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	0.42	0.40	0.19	0.17
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.07	0.06	0.13	0.13
大麦 (わら)				69	0.02	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.03	0.03	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	7	1.39	1.37	0.04	0.04
大麦 (わら)				7	3.67	3.46	2.06	1.85
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	0.27	0.23	0.20	0.19
大麦 (乾燥茎葉)				49	0.07	0.06	0.15	0.13
大麦 (わら)				93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 (子実)				93	0.03	0.03	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	9	1.92	1.84	0.02	0.01
大麦 (わら)				9	3.71	3.52	0.54	0.50

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	1.09	1.00	0.19	0.17
大麦 (乾燥茎葉)				46	0.89	0.84	0.73	0.71
大麦 (わら)				79	0.06	0.05	0.11	0.10
大麦 (子実)				79	0.97	0.94	0.23	0.21
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	7	2.70	2.68	0.14	0.13
大麦 (わら)				7	3.11	2.82	0.37	0.34
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	1.22	1.18	0.22	0.21
大麦 (乾燥茎葉)				41	0.10	0.10	0.12	0.12
大麦 (わら)				69	0.02	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.12	0.11	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	7	5.04	3.32	0.02	0.02
大麦 (わら)				7	7.85	6.35	0.09	0.08

注) すべて作物発芽後雑草発芽後の全面土壌散布
a : ジカンバジメチルアミン塩の液剤
b : ジカンバジグリコールアミン塩の液剤
c : ジカンバナトリウム塩の液剤

（2）だいず圃場試験 ①（1980 年）

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					ジカンバ		代謝物 C	
					分析 1		分析 2	
					平均値	平均値	平均値	平均値
だいず (子実)	2,240	1	1	5	0.06	0.08	<0.01	<0.01
だいず (子実表面)				5	0.05	0.18		
だいず (豆殻)				5	23.0	23.0	0.02	0.01
だいず (子実)	2,240	1	1	5	0.28	0.12	<0.01	<0.01
だいず (子実表面)				5	0.18	0.17		
だいず (子実)	2,240	1	1	5	0.96		<0.01	
だいず (子実表面)				5	0.07			
だいず (豆殻)				5	0.14		<0.01	
だいず (大豆外皮)	2,240	1	1	5	6.08		0.02	
だいず (大豆ミール)				5	0.11		<0.01	
だいず (粗抽出油)				5	<0.01		<0.01	
だいず (精製油)				5	<0.01		<0.01	
だいず (ソーダ油渣)				5	<0.01		<0.01	
だいず (精製・漂白・水添油)				5	<0.01		<0.01	

注）すべてジカンバジメチルアミン塩の液剤、作物発芽後雑草発芽後の全面土壌散布

（3）だいず圃場試験 ②（1994、1995 年）

作物名（分析部位）	使用量（g ai/ha）	試験圃場数	回数（回）	PHI（日）	残留値（mg/kg）					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず（茎葉）	560 a	1	1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（乾燥茎葉）				124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）				152	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.00	0.97	0.02	0.02	<0.01	<0.01
だいず（茎葉）	560 a	1	1	54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（乾燥茎葉）				119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）				175	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.43	1.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（茎葉）	560 a	1	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（乾燥茎葉）				99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）				138	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.48	0.31	0.04	0.02	<0.01	<0.01
だいず（茎葉）	560 a	1	1	58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（乾燥茎葉）				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）				143	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず（子実）	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.27	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 a	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				169	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.70	0.57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.20	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				107	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.90	1.50	0.01	0.01	0.05	0.04
だいず (茎葉)	560 a	1	1	49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				165	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.10	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 a	1	1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				134	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	3.30	3.20	0.12	0.11	0.36	0.34
だいず (茎葉)	560 a	1	1	52	0.07	0.07	0.02	0.02	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.82	0.40	0.05	0.01	0.05	0.04
だいず (茎葉)	560 a	1	1	58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				126	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				173	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.68	0.67	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				170	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.55	0.36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.65	0.65	0.01	<0.01	0.02	0.02
だいず (茎葉)	560 a	1	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				121	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				145	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.30	0.70	0.02	0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				117	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.28	0.24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				133	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	<0.01
だいず (子実)				154	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.88	0.80	0.02	0.02	0.08	0.06
だいず (茎葉)	560 a	1	1	49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.17	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 c	1	1	59	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				138	0.03	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 c	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	0.81	0.53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 c	1	1	52	0.16	0.12	0.05	0.04	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	0.39	0.27	0.03	0.01	0.10	0.06
だいず (茎葉)	560 c	1	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				154	0.85	0.64	0.03	0.02	0.09	0.07
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	1.10	0.72	0.04	0.03	0.12	0.08

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 e	1	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				138	0.04	0.03	0.04	0.02	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	0.18	0.13	0.13	0.09	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 e	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	0.33	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 e	1	1	52	0.14	0.13	0.04	0.04	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	0.26	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 e	1	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				154	0.45	0.30	0.01	<0.01	0.05	0.03
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	1.40	1.40	0.08	0.07	0.28	0.26

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (子実)	11,200 b	1	1	5	0.33	0.32	<0.01	<0.01		
だいず (子実)					0.66	0.54	<0.01	<0.01	0.02	0.02
だいず (大豆粉塵)					405	365	4.0	2.9	3.3	2.8
だいず (さや)					2.12	2.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (大豆ミール)					0.19	0.19	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (粗抽出油)					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (精製油)					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	11,200 b	1	1	9	0.1	0.1	<0.01	<0.01		
だいず (茎葉)	560 a	1	1	53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	2.10	1.08	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	52	0.05	0.05	0.01	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				88	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	63	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	61	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.14	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	59	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	3	0.43	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.06	0.05	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				9	0.07	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				11	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	65	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				142	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	3	7.70	6.70	0.03	0.03	0.01	<0.01
				5	4.30	3.40	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				7	8.50	7.80	0.03	0.03	<0.01	<0.01
				9	1.00	1.00	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				11	0.39	0.31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

a：ジカンバジメチルアミン塩の液剤、作物播種前雑草発生前の全面土壌散布
b：ジカンバジメチルアミン塩の液剤、作物発芽後雑草発生後の全面土壌散布
c：ジカンバジグリコールアミン塩の液剤、作物播種前雑草発生前の全面土壌散布
d：ジカンバジグリコールアミン塩の液剤、作物発芽後雑草発生後の全面土壌散布
e：ジカンバナトリウム塩の液剤、作物播種前雑草発生前の全面土壌散布
f：ジカンバナトリウム塩の液剤、作物発芽後雑草発生後の全面土壌散布

（4）ジカンバ耐性だいず圃場試験（2010 年）

分析部位	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ジカンバ		代謝物 B		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
子実	発芽前散布 1,120 h + 3 葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	22	3	73 ~ 95	<0.013	<0.013	0.411	0.055	<0.021	<0.021	0.136	0.032
子実	3 葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	4	2	74 ~ 95	<0.013	<0.013	0.153	0.089	<0.021	<0.021	0.123	0.055
子実	3 葉期散布 560 i + 開花期散布 560 i	4	2	74 ~ 95	<0.013	<0.013	0.191	0.099	<0.021	<0.021	0.139	0.058
青刈茎葉	発芽前散布 1,120 h + 3 葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	22	3	7~10	2.620	0.342	47.9	15.8	0.010	<0.006	5.95	2.04
青刈茎葉	3 葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	4	2	7~8	0.799	0.218	54.1	37.2	0.019	0.009	4.08	2.25
青刈茎葉	3 葉期散布 560 i + 開花期散布 560 i	4	2	7~8	1.150	0.330	49.3	35.0	0.022	0.009	5.26	2.47
乾燥茎葉	発芽前散布 1,120 h + 3 葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	22	3	14 ~ 24	1.160	0.130	57.1	30.1	<0.014	<0.014	7.33	2.68

分析部位	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ジカンバ		代謝物 B		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
乾燥茎葉	3 葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	4	2	15 ~ 21	0.291	0.115	128.0	79.5	0.033	<0.018	5.97	3.97
乾燥茎葉	3 葉期散布 560 i + 開花期散布 560 i	4	2	15 ~ 21	0.322	0.131	134.0	83.7	0.034	<0.018	6.81	4.58

h：ジカンバモノエタノールアミン塩のフロアブル製剤
i：ジカンバジグリコールアミン塩のフロアブル製剤

＜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　ジカンバ（除草剤）（平成 22 年 8 月 10 日改訂）：ラスジャパン有限会社、未公表
3. ラットにおける吸収、分布および排泄（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection（スイス）、2002 年、未公表
4. ラットにおける代謝物同定（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection（スイス）、2003 年、未公表
5. ラットにおける代謝/排泄/分布：University of Cincinnati（米国）、1963 年、未公表
6. 雌ラットにおける代謝/排泄：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1976 年、未公表
7. ラットにおける血漿中動態（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft（ドイツ）、1998 年、未公表
8. ラットにおける反復経口投与後の血漿中動態（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft（ドイツ）、2003 年、未公表
9. イヌおよびウサギにおける吸収/排泄/分布：International Research and Development Corporation（米国）、1977 年、未公表
10. ラット、マウス、ウサギおよびイヌにおける代謝/吸収/排泄/分布（比較試験）：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1980 年、未公表
11. MDBA およびそのアミン塩類の代謝比較試験（GLP 対応）：Sandoz Agro（米国）、1994 年、未公表
12. ラット尿における代謝物（NOA 405873、5-OH-Dicamba［C］）の測定（GLP対応）：Sandoz Agro, Inc.（米国）、1994年、未公表
13. MDBAジメチルアミン塩のラットにおける経皮吸収試験（GLP対応）：BASF Aktiengesellschaft（ドイツ）、1998年、未公表
14. ラットにおける経皮吸収（GLP対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2002 年、未公表
15. 泌乳ヤギにおける代謝/排泄/分布（GLP対応）：Sandoz Agro（米国）、1994年、未公表
16. ニワトリにおける薬物動態および代謝：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1983 年、未公表
17. 採卵鶏における代謝（GLP対応）：Sandoz Agro, Inc.（米国）、1994年、未公表
18. 春小麦における代謝および動態（GLP対応）：Novartis Crop Protection AG（スイス）、1999年、未公表
19. 大豆における代謝試験：Velsicol Agricultural Research Center（米国）、1982年、未公表
20. 好気的土壌における代謝試験（GLP対応）：Syngenta Crop Protection（スイス）、2000 年、未公表
21. 土壌吸着性試験：㈱エス・ディー・エス バイオテック 東京研究所、1991年、未公表さ

くも

22. 加水分解運命試験（GLP対応）：Novartis Crop Protection（スイス）、2000年、未公表
23. 模擬調理環境下における加水分解試験（GLP対応）：Syngenta Jealott's Hill International Research Centre（英国）、2003年、未公表
24. 水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP対応）：Sandoz Agro（米国）、1993年、未公表
25. 水中光分解運命試験（自然水）（GLP対応）：Syngenta Crop Protection（米国）、2005年、未公表
26. 牛乳における残留試験：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1979年、未公表
27. 牛の筋肉および内臓における残留試験：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1979年、未公表
28. 乳牛の生乳および臓器・組織における残留試験（GLP対応）：BASF Corporation（米国）、2002年、未公表
29. 乳牛の生乳、血液および臓器における主要代謝物の残留（GLP対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2001年、未公表
30. 産卵鶏における反復投与試験、とくに産卵に及ぼす影響：Wildlife International Ltd.（米国）、1984年、未公表
31. 産卵鶏の臓器、組織および卵における残留：Velsicol Residue Analysis Laboratory（米国）、1984年、未公表
32. 生体機能への影響に関する試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre（英国）、1989年、未公表
33. ラットにおける急性経口毒性試験：International Research and Development Corporation（米国）、1974年、未公表
34. ラットにおける急性経口毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
35. マウスにおける急性経口毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
36. ラットにおける急性経皮毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
37. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2002年、未公表
38. マウスにおける急性経皮毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
39. ウサギにおける急性経皮毒性試験：International Research and Development Corporation（米国）、1974年、未公表
40. ラットにおける急性腹腔内毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
41. マウスにおける急性腹腔内毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
42. ラットにおける急性皮下毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
43. マウスにおける急性皮下毒性試験：動物繁殖研究所、1978年、未公表
44. ラットにおける急性吸入毒性試験：International Research and Development Corporation（米国）、1974年、未公表
45. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre（英国）、

1994年、未公表
46. ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2001年、未公表
47. 代謝物（5-OH-Dicamba）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2001年、未公表
48. ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP対応）：Hazleton Washington（米国）、1993年、未公表
49. ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre（英国）、1983年、未公表
50. ウサギを用いた眼刺激性試験：International Research and Development Corporation（米国）、1974年、未公表
51. ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、1984年、未公表
52. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：International Research and Development Corporation（米国）、1974年、未公表
53. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：International Research and Development Corporation（米国）、1978年、未公表
54. ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2002年、未公表
55. モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法）（GLP対応）：RCC（スイス）、1991年、未公表
56. ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：International Research and Development Corporation（米国）、1980年、未公表
57. ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：Novartis Crop Protection（スイス）、1997年、未公表
58. ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験および4週間回復性試験（GLP対応）：RCC（スイス）、2003年、未公表
59. ラットにおける28日間反復経皮投与毒性試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2002年、未公表
60. ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験（GLP対応）：Hazleton Washington（米国）、1994年、未公表
61. 代謝物（5-OH-Dicamba）の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：International Research and Development Corporation（米国）、1966年、未公表
62. 代謝物（5-OH-Dicamba）のイヌ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：International Research and Development Corporation（米国）、1966年、未公表
63. イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：International Research and

Development Corporation（米国）、1986年、未公表
64. イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験：University of Cincinnati（米国）、1962年、未公表
65. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験：University of Cincinnati（米国）、1962年、未公表
66. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP対応）：International Research and Development Corporation（米国）、1985年、未公表
67. マウスにおける飼料混入投与による104週間発がん性試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre（英国）、1988年、未公表
68. ラットを用いた繁殖試験：University of Cincinnati（米国）、1966年、未公表
69. ラットを用いた繁殖試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre（英国）、1993年、未公表
70. ラットにおける催奇形性試験（GLP対応）：ToxiGenics（米国）、1981年、未公表
71. ウサギにおける催奇形性試験：International Research and Development Corporation（米国）、1978年、未公表
72. ウサギにおける催奇形性試験（GLP対応）：Argus Research Laboratories（米国）、1992年、未公表
73. 細菌を用いた復帰突然変異試験：残留農薬研究所、1978年、未公表
74. 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Corning Hazleton（英国）、1996年、未公表
75. マウスリンフォーマ細胞を用いたin vitro遺伝子突然変異試験（GLP対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2001年、未公表
76. チャイニーズハムスター培養卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験（GLP対応）：Microbiological Associated（米国）、1986年、未公表
77. マウスを用いた小核試験（GLP対応）：Corning Hazleton（英国）、1996年、未公表
78. 細菌を用いたDNA修復試験：残留農薬研究所、1978年、未公表
79. 微生物を用いたin vitro変異原生試験およびヒト線維芽細胞を用いた不定期DNA合成試験：EPA, Health Effects Research Laboratory（米国）、1979年
80. 5-OH-Dicambaの細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2001年、未公表
81. 5-OH-Dicambaのマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP対応）：RCC Ltd（スイス）、2002年、未公表
82. 5-OH-Dicambaのマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2002年、未公表
83. 5-OH-Dicambaのチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験（GLP対応）：RCC Ltd（スイス）、2002年、未公表
84. 5-OH-Dicambaのマウスを用いた小核試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2003年、未公表

85. 5-OH-Dicambaのラットを用いた*in vivo*不定期DNA合成試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
86. ジカンバの作物残留試験成績概要書（2010年5月31日）：ラスジャパン有限会社、未公表
87. 国外で使用される農薬（ジカンバ）の残留基準の改正に係る試験成績概要書（平成22年4月28日提出版）：日本モンサント株式会社、未公表
88. DCSAの雄ラットにおける代謝試験（吸収、分布、排泄、代謝）（GLP対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2009年、未公表
89. DCSAのラットにおける代謝試験（薬物動態試験）（GLP対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2009年、未公表
90. ジカンバのジカンバ耐性大豆における代謝試験（GLP対応）：Monsanto Company 環境科学技術センター、PTRL West, Inc.、Research for Hire、AGVISE Laboratories（米国）、2010年、未公表
91. ジカンバを処理したジカンバ耐性大豆（MON 87708）の大豆子実及び加工物残留試験（GLP対応）：Monsanto Company環境科学技術センター（米国）、2010年、未公表
92. 大豆試料中におけるジカンバ及び代謝物の分析法（LC/MS/MS）（GLP対応）：Monsanto Company環境科学技術センター（米国）、2010年、未公表
93. DCSAのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Charles River Laboratories（米国）、2007年、未公表
94. DCGAのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Eurofins Product Safety Laboratories（米国）、2009年、未公表
95. ジカンバのラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
96. DCSAのラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
97. DCSAのラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性補足試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
98. DCSAのイヌ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）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
99. DCGAのラットを用いた混餌投与による4週間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
100. DCSAのラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
101. DCSAのラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP対応）：WIL Research Laboratorie, LLC（米国）、2011年、未公表
102. DCSAのラットを用いた2世代繁殖毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
103. DCSAのラットを用いた催奇形性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories

（米国）、2007年、未公表
104. DCSAのウサギを用いた催奇形性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
105. DCGAのラットを用いた催奇形性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
106. ジカンバの細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2006年、未公表
107. ジカンバのCHO細胞を用いたHGPRT遺伝子突然変異試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
108. ジカンバのヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
109. ジカンバのマウスを用いた小核試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
110. DCSAの細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2006年、未公表
111. DCSAのCHO細胞を用いたHGPRT遺伝子突然変異試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2006年、未公表
112. DCSAのヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
113. DCSAのラット骨髄細胞を用いた*in vivo*染色体異常試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2008年、未公表
114. DCSAのマウスを用いた小核試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
115. DCGAの細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2009年、未公表
116. DCGAのラット骨髄細胞を用いた*in vivo*染色体異常試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2009年、未公表
117. JMPR："Dicamba", Pesticide residues in food -2010 report. p171-193（2010）
118. US EPA：Dicamba：HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED) –Phase I. PC Code：029801; DP Barcode：D317720.（2005）
119. US EPA：Reregistration Eligibility Decision for Dicamba and Associated Salts.（2006）
120. Health Canada PMRA：Re-evaluation Decision-RVD2008-28, Dicamba（2008）
121. 食品健康影響評価について（平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第5号）
122. 食品健康影響評価について（平成22年8月12日付け消安第4385号）
123. 平成21年8月21日　中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第17回）資料：水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料　MDBA、MDBAジメチルアミン塩及びMDBAカリウム塩

(http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun.html)
124. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)
125. ジカンバの追加資料要求事項に対する回答書：日本モンサント株式会社、未公表
126. ジカンバ及びジカンバ耐性大豆中の代謝物の安全性評価資料：日本モンサント株式会社、未公表
127. 食品健康影響評価に係わる追加資料の提出依頼について（回答）：ラスジャパン有限会社、未公表
128. 農薬抄録 ジカンバ（除草剤）（平成24年4月5日改訂）：ラスジャパン有限会社、未公表

厚生労働省発食安０５１４第３号
平成２５年５月１４日

薬事・食品衛生審議会
会長　西島　正弘　殿

厚生労働大臣　　田村　憲久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ジフェノコナゾール

平成２５年８月１５日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２５年５月１４日付け厚生労働省発食安０５１４第３号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくジフェノコナゾールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ジフェノコナゾール

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：ジフェノコナゾール[Difenoconazole(ISO)]

（２）用途：殺菌剤

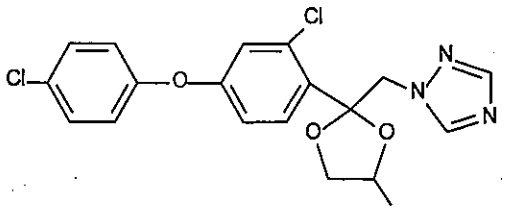
トリアゾール系殺菌剤であり、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌作用を示すと考えられている。

（３）化学名：

3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-methyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl 4-chlorophenyl ether (IUPAC)

1-[2-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1*H*-1,2,4-triazole (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$
分子量	406.26
水溶解度	15 mg/L (25℃)
分配係数	$\log_{10}Pow$ =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。

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

また、高麗人参、トマト、スカッシュ等に係る残留基準設定についてインポートトレランス申請がなされている。

（1）国内での使用方法

①10%ジフェノコナゾール水和剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</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>ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">りんご</td><td>黒星病</td><td>2000～4000倍</td><td rowspan="12">200～700 L/10a</td><td rowspan="6">収穫14日前まで</td><td rowspan="13">3回以内</td><td rowspan="14">散布</td><td rowspan="13">3回以内</td></tr>
<tr><td>赤星病
黒点病</td><td>4000倍</td></tr>
<tr><td>斑点落葉病</td><td>2000～4000倍</td></tr>
<tr><td>うどんこ病
モニリア病</td><td>2000～3000倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">なし</td><td>黒斑病
輪紋病</td><td>2000倍</td></tr>
<tr><td>黒星病
赤星病</td><td>4000倍</td></tr>
<tr><td>もも</td><td>灰星病
黒星病</td><td>2000倍</td><td rowspan="4">収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>かき</td><td>うどんこ病
落葉病
炭疽病</td><td>3000倍</td></tr>
<tr><td>おうとう</td><td>灰星病</td><td>2000倍</td></tr>
<tr><td>うめ</td><td>黒星病
すす斑症</td><td>3000倍</td><td>収穫7日前まで</td></tr>
<tr><td>すいか</td><td>つる枯病
炭疽病</td><td rowspan="3">2000倍</td><td rowspan="3">200～400 L/10a</td><td rowspan="2">収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>メロン</td><td>つる枯病</td></tr>
<tr><td>茶</td><td>炭疽病
もち病
網もち病
褐色円星病</td><td>摘採14日前まで</td><td>2回以内</td><td>2回以内</td></tr>
</table>

②10%ジフェノコナゾール顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数
りんご	黒星病 赤星病	3000～4000倍	200～700L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
	斑点落葉病 うどんこ病 黒点病	3000倍					
	モニリア病	2000～3000倍					
なし	黒星病 赤星病	4000倍					
	輪紋病 黒斑病	2000倍					
かき	うどんこ病 炭疽病 落葉病	3000倍		収穫前日まで			
おうとう	灰星病	2000倍					
もも	灰星病 黒星病						
ネクタリン	灰星病 黒星病				2回以内		2回以内
すもも	灰星病						
あんず					3回以内		3回以内
うめ	黒星病	2000～3000倍		収穫前日まで			
	すす斑症	3000倍					
マルメロ	ごま色斑点病	2000倍	200～400L/10a	収穫前日まで			
メロン	つる枯病 うどんこ病						
すいか	つる枯病 うどんこ病 炭疽病						
セルリー	斑点病						
トマト	葉かび病 すすかび病						
きゅうり	うどんこ病 黒星病						

②10%ジフェノコナゾール顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数
かぼちゃ	うどんこ病	2000倍	200～400 L/10a	収穫3日前まで	3回以内	散布	3回以内
なす	うどんこ病 すすかび病			収穫前日まで			
ピーマン	うどんこ病						
いちご							
茶	炭疽病 もち病 網もち病 褐色円星病		200～400 L/10a	摘採7日前まで	2回以内		2回以内

③25%ジフェノコナゾール乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数
てんさい	褐斑病	750倍	25 L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
		2000～3000倍	100～120 L/10a				
	斑点病	3000倍					

④1.25%ジフェノコナゾール・62.5%マンゼブ水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数
りんご	赤星病 斑点落葉病 黒点病 黒星病 うどんこ病	500倍	200～700 L/10a	収穫60日前まで	3回以内	散布	3回以内

⑤11.3%ジフェノコナゾール・18.2%アゾキシストロビンフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数
てんさい	褐斑病	1000～2000倍	100～400 L/10a	収穫21日前まで	3回以内	散布	3回以内
	葉腐病	2000倍					

⑥0.0050%ジフェノコナゾール・0.00050%エマメクチン安息香酸塩・0.0050%チアメトキサム液剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数
トマト	アブラムシ類	原液	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	葉かび病					
きゅうり	アブラムシ類			2回以内		
	コナジラミ類					
	うどんこ病					
キャベツ	アオムシ		収穫14日前まで	3回以内		
いちご	アブラムシ類 ハダニ類 うどんこ病		収穫前日まで	2回以内		
なす	アブラムシ類 コナジラミ類 ハダニ類	原液	収穫前日まで	2回以内	散布	3回以内

（2）海外での使用方法

①23.2%ジフェノコナゾール乳剤（米国）

作物名	1回当たりの使用量	総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
アブラナ科葉菜類	0.08-0.114 lb. ai/A	0.32-0.46 lb. ai/A	収穫前日まで	4回以内	茎葉散布
ウリ科野菜類	0.08-0.114 lb. ai/A	0.32-0.46 lb. ai/A	収穫当日まで	4回以内	茎葉散布
鱗茎野菜	0.08-0.114 lb. ai/A	0.32-0.46 lb. ai/A（ねぎは合計0.34lb. ai/A、たまねぎ鱗茎は0.46 lb. ai/Aを超えないこと）	収穫7日前まで	4回以内（たまねぎ）3回以内（ねぎ）	茎葉散布
かんきつ類	0.08-0.125 lb. ai/A	0.32-0.5 lb. ai/A	収穫当日まで	4回以内	茎葉散布
果菜類	0.07-0.11 lb. ai/A	0.28-0.46 lb. ai/A	収穫当日まで	4回以内	茎葉散布
ブドウ	0.08-0.114 lb. ai/A	0.32-0.46 lb. ai/A	収穫7日前まで	4回以内	茎葉散布

ai：active ingredient（有効成分）

②25%ジフェノコナゾール乳剤（オーストラリア）

作物名	1回当たりの使用量	総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
アボカド	100g ai/ha	600g ai/ha	収穫当日まで	6回以内	茎葉散布

③23.9%ジフェノコナゾール乳剤（EU）

作物名	1回当たりの使用量	総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
パセリ	119.5g ai/ha	239g ai/ha	収穫14日前まで	2回以内	茎葉散布

④13%ジフェノコナゾール乳剤（韓国）

作物名	1回当たりの使用量	総使用量	使用時期	使用間隔	使用方法
米	13g ai/ha	52g ai/ha	収穫21日前まで	7日	紋枯病：幼穂形成期に散布 こうじ病：出穂7日前まで散布

3．作物残留試験

（1）分析の概要

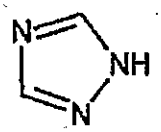
①分析対象の化合物

・ジフェノコナゾール

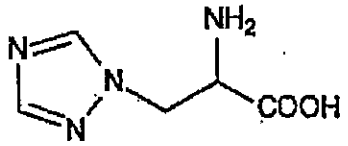
・1*H*-1,2,4-トリアゾール（以下、代謝物Ｊという）

・1*H*-1,2,4-トリアゾールアラニン（以下、代謝物Ｋという）

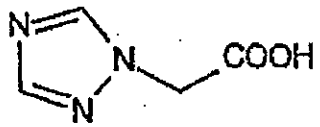
・1*H*-1,2,4-トリアゾール酢酸（以下、代謝物Ｌという）



代謝物Ｊ



代謝物Ｋ



代謝物Ｌ

②分析法の概要

<u>i)ジフェノコナゾール</u>

試料からアセトン又はメタノール・アンモニア水（4：1）混液で抽出し、ヘキサンに転溶する。フロリジルカラム又はシリカゲルカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ（NPD）で定量する。

または、試料からアセトンで抽出後、C_{18}カラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）を用いて定量する。

定量限界：0.01～0.05 ppm

<u>ii)代謝物Ｊ、代謝物Ｋ及び代謝物Ｌ</u>

試料からメタノール・水(4:1)混液で抽出する。代謝物Ｊについてはダンシルクロライドを用いて誘導体化し、酢酸エチルに転溶する。代謝物Ｋについては、カルボキシル基をHCl/ブタノールを用いてエステル化し、次いでアミノ基を無水ヘプタフルオロ酪酸(HFBA)を用いてアシル化する。代謝物ＬについてはC_{18}カラムで精製した後、HCl/ブタノールを用いてエステル化する。得られた各代謝物の誘導体について、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)を用いて定量する。

定量限界：0.01 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、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 1-2～1-5 を参照。

4．畜産物への推定残留量

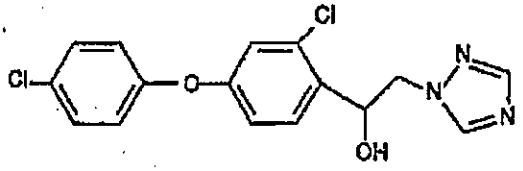
（1）分析の概要

①分析対象の化合物

・ジフェノコナゾール

・1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール（以下、代謝物Dという）

・代謝物J



代謝物D

②分析法の概要

試料からメタノール又はアセトニトリルで抽出し、ヘキサンに転溶する。得られた抽出液をシリカゲルカラムを用いて精製した後、ジフェノコナゾールについては、LC-MS/MS 又はガスクロマトグラフ（NPD、ECD）で、代謝物 D についてはLC-MS/MS を用いて定量する。

（２）動物飼養試験（家畜残留試験）

①乳牛における残留試験

乳牛に対して、ジフェノコナゾールが飼料中濃度として1、3、10ppmに相当する量を含有するゼラチンカプセルを29-30日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるジフェノコナゾール及び代謝物D含量を測定した。乳については0、2、5、8、12、15、19、22及び28日後に搾乳し、さらに29及び30日後に屠殺した後、ジフェノコナゾール及び代謝物D含量を測定した（定量限界　筋肉、脂肪、肝臓、腎臓：0.01ppm、乳：0.005ppm）。結果を表1に示す。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留（ppm）

		1ppm 投与群	3ppm 投与群	10ppm 投与群
筋肉	ジフェノコナゾール	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物 D	<0.01	0.022	0.028
脂肪	ジフェノコナゾール	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物 D	0.013	0.033	0.095
肝臓	ジフェノコナゾール	<0.01	<0.01	0.02
	代謝物 D	0.044	0.13	0.35
腎臓	ジフェノコナゾール	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物 D	<0.01	0.018	0.052
乳（平均）	ジフェノコナゾール	<0.005	<0.005	<0.005
	代謝物 D	<0.005	<0.005	0.007

上記の結果に関連して、JMPRでは乳牛及び肉牛におけるMTDB[注)]は2.10ppmと評価している。

注）最大理論的飼料由来負荷（Maximum Theoretical Dietary Burden：MTDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。
（参考：Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs）

②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対してジフェノコナゾールが0、1、3及び10ppm含有する飼料を28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるジフェノコナゾール、代謝物D及び代謝物J含量を測定した。

また、鶏卵については、投与開始後、1、3、6、9、13、16、20、23及び28日目に採卵したものを測定した（定量限界　0.005～0.01ppm）。結果については表2を参照。

表2. 鶏の組織中の最大残留（ppm）

		1ppm 投与群	3ppm 投与群	10ppm 投与群
筋肉	ジフェノコナゾール	—	<0.01	<0.01
	代謝物D	—	<0.01	<0.01
	代謝物J	<0.005	0.005	0.014
脂肪	ジフェノコナゾール	—	<0.01	<0.01
	代謝物D	—	<0.01	<0.01
	代謝物J	<0.005	0.008	0.023
肝臓	ジフェノコナゾール	—	<0.01	<0.01
	代謝物D	—	<0.01	<0.01
	代謝物J	<0.01	0.01	0.02
卵	ジフェノコナゾール	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物D	0.01	0.04	0.17
	代謝物J	0.01	0.024	0.069

上記の結果に関連して、JMPRでは産卵鶏におけるMTDBは0.54ppmと評価している。

（3）推定残留量

乳牛及び鶏について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。結果についてはジフェノコナゾール及び代謝物Dの合計量で示した。表3-1及び3-2を参照。

表3-1.畜産物の推定残留量；牛（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.019	0.028	0.11	0.016	0.004

表 3-2. 畜産物の推定残留量；鶏（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.00054	0.00054	0.00054	0.00054

5．ADIの評価

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

無毒性量：0.96 mg/kg体重/day
(動物種)　ラット
(投与方法)　混餌
(試験の種類)　2年間慢性毒性／発がん性併合試験
(期間)　2年間
安全係数：100
ADI：0.0096 mg/kg 体重/day

マウス18か月発がん試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの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。

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

6．諸外国における状況

2007年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はバナナ、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてバナナ、大麦等に、カナダにおいてバナナ、りんご等に、EUにおいてぶどう、いちご等に、オーストラリアにおいてアボカド、にんじん等に、ニュージーランドにおいてキャベツ、ブロッコリー等に基準値が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

農産物にあってはジフェノコナゾールのみとし、畜産物にあってはジフェノコナゾール及び代謝物Dとする。

農産物については、作物残留試験において代謝物J、代謝物K及び代謝物Lの分析

が行われているが、いずれも一部の試験を除いて親化合物より残留量が低いこと、ジフェノコナゾールに特異的な代謝物ではないことから、代謝物 J、代謝物 K 及び代謝物 L は残留の規制対象には含めないこととする。また、代謝物 D についても植物体内運命試験の結果から主要な代謝物として検出されていないため、規制対象には含めないこととする。

畜産物については、残留試験において代謝物 J の残留が認められるが、代謝物 J はジフェノコナゾールに特異的な代謝物ではないこと、親化合物に比べて毒性が低いこと、国際基準はジフェノコナゾール及び代謝物 D としていることを踏まえ、代謝物 J を規制対象に含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてジフェノコナゾール、畜産物中の暴露評価対象物質としてジフェノコナゾール及び代謝物 D を設定している。

（2）基準値案

別紙2のとおりである。

（3）暴露評価

個別の作物残留試験成績等がある食品については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までジフェノコナゾールが残留していると仮定し、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、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、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	EDI／ADI（%）注)
国民平均	28.8
幼小児（1～6 歳）	55.9
妊婦	22.6
高齢者（65 歳以上）	29.4

注）個別の作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

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

ジフェノコナゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm)【ジフェノコナゾール】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
てんさい(根部)	2	25%乳剤	2000倍散布 100L/10a	3回	21, 29, 45日	圃場A：0.02(3回, 45日)
					21, 29, 44日	圃場B：0.01(3回, 21日)
てんさい(葉部)	2	25%乳剤	2000倍散布 100L/10a	3回	21, 29, 45日	圃場A：0.08(3回, 29日)
					21, 29, 44日	圃場B：0.38(3回, 21日)
てんさい(根部)	2	25%乳剤	2000倍散布 100L/10a	3回	21, 29, 44日	圃場A：0.06(3回, 29日)
					21, 28, 35日	圃場B：0.02(3回, 21日)
てんさい(葉部)	2	25%乳剤	2000倍散布 100L/10a	3回	21, 29, 44日	圃場A：0.42(3回, 29日)
					21, 28, 35日	圃場B：0.16(3回, 21日)
てんさい(根部)	2	25%乳剤	500倍散布 25L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A：<0.01(3回, 21日)
						圃場B：0.01(3回, 21日)
てんさい(根部)	2	10.5%水和剤	1000倍散布 150L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A：<0.05(3回, 21日)(#)
						圃場B：<0.05(3回, 21日)(#)
てんさい(根部)	2	25%乳剤	2000倍散布 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A：0.04(3回, 14日)(#)
						圃場B：0.06(3回, 14日)(#)
てんさい(根部)	2	25%乳剤	750倍散布 25L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A：0.02
						圃場B：0.02(3回, 14日)
キャベツ(葉球)	2	2.5% 顆粒水溶剤	500倍散布 200～300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A：0.04(3回, 14日)(#)
						圃場B：<0.01(3回, 14日)(#)
セルリー(茎葉)	2	10% 顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A：3.46
						圃場B：1.74
トマト(果実)	2	10% 顆粒水和剤	2000倍散布 200～300L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A：0.12
						圃場B：0.09(3回, 7日)
トマト(果実)	2	2.5% 顆粒水溶剤	500倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 14, 21日	圃場A：0.17(3回, 1日)(#)
						圃場B：0.12(3回, 1日)(#)
ピーマン(果実)	2	10% 顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A：0.32
						圃場B：0.53
なす(果実)	2	10% 顆粒水和剤	2000倍散布 130～200L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A：0.06
						圃場B：0.11
きゅうり(果実)	2	10% 顆粒水和剤	2000倍散布 200～250L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.07
						圃場B：0.06
きゅうり(果実)	2	2.5% 顆粒水溶剤	500倍散布 300～350L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.05(3回, 1日)(#)
						圃場B：0.06(3回, 1日)(#)
かぼちゃ(果実)	2	10% 顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.07(3回, 3日)
						圃場B：0.09(3回, 3日)
すいか(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：<0.01(3回, 1日)
						圃場B：0.02(3回, 7日)
メロン(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 300～412L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：<0.01(3回, 1日)(#)
						圃場B：<0.01(3回, 1日)(#)
りんご(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 500～600L/10a	3回	14, 21, 31, 45日	圃場A：0.23
					14, 21, 30, 45日	圃場B：0.26
りんご(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 500L/10a	2回	21, 30, 45, 60日	圃場A：0.10(2回, 21日)(#)
						圃場B：0.10(2回, 21日)(#)
				3回	21, 30, 45, 60日	圃場A：0.18(3回, 21日)(#)
						圃場B：0.12(3回, 21日)(#)
りんご(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 500L/10a	2回	45, 60日	圃場A：0.02(2回, 45日)
					45, 59日	圃場B：0.02(2回, 45日)
りんご(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 500～600L/10a	2回	45, 60日	圃場A：0.05(2回, 60日)
						圃場B：0.04(2回, 45日)
				3回	28, 43日	圃場A：0.16(3回, 28日)
					31, 46日	圃場B：0.14(3回, 46日)
日本なし(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 500L/10a	3回	14, 31, 45日	圃場A：0.04
					14, 30, 45日	圃場B：0.16
日本なし(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 500L/10a	2回	21, 30, 45, 60日	圃場A：0.04(2回, 45日)
						圃場B：0.14(2回, 21日)
				3回	21, 30, 45日	圃場A：0.04(3回, 21日)
						圃場B：0.14(3回, 30日)
日本なし(果実)	2	10% 水和剤	2000倍散布 圃場A：500L/10a, 圃場B：8L/樹	3回	30, 45日	圃場A：0.06(3回, 30日)
						圃場B：0.24(3回, 30日)
マルメロ(果実)	2	10% 顆粒水和剤	2000倍散布 450～700L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A：0.22
						圃場B：0.17

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm)【ジフェノコナゾール】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
もも(果肉)	2	10%水和剤	2000倍散布 350～400L/10a	3回	14, 21, 30, 45日	圃場A：<0.01(3回, 14日)
						圃場B：0.01(3回, 14日)
もも(果肉)	2	10%水和剤	2000倍散布 500～700L/10a	3回	1, 3, 4, 7日	圃場A：0.04(3回, 4日)
						圃場B：0.04
ネクタリン(果実)	2	10%顆粒水和剤	2000倍散布 400L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A：0.2
						圃場B：0.3
あんず(果実)	2	10%顆粒水和剤	2000倍散布 400～500L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A：0.4
						圃場B：0.5
すもも(果実)	2	10%顆粒水和剤	2000倍散布 300～500L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A：<0.1
						圃場B：0.1
うめ(果実)	2	10%水和剤	3000倍散布 400～500L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.16
						圃場B：0.24
うめ(果実)	2	10%顆粒水和剤	2000倍散布 300～400L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：1.16
						圃場B：0.42
おうとう(果実)	2	10%水和剤	2000倍散布 500～700L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A：0.72
						圃場B：0.34
おうとう(果実)	2	10%水和剤	2000倍散布 700L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A：1.32
						圃場B：0.30
いちご(果実)	2	10%顆粒水和剤	2000倍散布 200～256L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.6
						圃場B：0.6
いちご(果実)	2	*2.5%*顆粒水溶剤	500倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.6(3回, 1日)(#)
						圃場B：0.5(3回, 1日)(#)
かき(果実)	2	10%水和剤	3000倍散布 700L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.19
						圃場B：0.24(3回, 3日)
茶(荒茶)	2	10%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A：4.69(1回, 14日)
						圃場B：6.80(1回, 7日)
				2回		圃場A：7.87
						圃場B：5.31
茶(浸出液)	2	10%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A：0.45(1回, 14日)
						圃場B：0.60(1回, 7日)
				2回		圃場A：0.79
						圃場B：0.54

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

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

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

（別紙１－２）

ジフェノコナゾール海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）注1) 【ジフェノコナゾール/代謝物J/代謝物K/代謝物L】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ［葉球］外葉あり	12	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：～0.46 lbs ai/A）	4回	1,7日	圃場A：0.06/<0.01/1.5/0.0120
					1,7日	圃場B：0.11/<0.01/0.79/0.0120
					1,7日	圃場C：0.90/<0.01/0.09/<0.01
					1,7日	圃場D：0.97/<0.01/0.08/<0.01
					1,7日	圃場E：0.96/<0.01/0.06/<0.01
					1,7日	圃場F：1.60/<0.01/0.09/<0.01
					1,7日	圃場G：0.28/<0.01 /0.04/<0.01
					1,7日	圃場H：0.32/<0.01/0.04/<0.01
					1,7日	圃場I：0.38/<0.01/0.04/<0.01(4回,7日)
					1,7日	圃場J：0.29/<0.01/0.04/<0.01(4回,7日)
					1,7日	圃場K：0.16/<0.01/0.07/<0.01(4回,7日)
					1,7日	圃場L：0.82/<0.01/0.06/<0.01
キャベツ［葉球］外葉なし	6	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：～0.46 lbs ai/A）	4回	1,7日	圃場A：<0.01/<0.01 /1.2/0.0124
					1,7日	圃場B：<0.01/<0.01/0.97/0.0120
					1,7日	圃場C：<0.01/<0.01/0.13/<0.01(4回,7日)
					1,7日	圃場D：<0.01/<0.01/0.17/<0.01(4回,7日)
					1,7日	圃場E：0.06/<0.01/0.07/<0.01
					1,7日	圃場F：0.11/<0.01/0.10/<0.01
					1,7日	圃場G：<0.01/<0.01/0.05/<0.01
					1,7日	圃場H：0.01/<0.01/0.04/<0.01
					1,7日	圃場I：0.12/<0.01/0.05/<0.01
					1,7日	圃場J：0.15/<0.01/0.05/<0.01(4回,7日)
					1,7日	圃場K：0.05/<0.01/0.07/<0.01
					1,7日	圃場L：0.03/<0.01/0.05/<0.01
ブロッコリー［花蕾］	6	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：～0.46 lbs ai/A）	4回	1,7日	圃場A：0.44/<0.01 /0.02/<0.01
					1,7日	圃場B：0.28/<0.01/0.03/<0.01(4回,7日)
					1,7日	圃場C：0.45/<0.01/0.21/<0.01
					1,7日	圃場D：0.61/<0.01/0.24/<0.01
					1,7日	圃場E：0.33/<0.01/0.18/<0.01
					1,7日	圃場F：0.31/<0.01/0.10/<0.01
					1,7日	圃場G：0.18/ <0.01 /0.05/<0.01
					1,7日	圃場H：0.12/<0.01/0.04/<0.01
					1,7日	圃場I：0.34/<0.01/0.13/<0.01
					1,7日	圃場J：0.39/<0.01/0.11/<0.01
					1,7日	圃場K：0.38/<0.01/0.04/<0.01
					1,7日	圃場L：0.26/<0.01/0.03/<0.01
からしな	5	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A茎葉散布4回（総使用量：～0.46 lbs ai/A）	4回	1,7日	圃場A：7.7/<0.01 /0.05/0.02(4回,7日)
					1,7日	圃場B：3.2/<0.01/0.04(4回,7日)/<0.01
					1,7日	圃場C：6.0/<0.01/0.11(4回,7日)/0.02
					1,7日	圃場D：5.0/<0.01/0.02(4回,7日)/<0.01
					1,7日	圃場E：14/<0.01/0.02/0.01
たまねぎ（鱗茎）	8	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：0.46 lbs ai/A）	4回	0,3,5,7,9日	圃場A：<0.01/<0.01/0.58/<0.01(4回,9日)
					7日	圃場B：<0.01/<0.01/0.09/<0.01
					7日	圃場C：0.04/<0.01/0.02/<0.01
					7日	圃場D：0.02/<0.01/0.02/<0.01
					7日	圃場E：0.09/<0.01/0.04/<0.01
					7日	圃場F：<0.01/<0.01/0.04/<0.01
					7日	圃場G：<0.01/<0.01/0.01/<0.01
					7日	圃場H：0.01/<0.01/0.10/<0.01
ねぎ	3	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布3回（総使用量：0.345 lbs ai/A）	3回	7日	圃場A：2.5/<0.01/0.02/<0.01
					7日	圃場B：2.9/<0.01/0.01/<0.01
					0,3,5,7,9日	圃場C：4.8/<0.01/0.06/<0.01

ジフェノコナゾール海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【ジフェノコナゾール/代謝物J/代謝物K/代謝物L】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト	11	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回 (総使用量：～0.46 lbs ai/A)	4回	0, 7日	圃場A：0.01/<0.01/0.21/<0.01
					0, 7日	圃場B：0.26/<0.01/0.03/<0.01
					0, 7日	圃場C：0.12/<0.01/0.02/<0.01
					0, 7日	圃場D：0.19/<0.01/0.05/<0.01
					0, 7日	圃場E：0.15/<0.01/<0.01/<0.01
					0, 7日	圃場F：0.48, <0.01/0.02/<0.01(4回, 7日)
					0, 7日	圃場G：0.17/<0.01/<0.01/<0.01
					0, 7日	圃場H：0.30/<0.01/0.02/<0.01(4回, 7日)
					0, 7日	圃場I：0.10/<0.01/0.01/<0.01
					0, 7日	圃場J：0.40/<0.01/0.01/<0.01
					0, 1, 4, 7, 9日	圃場K：0.17/<0.01/<0.01/<0.01
			～0.575 lbs ai/A 茎葉散布4回(総使用量：～2.3 lbs ai/A)	4回	0, 7日	圃場G：0.59/<0.01/0.02/<0.01(#) 注2)
					0, 7日	圃場J：1.5/<0.01/0.04/<0.01(#)
ピーマン	6	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回 (総使用量：～0.46 lbs ai/A)	4回	0, 7日	圃場A：0.06/<0.01/0.10(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場B：0.16(4回, 7日)/<0.01/0.03/<0.01
					0, 7日	圃場C：0.16/<0.01/0.05(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場D：0.17/<0.01/0.05(4回, 7日)/<0.01
					0, 1, 4, 7, 9日	圃場E：0.09(4回, 7日)/<0.01/ 0.03(4回, 9日)/<0.01
					0, 7日	圃場F：0.15/<0.01/0.01/<0.01
とうがらし	3	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回 (総使用量：～0.46 lbs ai/A)	4回	0, 7日	圃場A：0.29/<0.01/0.09(4回, 7日)/0.01
					0, 7日	圃場B：0.11/<0.01/0.02(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場C：0.20/<0.01/0.01/<0.01
きゅうり [果実]	6	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回 (総使用量：～0.46 lbs ai/A)	4回	0, 7日	圃場A1：0.03/<0.01/0.14(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場A2：0.04/<0.01/0.15(4回, 7日)/<0.01
					0, 1, 3, 5, 7, 9日	圃場B1：0.20/<0.01/0.24(4回, 5日)/ 0.03(4回, 7日)
					0, 1, 3, 5, 7, 9日	圃場B2：0.10/<0.01/0.27/0.03(4回, 9日)
					0, 7日	圃場C1：<0.01/<0.01/0.19/<0.01
					0, 7日	圃場C2：<0.01/<0.01/0.14/<0.01
					0, 7日	圃場D1：0.06/<0.01/0.04(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場D2：0.02/<0.01/0.05(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場E1：0.04/<0.01/0.07(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場E2：<0.01/<0.01/0.07(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場F1：0.01/<0.01/0.08(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場F2：<0.01/<0.01/0.07/<0.01
サマースカッシュ [果実]	5	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回 (総使用量：～0.46 lbs ai/A)	4回	0, 7日	圃場A1：<0.01/<0.01/0.22/<0.01
					0, 7日	圃場A2：<0.01/<0.01/0.25/<0.01
					0, 7日	圃場B1：0.06/<0.01/0.11/<0.01
					0, 7日	圃場B2：0.06/<0.01/0.10/<0.01
					0, 7日	圃場C1：0.02/<0.01/0.04/<0.01
					0, 7日	圃場C2：<0.01/<0.01/0.07/<0.01(4回, 7日)
					0, 7日	圃場D1：0.06/<0.01/0.02/<0.01
					0, 7日	圃場D2：0.05/<0.01/0.02/<0.01
					0, 1, 3, 5, 7, 9日	圃場E1：0.01/<0.01/0.11/0.02(4回, 1日)
					0, 7日	圃場E2：0.03/<0.01/0.06/0.01
カンタロープ [果実]	3	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回 (総使用量：～0.46 lbs ai/A)	4回	5, 7, 9日	圃場A1：0.02(4回, 7日)/<0.01 / 0.05(4回, 7日)/<0.01
					5, 7, 9日	圃場A2：0.03/<0.01/0.05(4回, 9日)/<0.01
					0, 7日	圃場B1：0.44/<0.01/0.09(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場B2：0.26/<0.01/0.09/<0.01
					0, 7日	圃場C1：0.13(4回, 7日)/<0.01/ 0.06(4回, 7日)/<0.01
					0, 7日	圃場C2：0.14(4回, 7日)/<0.01/ 0.08(4, 7日)/<0.01

ジフェノコナゾール海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）注1) 【ジフェノコナゾール/代謝物J/代謝物K/代謝物L】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
レモン	5	23.2% 乳剤	～0.125 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：0.50 lbs ai/A）	4回	0日	圃場A：0.24/<0.01/0.01/<0.01
					0日	圃場B：0.19/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場C：0.24/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場D：0.09/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場E：0.20/<0.01/<0.01/<0.01
オレンジ	12	23.2% 乳剤	～0.125 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：0.50 lbs ai/A）	4回	0日	圃場A：0.17/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場B：0.17/<0.01/0.02/<0.01
					0日	圃場C：0.16/<0.01/<0.01/<001
					0日	圃場D：0.17/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場E：0.28/<0.01/0.01/<0.01
					0,3,7,10日	圃場F：0.23/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場G：0.15/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場H：0.65/<0.01/0.01/<0.01
					0日	圃場I：0.13/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場J：0.13/<0.01/<0.01/<0.01
					0,3,7,10日	圃場K：0.37/<0.01/<0.01/<0.01(4回,3日)
					0日	圃場L：0.46/<0.01/<0.01/<0.01
			0.625 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：2.5 lbs ai/A）	4回	0日	圃場A：1.28/0.03/0.01/<0.01(#)
ｸﾞﾚｰﾌﾟﾌﾙｰﾂ	6	23.2% 乳剤	～0.125 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：0.50 lbs ai/A）	4回	0日	圃場A：0.08/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場B：0.24/<0.01/0.03/<0.01
					0日	圃場C：0.20/<0.01/0.03/<0.01
					0日	圃場D：0.14/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場E：0.10/<0.01/<0.01/<0.01
					0日	圃場F：0.13/<0.01/<0.01/<0.01
ぶどう	12	23.2% 乳剤	～0.115 lbs ai/A 茎葉散布4回（総使用量：0.46 lbs ai/A）	4回	7日	圃場A：1.2/<0.01/0.04/0.02
					7日	圃場B：0.43/<0.01/0.04/0.02
					7日	圃場C：0.12/<0.01/<0.01/<0.01
					7日	圃場D：0.40/<0.01/<0.01/<0.01
					0,3,5,7日	圃場E：0.65/<0.01/<0.01/<0.01
					7日	圃場F：0.26/<0.01/0.02/<0.01
					7日	圃場G：1.72/<0.01/<0.01/<0.01
					0,3,5,7日	圃場H：1.8/<0.01/0.02/0.02
					7日	圃場I：0.29/<0.01/<0.01/<0.01
					7日	圃場J：0.23/<0.01/<0.01/<0.01
					7日	圃場K：0.83/<0.01/<0.01/<0.01
					7日	圃場L：0.82/<0.01/<0.01/<0.01

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

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

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

（別紙１－３）

ジフェノコナゾール海外作物残留試験一覧表（オーストラリア）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）注1)【ジフェノコナゾール】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
アボカド	1	25% 乳剤	100g ai/ha 茎葉散布	6	0, 1, 3, 7, 14日	圃場A1：0.24(6回, 14日)
						圃場A2：0.26(6回, 14日)
			200g ai/ha 茎葉散布	6	0, 1, 3, 7, 14日	圃場A1：0.64(6回, 1日) (#)注2)
						圃場A2：0.66(6回, 1日) (#)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成１０年８月７日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

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

（別紙１－４）

ジフェノコナゾール海外作物残留試験一覧表(EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）注1)【ジフェノコナゾール】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
パセリ	4	23.9% 乳剤	*125g ai/ha 茎葉散布 3回 (総使用量：375g ai/ha)*	3回	0,7,14,21,28日	圃場A：5.68(#)注2)
					0,7,14,21,28日	圃場B：5.63#)
					14日	圃場C：3.67(#)
					14日	圃場D：1.17(#)

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

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

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

（別紙１－５）

ジフェノコナゾール海外作物残留試験一覧表（韓国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【ジフェノコナゾール】
水稲（玄米）	1	13% 乳剤	13g ai/ha 茎葉散布 （総使用量：26g ai/ha）	2回	45日	圃場A：0.02
			13g ai/ha 茎葉散布 （総使用量：39g ai/ha）	3回	30日	圃場A：0.04
			13g ai/ha 茎葉散布 （総使用量：52g ai/ha）	4回	14, 21日	圃場A：0.05

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

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

農薬名　ジフェノコナゾール　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
米(玄米をいう。)	0.2		IT		0.2	韓国	0.02,0.04,0.05
小麦	0.1	0.1		0.02			
大麦	0.1	0.1					
ライ麦	0.1	0.1					
とうもろこし	0.1	0.1					
そば	0.02	0.02					
大豆	0.05	0.05		0.02			
らっかせい	0.1	0.1					
ばれいしょ	0.1	0.1		0.02			
てんさい	0.5	0.5	○	0.2			
かぶ類の葉		0.2					
はくさい		0.2					
キャベツ	2	0.2	○	0.2	1.9	アメリカ	【0.04-0.97(n=12)(外葉あり) <0.01-0.12(n=6)(外葉なし)(米国)】
芽キャベツ	2	0.2		0.2	1.9	アメリカ	【米国のキャベツ、ブロッコリー参照】
ケール		0.2					
こまつな		0.2					
きょうな		0.2					
カリフラワー	2	0.2	IT	0.2	1.9	アメリカ	【米国のキャベツ、ブロッコリー参照】
ブロッコリー	2	0.2	IT	0.5	1.9	アメリカ	【0.12-0.61(n=12)(米国)】
その他のあぶらな科野菜	2	0.2			1.9	アメリカ	【米国のキャベツ、ブロッコリー参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2		IT	2			
たまねぎ	0.2		IT		0.2	アメリカ	【<0.01-0.09(n=8)(米国)】
ねぎ(リーキを含む。)	6		IT	0.3	6	アメリカ	【2.5-4.8(n=3)(米国)】
にんにく	0.2		IT	0.02	0.2	アメリカ	【米国のたまねぎ参照】
アスパラガス	0.03	0.02	IT	0.03			
にんじん	0.2	0.2		0.2			
パセリ	10		IT		10	EU	【1.17-5.68(n=4)(EU)】
セロリ	10		申・IT	3			3.46($),1.74
その他のせり科野菜	0.5		IT	0.5			
トマト	0.6	0.5	○・IT	0.5	0.6	アメリカ	【0.01-1.5(#)(n=13)(米国)】
ピーマン	2		申				0.32,0.53($)
なす	0.6		申・IT		0.6	アメリカ	【米国のトマト参照】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	0.1	○・申		0.7	アメリカ	0.07,0.06 【<0.01-0.20(n=12)(米国)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.7	0.3	○・IT	0.03	0.7	アメリカ	【<0.01-0.06(n=10) (米国サマースカッシュ)】
すいか	0.1	0.1	○				<0.01,0.02
メロン類果実	0.05	0.1	○・申				<0.01,<0.01
まくわうり		0.1					
未成熟えんどう	0.7			0.7			
未成熟いんげん	0.7			0.7			
その他の野菜	0.7		IT	0.7	0.2	韓国	
レモン	0.6		IT		0.6	アメリカ	【0.09-0.24(n=5)(米国)】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.6		IT		0.6	アメリカ	【0.13-1.28(#)(n=13)(米国)】
グレープフルーツ	0.6		IT		0.6	アメリカ	【0.08-0.24(n=6)(米国)】
ライム	0.6		IT		0.6	アメリカ	【米国のレモン、オレンジ、グレープフルーツ参照】
その他のかんきつ類果実	0.6		IT		0.6	アメリカ	【米国のレモン、オレンジ、グレープフルーツ参照】
りんご	1	1	○	0.5			0.26,0.23
日本なし	1	1	○	0.5			0.16,0.04
西洋なし	1	1	○	0.5			
マルメロ	0.5	0.5	○	0.5			0.22,0.17
びわ	0.5	0.5					
もも	1	1	○				
ネクタリン	0.7	1	○	0.5			0.2,0.3
あんず(アプリコットを含む。)	1	5	○				0.4,0.5
すもも(プルーンを含む。)	0.3	5	○	0.2			<0.1,0.1
うめ	3	1	申				1.16($),0.42
おうとう(チェリーを含む。)	3	5	○・申	0.2			1.32($),0.30
いちご	2	5	○・申				0.6,0.6
ラズベリー		5					
ブラックベリー		5					
ブルーベリー		5					
クランベリー		5					
ハックルベリー		5					
その他のベリー類果実		5					
ぶどう	4	0.5	IT	0.1	4	アメリカ	【0.12-1.8(n=12)(米国)】
かき	0.7	1	○				0.19,0.24

農薬名　ジフェノコナゾール　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
バナナ	0.5	0.5		0.1			
キウィー		0.1					
パパイヤ	0.2	1		0.2			
アボカド	0.5	1			0.5	オーストラリア	【0.24,0.26(n=2)(オーストラリア)】
パイナップル		1					
グアバ		1					
マンゴー	0.07	1		0.07			
パッションフルーツ	0.05	1		0.05			
なつめやし		5					
その他の果実	2	2		2			
ひまわりの種子	0.02		IT	0.02			
なたね	0.05	0.02		0.05			
その他のオイルシード		0.05					
ぎんなん	0.03			0.03			
くり	0.03			0.03			
ペカン	0.03		IT	0.03	0.03	アメリカ	
アーモンド	0.03		IT	0.03	0.03	アメリカ	
くるみ	0.03		IT	0.03	0.03	アメリカ	
その他のナッツ類	0.03	0.01		0.03			
茶	15	10	○・申				7.87,5.31(荒茶)/0.79,0.54(浸出液)
その他のスパイス	0.6	5			0.6	アメリカ	【米国のレモン、オレンジ、グレープフルーツ参照】
その他のハーブ	35	0.2			35	アメリカ	【3.2-12(n=5)(米国からしな)】
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05			【推:0.019】
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05			【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		0.05			【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05			【推:0.028】
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05			【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05			【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.2	0.05		0.2			【推:0.11】
豚の肝臓	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓参照】
豚の腎臓	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓参照】
牛の食用部分	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.05		0.2			【牛の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.005	0.01		0.005			【0.004】
鶏の筋肉	0.01	0.05		0.01			【推:0.00054】
その他の家きんの筋肉	0.01	0.05		0.01			【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.01	0.05		0.01			【推:0.00054】
その他の家きんの脂肪	0.01	0.05		0.01			【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.01	0.05		0.01			【推:0.00054】
その他の家きんの肝臓	0.01	0.05		0.01			【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.01	0.05		0.01			【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.01	0.05		0.01			【鶏の肝臓参照】
鶏の食用部分	0.01	0.05		0.01			【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.01	0.05		0.01			【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.01	0.05		0.01			【推:0.00054】
その他の家きんの卵	0.01	0.05		0.01			【鶏の卵参照】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

（別紙３）

ジフェノコナゾール推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 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
米（玄米をいう。）	0.2	0.0367	37.0	6.8	19.5	3.6	27.9	5.1	37.8	6.9
小麦	0.1	● 0.1	11.7	11.7	8.2	8.2	12.3	12.3	8.3	8.3
大麦	0.1	● 0.1	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.4
ライ麦	0.1	● 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.1	● 0.1	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.1	0.1
そば	0.02	● 0.02	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
大豆	0.05	● 0.05	2.8	2.8	1.7	1.7	2.3	2.3	2.9	2.9
らっかせい	0.1	● 0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
ばれいしょ	0.1	● 0.1	3.7	3.7	2.1	2.1	4.0	4.0	2.7	2.7
てんさい	0.5	● 0.5	2.3	2.3	1.9	1.9	1.7	1.7	2.0	2.0
キャベツ	2	0.41	45.6	9.3	19.6	4.0	45.8	9.4	39.8	8.2
芽キャベツ	2	● 2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
カリフラワー	2	● 2	0.8	0.8	0.2	0.2	0.2	0.2	0.8	0.8
ブロッコリー	2	0.34	9.0	1.5	5.6	1.0	9.4	1.6	8.2	1.4
その他のあぶらな科野菜	2	● 2	4.2	4.2	0.6	0.6	0.4	0.4	6.2	6.2
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	2	0.41	12.2	2.5	5.0	1.0	12.8	2.6	8.4	1.7
たまねぎ	0.2	0.025	6.1	0.8	3.7	0.5	6.6	0.8	4.5	0.6
ねぎ（リーキを含む。）	6	3.4	67.8	38.4	27.0	15.3	49.2	27.9	81.0	45.9
にんにく	0.2	● 0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
アスパラガス	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
にんじん	0.2	0.05	4.9	1.2	3.3	0.8	5.0	1.3	4.5	1.1
パセリ	10	4.0375	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4
セロリ	10	2.6	4.0	1.0	1.0	0.3	3.0	0.8	4.0	1.0
その他のせり科野菜	0.5	0.12	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
トマト	0.6	0.3415	14.6	8.3	10.1	5.8	14.7	8.4	11.3	6.5
ピーマン	2	0.425	8.8	1.9	4.0	0.9	3.8	0.8	7.4	1.6
なす	0.6	● 0.6	2.4	2.4	0.5	0.5	2.0	2.0	3.4	3.4
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.7	0.045	11.4	0.7	5.7	0.4	7.1	0.5	11.6	0.7
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.7	0.032	6.6	0.3	4.1	0.2	4.8	0.2	8.1	0.4
すいか	0.1	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.7	0.07	0.4	0.0	0.1	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
未成熟いんげん	0.7	● 0.7	1.3	1.3	0.8	0.8	1.3	1.3	1.3	1.3
その他の野菜	0.7	● 0.7	8.8	8.8	6.8	6.8	6.7	6.7	8.5	8.5
レモン	0.6	0.192	0.2	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1	0.2	0.1
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.6	0.3346	0.2	0.1	0.4	0.2	0.5	0.3	0.1	0.1
グレープフルーツ	0.6	0.1483	0.7	0.2	0.2	0.1	1.3	0.3	0.5	0.1
ライム	0.6	● 0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	0.6	● 0.6	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.4	0.4
りんご	1	0.245	35.3	8.6	35.2	8.9	30.0	7.4	35.6	8.7
日本なし	1	0.1	5.1	0.5	4.4	0.4	5.3	0.5	5.1	0.5
西洋なし	1	● 1	0.10	0.1	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.1
マルメロ	0.5	0.195	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
びわ	0.5	● 0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
もも	1	● 1	0.5	0.5	0.7	0.7	4.0	4.0	0.1	0.1
ネクタリン	0.7	0.25	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。）	1	0.45	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
すもも（プルーンを含む。）	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.4	0.1	0.1	0.0
うめ	3	0.79	3.3	0.9	0.9	0.2	4.2	1.1	4.8	1.3
おうとう（チェリーを含む。）	3	0.81	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
いちご	2	0.575	0.6	0.2	0.8	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
ぶどう	4	0.729	23.2	4.2	17.6	3.2	6.4	1.2	15.2	2.8
かき	0.7	0.215	22.0	6.8	5.6	1.7	15.1	4.6	34.7	10.7
バナナ	0.5	● 0.5	6.3	6.3	5.7	5.7	4.4	4.4	8.9	8.9
パパイヤ	0.2	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.5	0.25	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1
マンゴー	0.07	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パッションフルーツ	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	2	0.465	7.8	1.6	11.8	2.7	2.8	0.7	3.4	0.8
ひまわりの種子	0.02	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.05	0.02	0.4	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2	0.3	0.1
ぎんなん	0.03	● 0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.03	● 0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.03	0.012	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.03	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.03	● 0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.03	● 0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	15	0.695	45.0	2.1	21.0	1.0	52.5	2.4	64.5	3.0
その他のスパイス	0.6	● 0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のハーブ	35	7.18	3.5	0.7	3.5	0.7	3.5	0.7	3.5	0.7
陸棲哺乳類の肉類	0.05	筋肉 0.01 脂肪 0.012	2.8	0.7	1.5	0.4	3.0	0.8	2.8	0.7
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.2	0.04	0.3	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0	0.3	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.005	0.001	0.7	0.1	1.0	0.2	0.9	0.2	0.7	0.1
家禽の肉類	0.01	0.0002	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
家禽の卵類	0.01	0.0002	0.4	0.0	0.3	0.0	0.4	0.0	0.4	0.0
計			428.5	147.4	246.8	84.7	359.8	120.7	448.0	153.2
ADI比（%）			83.7	28.8	162.7	55.9	67.4	22.6	86.1	29.4

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

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

EDI:推定1日摂取量（Estimated Daily Intake）

「陸棲哺乳類の肉類」については、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。

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うに当たり基準値（案）の数値を用いた。
　なお、グループで基準値が設定されている作物については、根拠となった作物以外についてはTMDI試算を行った。

レタス、アスパラガス、にんじん、その他のせり科野菜、未成熟えんどう、パパイヤ、マンゴー、パッションフルーツ、その他の果実、ひまわりの種子、なたね、ペカン、アーモンド、陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）、陸棲哺乳類の乳類、家禽の肉類及び家禽の卵類については、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、浸出液における残留試験結果を用いてEDIを試算した。

（参考）

これまでの経緯

平成　５年　４月２８日	初回農薬登録
平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成２１年　５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：ピーマン、なす及び茶等）
平成２２年　９月２４日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２２年１１月　８日	インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
平成２２年１２月２０日	インポートトレランス設定の要請（トマト等）
平成２４年　３月１５日	インポートトレランス設定の要請（スカッシュ等）
平成２４年１０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
平成２５年　５月１４日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２５年　６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　７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

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申(案)

ジフェノコナゾール

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.2
小麦	0.1
大麦	0.1
ライ麦	0.1
とうもろこし	0.1
そば	0.02
大豆	0.05
らっかせい	0.1
ばれいしょ	0.1
てんさい	0.5
キャベツ	2
芽キャベツ	2
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1)]	2
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2
たまねぎ	0.2
ねぎ(リーキを含む。)	6
にんにく	0.2
アスパラガス	0.03
にんじん	0.2
パセリ	10
セロリ	10
その他のせり科野菜[注2)]	0.5
トマト	0.6
ピーマン	2
なす	0.6
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.7
すいか	0.1
メロン類果実	0.05
未成熟えんどう	0.7
未成熟いんげん	0.7
その他の野菜[注3)]	0.7
レモン	0.6
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.6
グレープフルーツ	0.6
ライム	0.6
その他のかんきつ類果実[注4)]	0.6
りんご	1
日本なし	1
西洋なし	1
マルメロ	0.5
びわ	0.5
もも	1
ネクタリン	0.7
あんず(アプリコットを含む。)	1
すもも(プルーンを含む。)	0.3
うめ	3
おうとう(チェリーを含む。)	3

※今回基準値を設定するジフェノコナゾールとは、農産物にあってはジフェノコナゾールのみをいい、畜産物にあってはジフェノコナゾール及び代謝物D【1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール】をジフェノコナゾールに換算したものの和をいう。

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、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注3)「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4)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

ジフェノコナゾール

食品名	残留基準値 ppm
いちご	2
ぶどう かき	4 0.7
バナナ パパイヤ アボカド マンゴー パッションフルーツ	0.5 0.2 0.5 0.07 0.05
その他の果実[注5)]	2
ひまわりの種子 なたね	0.02 0.05
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類[注6)]	0.03 0.03 0.03 0.03 0.03 0.03
茶	15
その他のスパイス[注7)] その他のハーブ[注8)]	0.6 35
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	0.05 0.05 0.05
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05 0.05 0.05
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	0.2 0.2 0.2
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	0.2 0.2 0.2
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	0.2 0.2 0.2
乳	0.005
鶏の筋肉 その他の家きん[注11)]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

注5)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注6)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

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

注8)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

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 903 号
平成 24 年 10 月 15 日

厚生労働大臣
三井 辨雄 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 9 月 24 日付け厚生労働省発食安 0924 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ジフェノ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

ジフェノコナゾールの一日摂取許容量を 0.0096 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ジフェノコナゾール

２０１２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 4
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要約 7

Ⅰ．評価対象農薬の概要 8
　１．用途 8
　２．有効成分の一般名 8
　３．化学名 8
　４．分子式 8
　５．分子量 8
　６．構造式 9
　７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
　１．動物体内運命試験 10
　　（１）ラット 10
　　（２）畜産動物における体内運命試験 16
　２．植物体内運命試験 18
　　（１）トマト① 18
　　（２）トマト② 19
　　（３）トマト③ 20
　　（４）トマト④ 21
　　（５）ばれいしょ① 22
　　（６）ばれいしょ② 23
　　（７）ばれいしょ③ 24
　　（８）小麦① 25
　　（９）小麦② 26
　　（１０）りんご（葉細胞）＜参考資料＞ 27
　３．土壌中運命試験 27
　　（１）土壌中運命試験 27
　　（２）土壌表面光分解試験① 28
　　（３）土壌表面光分解試験② 28
　　（４）土壌吸着試験 28
　４．水中運命試験 29
　　（１）加水分解試験 29

（２）水中光分解試験（pH 7 緩衝液）..... 29
（３）水中光分解試験（滅菌自然水）..... 29
５．土壌残留試験..... 29
（１）ジフェノコナゾール..... 29
（２）分解物..... 30
６．作物等残留試験..... 30
（１）作物残留試験..... 30
（２）後作物残留試験..... 30
（３）畜産物残留試験..... 31
７．一般薬理試験..... 32
８．急性毒性試験..... 33
（１）急性毒性試験..... 33
（２）急性神経毒性試験（ラット）..... 35
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... 36
１０．亜急性毒性試験..... 36
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット①）..... 36
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット②）..... 37
（３）90 日間亜急性毒性試験(マウス)..... 37
（４）28 週間亜急性毒性試験（イヌ）..... 38
（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）..... 39
（６）22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）..... 40
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 40
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）..... 40
（２）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）..... 41
（３）18 か月間発がん性試験（マウス）..... 41
１２．生殖発生毒性試験..... 43
（１）2 世代繁殖試験（ラット）..... 43
（２）発生毒性試験（ラット）..... 43
（３）発生毒性試験（ウサギ）..... 44
１３．遺伝毒性試験..... 44
１４．その他の試験..... 46
（１）18 週間白内障確認試験（イヌ）..... 46
（２）若齢ニワトリを用いた 56 日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験..... 46
（３）肝における酵素誘導試験..... 47

Ⅲ．食品健康影響評価..... 49

・別紙１：代謝物/分解物略称..... 54

・別紙２：検査値等略称 55
・別紙３：作物残留試験成績（国内） 56
・別紙４：作物残留試験成績（海外） 63
・別紙５：代謝物の作物残留試験成績 70
・参照 71

＜審議の経緯＞

1993年	4月	28日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2009年	5月	29日	農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ピーマン、なす及び茶）
2010年	9月	24日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0924第3号）、関係書類の接受（参照2～5）
2010年	9月	30日	第349回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	11月	12日	インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
2010年	11月	15日	追加資料受理（参照6）
2010年	12月	20日	インポートトレランス設定の要請（トマト等）
2010年	12月	21日	追加資料受理（参照7）
2011年	6月	21日	第8回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	3月	21日	インポートトレランス設定の要請（スカッシュ等）
2012年	3月	22日	追加資料受理（参照9）
2012年	7月	19日	追加資料受理（参照10～12）
2012年	8月	3日	第19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　国民からの御意見・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） （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)	(2012年7月1日から)
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	上安平洌子
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	

＜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)

納屋聖人（座長）	佐々木有	細川正清
西川秋佳（座長代理）	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野　哲	津田修治	松本清司
泉　啓介	永田　清	森田　健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野　敦	根岸友惠	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田　緑
三枝順三	藤本成明	若栗　忍

＜第 19 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

林　　真　　平塚　明

＜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

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「ジフェノコナゾール」（CAS No.119446-68-3）について、農薬抄録、インポートトレランス設定の要請に係る資料及び各種資料（JMPR 及び豪州）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（トマト、ばれいしょ等）、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、ジフェノ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、肝細胞肥大等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。繁殖指標に対する影響、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。

マウス 18 か月発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの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。ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：ジフェノコナゾール

英名：Difenoconazole（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：3-クロロ-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-メチル-2-(1*H*-1,2,4 トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]フェニル=4-クロロフェニル-エーテル

英名：3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-methyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl 4-chlorophenyl ether

CAS（No.119446-68-3）

和名：1-[2-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1-[2-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]1*H*-1,2,4-triazole

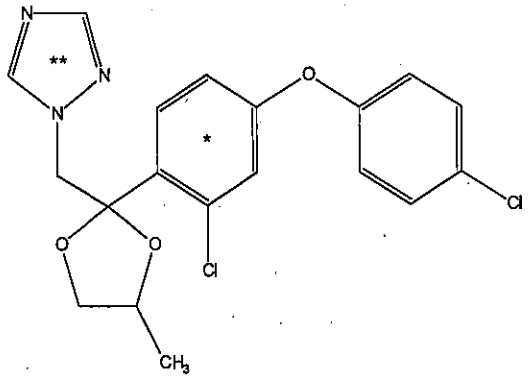
4．分子式

$C_{19}H_{17}C_{l2}N_3O_3$

5．分子量

406.3

6．構造式



*：各種運命試験に用いられた標識体の標識位置を示す。
　*：[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール
　**：[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール

7．開発の経緯

ジフェノコナゾールは、チバガイギー社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、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。オーストラリア、カナダ、米国、EU 等において登録されている。

国内では 1993 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

今回、シンジェンタ ジャパン株式会社より農薬取締法に基づいて適用拡大申請（ピーマン、なす等）及びインポートトレランス設定（高麗人参、稲等）の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009、2012 年）、JMPR 資料（2007 年）及び豪州資料（2008 年）を基に毒性に関する科学的知見を整理した。

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ジフェノコナゾールのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール」という。）及びトリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール」という。）を用いて実施された。（標識位置については［Ⅰ.6.］参照）放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はジフェノコナゾールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを 0.5 mg/kg 体重（以下［1.］において「低用量」という。）又は 300 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。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

全血中放射能に対する血球移行率は低用量投与群で 0.7～7.9%、高用量投与群で 0.3～20.1%であった。

高用量投与群の溶媒に含まれている Hi Sil 233 シリカゲルの血中濃度推移に及ぼす影響が検討され、Hi Sil 233 シリカゲルの血中濃度推移に及ぼす影響は認められなかった。（参照 2）

表 1　全血中薬物動態学的パラメータ

投与量(mg/kg 体重)	0.5		300	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}(h)	2	0.5	4	4
C_{max}(μg/g)	0.327	0.169	47.9	30.0
$T_{1/2}$(h)	6.3	4.2	38	41
AUC(h・μg/mL)	6.19	2.78	2,460	1,710

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より、ジフェノコナゾールの吸収率は低用量群では 88.1～91.5%、高用量群では 41.6～59.4%と算出された。（参照 2）

② 分布

SD ラット（一群雌雄 3～5 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを単回経口投与し、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。

投与 168 時間後の組織内総残留放射能量ではいずれの用量、投与方法にかかわらず 0.84%TAR 以下で、ほとんど残留は認められなかった。（参照 2）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量（mg/kg 体重）	性別	Tmax 付近*	168 時間後
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	0.5	雄	肝臓(2.32)、腎臓(0.832)、副腎(0.550)、血漿(0.414)、全血(0.246)、胃(0.219)、ハーダー腺(0.148)、小腸(0.138)、肺(0.117)、精巣上体(0.116)、褐色脂肪(0.114)、脂肪(0.113)、心臓(0.107)、その他(0.1 未満)	精巣(0.04)、血漿(0.029)、脂肪(0.025)、全血(0.019)、褐色脂肪(0.016)、ハーダー腺(0.011)、精巣上体(0.009)、皮膚(0.008)、肝臓(0.006)、腎臓(0.006)、肺(0.006)、その他(0.005 未満)
		雌	肝臓(1.45)、副腎(1.16)、腎臓(0.657)、ハーダー腺(0.448)、脂肪(0.389)、小腸(0.348)、血漿(0.344)、褐色脂肪(0.297)、肺(0.244)、膵臓(0.242)、卵巣(0.216)、胃(0.215)、全血(0.201)、下顎腺、その他(0.2 以下)	血漿(0.012)、脂肪(0.011)、褐色脂肪(0.009)、全血(0.007)、皮膚(0.005)、ハーダー腺(0.005)、肝臓(0.003)、腎臓(0.003)、胃(0.003)、その他(ND)
	300	雄	脂肪(247)、肝臓(195)、ハーダー腺(170)、胃(158)、褐色脂肪(148)、副腎(133)、腎臓(84.6)、膵臓(80.4)、小腸(76.0)、下顎腺(71.4)、大脳(69.5)、小脳(69.2)、下垂体(59.7)、精巣上体(56.5)、甲状腺(54.8)、肺(52.3)、皮膚(51.6)、前立腺(51.5)、血漿(43.3)、大腸(43.1)、その他(43 未満)	脂肪(18.6)、血漿(13.7)、褐色脂肪(9.33)、全血(8.38)、ハーダー腺(5.75)、精巣上体(4.90)、皮膚(4.59)、腎臓(2.71)、肝臓(2.51)、肺(2.38)、精巣(2.01)、その他(2.0 未満)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	Tmax 付近*	168 時間後
		雌	脂肪(419)、肝臓(215)、ハーダー腺(189)、副腎(178)、胃(143)、皮膚(114)、小腸(99.2)、膵臓(97.3)、腎臓(88.6)、卵巣(84.6)、小脳(81.1)、下顎腺(78.9)、大脳(78.0)、心臓(73.0)、下垂体(65.6)、肺(59.0)、骨髄(54.1)、甲状腺(53.7)、胸腺(43.8)、大腸(41.5)、脾臓(40.7)、血漿(40.2)、下顎リンパ節(40.1)、その他(40 未満)	脂肪(10.2)、血漿(6.20)、褐色脂肪(5.27)、全血(3.82)、ハーダー腺(3.18)、皮膚(3.05)、卵巣(1.88)、子宮(1.87)、肺(1.51)、肝臓(1.50)、その他（1.50 未満）
	0.5	雄		脂肪(0.010)、血漿(0.009)、赤血球(0.005)、肝臓(0.003)、腎臓(0.003)、眼球(0.002) その他（検出限界・定量限界以下）
		雌		血漿(0.012)、脂肪(0.009)、子宮(0.005)、赤血球(0.004)、腎臓(0.004)、肝臓(0.003)、肺(0.003)、その他（検出限界・定量限界以下）
	300	雄		血漿(7.69)、脂肪(5.93)、肺(2.53)、腎臓(2.29)、肝臓(2.25)、心臓(2.12)、カーカス[1](1.78)、眼球(1.28)、骨(1.26)、赤血球(1.15)、生殖腺(0.956)、脾臓(0.817)
		雌		脂肪(6.64)、血漿(6.35)、生殖腺(3.81)、子宮(2.55)、肺(2.23)、肝臓(2.16)、腎臓(2.15)、赤血球(1.78)、カーカス(1.32)、心臓(1.22)、その他（1.0 未満）
	0.5	雄		血漿(0.027)、脂肪(0.011)、肺(0.007)、赤血球(0.005)、心臓(0.005)、腎臓(0.005)、カーカス(0.004)、その他(0.003 未満)
		雌		血漿(0.019)、脂肪(0.009)、肺(0.005)、子宮(0.005)、肝臓(0.004)、赤血球(0.004)、その他(0.004 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）。

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	Tmax 付近*	168 時間後
	300	雄		血漿(15.6)、脂肪(11.1)、肺(4.99)、心臓(3.84)、肝臓(3.71)、赤血球(3.68)、腎臓(3.64)、カーカス(2.71)、生殖腺(1.86)、脾臓(1.65)、骨(1.50)、その他 (1.50 未満)
		雌		血漿(9.02)、脂肪(8.57)、生殖腺(7.82)、子宮(4.38)、肺(3.57)、肝臓(2.58)、心臓(2.52)、腎臓(2.36)、カーカス(2.28)、赤血球(2.04)、その他 (2.0 未満)
	0.5**	雄		血漿(0.030)、脂肪(0.012)、肺(0.010)、赤血球(0.008)、腎臓(0.007)、肝臓(0.007)、心臓(0.006)、生殖腺(0.005)、カーカス(0.004)、その他 (0.003 未満)
		雌		血漿(0.021)、脂肪(0.008)、肺(0.008)、子宮(0.008)、肝臓(0.005)、腎臓(0.005)、赤血球(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.004)、その他 (0.004 未満)
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	0.5	雄		全ての組織で 0.007 未満
		雌		全ての組織で 0.020 未満
	300	雄		全ての組織で 0.918 未満
		雌		全ての組織で 3.196 未満
	0.5**	雄		全ての組織で 0.007 未満
		雌		全ての組織で 0.042 未満

*：低用量投与群では投与 2 時間後、高用量投与群では投与 4 時間後
**：非標識体による 14 日間の経口投与後、標識ジフェノコナゾールを単回経口投与した。
ND：検出されず。
／：実施せず。

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (4) ①]における尿及び糞並びに[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを高用量で単回経口投与した肝臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中への放射能の排泄量は 8～22%TAR で、いずれの試料においても 10%TAR を超える個別の代謝物は認められなかった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群の尿中では J が認められた。

糞試料のアセトニトリル/水抽出物から 3 画分が得られた。各画分の割合に性差が認められた。標識部位による差は認められなかったため、いずれの画分もフェニル

基及びトリアゾール環の両方を有する代謝物を含むと考えられた。

画分1にはF及びNが含まれ、18～79%TARであった。画分2にはMが含まれ、2～20%TARであった。画分3にはDのみが含まれ、7～24%TARであった。肝臓中の主要な代謝物はGであった。

ジフェノコナゾールのラットにおける主要な代謝経路は、フェニル基側鎖の水酸化（F、M、N）又はジオキソラン環の開裂（D）、さらに（D）からトリアゾール環が脱離しJ及びGが生成されると推定された。また、3-クロロ-4-ヒドロキシ体(M)及び3-クロロ-4-ヒドロキシアルコール体（N）が検出されたことから、生体内でNとFで塩素のシフトが起こると考えられた。（参照2）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SDラット(一群雌雄各4～5匹)に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を14日間の反復経口投与後に、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

高用量投与群の溶媒に含まれているHi Sil 233シリカゲルの排泄に及ぼす影響が検討されたが、Hi Sil 233シリカゲル投与の影響は認められなかった。

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

低用量投与群の雌雄では、投与後48時間の尿及び糞中に75～98%TARが、高用量投与群の雌雄では、投与後120時間の尿及び糞中に89.6～102%TAR以上が排泄され、反復経口投与群では、最終投与後48時間の尿及び糞中に82.8～96.4%TAR以上が排泄された。

主要な排泄経路は糞中で、雌雄による差は認められなかった。（参照2）

表 3　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	投与量	単回経口投与				反復経口投与*	
		0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		0.5mg/kg 体重	
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	12.9	17.2	8.48	14.7	19.3	19.0
	糞	86.7	81.4	94.6	85.4	79.0	78.1
	ケージ洗液	0.22	0.12	0.24	0.99	0.24	0.38
	組織	0.60	0.36	0.98	0.60	1.04	0.49
	総回収率	100	99.1	104	102	99.5	98.0
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	21.9	19.7	10.7	11.5	20.4	16.6
	糞	85.7	81.5	88.5	87.8	78.3	82.6
	ケージ洗液	0.20	0.00	0.21	0.53	0.08	0.17
	組織	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
	総回収率	108	101	99.5	99.9	98.8	99.4
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	性別	雄	雌	雄	雌		
	尿	15.0	16.0	10.9	18.6		
	糞	70.3	74.9	81.2	71.7		
	ケージ洗液	0.15	0.19	0.44	0.23		
	組織	0.44	0.35	1.10	0.79		
	総回収率	85.8	91.5	93.6	91.3		

*：非標識体による 14 日間の経口投与後、標識ジフェノコナゾールを単回経口投与した。

b.　**胆汁中排泄試験**

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

主要な排泄経路は胆汁中であった。雌雄とも高用量投与群は低用量投与群より胆汁中への排泄率が低く、消化管内の残存率が高かった。

また、腸肝循環について検討するために、低用量投与群の雄の投与後 24 時間までの胆汁を別ラットの十二指腸に注入し、排泄率が検討された。その結果、注入後 48 時間で、注入放射能の 79.6%TAR が胆汁中に、4.1%TAR が尿中に排泄され、消化管及び体内への分布は認められず、腸肝循環が起こるものと考えられた。（参照 2）

表 4　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	73.3	76.4	55.6	38.6
尿	13.9	8.9	1.0	1.2
糞	3.9	1.8	17.1	22.0
消化管内残留	1.9	7.4	15.8	31.8
体内分布	4.3	2.8	2.8	1.8
総計	97.3	97.3	92.3	95.4

（2）畜産動物における体内運命試験

① ヤギ①

泌乳ヤギ（2頭：1頭/標識体）に［phe-^{14}C］ジフェノコナゾール又は［tri-^{14}C］ジフェノコナゾールを7.5 mg/動物/日（［phe-^{14}C］ジフェノコナゾール投与群：5.6 mg/kg飼料、［tri-^{14}C］ジフェノコナゾール投与群：4.7 mg/kg飼料）を10日間カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与22及び23時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能は尿中に21～31%TARが、糞中に67～75%TARが排泄された。乳汁中には0.18～0.50%TARが、組織中には0.44～0.90%TARの残留放射能が認められた。

残留放射能濃度は肝臓中で最も多く、0.26 ～0.28 μg/gであった。乳汁中には、［phe-^{14}C］ジフェノコナゾール投与群で2日後に定常値（0.007 μg/g）となり、［tri-^{14}C］ジフェノコナゾール投与群では4～7日後に0.032～0.043 μg/gであった。乳汁及び乳汁中脂肪における残留放射能は［tri-^{14}C］ジフェノコナゾール投与群で高かった。乳汁中の脂肪分画の残留放射能量は19～32%TRRであった。

未変化のジフェノコナゾールは肝臓中に0.002～0.003 μg/g認められた。ヤギにおける主要代謝物はDで、肝臓中に0.15～0.16 μg/gが、乳汁中に0.001 μg/g認められた。ほかに肝臓中にJ（0.009 μg/g）、G(0.004 μg/g)及びC(0.002 μg/g)が認められた。（参照8）

② ヤギ②

泌乳ヤギ（4頭：2頭/標識体）に［phe-^{14}C］ジフェノコナゾール又は［tri-^{14}C］ジフェノコナゾールを150 mg/動物/日の（［phe-^{14}C］ジフェノコナゾール投与群：100 mg/kg飼料、［tri-^{14}C］ジフェノコナゾール投与群：100 mg/kg飼料）を3日間カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与4～6時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

残留放射能濃度は肝臓中で最も高く6.0～7.5 μg/gで、投与2日後の乳汁中に0.14～0.38 μg/gであった。腎臓等の他の臓器では0.20～1.8 μg/gであった。

未変化のジフェノコナゾールは各臓器中に0.007～0.40 μg/g、乳汁中に0.012～0.023 μg/g認められた。ヤギにおける主要代謝物はDで、肝臓に最も多く認められ3.2～3.7 μg/gであった。また、乳汁中に0.029～0.13 μg/g、その他の臓器で0.14～0.93 μg/gであった。そのほかの代謝物として、C、F、G、J及びジフェノコナゾールの水酸化体が認められた。（参照8）

③ ヤギ③

泌乳ヤギ（2頭）に150 mg/動物/日の［phe-^{14}C］ジフェノコナゾール（100 mg/kg飼料）を4日間カプセル経口投与し動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び

糞は毎日採取され、動物は最終投与6時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

総残留放射能濃度は肝臓中に9.8 μg/gで、投与3日後の乳汁中に0.32 μg/gであった。未変化のジフェノコナゾールは全ての臓器（0.014～0.89 μg/g）で認められ、乳汁中に0.028 μg/gであった。主要代謝物はDで、肝臓に7.1 μg/g、乳汁中に0.12 μg/gであった。そのほかの代謝物としてC、G、F及び配糖体が認められた。（参照8）

④ ニワトリ①

ニワトリ（品種：白色レグホン、雌4羽：2羽/標識体）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを0.55 mg/動物/日（5 mg/kg飼料）で14日間カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、動物は最終投与22時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された大部分の放射能の89%以上が排泄物中に排出された。卵白及び卵黄中の残留放射能濃度は投与開始 4～7 日後に定常状態となった。卵白中の残留放射能濃度は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール及び[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールで、それぞれ0.14 μg/g及び0.011 μg/gで標識体による差が認められたが、卵黄中ではそれぞれ0.28 μg/g及び0.29 μg/gで標識体による差は認められなかった。

組織中の残留放射能は腎臓に最も多く検出され0.43～0.49 μg/gであった。（参照8）

⑤ ニワトリ②

ニワトリ（雌20羽：10羽/標識体）に7.5 mg/動物/日(68 mg/kg飼料)の [phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを3日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、最終投与 4～6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された大部分の放射能の76%が排泄物中に排出された。残留放射能濃度は肝臓中で最も高濃度で4.3～4.7 μg/gであった。卵中では、卵白に0.023～0.27 μg/gで、卵黄に0.037～0.13 μg/gであった。

未変化のジフェノコナゾールは全ての組織中にみられ0.001～0.20 μg/gであった。主要代謝物はDで、肝臓中に1.3～1.6 μg/g、卵白中に0.019～0.021 μg/gで、卵黄中に0.027～0.047 μg/gであった。そのほか、C、G、J及びDの水酸化体が認められた。（参照8）

⑥ ニワトリ③

ニワトリ（品種：白色レグホン、雌5羽）に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを12.5mg/動物/日（平均121 mg/kg飼料）で4日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、最終投与6時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能の 66%TAR が排泄物中に排出された。卵中に 1.2%TAR、組織中に 6.5%TAR 認められた。残留放射能濃度は肝臓中で最も多く 13 μg/g で、投与 4 日後の卵白中に 4.0 μg/g 及び投与 3 日後の卵黄中に 4.5 μg/g であった。

未変化のジフェノコナゾールは腹腔内脂肪中に最も多く 1.9 μg/g で、卵黄中に 0.24 μg/g であったが、卵白中では検出されなかった。主要代謝物は D で、肝臓に 7.3 μg/g、腹腔内脂肪に 6.3 μg/g、卵白に 0.1 μg/g 及び卵黄に 2.4 μg/g であった。ほかに、肝臓中に代謝物 C が認められた。（参照 8）

2．植物体内運命試験

（1）トマト①

温室栽培トマト（品種：サニー）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 124 g ai/ha の用量で 6 回散布し、1 回目の散布直後（移植 55 日後）及び 3 回目の散布前（移植 69 日後）にトマトの茎葉を採取し、5 回目の散布前（移植 83 日後）並びに最終散布（移植 90 日後）の 1 週間後（移植 97 日後）又は 16 日後（移植 106 日後）にトマトの茎葉と果実をそれぞれ採取し、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.3 cm の層から採取された。

各試料中の放射能分布は表 5 に示されている。

トマトに散布した放射能の大部分が茎葉に分布していた。茎葉における主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では 36.6～58.2%TRR(1.04～2.24 mg/kg)であった。その他の代謝物として D/C(0.023～0.048 mg/kg)及び G(0.096～0.159 mg/kg)が同定されたが、いずれも 5.6%TRR 以下であった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区での未変化のジフェノコナゾールは 35.8～58.2%TRR（1.01～1.22mg/kg）で、その他の代謝物として D/C(0.025～0.039 mg/kg)が 1.9%TRR 以下であった。

果実中の残留放射能濃度は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区が [phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区に比較して 3～8 倍高濃度であり、フェニル基とトリアゾール環の脱離によるトリアゾール代謝物が果実中に移行したものと考えられた。

土壌中の残留放射能の大部分は 0～7.6 cm の土壌層に分布し、0.004～0.108 mg/kg であった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール散布による土壌中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 59.6%TRR（0.052 mg/kg）で、その他の分解物として C、D 及び J が認められたが、いずれも 5.3%TRR 以下であった。（参照 2）

表5　各試料中の残留放射能分布（トマト①）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	5回目散布前（移植82日後）	茎葉	2.68	80.7	0.498	15.0	0.402	12.1	3.32
		果実	0.054	68.6	0.015	18.4	0.004	5.0	0.079
	最終散布後（移植97～106日）	茎葉	1.61	56.7	0.725	25.5	0.378	13.3	2.84
		未成熟果実	0.008	52.8	0.005	31.6	0.002	11.5	0.016
		成熟果実	0.018	48.9	0.014	37.2	0.004	10.1	0.037
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	5回目散布前（移植82日後）	茎葉	1.65	69.3	0.484	20.4	0.195	8.2	2.37
		果実	0.121	52.1	0.101	43.4	0.016	6.9	0.232
	最終散布後（移植97～106日）	茎葉	1.39	49.4	0.825	29.4	0.345	12.3	2.81
		未成熟果実	0.002	1.7	0.117	91.0	0.001	0.6	0.129
		成熟果実	0.011	9.1	0.097	79.5	0.002	1.3	0.122

（2）トマト②

圃場栽培トマト（品種：UC-82）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを247 g ai/haの用量で3回散布し、1回目の散布直後（移植63日後）及び2回目の散布（移植77日後）前にトマトの茎葉を採取し、並びに最終散布直前及び最終散布40日後（移植141日後）に茎葉及び果実をそれぞれ採取し、植物体内運命試験が実施された。

また、植物試料採取と同時期に土壌試料が0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cmの層から採取された。

各試料中の放射能分布は表6に示されている。

トマトに散布した放射能の大部分が茎葉に分布していた。茎葉における主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では31.3～59.1%TRR(1.11～1.26 mg/kg)、その他の代謝物としてD/C(0.081～0.121 mg/kg)とG(0.091～0.184 mg/kg)が同定されたが、いずれも5.2%TRR以下であった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では、未変化のジフェノコナゾールが27.8～52.1%TRR(1.54～2.06 mg/kg)、その他の代謝物としてD/C(0.103～0.319 mg/kg)が認められたが4.3%TRR以下であった。

果実中の残留放射能濃度は、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区が[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区と比較して8～10倍高濃度であり、フェニル基とトリアゾール環の脱離によるトリアゾール代謝物が果実中に移行したものと考えられた。

土壌中の残留放射能の大部分は0～7.6 cmの土壌層に分布し、0.056～0.354 mg/kgであった。成熟期における主要成分は未変化のジフェノコナゾール（0.080

～0.141 mg/kg、33.9～39.8%TRR）で、その他の分解物としてC、D及びGが認められたが、いずれも7.9%TRR以下であった。（参照2）

表6　各試料中の残留放射能分布（トマト②）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	最終散布前（移植91日後）	茎葉	1.66	78.1	0.274	12.9	0.270	12.7	2.13
		果実	／	／	／	／	／	／	0.012
	最終散布40日後（成熟期、移植141日後）	茎葉	1.93	54.5	0.791	22.3	0.557	15.7	3.55
		未成熟果実	／	／	／	／	／	／	0.029
		成熟果実	／	／	／	／	／	／	0.026
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	最終散布前（移植91日後）	茎葉	1.78	60.5	0.439	14.9	0.236	8.0	2.95
		果実	0.012	10.3	0.110	96.9	0.001	1.3	0.114
	最終散布40日後（成熟期、移植141日後）	茎葉	3.64	49.1	2.06	27.8	1.52	20.5	7.41
		未成熟果実	0.003	1.4	0.237	98.4	0.001	0.6	0.241
		成熟果実	0.013	5.0	0.236	88.4	0.003	1.0	0.267

／：3回散布前後の果実については残留放射能濃度が低値のため総残留放射能濃度のみ分析した。

（3）トマト③

温室栽培トマト（品種：サニーハイブリッド）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを124 g ai/haの用量で6回散布し、1回目散布後（移植28日後）、3回目散布前（移植42日後）、5回目散布前（移植56日後）、最終散布前（移植63日後）、最終散布1週間後（移植70日後）及び収穫時（移植97日後）に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cmの層から採取された。

各試料中の放射能分布は表7に示されている。

トマトに散布した放射能の大部分が茎葉に分布していた。最終収穫時の茎葉及び完熟果実中の主要成分は、未変化のジフェノコナゾールでそれぞれ64.7%TRR(5.36 mg/kg)及び66.3%TRR(0.110 mg/kg)であった。代謝物としてCが1.4～3.9%TRR(0.002～0.32 mg/kg)、Dが1.3～1.7%TRR(0.003～0.11 mg/kg)及びGが0.9%TRR(0.08 mg/kg)以下が認められた。また、酵素処理によりBが1.5～1.8%TRR(0.003～0.15 mg/kg)、Fが1.3～2.1%TRR(0.002～0.17 mg/kg)及びDが0.9～1.1%TRR(0.09～0.9 mg/kg)認められ、各代謝物の配糖体が存在すると考えられた。

10%TRRを超える未同定画分(13.6%TRR)が認められたが、未変化のジフェノコ

ナゾール及び2種の未同定代謝物が混在し、10%TRRを超える単一成分は認められなかった。

土壌中の放射能は主に0～7.6 cmの層に分布し、残留濃度は0.024～0.038 mg/kgであった。（参照2）

表7　各試料中の残留放射能分布（トマト③）

採取時期	試料	有機溶媒可溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
5回目散布前（移植56日後）	茎葉	4.50	84.4	0.55	10.3	5.33
	未成熟果実	0.17	85.2	0.02	11.8	0.20
最終散布前（移植63日後）	茎葉	5.76	84.2	0.83	12.1	6.84
	未成熟果実	0.19	102	0.01	5.0	0.19
最終散布（移植70日後）	未成熟果実	0.19	84.2	0.03	12.1	0.22
収穫時（移植97日後）	茎葉	6.82	82.3	1.13	13.6	8.29
	未成熟果実	0.04	88.6	0.002	5.4	0.04
	完熟果実	0.14	84.2	0.02	12.1	0.17

（4）トマト④

温室栽培トマト（品種：サニーハイブリッド）に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを124 g ai/haの用量で6回散布した。1回目散布後（移植28日後）、3回目散布前（移植42日後）、5回目散布前（移植56日後）、最終散布前（移植63日）、最終散布1週間後（移植70日）及び収穫時（移植97日後）に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cmの層から採取された。

各試料中の放射能分布は表8に示されている。

トマトに散布した放射能の大部分が茎葉に分布していた。最終収穫時の茎葉及び果実中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールでそれぞれ68.0%TRR(5.25 mg/kg)及び50.9%TRR(0.103 mg/kg)、代謝物としてDが0.74～1.24%TRR(0.002～0.096 mg/kg)及びCが0.52～1.63%TRR(0.001～0.126 mg/kg)が認められた。また、茎葉の水溶性画分の酵素処理によりBが2.89%TRR(0.224 mg/kg)、Fが1.29%TRR(0.099 mg/kg)及びDが8.59%TRR(0.663 mg/kg)が認められ、各代謝物の配糖体が存在すると考えられた。完熟果実にはK（19.3%TRR、0.039 mg/kg）が認められた。

土壌中の放射能は主に0～7.6 cmの層に分布し、残留放射能濃度は0.009～0.062 mg/kgであった。（参照2）

表8　各試料中の残留放射能分布（トマト④）

採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
5回目散布前（移植56日後）	茎葉	5.13	80.0	0.848	13.2	0.278	4.33	6.42
	未熟果実	0.115	66.0	0.050	28.9	0.005	3.00	0.174
最終散布前（移植63日後）	茎葉	6.89	70.6	1.49	15.3	1.32	13.6	9.73
	未熟果実	0.079	52.4	0.061	40.6	0.003	1.73	0.151
最終散布1週間後（移植70日後）	未熟果実	0.079	50.2	0.067	42.7	0.003	1.85	0.158
収穫時（移植97日後）	茎葉	5.92	76.7	1.89	24.5	0.522	6.76	7,72
	未熟果実	0.020	14.5	0.107	77.0	0.003	2.43	0.139
	半熟果実	0.020	15.62	0.092	71.9	0.002	1.57	0.128
	完熟果実	0.112	54.9	0.070	34.4	0.006	2.86	0.203

（5）ばれいしょ①

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを約124 g ai/haの用量で6回散布した。1回目散布直後及び2回目散布6日後に茎葉を採取し、並びに4回目散布6日後及び最終散布14日後（収穫時）に茎葉及び塊茎を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.3 cmの層から採取された。

各試料中の放射能分布は表9に示されている。

茎葉における残留放射能濃度は2～3 mg/kgで、散布回数、採取時期及び標識体による差は認められなかった。主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で27～33%TRR(0.64～1.03 mg/kg)、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で20～36%TRR(0.59～0.86 mg/kg)認められた。また、代謝物のD/Cが[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で30～37%TRR(0.66～1.08 mg/kg)、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で29～42%TRR(0.87～1.29 mg/kg)が認められ、最終散布14日後にJが1%TRR(0.03 mg/kg)認められた。

塊茎における残留放射能濃度は0.02～0.14 mg/kgであった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区に比べ、未成熟時で2倍、成熟時で7倍高濃度であり、トリアゾール環を有する代謝物が塊茎に移行したものと考えられた。

土壌中（0～7.6 cm）では、散布回数に応じて残留放射能濃度は増加し、最終散布14日後では[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で0.127 mg/kg、[tri-^{14}C]ジフェ

ノコナゾール処理区で 0.121 mg/kg であった。最終散布 14 日後の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 35～39%TRR(0.036～0.047 mg/kg)であり、分解物として D/C が 34～41%TRR(0.043～0.046 mg/kg)が認められ、最終散布 6 日後に J が 1%TRR(0.001 mg/kg)が認められた。（参照 2）

表 9　各試料中の残留放射能分布（ばれいしょ①）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	4 回目散布 6 日後	茎葉	2.32	84.5	0.349	12.7	0.135	4.9	2.75
		塊茎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.03
	最終散布 14 日後	茎葉	2.12	72.4	0.800	27.3	0.199	6.8	2.93
		塊茎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.02
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	4 回目散布 6 日後	茎葉	2.13	76.5	0.367	13.2	0.139	5.0	2.78
		塊茎	ND	ND	0.068	97.5	0.002	2.3	0.07
	最終散布 14 日後（収穫時）	茎葉	2.02	68.1	0.594	20.0	0.214	7.2	2.97
		塊茎	ND	ND	0.148	106	0.005	3.6	0.14

ND：検出せず。

（6）ばれいしょ②

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に [tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 10 日後（収穫時）に茎葉と塊茎を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.9 cm の層から採取された。

各試料中の放射能分布は表 10 に示されている。

茎葉及び塊茎における残留放射能濃度は散布回数の増加に伴って増加した。最終散布 10 日後での茎葉の主要成分は未変化のジフェノコナゾール(71.3%TRR、6.66 mg/kg)であり、代謝物 C が 0.78%TRR(0.073 mg/kg)、D が 1.85%TRR(0.173 mg/kg)認められた。塊茎の主要成分は K(78.9%TRR、0.069 mg/kg)であり、未変化のジフェノコナゾール(1.80%TRR、0.002 mg/kg)のほか、微量の C(0.14%TRR、0.0001 mg/kg)が認められた。

土壌中（0～7.6 cm）では、散布回数に応じて残留放射能濃度は増加し、最終散布 10 日後では 0.024 mg/kg であった。（参照 2）

表 10　各試料中の放射能分布（ばれいしょ②）

採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1 回目散布直後	茎葉	2.26	101	0.040	1.8	0.034	1.5	2.24
	塊茎	—	—	—	—	—	—	—
2 回目散布 6 日後	茎葉	2.67	86.2	0.443	14.3	0.124	4.0	3.10
	塊茎	—	—	—	—	—	—	—
4 回目散布 6 日後	茎葉	47.72	85.9	0.780	14.2	0.247	4.5	5.49
	塊茎	ND	ND	0.048	92.9	0.001	1.8	0.052
最終散布 10 日後	茎葉	7.31	80.0	1.98	21.7	0.420	4.6	9.14
	塊茎	0.002	2.1	0.079	90.3	0.002	1.9	0.087

—：分析せず、ND：検出されず

（7）ばれいしょ③

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 10 日後（収穫時）に茎葉と塊茎を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、1 回目散布翌日及び 2 回目散布以降は植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.9cm の層から採取された。

各試料中の放射能分布は表 11 に示されている。

茎葉及び塊茎における残留放射能濃度は散布回数に応じて増加した。6 回散布 10 日後における茎葉の主要成分は未変化のジフェノコナゾール(76.4%TRR、9.47 mg/kg)であり、代謝物として、D(2.2%TRR、0.27 mg/kg)、C(1.1%TRR、0.14 mg/kg)、B(1.0%TRR、0.12 mg/kg)、F(0.8%TRR、0.10 mg/kg)、G(0.5%TRR、0.07 mg/kg)及び D の配糖体である E(3.0%TRR、0.37 mg/kg)が認められた。塊茎の主要成分は E(15.4%TRR、0.002 mg/kg)、未変化のジフェノコナゾールは 8.7%TRR(0.001 mg/kg)で、ほかに C(3.1%TRR、0.0004 mg/kg)、D(3.0%TRR、0.0004 mg/kg)が認められた。

土壌中（0～7.6 cm）では、散布回数に応じて増加し、最終散布 10 日後では 0.024 mg/kg であった。（参照 2）

表 11　各試料中の放射能分布（ばれいしょ③）

採取時期	試料	溶媒可溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1 回目散布直後	茎葉	3.35	96.3	0.006	1.9	3.48
	塊茎	—	—	—	—	—
2 回目散布 6 日後	茎葉	6.02	100	0.372	6.2	6.00
	塊茎	—	—	—	—	—
4 回目散布 6 日後	茎葉	8.97	90.9	0.582	5.9	9.86
	塊茎	0.003	51.0	0.003	57.7	0.006
最終散布 10 日後	茎葉	11.6	93.9	1.20	9.7	12.4
	塊茎	0.006	50.2	0.006	51.1	0.012

—：分析せず

（8）小麦①

圃場に播種された小麦（品種：w-911）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 128 g ai/ha の用量で播種 56 日後及び 71 日後に散布し、1 回目散布後及び最終散布 21 日後に茎葉を採取し、最終散布 33 日後（成熟期）に茎葉、穀皮及び穀粒を採取し植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の放射能分布は表 12 に示されている。

試験期間を通して、茎葉に 3.20～10.3 mg/kg の残留放射能が認められ、穀粒及び穀皮は茎葉に比べ低濃度(0.135～3.55 mg/kg) であった。

[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール及び[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区における収穫期の穀皮の残留放射能濃度は、それぞれ 3.84 及び 3.55 mg/kg で、穀粒中では 0.135 及び 1.02 mg/kg であった。穀粒中の標識体による差は水溶性画分における濃度の差からも確認され、フェニル基とトリアゾール環が脱離し、トリアゾール代謝物が選択的に穀粒中へ移行したものと考えられた。

[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理による収穫期の茎葉、穀皮及び穀粒の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ、11%TRR(1.13 mg/kg)、22%TRR(0.845 mg/kg)及び 15%TRR(0.020 mg/kg)であり、主な代謝物としては、D/C が 10%TRR(1.030 mg/kg)、18%TRR(0.691 mg/kg)及び 13%TRR(0.018 mg/kg)であった。そのほかに G(3%TRR、0.309 mg/kg、0.115 mg/kg 及び 0.004 mg/kg が認められた。

[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理による収穫期の主要成分は未変化のジフェノコナゾール、D 及び C であったが、分離定量できなかった。

土壌中の放射能濃度は低く、0～7.6 cm 層に 0.055～0.086 mg/kg 認められた。土壌中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、そのほかに D/C が認められた。

（参照 2）

表 12　各試料中の残留放射能分布（小麦①）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総放射能残留濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種104日後収穫期	茎葉	3.82	37.1	3.71	36.0	1.84	17.9	10.3
		穀皮	1.45	37.7	0.925	24.1	1.08	28.0	3.84
		穀粒	0.049	36.3	0.028	20.7	0.059	43.4	0.135
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種104日後収穫期	茎葉	3.57	50.2	2.19	30.7	1.09	15.3	7.12
		穀皮	1.17	33.0	1.23	34.5	0.927	26.1	3.55
		穀粒	0.012	1.2	0.758	74.3	0.162	15.9	1.02

（9）小麦②

容器で栽培された春小麦（品種：ジェームズ）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 247 g ai/ha の用量で播種 43、50 及び 57 日後に茎葉散布し、播種 43 及び 58 日後に地上部を採取し、播種 94 日後に茎幹、もみ殻及び子実を採取し植物体内運命試験が実施された。

また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9cm の層から採取された。

各試料中の放射能分布は表 13 に示されている。

播種 58 日後までの総残留放射能はいずれの標識体においても 6.27～8.70 mg/kg であり、播種 94 日後の収穫期の茎幹で 46.7～53.8 mg/kg、もみ殻で 4.13～5.20 mg/kg 及び子実で 0.064～1.4 mg/kg であった。

茎幹の主要成分は未変化のジフェノコナゾールであった。地上部、茎幹及びもみ殻の残留放射能濃度はほぼ同じであり、トリアゾール環とフェニル基の脱離は起こらないと考えられた。

子実中の残留放射能濃度には標識体による顕著な差が認められ、フェニル基及びトリアゾール環の脱離が起こったと考えられ、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区の子実中に代謝物 L（20%TRR、0.28 mg/kg）及び J（10%TRR、0.14 mg/kg）が認められた。その他の代謝物として、B、D 及び F が認められた。

土壌中の残留放射能は 0～7.6 cm 層に最高で 0.06 mg/kg 認められ、主要成分は未変化のジフェノコナゾールであった。（参照 2）

表 13　各試料中の残留放射能分布（小麦②）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総放射能残留濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種94日後	茎幹	24.2	51.8	13.9	29.8	6.49	13.9	46.7
		もみ殻	1.37	26.4	1.36	26.1	2.11	40.6	5.20
		子実	ND	ND	ND[1)]	ND[1)]	0.052	81.5	0.064
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種94日後	茎幹	27.0	50.1	14.7	27.4	7.10	13.2	53.8
		もみ殻	0.962	23.3	1.44	34.8	1.28	31.1	4.13
		子実	ND	ND	0.973	69.5	0.317	22.7	1.4

ND：検出せず
1)：クロマトグラフィーで一つのピークが認められ、その濃度は約 0.02 ppm（35%TRR）であった。

（１０）りんご（葉細胞）＜参考資料＞

27℃暗所で培養されたりんご（品種：ゴールデンデリシャス）の葉の保存培養細胞の対数増殖期に [phe-^{14}C]ジフェノコナゾールの 1.58×10^{-2} M 溶液を 160 μL 又は [tri-^{14}C]ジフェノコナゾールの 1.48×10^{-2} M 溶液を 170 μL 添加し、培養 7、14 及び 26 日後に培養細胞及び培養液を試料として植物体内運命試験が実施された。

いずれの標識体においても、残留放射能の 68～86%TRR が細胞中に取り込まれた。14 及び 26 日後の細胞中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 17.7～36.7%TRR であった。代謝物では D（6.7～14.0%TRR）及び G（0.1～0.4%TRR）が認められた。また、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区の 14 日及び 26 日後の細胞培養液中に K（0.5～1.1%TRR）が認められた。（参照 2）

ジフェノコナゾールの植物体内運命試験における代謝経路は、フェニル基側鎖の水酸化(B)によるモノヒドロキシ体の生成（F）、ジオキソラン環の開裂（C、D 及び F)、さらにトリアゾール環の脱離（G）、トリアゾール類（J、K、L）の生成を経て、最終的に配糖体を生成すると考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）土壌中運命試験

砂壌土（米国）に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを乾土当たり 9.68 mg/kg となるように混和処理し、好気的条件下、好気/嫌気的条件下（好気的条件下に 30 日間培養後、湛水して嫌気的条件とした。）又は滅菌好気的条件下で、25℃の暗条件下、好気的条件では 365 日、好気/嫌気条件では嫌気的条件としてから 61 日、滅菌条件下では 181 日インキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

未変化のジフェノコナゾールは好気的条件下において処理 365 日後に 75.0%TAR（7.26 mg/kg）であった。分解物として未知化合物[2](5.43%TAR、0.526 mg/kg)が認められた。そのほかに、未知化合物[1]、 D、G、C 及び H が認められ、いず

れも 1.0%TAR 以下であった。$^{14}CO_2$ を含む揮発性成分は好気条件の 365 日後に 0.8%TAR（0.077 mg/kg）、非抽出放射能は 5.5%TAR（0.532 mg/kg）であった。

好気的条件下及び好気/嫌気的条件下の各条件下における推定半減期はそれぞれ、882 日及び 1,190 日であり、滅菌好気的条件下では分解が認められず、推定半減期は求められなかった。（参照 2）

（2）土壌表面光分解試験①

砂壌土（米国）の土壌薄層に、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを 10 mg/kg 添加し、米国メリーランド州（北緯 39°25）において夏の太陽光（照射強度：2.0～2.6×10^{-5}W/cm^2）を 30 日間照射又は水銀アーク光（照射強度：2.0～4.2×10^{-5}W/cm^2）で連続 15 日間照射し、土壌表面光分解試験が実施された。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の 30 及び 15 日後の非抽出性放射能は、それぞれ 13.6 及び 2.1%TAR であり、抽出性放射能は 83.2 及び 81.7%TAR であった。対照区の抽出性放射能は試験期間を通して 91.5～110%TAR であった。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の照射終了後の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ 58.3 及び 35.4%TAR であり、分解物 C がそれぞれ 1.68 及び 6.02%TAR、D がそれぞれ 3.01 及び 2.43%TAR であった。そのほか未知化合物(0.34～5.41%TAR)も認められた。

推定半減期は太陽光照射区で 69.8 日、水銀アーク光照射区で 23.6 日であった。（参照 2）

（3）土壌表面光分解試験②

砂壌土（米国）の土壌薄層に、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 10 mg/kg 添加し、米国メリーランド州（北緯 39°25）において夏の太陽光（照射強度：2.0～2.6×10^{-5}W/cm^2）を 30 日間照射又は水銀アーク光（照射強度：2.0～4.2×10^{-5}W/cm^2）で連続 15 日間照射し、土壌表面光分解試験が実施された。

水銀アーク光照射 15 日後の非抽出性放射能は、2.7%TAR であった（太陽光照射区では測定せず）。太陽光照射区及び水銀アーク光照射区照射 30 及び 15 日後の抽出性放射能は 103 及び 90.0%TAR であった。対照区の抽出性放射能は 91.3～107%TAR であった。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の照射終了時の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ 50.2 及び 44.3%TAR であり、その他 17 種の未知化合物(0.44～7.48%TAR)が認められた。

推定半減期は太陽光照射区で 39.4 日、水銀アーク光照射区で 29.1 日であった。（参照 2）

（4）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［砂壌土（愛知）、埴壌土（和歌山）、砂質埴壌土（岡山）及

び壌土（熊本）］にジフェノコナゾール溶液（0.516 μg/mL：0.01M 塩化カルシウム溶液）を添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 41.7～150 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 1,160～10,700 で、移動性は非常に低いと考えられた。（参照 2）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）又は pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、ジフェノコナゾールを 1 mg/L となるように添加し、暗条件下に、50℃で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ジフェノコナゾールはいずれの pH においても加水分解を受けず（回収率：95～101%）、推定半減期は 1 年以上と考えられた。（参照 2）

（2）水中光分解試験（pH 7 緩衝液）

滅菌緩衝液（pH 7）に [tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 1.52 mg/L となるように添加し、25.1±0.2℃で 15 日間、キセノンランプ光（光強度：52.0W/m^2、波長範囲：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 15 日後の主要成分は未変化のジフェノコナゾール（照射区：90.9%TAR）で、そのほかに未同定分解物（0.8～6.3%TAR）が認められた。

滅菌緩衝液中の推定半減期は 92.1 日（東京春の太陽光換算：615.8 日）であった。（参照 2）

（3）水中光分解試験（滅菌自然水）

滅菌自然水［河川水（米国）］に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 1 mg/L となるように添加し、25±1℃で 30 日間、キセノンランプ光（光強度：33.2W/m^2、波長範囲：300～400nm）を照射し水中光分解試験が実施された。

照射開始 30 日後の主要成分は分解物 L（41.8%TAR）で、未変化のジフェノコナゾールは 1.21%TAR であった。そのほかには C 及び D が同定され、それぞれ 0.13 及び 0.77%TAR であった。

照射開始 30 日後の揮発性成分は照射区で 2.04%TAR、対照区で 0.29%TAR であった。主要な分解経路は、ケトン体（C)及びアルコール体（D)の生成並びにトリアゾール環の脱離と考えられた。

滅菌自然水中の推定半減期は 4.6 日（東京春の太陽光換算：19.7 日）であった。（参照 2）

5．土壌残留試験

（1）ジフェノコナゾール

火山灰・埴土（長野）及び沖積・砂壌土（新潟）を用いてジフェノコナゾールを

分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場又は容器内）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		濃度	土壌	推定半減期（日）
圃場試験	畑地	250 g ai/ha[1)]（3 回）	火山灰・埴土	約 135
			沖積・砂壌土	約 22
容器内試験	畑地状態	0.4 mg/kg[2)]（1 回）	火山灰・埴土	約 56
			沖積・砂壌土	約 620

1)10%水和剤を使用。
2)純品を使用。

（2）分解物

圃場（長野及び石川）に 250 g ai/ha でジフェノコナゾール水和剤を 3 回散布し、ジフェノコナゾール、分解物 D 及び H を分析対象とした土壌残留試験が実施された。

その結果、ジフェノコナゾール、分解物 D 及び H の最高残留値は 1.15、0.02 及び 0.017 mg/kg であった。（参照 2）

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

国内において、てんさい、りんご、もも、茶等を用いてジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び G を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び 5 に示されている。ジフェノコナゾールの最大残留量は、散布 7 日後に収穫された荒茶の 7.89 mg/kg であった。代謝物 D 及び D+E の最大残留量は、散布 31 及び 46 日後のりんご果実の 0.02 mg/kg であった。代謝物 G は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。

また、海外において、稲、オレンジ等を用いてジフェノコナゾール並びに J、K 及び L を分析対象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。ジフェノコナゾールの最大残留量は、散布 14 日後に収穫されたパセリの 5.68 mg/kg であった。代謝物 K の最大残留量は散布 1 日目に収穫されたキャベツの 1.5 mg/kg、代謝物 L の最大残留量は散布 0 又は 9 日目に収穫されたきゅうりの 0.03 mg/kg であった。代謝物 J は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照 2）

（2）後作物残留試験

① ジフェノコナゾール

ジフェノコナゾールを、てんさいに 3 回茎葉散布（総散布量 510 g ai/ha）し、てんさい収穫後に土壌を採取し、その土壌を用いてかぶ及びほうれんそうを 68 日間

栽培して後作物残留試験が実施された。その結果、かぶ（茎葉及び根部）及びほうれんそう（茎葉）におけるジフェノコナゾールは定量限界未満であった。（参照 2）

② 代謝物

ジフェノコナゾールを、てんさいに 3 回茎葉散布（総散布量 375 g ai/ha）し、てんさい収穫後に土壌を採取し、その土壌を用いて、ばれいしょの栽培 327～356 日後及びあずきの栽培 349～356 日後にジフェノコナゾール、代謝物 D、D+E 及び H を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

その結果、ばれいしょ（塊茎）及びあずき（乾燥子実）における、ジフェノコナゾール、代謝物 D、D+E 及び H はいずれも定量限界未満であった。（参照 2）

（3）畜産物残留試験

① 乳牛における残留試験①

泌乳乳牛（品種：ホルスタイン、一群 3 頭）にジフェノコナゾールを 1 日 1 回、29～30 日間のカプセル経口（0、1 ppm、3 ppm 及び 10 ppm）投与による畜産動物残留試験が実施された。

未変化のジフェノコナゾールは、10 ppm 投与群の肝臓を除き全ての用量で筋肉、腎臓、脂肪組織及び乳汁中で定量限界以下であった。

代謝物 D は 3 及び 10 ppm 投与群の全ての組織及び 1 ppm 投与群の肝臓及び脂肪組織で認められた。

10 ppm 投与群で D は筋肉に 0.020 μg/g、肝臓に 0.30 μg/g、腎臓に 0.044 μg/g、脂肪組織に 0.072 μg/g であった。10 ppm 投与群の乳汁中の D は投与 2 日後に定常状態となり、0.005～0.009 μg/g であった。（参照 8）

② 乳牛における残留試験②

泌乳乳牛（品種：ホルスタイン、一群 3 頭）にジフェノコナゾールを 1 日 1 回、29～30 日間のカプセル経口（0、1 ppm、5 ppm 及び 15 ppm）投与による畜産動物残留試験が実施された。

未変化のジフェノコナゾールは、全ての投与群の筋肉、腎臓、脂肪組織及び乳汁中には認められず、5 及び 15 ppm 投与群の肝臓中に認められた。

代謝物 D は 5 及び 15 ppm 投与群の全ての組織中に認められ、1 ppm 投与群の肝臓、腎臓及び脂肪組織にも認められた。15 ppm 投与群における D の平均残留量は筋肉で 0.04 μg/g、肝臓で 0.57 μg/g、脂肪組織で 0.12 μg/g であった。

乳汁中には、15 ppm 投与群で D が投与 2 日後までに 0.012 μg/g で定常値になり、5 及び 15 ppm 投与群において、J が 0.017 及び 0.04 μg/g で定常値になった。（参照 8）

③ ニワトリ

ニワトリ（品種：白色レグホン）にジフェノコナゾールを 28 日間の混餌（0、0.3、1、3 及び 10 ppm）投与による畜産物残留試験が実施された。

未変化のジフェノコナゾールは、全ての投与群の筋肉、脂肪組織、肝臓及び卵中で定量限界（0.01 μg/g）以下であった。

D は組織中では認められなかったが、1、3 及び 10 ppm 投与群の卵中に認められ、3 及び 10 ppm 投与群で、投与開始 9 日後に 0.037 及び 0.13 μg/g で定常値となった。1 ppm 投与群の卵には定量限界（0.01 μg/g）程度の D が認められた。

10 ppm 投与群において J が皮膚及び皮下脂肪で 0.012 μg/g、腹腔内脂肪で<0.005 μg/g、肝臓で 0.02 μg/g 及び筋肉で 0.022 μg/g であった。

J が 1 ppm、3 ppm 及び 10 ppm 投与群の卵中に認められ、それぞれ 0.007 μg/g、0.020 μg/g 及び 0.060 μg/g で投与開始 6 日後に定常値となった。（参照 8）

7．一般薬理試験

ジフェノコナゾールのラット、マウス、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 2）

表 15　一般薬理試験

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	マウス	雄 10 雌 10	0、400、600、890、1,340、2,000 (経口)	−	400	自発運動低下、歩行異常、腹臥、横臥、鎮静及び削痩 600 mg/kg 体重以上で死亡例
	運動協調性・筋弛緩性ローターロッド法、斜板法	マウス	雄 12	0、100、300、1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で落下例増加。
	ヘキソバルビタール睡眠	マウス	雄 8～10	0、0.3、1、3、10 (経口)	0.3	1.0	1.0 mg/kg 体重投与群で睡眠時間延長
	体温	ラット	雄 8	0、100、300、1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で体温下降
呼吸・循環器系麻酔下		イヌ	雄 3	0、1,000 (腹腔内)	−	1,000	呼吸数、呼吸振幅、血流量及び心拍数減少、血圧下降 1,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
自律神経系	摘出回腸(*in vitro*)	モルモット	雄 4	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}、10^{-3}(g/mL)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	直接作用なし。10^{-5}以上でACh 及び His 収縮抑制
	摘出子宮(*in vitro*)	ラット	雌 5	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}、10^{-3}(g/mL)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	直接作用なし。10^{-5}以上でオキシトシン収縮抑制
消化器系		マウス	雄 12	0、100、300、1,000 (経口)	1,000	>1,000	影響なし
血液凝固系		ラット	雄 9～10	0、100、300、1,000 (経口)	1,000	>1,000	影響なし

*：経口投与は 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、腹腔内投与はコーンオイルに懸濁して実施した。
−：最大無作用量は設定されず

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

ジフェノ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 1)	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,450	1,450	活動低下、口周囲汚れ、会陰部汚れ、運動失調、流涙、軟便、低体温、虚脱、血涙、痙縮、流涎、鼻汁、鼻出血、減呼吸及び眼瞼下垂、胃赤色塊及び胃壁暗赤色/赤色化 雌雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例
経口 2)	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,410	1,040	自発運動低下、よろめき歩行、腹這い歩行、腹臥、横臥、鎮静、衰弱、削痩、前胃軽度肥厚及び精巣萎縮 死亡例：肺うっ血、腺胃出血及びびらん。 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：890 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 3)	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,010	>2,010	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/m³）		雌雄：立毛、弯曲姿勢、呼吸困難及び自発運動量低下 死亡例なし
		>3,290	>3,290	

1)：溶媒は 3%コーンスターチ（1%ポリソルベート 80 含む）を用いた。
2)：溶媒は 0.5%CMC 水溶液(ポリソルベート 80 含む）を用いた。
3)：溶媒はエタノールを用いた。

原体の各異性体、原体混在物-2、代謝物 C 及び代謝物 E 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 2）

表 17　急性経口毒性試験概要（原体異性体、原体混在物、代謝物）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
ジフェノコナゾール:シス体	ICR マウス 雌 5 匹		985	接触反射亢進、よろめき歩行、自発運動低下（又は亢進）、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂、立毛及び腎のう胞及び退色 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑及び小腸黒色内容物 804 mg/kg 体重以上で死亡例
ジフェノコナゾール:トランス体	ICR マウス 雌 5 匹		1,660	よろめき歩行、自発運動低下（又は亢進）旋回運動、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑、小腸黒褐色/黒緑色/赤色内容物、盲腸赤褐色内容物及び大腸黒緑色内容物 965 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物-2*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>2,000	500～2,000	粗毛、呼吸困難、うずくまり、横臥、腹臥、活動性低下及び眼球突出、胸腺及び肝臓赤色斑及び胸水貯留 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 C	ICR マウス 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D	ICR マウス 雄 5 匹	2,310		自発運動低下、よろめき歩行、腹這い歩行、腹臥、体重増加抑制、横臥及び前胃肥厚 死亡例：腺胃出血 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例

*：原体混在物-2 をピーナツ油に懸濁して実施し、その他の試験は 0.5%CMC 水溶液に懸濁して実施した。

（2）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1.0%CMC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重投与群の雄で前肢の握力低下、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で一般状態の変化（つま先歩行等）等がみられたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重で、雌で 200 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2）

表 18　急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・つま先歩行、活動性減少、立毛、削痩、脊椎上方弯曲、脇腹凹み及び鎮静	・体重増加抑制 ・つま先歩行、活動性減少、立毛、削痩、脊椎上方弯曲、脇腹凹み及び鎮静 ・Tail-flick 潜時の延長 ・自発運動量の減少
200 mg/kg 体重以上	・前肢握力低下	200 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重	毒性所見なし	

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性が認められた。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皮膚感作性試験（Bueler 変法）が実施され、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①）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 1,500 ppm 投与群では 4 週間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 4 週間の対照飼料摂取）が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	19.9	121
	雌	3.5	21.4	129

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。1,500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加が観察され、血液化学的に ALP 値の有意な増加を伴っていた。これらの変化は 4 週間休薬により回復した。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：19.9 mg/kg 体重/日、雌：21.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 20　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
1,500 ppm	・体重増加抑制 ・飲水量低下 ・ALP 増加及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量[2]増加 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・飲水量減少 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加
250 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（ラット②）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、750、1,500 及び 3,000 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）の検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量	雄	1.34	13.0	50.7	105	214
(mg/kg 体重/日)	雌	1.67	16.7	65.7	131	275

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、750 ppm 投与群雄で、肝絶対及び比重量の増加等、200 ppm 投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（13.0 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（1.67 mg/kg 体重/日）であった。（参照 11）

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
3,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下§ ・尿中ケトン体増加	
1,500 ppm 以上	・BUN 増加 ・び漫性肝細胞肥大	・摂餌量低下§ ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・び漫性肝細胞肥大[a]
750 ppm 以上	・RBC、Hb§及び Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
20 ppm		毒性所見なし

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。
a：1,500 ppm 投与群では増加傾向

（3）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、30、250 及び 2,000ppm：

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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		30 ppm	250 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量	雄	3.91	34.8	269
(mg/kg 体重/日)	雌	4.42	37.2	321

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、250 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 30 ppm（雄：3.91 mg/kg 体重/日、雌：4.42 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2）

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
2,000 ppm	・ALT 増加 ・T.Chol 減少 ・尿 pH 低下傾向§ ・肝腫大 ・肝小葉像明瞭化/暗色化 ・肝絶対重量増加	・体重低下及び体重増加抑制 ・食事効率低下 ・AST 及び ALT 増加 ・TP 及び T.Chol 減少 ・尿 pH 低下傾向§ ・肝腫大 ・肝細胞脂肪変性
250 ppm 以上	・体重減少及び体重増加抑制 ・食事効率低下 ・AST 増加（250 ppm のみ）及び TP 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対及び比重量増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（4）28 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 28 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 25　28 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量	雄	3.61	31.3	96.6	158
(mg/kg 体重/日)	雌	3.34	34.8	111	204

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 投与群の雄で摂餌量低下が認められ、3,000 ppm 以上

投与群の雌雄で白内障が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm(3.61 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm(34.8 mg/kg 体重/日)と考えられた。（参照 2)

（白内障のメカニズムに関しては［15. (1)］参照)

表 26　28 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重減少 ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・尿円柱増加	・体重減少 ・摂餌量低下 ・PLT 増加傾向§ ・肝比重量増加
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制§ ・水晶体混濁（白内障）§2	・体重増加抑制§ ・ALP 増加 ・水晶体混濁（白内障） ・不規則瞳孔縁、縮瞳 ・肝絶対重量増加（3,000 ppm のみ)
1,000 ppm 以上	・摂餌量低下	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。
§2：3,000 ppm 群は有意差はないが、投与の影響と判断した。

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌(0、40、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 27　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量	雄	2.8	17.3	107
(mg/kg 体重/日)	雌	3.2	19.5	120

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、1,500 ppm 投与群で雌雄とも低体重、肝絶対重量及び比重量増加が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：17.3 mg/kg 体重/日、雌：19.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、1,500 ppm 投与群雄で後肢握力低下が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 250 ppm(17.3 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm(120 mg/kg 体重/日)であると考えられた。（参照 2)

表 28　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
1,500 ppm	・低体重 ・後肢握力低下 ・肝絶対及び比重量増加	・低体重 ・摂餌量低下 ・肝絶対及び比重量増加
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（6）22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 100mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 29　22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）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 ・摂餌量低下 ・カリウム低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Neu 増加 ・Lym 減少 ・T.Bil 増加、クロール低下 ・副腎絶対及び比重量増加 ・心、腎及び肝比重量増加 ・肝細胞空胞化
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
10 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）を用いた混餌（原体：0、20、100、500、1,500 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	3.4	16.4	51.2
	雌	0.63	3.7	19.4	44.3

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験においては、6 か月間亜急性毒性試験で認められた白内障は認められなかった。

本試験における無毒性量は 500 ppm 投与群雄で ALP 増加が、雌で体重増加抑制が認められたので雌雄とも 100 ppm（雄：3.4 mg/kg 体重/日、雌：3.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 31　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
1,500 ppm		・摂餌量低下
500 ppm 以上	・ALP 増加	・体重増加抑制傾向§
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 80～90 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。

表 32　2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量	雄	0.48	0.96	24.1	124
(mg/kg 体重/日)	雌	0.64	1.27	32.8	170

各投与群で認められた毒性所見は表 33 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病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で PLT の減少等が、雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 20 ppm（雄：0.96 mg/kg 体重/日、雌：1.27 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 33　2 年間間慢性毒性試験/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
2,500 ppm	・摂餌量低下 ・Ht、WBC 及び MCV 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・Alb 及び A/G 比増加 ・Glob 減少 ・肝比重量増加	・摂餌量低下 ・RBC、Hb、Ht、WBC 及び MCV 減少 ・MCHC 増加 ・肝比重量増加
500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・PLT 減少 ・肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝細胞肥大
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌（0、10、30、300、2,500/3,000

及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。また、投与 53 週後に各投与群の 10 匹を中間と殺し、投与 53 週後に 2,500/3,000 ppm（雌雄各 10 匹）及び 4,500 ppm 投与群（雄 10 匹）について 4 週間の回復試験を実施した。

表 34　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	300 ppm	2,500/3,000 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.51	4.56	46.3	423	819
	雌	1.90	5.63	57.8	513	—

—：投与開始 2～3 週間以内に全例死亡又は切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 36 に示されている。

4,500 ppm 投与群で投与開始 2～3 週間以内に雌で全例が、雄で 11 例が死亡あるいは切迫と殺された。2,500/3,000 ppm 投与群は当初投与量を 3,000 ppm で実施したが、投与開始後第 1 週に雌の 15 例が死亡あるいは切迫と殺されたため、第 2 週から投与量を 2,500 ppm に減じて実施された。

4,500 ppm 投与群の雄及び 2,500/3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫、4,500 ppm 投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度が増加した。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で肝臓単細胞壊死及び肝細胞肥大等が、300 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.56 mg/kg 体重/日、雌：5.63 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2）

表 35　18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,500 ppm*	・Eos 減少 ・ALP 増加	切迫と殺（全例）
2,500/3,000 ppm 以上	・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝巣状/多発性巣状壊死、肝脂肪変性、胆汁うっ滞	・Neu 増加 ・Lym 及び Eos 減少 ・ALT 及び SDH 増加 ・肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大、肝脂肪変性及び胆汁うっ滞
300 ppm 以上	・体重増加抑制 ・SDH 増加 ・肝単細胞壊死、肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：雌は投与 3 週までの所見。

表 36　腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄						雌				
	0	10	30	300	2,500/3,000	4,500	0	10	30	300	2,500/3,000
検査動物数	70	60[a]	60	60	70	70	60	60[a]	60	60	70
肝細胞腺腫	4/70	10/60	8/60	9/60	13/70*	20/70**	0/60	0/60	0/60	1/60	16/70**
肝細胞癌	1/70	0/60	1/60	0/60	5/70	13/70*	0/60	0/60	1/60	0/60	4/70

a：1 例が自己融解のため検査できなかった。*：P<0.05、**：P<0.01（Fisher の検定）

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 30 匹）を用いた混餌（0、25、250 及び 2,500 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）の平均検体摂取量

投与群			25 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.79	17.7	172
		雌	1.99	19.6	192
	F_1 世代	雄	1.55	15.9	170
		雌	1.76	17.9	185

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、2,500 ppm 投与群の親動物で雌雄ともに体重増加抑制及び摂餌量低下がみられ、2,500 ppm 投与群の児動物の雄で生後 4 日生存率の低下が、また雄雌ともに低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 250 ppm（P 雄：17.7 mg/kg 体重/日、P 雌：19.6 mg/kg 体重/日、F_1 雄：15.9 mg/kg 体重/日、F_1 雌：17.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。親動物の繁殖指標に影響は認められなかった。（参照 2）

表 38　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	2,500 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
	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
児動物	2,500 ppm	・低体重 ・生後 4 日生存率低下	・低体重	・低体重	・低体重
	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

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2、20、100

及び200mg/kg体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において100 mg/kg体重/日以上投与群で流涎、体重増加抑制、摂餌量低下が認められた。

胎児では200 mg/kg体重/日投与群で体重減少傾向がみられ、胸椎椎体二分及び胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延並びに肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動（胸椎数の増加と腰椎数の減少）が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で20 mg/kg体重/日、胎児では100 mg/kg体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZWウサギ（一群雌19匹）の妊娠7～19日に強制経口（原体：0、1、25及び75 mg/kg体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、75 mg/kg体重/日投与群で死亡（1例）、流産（2例）、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

胎児では75 mg/kg体重/日投与群で内臓奇形（馬蹄腎：1例、潜在眼球：1例）が認められたが、各1例の発生であり、検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。

本試験において、母動物では75 mg/kg体重/日投与群において流産等が認められ、胎児では75 mg/kg体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で25 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

ジフェノコナゾール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TK試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いたUDS試験、ヒト線維芽細胞を用いたUDS試験、チャイニーズハムスターを用いた*in vivo*核異常誘発性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39に示されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で有意に構造的染色体異常が増加したが、マウスの骨髄細胞を用いた*in vivo*小核試験及びその他の試験において陰性であったことから、ジフェノコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照2）

表 39　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvr*A 株）	①340～5,447 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②85～1,362 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	突然変異誘発性試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y/TK$^{+/-}$）	①8～80 μg/mL（-S9） ②15～150 μg/mL（-S9） ③12～120 μg/mL（-S9） ④5～50 μg/mL（+S9） ⑤3～30 μg/mL（+S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	2.5～40.0 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①5～75 μg/mL（-S9） ②5～62 μg/mL（+S9） ③1～10 μg/mL（-S9） ④5～50 μg/mL（+S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）	①22.0～34.4 μg/mL（-S9） ②34.4～67.1 μg/mL（+S9） ③22.0～34.4 μg/mL（-S9） ④34.4～83.9 μg/mL（+S9）	陽性 1)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）	①26.3～59.3 μg/mL（-S9） ②11.7～26.3 μg/mL（+S9） ③2.3～11.7 μg/mL（-S9） ④7.8～17.6 μg/mL（+S9）	陽性 1)
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.25～31.25 μg/mL	陰性
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	0.08～10 μg/mL	陰性
in vivo	小核試験	Tif:MAGf マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 8 匹）	①1,600 mg/kg 体重（強制経口投与）（投与 16、24 及び 48 時間に採取） ②400～1,600 mg/kg 体重（強制経口投与）（24 時間後に採取）	陰性
	核異常誘発性試験	チャイニーズハムスター（骨髄細胞）（一群雌雄各 3 匹）	250～1,000 mg/kg 体重/日（2 日間強制経口投与）（投与終了 24 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
1)：代謝活性化系存在下において陽性であった。

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物である C、D 及び G の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 40 に示されており、全て陰性であった。

表 40　遺伝毒性試験概要（代謝物）

試験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
C	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）*E. coli*（WP2 *uvr*A 株）	①51.2～5,000 μg/mL(+/-S9) ②156～5,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
D			2.5～160 μg/mL(+/-S9)	陰性
G			31.3～2,000 μg/mL(+/-S9)	陰性

１４．その他の試験

（１）18 週間白内障確認試験（イヌ）

イヌを用いた 6 か月亜急性毒性試験で認められた白内障について再現性の確認を行うため、ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）に混餌投与して 18 週間白内障確認試験が実施された。投与期間及び投与量は表 41 に示されている。

表 41　18 週間白内障確認試験（イヌ）における投与期間及び投与量

試験日数		1～8 日	9～21 日	9～63 日	64～127 日
投与量(ppm)		6,000	3,000	3,000	4,000
1 群（雌雄各 1 匹）	雄	61.6		106	124
	雌	36.1		83	109
2 群（雌雄各 2 匹）	雄	53.9	103		
	雌	33.5	103		

両群ともに嘔吐、粘液便が、第 2 群に下痢が認められたが、死亡は認められなかった。両群で第 1 週（6,000 ppm 投与中）に体重減少及び摂餌量低下が認められ、雌では第 2 週にも認められた。

全動物を対象とした間接検眼鏡による眼科学的検査において水晶体に異常は認められなかった。血液学的、血液生化学的、臓器重量、肉眼的病理各検査において異常は認められなかった。病理組織学的検査においても、検体投与に関連した炎症性又は変性性眼病変は認められなかった。

本試験において、白内障の誘発を示唆する所見あるいは症状は認められなかったが、28 週間亜急性毒性試験に比べて投与期間が短く、試験動物数及び検体摂取量も低かった。本試験の結果をもって本剤がイヌに白内障を誘発しないと結論づけることはできないと考えられた。（参照：2）

（２）若齢ニワトリを用いた 56 日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験

イヌを用いた 28 週間反復経口投与毒性試験において水晶体の混濁（白内障）が認められたので、他の動物種における白内障誘発性の有無を検討するため、Hisex ニワトリ（9 日齢、一群雌雄各 5 匹、対照群及び陽性対照群：雌雄各 3 匹）を用いた混餌（0、5,000 ppm；平均検体摂取量は雄で 376、雌で 442 mg/kg 体重/日）投

与による 56 日間の白内障確認試験が実施された。陽性対照群には 2,4-ジニトロフェノールを 2,500 ppm 混餌投与した。

病理組織学的検査では、ジフェノコナゾール投与群の雄 3 匹及び雌 1 匹で水晶体赤道部又は前面の上皮細胞の軽度の腫脹及び／又は水晶体後面の被膜下又は外側皮質内の線維の壊死が認められ、初期の白内障を示唆する所見と考えられた。対照群ではこのような変化は認められず、陽性対照群においては、雄 2 匹で水晶体後面の被膜下の線維が壊死し、軽度の白内障を示唆する所見と考えられた。雌 1 匹に水晶体赤道部の上皮細胞の軽度の腫脹が認められた。

これらのことから、試験に使用したニワトリは白内障誘発性物質に対し感受性があることが確認され、ジフェノコナゾールは若齢ニワトリに白内障を誘発すると考えられた。（参照 11）

（3）肝における酵素誘導試験

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生頻度が増加したが、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は肝細胞腺腫及び肝臓がんの発生は認められなかったので、マウスにおけるジフェノコナゾールの肝臓への影響と回復性を調べるため、ICR マウス（一群雄 9 匹）にジフェノコナゾールを 14 日間強制経口（0、1、10、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与し、肝における酵素誘導試験が実施された。また、4 週間の回復試験を実施した。陽性対照として、フェノバルビタール（PB）及び 3-メチルコランスレン（3-MC）を腹腔内投与、ナフェノピン（NAF）を経口投与し比較した。

酵素誘導試験結果概要は表 42 に示されている。

各種酵素活性は MORPHINE、1-NAPHTHOL、FAD 及び GST を除き、検体投与により有意な酵素活性の増加が認められたが、回復試験では対照群と同等であった。テストステロン水酸化体の水酸化の位置では 7α-位を除く全ての水酸化体で増加したが、回復試験では対照群と同等であった。

部位別 testosterone hydroxylase 誘導並びに lauric acid hydroxylase の活性データより、ジフェノコナゾールはバルビタールに類似した誘導をすると考えられた。

スペクトル相互作用試験では、いずれの投与群も Type II の示差スペクトルが認められ、ミクロゾーム結合能は 400 mg/kg 体重/日投与群で NAF 投与群より高く、PB 及び 3-MC 投与群より低く、400 mg/kg 体重/日投与で誘導される高親和性部位は、いずれの比較化合物でも誘導されるものではなかった。

免疫組織化学的検査では、Cyp1A ではジフェノコナゾールの全ての投与群で誘導は認められず、Cyp3A では 400 mg/kg 体重/日投与群で増加し、Cyp4A ではジフェノコナゾールで発現が抑制された。

電子顕微鏡検査では、ジフェノコナゾールの 400 mg/kg 体重/日投与群では、滑面小胞体膜及び粗面小胞体膜の増生が顕著で、粗面小胞体膜の乱れが認められた。回復試験では対照群との差はなかった。

ジフェノコナゾールは、100 mg/kg 体重/日以上でバルビタール型及び/又はステロイド型の可逆的酵素誘導作用を示す可能性が考えられた。（参照 2）

表 42　各投与群で認められた所見

投与量	ジフェノコナゾール	PB (40 mg/kg 体重/日)	3-MC (80 mg/kg 体重/日)	NAF (50 mg/kg 体重/日)
400 mg/kg 体重/日	・mEH 増加 ・16β-OH-T 増加	・ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加 ・mEH、1-NAPHTOL、EROD、PROD 及び 11-OH 増加 ・6β-OH-T、15β-OH-T、6α-OH-T、16α-OH-T、アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加	・ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加 ・EROD 及び PROD 増加 ・12-OH 減少 ・15β-OH-T、6α-OH-T、16α-OH-T、アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加	・ミクロソームたんぱく濃度増加 ・mEH、1-NAPHTOL、11-OH、12-OH 及び FAD 増加 ・6β-OH-T、15β-OH-T、6α-OH-T、7α-OH-T、16α-OH-T、アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加
100 mg/kg 体重/日以上	・ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加 ・EROD 及び 11-OH 増加 ・2β-OH-T、16α-OH-T 及び未同定 T 代謝物増加			
10 mg/kg 体重/日以上				
1 mg/kg 体重/日以上	・PROD 増加 ・12-OH 減少（1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群のみ） ・6β-OH-T、15β-OH-T、6α-OH-T 及びアンドロステンジオン増加			

T：テストステロン-OH-T：水酸化テストステロン

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジフェノコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたジフェノコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ジフェノコナゾールは投与後 0.5～4 時間で T_{max} に達し、ジフェノコナゾールの吸収率は低用量群で 88.1～91.5%、高用量群で 41.6～59.4%であった。低用量投与群では、投与後 48 時間に 75～98%TAR が、高用量投与群では投与後 120 時間に 90～102%TAR 以上が糞尿中に排泄された。主要な排泄経路は胆汁排泄を介した糞中排泄であり、尿中の代謝物には 10%TAR を超える代謝物は認められなかった。糞中の主要代謝物はＦ及びＮが 18～79%TAR で、Ｍが 2～20%TAR、ほかにＤが 7～24%TAR 認められた。

^{14}C で標識されたジフェノコナゾールを用いたトマト、ばれいしょ、小麦及びりんごの植物体内運命試験の結果、主要残留成分はいずれも未変化のジフェノコナゾールであった。また、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理のトマト成熟果実及びばれいしょ塊茎では、主要代謝物としてＫが 19.3%TRR 及び 78.9%TRR、ばれいしょ塊茎ではほかにＥ（Ｄの配糖体）が 15.4%TRR、小麦穀粒で D/C が 13%TRR 認められた。

国内におけるジフェノコナゾール及び代謝物 D、D+E 及び G を分析対象とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値は荒茶の 7.89 mg/kg、D 及び D+E の最大残留値はりんご果実の 0.02 mg/kg、G は定量限界未満であった。また、海外におけるジフェノコナゾール並びに代謝物 J、K 及び L を分析対象とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はパセリの 5.68 mg/kg、K の最大残留値はキャベツの 1.5 mg/kg、L の最大残留値はきゅうりの 0.03 mg/kg、J は定量限界未満であった。

畜産物体内運命試験の結果、乳汁中に未変化のジフェノコナゾールが 0.012～0.028 μg/g、D が 0.001～0.13 μg/g 認められ、畜産物残留試験（乳牛、ニワトリ）においては、全ての組織で未変化のジフェノコナゾールより D が多量に検出された。

各種毒性試験結果から、ジフェノ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、肝細胞肥大等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。繁殖指標に対する影響、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。

マウス 18 か月発がん試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの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。ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認められた。

各種試験結果より、暴露評価対象物質は、農産物ではジフェノコナゾール（親化合物のみ）、畜産物ではジフェノコナゾール及び代謝物 D と設定した。各試験の無毒性量等は表 43 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年

間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0096 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2 年間慢性毒性/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)	0.96 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 43　各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) JMPR	豪州*	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、40、250、1,500 ppm 雄:0、3.3、19.9、121 雌:0、3.5、21.4、129	20 肝重量増加	雄：3.3 雌：3.5 肝重量及び ALP 増加	雄：19.9 雌：21.4 雌雄：ALP 及び肝重量増加	雄：3.3 雌：3.5 雌雄：ALP 及び肝重量増加
	90 日間亜急性毒性試験	0、20、200、750、1,500、3,000 ppm 雄：0、1.34、13.0、50.7、105、214 雌：0、1.67、16.7、65.7、131、275	雄：13.0 雌：16.7 体重減少、肝重量増加等		雄：13.0 雌：1.67 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：1.34 雌：1.67 雌雄:肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、40、250、1,500 ppm 雄:0、2.8、17.3、107 雌：3.2、19.5、120	2.8 後肢握力低下		神経毒性 雄：17.3 雌：120 雄：後肢握力低下 一般毒性 雄：17.3 雌：19.5 肝絶対重量及び比重量増加	神経毒性、一般毒性とも 雄：17.3 雌：19.5 肝絶対重量及び比重量増加 雄:後肢握力低下
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、20、500、2,500 ppm 雄：0.48、0.96、24.1、124 雌：0.64、1.27、32.8、170	1.0 体重減少、PLT 減少、肝細胞肥大 （発がん性は認められない）	1 体重増加抑制、肝絶対重量増加、肝細胞肥大 （発がん性は認められない）	雄：0.96 雌 1.27 雌雄：肝細胞肥大 （発がん性は認められない）	雄：0.96 雌 1.27 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	0、25、250、2,500 ppm P 雄：1.79、17.7、172 P 雌：1.99、19.6、192 F_1雄：1.55、15.9、170 F_1雌：1.76、17.9、185	P 雄：11.5 P 雌：13.3 F_1：14.1 P：体重増加抑制 F_1：体重減小及び体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	12.5 体重減少、摂餌量低下、精巣及び卵巣比重量増加 （繁殖能に対する影響は認められない）	P 雄：17.7 P 雌：19.6 F_1雄：15.9 F_1雌：17.9 P：体重増加抑制、摂餌量低下 F_1：生後 4 日生存率低下、低体重 （繁殖能に対する影響は認められない）	P 雄：17.7 P 雌：19.6 F_1雄：15.9 F_1雌：17.9 P：体重減少、摂餌量低下 F_1：生後 4 日生存率低下、体重減少 （繁殖能に対する影響は認められない）

	発生毒性試験	0、2、20、100、200	母動物：20 児童物：100 母：体重減少 児：化骨変異 （催奇形性は認められない）	母動物：20 化骨変異 （催奇形性は認められない）	母動物：20 児童物：100 化骨数変化 （催奇形性は認められない）	母動物：20 児童物：100 化骨数変化 （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、30、250、2,000 ppm 雄：0、3.91、34.8、269 雌：0、4.42、37.2、321		3.3 肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞腫大	雄：3.91 雌：4.42 雌雄：小葉中心性肝細胞腫大	雄：3.91 雌：4.42 雌雄:小葉中心性肝細胞腫大
	18か月発がん性試験	0、10、30、300、2,500/3,000、4,500 ppm 雄：0、1.51、4.56、46.3、423、819 雌：0、1.90、5.63、57.8、513	4.7 体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大 肝細胞腺腫及び肝細胞がん増加	5 体重減少、ALP増加、肝絶対及び比重量増加、 肝細胞腺腫、肝細胞癌発現増加	雄：4.56 雌：5.63 雄：肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大 雌：肝絶対及び比重量増加 雌雄：肝細胞腺腫/肝細胞がん増加	雄：4.56 雌：5.63 雄:肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大 雌:肝絶対及び比重量増加 雌雄:肝細胞腺腫/肝細胞がん増加
ウサギ	発生毒性試験	0、1、25、75	母動物：25 児動物：75 母：体重減少 児：所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：25 児童物：75 （催奇形性は認められない）	母動物：25 児動物：25 母動物：流産、体重及び摂餌量低下 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）	母動物：25 児動物：75 母動物：流産、体重及び摂餌量低下 （催奇形性は認められない）
イヌ	28週間亜急性毒性試験	0、100、1,000、3,000、6,000 ppm 雄：3.61、31.3、96.6、158 雌：3.34、34.8、111、204	31.3 体重増加抑制、白内障、ALP増加	35 水晶体混濁、ALP増加及び肝比重量増加	雄：3.61 雌：34.8 雄：摂餌量低下 雌：肝絶対及び比重量増加	雄：3.61 雌：34.8 雄：摂餌量低下 雌:肝絶対及び比重量増加
	12か月慢性毒性試験	0、20、100、500、1,500 ppm 雄：0、0.71、3.4、16.4、51.2 雌：0、0.63、3.7、19.4、44.3			雄：3.4 雌：3.7 雄：ALP増加 雌：体重増加抑制	雄：3.4 雌：3.7 雄：ALP増加 雌:体重増加抑制
ADI			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.96 SF：100 ADI：0.0096	NOAEL：0.96 SF：100 ADI：0.0096
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試	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

	験	験		

*：豪州の値はNOEL（無作用量）
NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　ADI：一日摂取許容量

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
B	モノヒドロキシ体 (OH-CGA 169374)	1-{2-[2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル}-1*H*-1,2,4-トリアゾール
C	ケトン体 (CGA 205734)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアルデヒド
D	アルコール体 (CGA 205375)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
E	代謝物Ｄの配糖体	—
F	モノヒドロキシアルコール体 (OH-CGA 205375)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
G	カルボキシ体 (CGA 189138)	2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)安息香酸
H	メチルカルボキシ体 (CGA 190978)	メチル-2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンカルボキシレート
I	モノヒドロキシカルボキシ体	2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)安息香酸
J	トリアゾール (CGA71019)	1*H*-1,2,4-トリアゾール
K	トリアゾールアラニン (CGA131013)	1*H*-1,2,4-トリアゾールアラニン
L	トリアゾール酢酸 (CGA 142856)	1*H*-1,2,4-トリアゾール酢酸
M	3-クロロ-4-ヒドロキシ体	1-{2-[2-クロロ-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3 ジオキソラン-2-イルメチル}-1*H*-1,2,4-トリアゾール
N	3-クロロ-4-ヒドロキシアルコール体	1-[2-クロロ-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
原体混在物-2	／	原体混在物

—：化学名の記載なし。　／：該当なし。

＜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
ACh	アセチルコリン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
$T_{1/2}$	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
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
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	試験圃場数	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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地) [根部] 1990年	1	125EC	3	21	0.01	0.01	0.01	0.01
				29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	125EC	3	21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				29	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				44	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [葉部] 1990年	1	125EC	3	21	0.06	0.06	0.07	0.07
				29	0.03	0.03	0.08	0.08
				45	0.05	0.04	0.02	0.02
	1	125EC	3	21	0.39	0.38	0.19	0.18
				29	0.22	0.22	0.06	0.06
				44	0.10	0.10	0.03	0.03
てんさい (露地) [根部] 1991年	1	125EC	3	21	0.04	0.04	0.02	0.02
				29	0.07	0.06	0.01	0.01
				44	0.01	0.01	0.02	0.02
	1	125EC	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				28	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [葉部] 1991年	1	125EC	3	21	0.38	0.38	0.27	0.27
				29	0.33	0.32	0.43	0.42
				44	0.17	0.17	0.22	0.22
	1	125EC	3	21	0.13	0.12	0.17	0.16
				28	0.07	0.07	0.11	0.11
				35	0.06	0.06	0.04	0.04
てんさい (露地) [根部] 2001年	1	125EC	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	125EC	3	21	0.01	0.01	0.01	0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [根部] 2003年	1	170EC	3	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	170EC	3	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
キャベツ (露地) [葉球] 2006年	1	100～ 150WDG	3	14	0.04	0.04	0.04	0.04
	1	100～ 150WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
セルリー (施設) [茎葉] 2006年度	1	150WDG	3	1	2.80	2.74	3.53	3.46
				7	1.82	1.82	1.76	1.72
				14	0.57	0.57	0.82	0.80
	1	150WDG	3	1	1.77	1.74	1.31	1.30
				7	1.57	1.56	1.09	1.08
				14	1.06	1.04	0.89	0.88

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (露地) [果実] 2007年	1	100～ 150WDG	3	1	0.13	0.12	0.11	0.10
				7	<0.05	<0.05	0.07	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	100～ 150WDG	3	1	0.06	0.06	<0.05	<0.05
				7	0.09	0.09	0.06	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トマト (施設) [果実] 2007年	1	150WDG	3	1	0.17	0.17	0.18	0.16
				7	0.14	0.14	0.15	0.14
				14	0.11	0.11	0.12	0.12
				21	0.06	0.06	0.07	0.06
	1	150WDG	3	1	0.11	0.11	0.13	0.12
				7	0.09	0.09	0.10	0.10
				14	0.11	0.10	0.09	0.08
				21	0.06	0.06	0.05	0.04
ピーマン (施設) [果実] 2005年	1	100WDG	3	1	0.27	0.27	0.33	0.32
				7	0.22	0.22	0.24	0.22
				14	0.12	0.12	0.07	0.07
	1	100WDG	3	1	0.53	0.53	0.47	0.46
				7	0.21	0.20	0.20	0.20
				14	0.02	0.02	0.03	0.02
なす (施設) [果実] 2005年	1	65～ 100WDG	3	1	0.03	0.03	0.06	0.06
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	65～ 100WDG	3	1	0.09	0.09	0.11	0.11
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 2004年	1	100～ 125WDG	3	1	0.07	0.07	0.05	0.05
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	100～ 125WDG	3	1	0.06	0.06	0.03	0.03
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 2007年	1	150～ 265WDG	3	1	0.05	0.05	0.04	0.04
				3	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 265WDG	3	1	0.07	0.06	0.06	0.06
				3	0.02	0.02	0.01	0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
かぼちゃ (露地) [果実] 2005年	1	150WDG	3	3	0.05	0.05	0.07	0.07
				7	0.06	0.06	0.03	0.03
	1	150WDG	3	3	0.09	0.09	0.08	0.08
				7	0.04	0.04	0.05	0.05
すいか	1	150WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 (施設) [果実] 1996年	試験圃場数	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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.02
メロン (施設) [果実] 1997年	1	150～ 206WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 206WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実] 1988年	1	250～ 300WP	3	14	0.23	0.23	0.16	0.16
				21	0.23	0.23	0.22	0.22
				31	0.05	0.05	0.06	0.06
				45	0.06	0.06	0.06	0.06
	1	250～ 300WP	3	14	0.18	0.18	0.27	0.26
				21	0.09	0.08	0.16	0.16
				30	0.03	0.02	0.04	0.04
				45	0.03	0.02	0.02	0.02
りんご (露地) [果実] 1990年	1	250WP	2	21	0.08	0.08	0.11	0.10
				30	0.09	0.08	0.07	0.06
				45	0.03	0.03	0.03	0.03
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	250WP	3	21	0.12	0.11	0.19	0.18
				30	0.07	0.06	0.11	0.10
				45	0.03	0.02	0.05	0.04
				60	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	250WP	2	21	0.10	0.10	0.09	0.09
				30	0.04	0.04	0.08	0.08
				45	0.05	0.04	0.04	0.04
				60	0.02	0.02	0.04	0.04
	1	250WP	3	21	0.12	0.12	0.07	0.07
				30	0.07	0.06	0.09	0.09
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.02	0.02	0.06	0.06
りんご (露地) [果実] 1991年	1	250WP	2	45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.03	0.02	<0.01	<0.01
	1	250WP	2	45	0.01	0.01	0.02	0.02
				59	0.02	0.02	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実]	1	250～ 300WP	2	45	0.04	0.04	0.03	0.03
				60	0.05	0.05	0.03	0.03
			3	28	0.06	0.06	0.17	0.16

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) 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
1991年				43	0.14	0.14	0.11	0.10
	1	250～300WP	2	45	0.02	0.02	0.04	0.04
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	31	0.07	0.07	0.09	0.08
				46	0.07	0.07	0.15	0.14
日本なし (露地) [果実] 1988年	1	250WP	3	14	0.04	0.04	0.02	0.02
				31	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250WP	3	14	0.16	0.16	0.17	0.16
				30	0.07	0.06	0.10	0.10
				45	0.04	0.04	0.03	0.03
日本なし (露地) [果実] 1990年	1	250WP	2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	0.05	0.04	0.04	0.04
				30	0.03	0.02	0.03	0.03
			3	30	0.05	0.04	0.02	0.02
				45	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	250WP	2	21	0.15	0.14	0.12	0.12
				30	0.12	0.12	0.11	0.11
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	30	0.14	0.14	0.09	0.08
				45	0.05	0.05	0.05	0.05
日本なし (露地) [果実] 1991年	1	250WP	3	30	0.04	0.04	0.06	0.06
				45	0.03	0.02	0.04	0.04
	1	0.4/樹 WP	3	30	0.12	0.12	0.24	0.24
				45	0.08	0.07	0.15	0.15
マルメロ (露地) [果実] 2006年	1	225～350WDG	3	7			0.14	0.14
				14			0.13	0.12
	1	225～350WDG	3	7			0.17	0.17
				14			0.06	0.06
もも (露地) [果肉] 1990～1991年	1	175～200WP	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	175～200WP	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地) [果皮]	1	175～200WP	3	14	0.17	0.16	0.17	0.16
				21	0.15	0.14	0.15	0.15
				30	0.08	0.08	0.11	0.10

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) 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
1990～1991年				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	175～200WP	3	14	2.01	1.98	1.36	1.34
				21	1.37	1.36	1.67	1.61
				30	0.89	0.84	1.43	1.39
				45	0.16	0.16	0.16	0.15
もも (露地) [果肉] 1995年	1	250～350WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250～350WP	3	1	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	0.03	0.03
もも (露地) [果皮] 1995年	1	250～350WP	3	1	2.84	2.81	0.93	0.87
				4	2.10	2.04	0.95	0.94
				7	1.61	1.58	0.68	0.64
	1	250～350WP	3	1	2.72	2.68	2.64	2.57
				3	2.28	2.22	1.13	1.02
				7	2.05	2.00	1.35	1.26
ネクタリン (露地) [果実] 2004年	1	200WDG	2	1			0.2	0.2
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200WDG	2	1			0.3	0.3
				7			0.3	0.3
				14			0.2	0.2
あんず (露地) [果実] 2005年	1	200～250WDG	3	1			0.4	0.4
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200～250WDG	3	1			0.5	0.5
				7			0.3	0.3
				14			0.1	0.1
すもも (露地) [果実] 2004年	1	150～250WDG	2	1			<0.1	<0.1
				7			<0.1	<0.1
				14			<0.1	<0.1
	1	150～250WDG	2	1			0.1	0.1
				7			<0.1	<0.1
				14			<0.1	<0.1
うめ (露地) [果実] 1994年	1	133～167WP	3	7	0.16	0.16	0.09	0.09
				14	0.05	0.04	0.05	0.05
				21	0.15	0.14	0.11	0.11
	1	133～167WP	3	7	0.24	0.23	0.24	0.24
				14	0.03	0.02	0.06	0.06
				21	0.06	0.06	0.05	0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (露地) [果実] 2008年度	1	150～ 200WDG	3	1	1.19	1.16	1.16	1.14
				3	1.01	0.99	0.96	0.94
				7	0.73	0.73	0.62	0.60
	1	150～ 200WDG	3	1	0.40	0.38	0.41	0.41
				3	0.43	0.42	0.40	0.38
				7	0.28	0.28	0.21	0.20
おうとう (露地) [果実] 1996年	1	250～ 350WP	3	1	0.74	0.72	0.73	0.68
				3	0.49	0.48	0.60	0.56
				7	0.21	0.20	0.31	0.30
				14	0.09	0.08	0.12	0.12
	1	250～ 350WP	3	1	0.27	0.26	0.36	0.34
				3	0.26	0.26	0.32	0.27
				7	0.16	0.16	0.19	0.18
				14	0.08	0.08	0.12	0.12
おうとう (施設) [果実] 1997年	1	350WP	3	1	1.36	1.32	1.31	1.29
				3	1.24	1.23	1.39	1.33
				7	0.96	0.94	1.11	1.00
				14	0.53	0.50	0.48	0.48
	1	350WP	3	1	0.30	0.30	0.21	0.21
				3	0.30	0.28	0.18	0.18
				7	0.21	0.20	0.16	0.16
				14	0.23	0.22	0.14	0.14
いちご (施設) [果実] 2004年	1	100～ 128WDG	3	1	0.5	0.5	0.6	0.6
				3	0.4	0.4	0.3	0.3
				7	0.3	0.3	0.3	0.3
	1	100～ 128WDG	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.5	0.5	0.3	0.3
				7	0.3	0.3	0.3	0.2
いちご (施設) [果実] 2007年	1	100WDG	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.3	0.3	0.5	0.4
				7	0.3	0.2	0.3	0.3
	1	100WDG	3	1	0.5	0.5	0.5	0.5
				3	0.3	0.3	0.4	0.4
				7	0.2	0.2	0.2	0.2
かき (露地) [果実] 1995年	1	233WP	3	1	0.17	0.16	0.20	0.19
				7	0.13	0.13	0.17	0.16
				14	0.15	0.14	0.15	0.14
	1	233WP	3	1	0.17	0.16	0.16	0.16
				7	0.14	0.14	0.24	0.24
				14	0.15	0.15	0.12	0.12
茶 (露地) [荒茶]	1	100WP	1	7	3.30	3.20	3.91	3.88
				14	4.29	4.28	4.75	4.69
				21	0.46	0.44	0.46	0.45

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 1993年	試験圃場数	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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
			2	7	7.83	7.48	7.89	7.87
				14	2.87	2.74	2.76	2.74
				21	0.44	0.43	0.49	0.48
	1	100WP	1	7	6.68	6.44	6.80	6.80
				14	1.24	1.22	1.35	1.31
				21	0.13	0.13	0.12	0.12
			2	7	5.54	5.31	5.27	5.22
				14	3.42	3.31	2.84	2.82
				21	0.08	0.08	0.14	0.14
茶 (露地) [浸出液] 1993年	1	100WP	1	7	0.35	0.34	0.40	0.39
				14	0.46	0.45	0.45	0.44
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
			2	7	0.76	0.75	0.79	0.79
				14	0.25	0.24	0.25	0.24
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	100WP	1	7	0.56	0.54	0.61	0.60
				14	0.08	0.08	0.13	0.13
				21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	7	0.57	0.54	0.50	0.49
				14	0.25	0.25	0.27	0.26
				21	<0.02	<0.02	0.01	0.01

WP：水和剤、WDG：顆粒水和剤

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) ジフェノコナゾール	J	K	L
					最高値			
水稲 (玄米) 2001年	1	13EC	2	45	0.02			
		13EC	3	30	0.04			
		13EC	4	14	0.03			
				21	0.05			
キャベツ (葉球、外葉有) 2007年	1	～129EC	4	1	0.11	<0.01	1.5	0.012
				7	0.02	<0.01	0.92	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007年				1	<0.01	<0.01	1.2	0.012
				7	<0.01	<0.01	0.96	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007年				1	1.15	<0.01	0.71	0.018
				7	0.23	<0.01	0.58	0.016
キャベツ (葉球、外葉有) 2007年	1	～129EC	4	1	0.97	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.34	<0.01	0.16	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007年				1	<0.01	<0.01	0.11	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007年				1	3.46	<0.01	0.06	<0.01
				7	2.38	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉有) 2007年	1	～129EC	4	1	1.60	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.23	<0.01	0.11	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007年				1	0.11	<0.01	0.10	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.11	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007年				1	3.02	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.01	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ	1	～129EC	4	1	0.32	<0.01	0.04	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	J	K	L
					最高値			
(葉球、外葉有) 2007年				7	0.21	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007年				1	0.01	<0.01	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007年				1	2.74	<0.01	0.02	<0.01
				7	1.62	<0.01	0.03	<0.01
キャベツ (葉球、外葉有) 2007年	1	～129EC	4	1	0.25	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.38	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007年				1	0.12	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007年				1	5.5	<0.01	0.02	0.01
				7	4.3	<0.01	0.03	0.02
キャベツ (葉球、外葉有) 2007年	1	～129EC	4	1	0.82	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.36	<0.01	0.07	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007年				1	0.05	<0.01	0.07	<0.01
				7	0.02	<0.01	0.07	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007年				1	2.9	<0.01	0.03	<0.01
				7	1.8	<0.01	0.03	<0.01
ブロッコリー (花蕾) 2006年	1	～129EC	4	1	0.44	<0.01	0.03	<0.01
				7	0.28	<0.01	0.03	<0.01
	1		4	1	0.61	<0.01	0.24	<0.01
				7	0.21	<0.01	0.22	<0.01
	1		4	1	0.33	<0.01	0.18	<0.01
				7	0.04	<0.01	0.20	<0.01
	1		4	1	0.18	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.03	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	1	0.39	<0.01	0.13	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) ジフェノコナゾール	J	K	L
					最高値			
				7	0.11	<0.01	0.17	<0.01
	1		4	1	0.38	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
たまねぎ (鱗茎) 2006年	1	128EC	4	7	<0.01、0.02			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	7	0.02、0.04			
	1	128EC	4	7	<0.01、0.02			
	1	128EC	4	7	0.05、0.09			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	7	<0.01、0.01			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
たまねぎ (葉部) 2006年	1	128EC	3	7	2.5、2.0			
	1	128EC	3	7	2.9、2.7			
	1	128EC	3	7	4.8、2.7			
	1	128EC	3	9	3.6、2.3			
パセリ 2002～ 2004年	1	125EC	3	14	5.68			
				21	3.79			
				28	3.47			
	1	125EC	3	14	5.63			
				21	4.96			
				28	5.15			
	1	125EC	3	14	3.67			
	1	125EC	3	14	1.17			
トマト 2004～ 2006年	1	128EC	4	0	0.01、0.01			
				7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	0	0.26、0.25			
				7	0.16、0.20			
	1	128EC	4	0	0.10、0.12			
				7	0.11、0.08			
	1	128EC	4	0	0.19、0.13			
				7	0.13、0.09			
	1	128EC	4	0	0.13、0.15			
				7	0.05、<0.01			
	1	128EC	4	0	0.24、0.41			
				7	0.48、0.30			
	1	128EC	4	0	0.13、0.17			
				7	0.09、0.11			
	1	128EC	4	0	0.26、0.20			
				7	0.30、0.24			
	1	128EC	4	0	0.09、0.10			
				7	0.07、0.07			
	1	128EC	4	0	0.37、0.40			

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) ジフェノコナゾール	J	K	L
					最高値			
				7	0.20、0.19			
	1	128EC	4	0	0.17、0.11			
				1	0.11、0.10			
				4	0.10、0.04			
				7	0.06、0.10			
				9	0.07、0.12			
	1	128EC	4	0	0.59、0.41			
				7	0.56、0.48			
	1	128EC	4	0	1.4、1.5			
				7	1.4、1.4			
ピーマン 2004～ 2006	1	128EC	4	0	0.06、0.06			
				7	0.06、0.04			
	1	128EC	4	0	0.11、0.14			
				7	0.11、0.09			
	1	128EC	4	0	0.16、0.05			
				7	0.06、0.04			
	1	128EC	4	0	0.17、0.11			
				7	0.12、0.12			
	1	128EC	4	0	0.07、0.08			
				1	0.06、0.08			
				4	0.12、0.07			
				7	0.06、0.09			
				9	0.04、0.04			
	1	128EC	4	0	0.15、0.20			
				7	0.11、0.08			
とうがらし 2004～ 2006年	1	128EC	4	0	0.29、0.22			
				7	0.19、0.16			
	1	128EC	4	0	0.11、0.09			
				7	0.06、0.09			
	1	128EC	4	0	0.20、0.12			
				7	0.11、0.11			
きゅうり (果実) 2006年	1	～129EC	4	0	0.04	<0.01	0.12	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.15	<0.01
	1		4	0	0.20	<0.01	0.27	<0.01
				1	0.16	<0.01	0.22	<0.01
				3	0.06	<0.01	0.25	<0.01
				5	0.05	<0.01	0.24	0.01
				7	<0.01	<0.01	0.22	0.02
				9	<0.01	<0.01	0.25	0.03
	1		4	0	<0.01	<0.01	0.19	0.03
				7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.03	<0.01
				7	0.01	<0.01	0.05	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) ジフェノコナゾール	J	K	L
					最高値			
	1		4	0	0.04	<0.01	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.01	<0.01	0.07	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.08	<0.01
サマースカッシュ(果実)2006、2007年	1	～129EC	4	0	<0.01	<0.01	0.27	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.25	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.11	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1		4	0	0.02	<0.01	0.06	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.02	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.06	0.01
				1	0.01	<0.01	0.11	0.02
				3	<0.01	<0.01	0.06	0.01
				5	<0.01	<0.01	0.05	0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	0.01
				9	<0.01	<0.01	0.05	0.01
カンタロープ(果実)2006年	1	～129EC	4	0	0.26	<0.01	0.11	<0.01
				7	0.20	<0.01	0.14	<0.01
	1		4	4	0.18	<0.01	0.11	<0.01
				7	0.12	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.09	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.12	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.09	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.12	<0.01	0.06	<0.01
	1		4	0	0.09	<0.01	0.03	<0.01
				1	0.05	<0.01	0.04	<0.01
				3	0.04	<0.01	0.04	<0.01
	1		4	5	0.03	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.02	<0.01	0.05	<0.01
				9	0.02	<0.01	0.05	<0.01
	1		4	0	0.44	<0.01	0.08	<0.01
				7	0.08	<0.01	0.09	<0.01
	1		4	0	0.13	<0.01	0.07	<0.01
				7	0.14	<0.01	0.08	<0.01
レモン2007年	1	140EC	4	0	0.24、0.17			
	1	140EC	4	0	0.19、0.15			
	1	140EC	4	0	0.08、0.24			
	1	140EC	4	0	0.09、0.09			
	1	140EC	4	0	0.18、0.20			

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) ジフェノコナゾール	J	K	L
					最高値			
オレンジ 2007年	1	140EC	4	0	0.13、0.17			
	1	140EC	4	0	0.16、0.17			
	1	140EC	4	0	0.12、0.16			
	1	140EC	4	0	0.17、0.12			
	1	140EC	4	0	0.28、0.23			
	1	140EC	4	0	0.23、0.23			
				3	0.16			
				7	0.16			
				10	0.17			
	1	140EC	4	0	0.15、0.10			
	1	140EC	4	0	0.32、0.65			
	1	140EC	4	0	0.07、0.12、 0.09、0.13			
	1	140EC	4	0	0.13、0.12			
	1	140EC	4	0	0.25、0.16			
				3	0.37			
				7	0.34			
				10	0.06			
	1	2,800,00Ec	4	0	1.28、1.00			
グレープフルーツ 2007年	1	140EC	4	0	0.07、0.08			
	1	140EC	4	0	<0.12、0.13			
	1	140EC	4	0	0.15、0.20			
	1	140EC	4	0	0.14、0.11			
	1	140EC	4	0	0.08、0.10			
	1	140EC	4	0	0.13、0.09			
ブドウ 2007年	1	128EC	4	7	3.1、2.3			
	1	128EC	4	7	0.37、0.43			
	1	128EC	4	7	0.09、0.12			
	1	128EC	4	7	0.40、0.18			
	1	128EC	4	7	0.65、0.65			
	1	128EC	4	7	0.08、0.26			
	1	128EC	4	7	1.72、0.92			
	1	128EC	4	7	1.8、1.2			
	1	128EC	4	7	0.29、0.08			
	1	128EC	4	7	0.23、0.22			
	1	128EC	4	7	0.45、0.83			
	1	128EC	4	7	0.52、0.82			
ペカン (仁) 2007年	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) ジフェノコナゾール	J	K	L
					最高値			
					<0.01、<0.01			
				21	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	0.02、0.02			
アーモンド (外皮) 2006年	1	128EC	4	14	1.41、1.44			
	1	128EC	4	14	2.94、3.22			
	1	128EC	4	14	0.49、0.83 0.53、0.24			
	1	128EC	4	14	1.93、1.74			
	1	128EC	4	14	1.04、0.65			
アーモンド (仁) 2007年	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01 <0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
朝鮮にんじん (生鮮) 2004～ 2005年	1	10.7SC	3	14	<0.02			
				21	<0.02			
	1	10.7SC	3	14	0.02			
				21	<0.02			
	1	10.7SC	4	7	<0.02			
				14	0.03			
	1	10.7SC	4	7	<0.02			
				14	0.03			

EC：乳剤、SC：フロアブル剤

＜別紙５：代謝物の作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)*							
					公的分析機関							
					ジフェノコナゾール		代謝物 D		代謝物 D+E		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい [根部] 1991 年	1	125EC	3	21	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	29	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	44	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	125EC	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (無袋) [果実] 1991 年	1	250WP	2	45	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	43	0.14	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300WP	2	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	31	0.07	0.07	0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	46	0.07	0.07	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01
日本なし (無袋) [果実] 1991 年	1	300WP	3	30	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300WP	3	30	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

*：ジフェノコナゾール換算値
EC：乳剤、WP：水和剤

＜参照＞
1　食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2　農薬抄録　ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 21 年 4 月 1 日改訂）：シンジェンタ　ジャパン株式会社、一部公表予定
3　JMPR: "Difenoconazole", Pestiside residues in food 2007 evaluations. Part Ⅱ. Toxicological., p.201-272 (2007)
4　Japanese positive list response in support of Australian MRLs for:Difenoconazole.(2008)
5　食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号）
6　Difenoconazole 水和剤の作物（人参）残留性試験結果：（株）慶農 慶州研究所、未公表
7　ジフェノコナゾールの海外における残留基準値および適正農薬規範：シンジエンタ　ジャパン株式会社、未公表
8　JMPR: "Difenoconazole", Pestiside residues in food 2007 evaluations. Part Ⅰ.Residues., p. 353-466(2007)
9　ジフェノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農薬規範(2)：シンジェンタ　ジャパン株式会社、未公表
10　ジフェノコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書（平成 24 年 3 月 22 日）：シンジェンタ　ジャパン株式会社、未公表
11　農薬抄録ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 3 月 22 日改訂）：シンジェンタ　ジャパン株式会社、一部公表予定
12　ジフェノコナゾールの作物残留試験成績：シンジェンタ　ジャパン株式会社、2006～2008 年、未公表

参　考

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＞ 22
（3）発生毒性試験（ラット） 22
5．遺伝毒性試験 22

Ⅲ．まとめ 24

・別紙 1：検査値等略称 29
・参照 30

＜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）

＜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）

納屋聖人（座長）	佐々木有	細川正清
西川秋佳（座長代理）	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野　哲	津田修治	松本清司
泉　啓介	永田　清	森田　健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野　敦	根岸友惠	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田　緑
三枝順三	藤本成明	若栗　忍

＜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

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を検討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会では、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

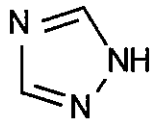
３．分子式

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：$C_5H_8N_4O_3$

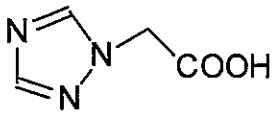
４．分子量

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

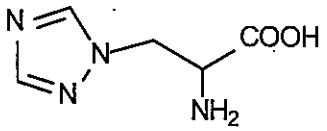
５．構造式



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、食品安全委員会農薬専門調査会では、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	雄	7.8	37.9	212
(mg/kg 体重/日)	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	雄	16	33	183	210
(mg/kg 体重/日)	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	雄	9	47	90	356
(mg/kg 体重/日)	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	雄	80	161	487	988
(mg/kg 体重/日)	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日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

[3] 体重比重量を比重量という。

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（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）

[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。

（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）

---

[5] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。
[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

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
		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. 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を検討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会では、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 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制等	雄：37.9 雌：54.2 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：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等
	2 世代 繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm* 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	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
	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 農薬専門調査会
	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 農薬専門調査会
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：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680	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
		2 世代繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm 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：929 児動物：192 親動物：毒性所見なし 児動物：同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 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 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 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：0、144、322、850 雌：0、150、345、902	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

	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 農薬専門調査会
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)

厚生労働省発食安０５１４第1号
平成２５年５月１４日

薬事・食品衛生審議会
会長　西島　正弘　殿

厚生労働大臣　　田村　憲久

諮問書

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

記

次に掲げる動物用医薬品及び飼料添加物の食品中の残留基準設定について

タイロシン

平成２５年６月２９日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２５年５月１４日付け厚生労働省発食安０５１４第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくタイロシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）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。

タイロシン

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

1．概要

（1）品目名：タイロシン［ Tylosin ］

（タイロシンAを80%以上、タイロシンA、タイロシンB、タイロシンC及びタイロシンDを合計95%以上含有する混合物）

（2）用途：抗生物質

タイロシンは、マクロライド系の抗生物質である。細菌のリボソーム50Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、菌の増殖を抑制すると考えられている。主に、グラム陽性菌、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌に対し有効である。

国内では、動物用医薬品として、タイロシン塩基の牛及び豚用注射剤、リン酸塩の豚及び鶏用飼料添加剤並びに酒石酸塩の牛、豚及び鶏用飲水添加剤が承認されている。また、リン酸塩が豚を対象動物とした飼料添加物として指定されている。

海外では、2013年5月現在、EU諸国、北米、中南米、アジア諸国等で牛、豚、羊、鶏、七面鳥等を対象とした動物用医薬品が承認されている。

（3）化学名：

タイロシンA

(10*E*, 12*E*)-(3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 14*S*, 15*R*)-14-((6-deoxy-2, 3-di-*O*-methyl-β-*D*-allopyranosyl)oxymethyl)-5-((3, 6-dideoxy-4-*O*-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-*L*-ribo-hexopyranosyl)-3-dimethylamino-β-*D*-glucopyranosyl)oxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4, 8, 12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10, 12-dien-15-olide

タイロシンB

2-((4*R*, 5*S*, 6S, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-6-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-4-(dimethylamino)-3, 5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-hydroxy-3, 4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-5, 9, 13-trimethyl-2, 10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11, 13-dien-7-yl)acetaldehyde

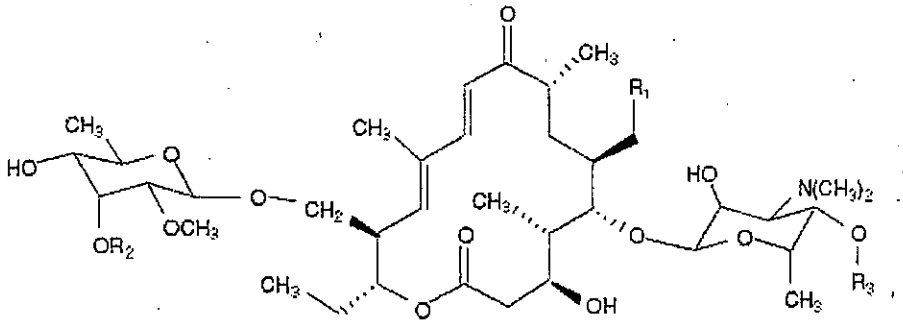
タイロシンC

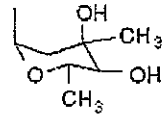
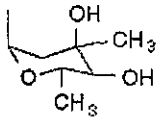
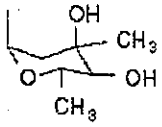
2-((4*R*, 5*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 16*R*)-6-((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-5-((2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5-dihydroxy-4, 6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-15-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-4, 5-dihydroxy-3-methoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-16-ethyl-4-hydroxy-5, 9, 13-trimethyl-2, 10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11, 13-dien-7-yl)acetaldehyde

タイロシンD

(11*E*, 13*E*)-6-(5-(4, 5-dihydroxy-4, 6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-((5-hydroxy-3, 4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-7-(2-hydroxyethyl)-5, 9, 13-trimethyl-1-oxacyclohexadeca-11, 13-diene-2, 10-dione

（4）構造式及び物性



	Tylosin A	Tylosin B (desmycosin)	Tylosin C (macrocin)	Tylosin D (relomycin)
R_1	-CHO	-CHO	-CHO	$-CH_2OH$
R_2	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	$-CH_3$
R_3		-H		

分　子　式　$C_{46}H_{77}NO_{17}$（タイロシンA）
$C_{39}H_{65}NO_{14}$（タイロシンB）
$C_{45}H_{75}NO_{17}$（タイロシンC）
$C_{46}H_{79}NO_{17}$（タイロシンD）

分　子　量　916.10（タイロシンA）
772.93（タイロシンB）
902.07（タイロシンC）
918.11（タイロシンD）

（５）適用方法及び用量
国内での使用方法

タイロシンの動物用医薬品としての使用量等

	対象動物及び使用方法		休薬期間
リン酸タイロシン（飼料添加剤）	豚	110g(力価) 以下/飼料 1t の量を経口投与	3 日間
	鶏(産卵鶏を除く。)	550g(力価) 以下/飼料 1t の量を経口投与	3 日間
酒石酸タイロシン（飲水添加剤）	牛(生後 3 月を超えるものを除く。)	一日当たり 2g(力価) 以下/1 頭の量を経口投与	14 日間
	豚(生後 1 月を超えるものを除く。)	250mg(力価) 以下/1L の量を経口投与	3 日間
	鶏(産卵鶏を除く。)	500mg(力価) 以下/1L の量を経口投与	3 日間
タイロシン塩基（注射剤）	牛	1 日 1 回、10mg(力価)以下/1kg 体重の量を 1～5 日間、筋肉内注射	28 日間 96 時間(乳)
	豚	1 日 1 回、10mg(力価)以下/1kg 体重の量を 1～3 日間、筋肉内注射	28 日間
リン酸タイロシン及びスルファジミジン（飼料添加剤）	豚(生後 4 月を超えるものを除く。)	リン酸タイロシン 100g(力価) 以下/飼料 1t 及びスルファジミジン 100g 以下/飼料 1t の量を経口投与	15 日間

・タイロシンの力価は、タイロシン A としての量を重量（力価）で示す。1μg（力価）は、標準タイロシン 1μg に対応する。

タイロシンの飼料添加物としての使用量等

（飼料 1 トン当たり）

	対象動物	使用方法
リン酸タイロシン	豚（ほ乳期用）	11～44g(力価)

ほ乳期用：体重がおおむね 30kg 以内の豚用飼料

・食用を目的としてと殺する前 7 日間の豚に使用してはならない。

２．対象動物における残留試験
分析の概要

（１）分析対象の化合物
・タイロシン A

（２）分析法の概要
試料からメタノール・アセトニトリル（1：1）混液で抽出する。10 w/v% NaCl 溶液を加えてから 1 mol/L HCl で pH 4.0±0.1 として四塩化炭素で洗浄した後、2 mol/L NaOH 溶液で pH 9.0±0.1 としてクロロホルムに転溶し、減圧濃縮した残留物をメタノール・水に溶解し、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

定量限界　　タイロシンA：0.05 ppm

3．ADIの評価

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

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：39 mg(力価)/kg 体重/day
（動物種）　ラット
（投与方法）　混餌投与
（試験の種類）　慢性毒性試験
（期間）　1年間
安全係数：100
ADI：0.39 mg/kg 体重/day

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

② 微生物学的ADIについて

微生物学的影響については、平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

MIC_{calc}は0.000308mg/mL、細菌が暴露される分画に22.4%、結腸内容物220g、ヒト体重60kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI=\frac{0.000308\times220}{0.224\times60}=0.005\ \text{mg/kg 体重/day}$$

③ ADIの設定について

微生物学的ADIは、毒性学的ADIよりも小さく、毒性学的な安全性についても担保していると考えられることから、タイロシンのADIは、微生物学的ADIの<u>0.005 mg/kg体重/day</u>とすることが適当であると判断された。

4．諸外国における状況

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されており、ADIとして0.03 mg/kg体重/dayが設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、米国、カナダ、EU及びオーストラリアにおいて基準値が設定されている。

5．基準値案

（1）残留の規制対象

タイロシンAとする。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までタイロシンAが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、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2参照。

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

	TMDI/ADI（%）注)
国民平均	9.7
幼小児（1～6歳）	35.0
妊婦	10.6
高齢者（65歳以上）	9.5

注）TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

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

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

（別紙１）

タイロシン

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	薬事法 ppm
牛の筋肉	0.1	0.05	0.1	0.05
豚の筋肉	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1	0.1	
牛の脂肪	0.1	0.05	0.1	0.05
豚の脂肪	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪*1	0.1	0.1		
牛の肝臓	0.1	0.05	0.1	0.05
豚の肝臓	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1	0.1	
牛の腎臓	0.1	0.05	0.1	0.05
豚の腎臓	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1	0.1	
牛の食用部分*2	0.1	0.05		0.05
豚の食用部分*2	0.1	0.05		0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*2	0.1	0.1		
乳	0.1	0.05	0.1	0.05
鶏の筋肉	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの筋肉		0.2		
鶏の脂肪	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの脂肪		0.2		
鶏の肝臓	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの肝臓		0.2		
鶏の腎臓	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの腎臓		0.2		
鶏の食用部分*2	0.1	0.05		0.05
その他の家きんの食用部分		0.2		
鶏の卵	0.3	0.2	0.3	
その他の家きんの卵		0.2		

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	薬事法 ppm
魚介類（さけ目魚類に限る。）		0.1		
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）		0.1		
魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.1		
魚介類（その他の魚類に限る。）		0.1		
魚介類（貝類に限る。）		0.1		
魚介類（甲殻類に限る。）		0.1		
その他の魚介類		0.1		

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉の値を参照した。

*2：食用部分については、肝臓及び腎臓の値を参照した。

（別紙２）

タイロシンの推定摂取量（単位：μg/人/日）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	2.0*1	0.9*1	1.9*1	2.0*1
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.1	3.6*1	2.3*1	4.0*1	3.6*1
豚の脂肪	0.1				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0*2	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1				
乳	0.1	14.3	19.7	18.3	14.3
鶏の筋肉	0.1	2.0*1	1.9*1	1.3*1	2.0*1
鶏の脂肪	0.1				
鶏の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.3	0.0
鶏の腎臓	0.1	0*2	0*2	0*2	0*2
鶏の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の卵	0.3	3.8	2.7	3.4	3.8
計		25.8	27.7	29.5	25.8
ADI 比（%）		9.7	35.0	10.6	9.5

TMDI：理論最大１日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。
＊1：筋肉（脂肪）の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。
＊2：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成１８年　９月　４日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年　９月１０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年　５月１４日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成２５年　５月２９日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

タイロシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分[注2)]	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.1
鶏の筋肉	0.1
鶏の脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.1
鶏の腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
鶏の卵	0.3

今回基準値を設定するタイロシンとはタイロシンAをいう。

注 1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注 2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府　食　第　８０１号
平成２４年９月１０日

厚生労働大臣
　小宮山　洋子　殿

食品安全委員会
　委員長　　熊谷

食品健康影響評価の結果の通知について

平成１８年９月４日付け厚生労働省発食安第０９０４００２号をもって貴省から当委員会に意見を求められたタイロシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添１のとおりです。

記

タイロシンの一日摂取許容量を 0.005 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

タイロシン

２０１２年９月

食品安全委員会

目次

頁
○ 審議の経緯……4
○ 食品安全委員会委員名簿……4
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿……5
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿……5
○ 要　約……6

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要……7
1．用途……7
2．有効成分の一般名……7
3．化学名……7
4．分子式……8
5．分子量……8
6．構造式……8
7．開発の経緯及び使用状況等……8

Ⅱ．安全性に係る試験の概要……9
1．薬物動態試験……9
（1）薬物動態試験（ラット）……9
（2）薬物動態試験（イヌ）……11
（3）薬物動態試験（牛）……13
（4）薬物動態試験（豚）……15
（5）薬物動態試験（鶏）……18
2．残留試験……21
（1）残留試験（牛）……21
（2）残留試験（豚）……24
（3）残留試験（鶏）……25
（4）残留試験（七面鳥）……27
3．遺伝毒性試験……28
4．急性毒性試験……28
5．亜急性毒性試験……29
（1）6週間亜急性毒性試験（ラット）（参考データ）……29
（2）亜急性毒性試験（イヌ）（参考データ）……30
6．慢性毒性試験……31
（1）1.5年間慢性毒性試験（マウス）……31
（2）1年間慢性毒性試験（ラット）……31
（3）17か月間慢性毒性試験（ラット）……32
（4）2年間慢性毒性試験（ラット）……32
（5）2年間慢性毒性試験（イヌ）……33

7．慢性毒性/発がん性試験 34
（1）2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット） 34
8．生殖発生毒性試験 35
（1）2世代繁殖毒性試験（マウス） 35
（2）3世代繁殖毒性試験（ラット） 35
（3）繁殖毒性試験（ラット） 36
（4）発生毒性試験（マウス） 36
（5）発生毒性試験（ラット） 37
9．対象動物を用いた安全性試験 37
（1）安全性試験（牛） 37
（2）安全性試験（豚） 37
（3）安全性試験（鶏） 37
（4）安全性試験（ウズラ、カモ、七面鳥） 38
10．その他の試験 38
（1）薬理試験 38
（2）神経毒性 39
（3）代謝酵素との相互作用 39
（4）皮膚及び眼刺激性 39
（5）感作性 40
（6）抗原性 40
（7）*in vitro* ホルモン刺激性 40
11．微生物学的影響に関する試験 41
（1）臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）① 41
（2）臨床分離菌に対するMIC ② 41
（3）糞便結合試験（ヒト） 42
12．ヒトにおける知見 43

Ⅲ．食品健康影響評価 44
1．薬物動態及び残留試験について 44
2．毒性学的影響について 44
（1）遺伝毒性試験について 44
（2）急性毒性試験について 44
（3）亜急性毒性試験について 45
（4）慢性毒性及び慢性毒性/発がん性試験について 45
（5）生殖発生毒性試験について 45
（6）毒性学的ADIについて 45
3．微生物学的影響について 46
（1）タイロシン残留物による微生物学的影響 46
（2）微生物学ADIについて 46
4．ADIの設定について 47

・表 17　JECFA における各種試験の無毒性量の比較 48
・表 18　EMEA における各種試験の無毒性量の比較 49
・別紙：検査値等略称 51
・参照 52

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2006年 9月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
（厚生労働省発食安第0904002号）
2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）
2006年 10月 6日 第60回動物用医薬品専門調査会
2011年 4月 27日 第45回肥料・飼料等専門調査会
2012年 6月 21日 第436回食品安全委員会（報告）
2012年 6月 21日 から7月20日 国民からの御意見・情報の募集
2012年 9月 5日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 9月 10日 第446回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

〈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

（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日から）
小泉 直子（委員長）
熊谷 進 （委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
*：2011年1月13日から

（2012年7月1日から）
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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)

三森　国敏（座長）
井上　松久（座長代理）

青木　宙	津田　修治
明石　博臣	寺本　昭二
江馬　眞	長尾　美奈子
大野　泰雄	中村　政幸
小川　久美子	林　真
渋谷　淳	藤田　正一
嶋田　甚五郎	吉田　緑
鈴木　勝士	

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木　英明（座長）
酒井　健夫（座長代理）

青木　宙	高橋　和彦
秋葉　征夫	舘田　一博
池　康嘉	津田　修治
今井　俊夫	戸塚　恭一
江馬　眞	細川　正清
桑形　麻樹子	宮島　敦子
下位　香代子	元井　葭子
高木　篤也	吉田　敏則

(2011年10月1日から)

唐木　英明（座長）
津田　修治（座長代理）

青木　宙	舘田　一博
秋葉　征夫	戸塚　恭一
池　康嘉	細川　正清
今井　俊夫	宮島　敦子
江馬　眞	山中　典子
桑形　麻樹子	吉田　敏則
下位　香代子	
高橋　和彦	

要　約

マクロライド系の抗生物質である「タイロシン」について、JECFA レポート、動物用医薬品承認申請時資料等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、薬物動態試験（ラット、イヌ、牛、豚及び鶏）、残留試験（牛、豚、鶏及び七面鳥）、遺伝毒性試験、急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ、鶏及びウズラ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性試験（ラット）、生殖発生毒性試験（マウス及びラット）、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

タイロシンは、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられること及び慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量（ADI）の設定は可能であると考えられた。

毒性学的 ADI については、ラットの 1 年間慢性毒性試験における無毒性量（NOAEL） 39 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 を適用し、0.39 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

一方、微生物学的 ADI については、VICH の算出式に基づいて 0.005 mg/kg 体重/日と設定された。

この微生物学的 ADI の 0.005 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.39 mg/kg 体重/日よりも小さく、毒性学的な安全性も担保していると考えられることから、タイロシンの ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

１．用途

抗菌剤（動物用医薬品、飼料添加物）

２．有効成分の一般名

和名：タイロシン

英名：Tylosin

３．化学名

タイロシンA

IUPAC

英名：(10E,12E)-(3R,4S,5S,6R,8R,14S,15R)-14-((6-deoxy-2,3-di-O-methyl-D-allopyranosyl)oxymethyl)-5-((3,6-dideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3Cmethyl--L-ribo-esopyranosyl)-3-dimethylamino-D-glucopyranosyl)-oxy)-6formylmethyl-3-hydrioxy-4,8,12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15-olide

CAS（1401-69-0）

タイロシンB

IUPAC

英名：2-((4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-6-((2R,3R,4S,5S,6R)-4-(dimethylamino)-3,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-(((2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde

CAS（11032-98-7）

タイロシンC

IUPAC

英名：2-((4R,5S,7R,9R,11E,13E,16R)-6-((2R,3R,4R,5S,6R)-5-((2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-15-(((2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-methoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde

CAS（11049-15-3）

タイロシンD

IUPAC

英名：(11E,13E)-6-(5-(4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-((5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-7-(2-hydroxyethyl)-5,9,13-trimethyl-1-oxacyclohexadeca-11,13-diene-2,10-dione

CAS（1404-48-4）

（参照 2、3）

4．分子式

タイロシンA：$C_{46}H_{77}NO_{17}$

タイロシンB：$C_{39}H_{65}NO_{14}$

タイロシンC：$C_{45}H_{75}NO_{17}$

タイロシンD：$C_{46}H_{79}NO_{17}$

5．分子量

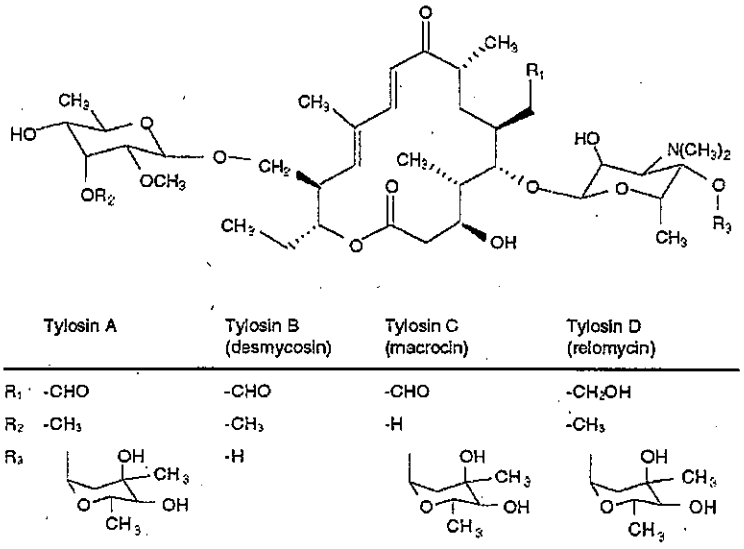
タイロシンA：916

タイロシンB：772

タイロシンC：902

タイロシンD：918

6．構造式



7．開発の経緯及び使用状況等

タイロシンは土壌中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵に

より産生される 16 員環のマクロライド系抗生物質で、グラム陽性菌、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌に対し有効である。タイロシンは他のマクロライド系抗生物質同様、リボソームの 50S サブユニットと結合し、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA の転移反応を抑制することによってタンパク質合成を阻害し、菌の増殖を抑制する。(参照 4、5)

タイロシンは、タイロシン A を主成分とし、その他、デスミコシン（タイロシン B)、マクロシン（タイロシン C）及びレロマイシン（タイロシン D）を少量含有する混合物である。微生物学的活性の大部分はタイロシン A に存在し、タイロシン B、C 及び D 並びにジヒドロデスミコシン（代謝物）の微生物学的活性はタイロシン A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31 %であった。

牛、豚、鶏等において、タイロシン塩基並びにそのリン酸塩及び酒石酸塩がタイロシン感受性微生物による感染症の治療に使用される。(参照 2、6、7)

日本では、動物用医薬品として、タイロシン塩基の牛及び豚用注射剤、リン酸塩の豚及び鶏用飼料添加剤並びに酒石酸塩の牛、豚及び鶏用飲水添加剤が承認されている。また、リン酸タイロシンが豚を対象動物とした飼料添加物として指定されている。

海外では、2006 年 5 月現在、EU 諸国、米国、アジア諸国等で牛、豚、羊、鶏、七面鳥等を対象とした動物用医薬品が承認されている。

タイロシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

なお、タイロシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準[1]が設定されている。

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要

本評価書では、JECFA レポート、動物用医薬品承認申請資料等を用いてタイロシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称については別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

ラット（系統不明、5 匹/群）を用いたタイロシン塩基又は酒石酸タイロシンの経口投与（タイロシンとして 50 mg/kg 体重）試験が実施された。経時的（投与 15 及び 30 分、1、2、4、5、7 及び 24 時間後）に血清中のタイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与 1～2 時間後には低濃度（≦1.35 μg/mL）が検出されたが、個体差が大きかったため、明確な傾向は認められなかった。血清中のタイロシン濃度

1　平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

は投与5時間後には定量限界（0.1 μg/mL）未満に低下した。（参照2、7）

ラット（系統不明、6匹/時点）を用いた ^{3}H-タイロシンの単回経口投与試験が実施された。投与24時間及び7日後の消化管内、糞及び尿中の放射活性の回収率を調べた。

投与後の消化管内、糞及び尿中の放射活性回収率を表1に示した。

投与24時間後では、放射活性は主に消化管内（17.5～57.7 %）及び糞中（0～55.0 %）から回収され、尿中には少量（0.3～2.8 %）排泄された。

血液、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中から放射活性は検出されなかった。

投与7日後では、放射活性は主に糞中（36.3～93.9 %）から回収され、消化管内（1.1～2.1 %）に少量分布し、尿中から少量（1.7～3.6 %）排泄された。（参照2、8）

表1　ラットに ^{3}H-タイロシン投与後の放射活性回収率（%）

試料	投与1日後（24 h）	投与7日後
消化管内	17.5～57.7	1.1～2.1
糞	0～55.0	36.3～93.9
尿	0.3～2.8	1.7～3.6

ラット（系統不明、6匹）に ^{3}H-タイロシンを非標識タイロシン乳酸塩とともに単回経口投与した結果、投与7時間後までに血中から放射活性は検出されなかった。（参照2、8）

ラット（系統不明、雄、4匹）に非標識タイロシンを3日間経口投与（10 mg/kg 体重/日）した後、続いて同量の ^{14}C-タイロシン[2]を5日間強制経口投与した。糞及び尿中の排泄量を測定するとともに、最終投与4時間後の組織（肝臓、腎臓及び脂肪）中の放射活性を測定した。組織中放射活性は、肝臓で0.23 mg eq/kg、腎臓で0.18 mg eq/kg及び脂肪で0.08 mg eq/kgであった。約99 %の放射活性が糞中に、1 %が尿中に排泄された。抽出可能な糞中放射活性の比率は93 %であった。ラット糞中の抽出可能な残留物の主要成分は、タイロシンD（10 %）、タイロシンA（6 %）並びにタイロシンC及びジヒドロデスミコシン（4 %）であった。残りの極性がより高い代謝物は、特定されなかった。（参照2、7、9）

ラット（Fischer 344系、雌雄各4匹）を用いた ^{14}C-タイロシン[3]の4日間強制経口投与（10 mg/kg 体重/日）試験を実施した。尿及び糞を毎日採取し、最終投与4時間後の肝臓及び腎臓を採取した。肝臓、尿及び糞はLSCによ

[2] タイロシンの16員ラクトン環を ^{14}C標識した。
[3] タイロシンのマクロライド環の5位を ^{14}C標識した。

り放射活性を測定し、臓器及び排泄物中の代謝物はISP/MSにより検討した。

排泄された放射活性の約95 %が糞中に認められた。最終投与4時間後の肝臓における平均放射活性は0.09 mg eq/kgであった。放射活性の分画により肝臓中にタイロシンA、タイロシンD、ジヒドロデスミコシン及びシスチニルタイロシンA等の多数の代謝物が存在することが示唆された。糞中の主要代謝物としてタイロシンD（24 %）及びジヒドロデスミコシン（11 %）が存在した。糞中の微量成分としては、タイロシンA、タイロシンC、タイロシンAのセコ酸、タイロシンDのセコ酸及びデスメチルジヒドロデスミコシンが含まれていた。セコ酸は、マクロライド環におけるラクトンの加水分解生成物である。（参照2、7、10）

（2）薬物動態試験（イヌ）

イヌ（2匹）を用いたタイロシン塩基の反復経口投与（カプセル投与:25及び100 mg/kg体重/日）試験が実施された。投与開始1、15及び29日目に経時的（投与0、1、2、3、4、5、6及び7時間後）に採血し、血清中のタイロシン濃度を測定した。

その結果、血清中C_{max}は、25 mg/kg体重/日投与群で投与2時間後（投与開始1、15及び29日目でそれぞれ1.4、2.7及び2.7 μg/mL）にみられたのに対し、100 mg/kg体重/日投与群では投与2～5時間後に持続的に高値（C_{max}はそれぞれ2.7、4.6及び3.4 μg/mL）がみられた。いずれの場合もC_{max}に大きな差はみられず、用量依存性はみられなかった（表2）。（参照2、7、11）

表2　イヌにおけるタイロシンの反復経口投与後の血清C_{max}及びT_{max}

投与量（mg/kg体重/日）	反復投与日数（日）					
	1		15		29	
	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）
25	1.4	2	2.7	2	2.7	2
100	2.7	4	4.6	4～5	3.4	2

十二指腸フィステルを装着したイヌ（4匹）を用いたタイロシン塩基の単回十二指腸内投与（25 mg/kg体重）試験が実施された。経時的（投与0.25、0.5、1、2、3、4及び5時間後）に採血を行った。また、被験動物のうち2匹にはその後同量を単回経口投与し、同様に経時的に採血した。血清及び尿中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した。

十二指腸内投与では投与0.5～2時間後にC_{max}（1.77～1.98 μg/mL）が認められた後、速やかに減衰した。一方、経口投与では血清中濃度の上昇はほとんどみられなかった。また、投与5時間後の尿中回収率は、十二指腸内投

与では 7.2 %（4 例の平均値）、経口投与では 2 %（血清中に抗菌活性がみられた 1 例の値）であった。（参照 2、7、11）

イヌ（8 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 8 日間経口投与（カプセル投与：1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与直前（前日の投与 24 時間後）及び最終投与 2 時間後の血中のタイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した（検出限界:0.15 μg/mL）。

その結果、最終投与 2 時間後には血中濃度の上昇が投与量の増加とともに認められた（各投与量それぞれ検出限界未満～2.15、検出限界未満～2.15、0.198～9.5 μg/mL）が、用量依存性はみられず、いずれの投与量でも最終投与直前のトラフ濃度は、検出限界未満又は検出限界付近にまで低下していた。（参照 2、7、11）

イヌ（雄 10 匹、雌 14 匹）を用いた 2 年間慢性毒性試験において、タイロシン塩基の経口投与（カプセル投与：1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）後、経時的（148、622 及び 723 回の各投与直前（前日の投与 24 時間後）及び各投与 2 時間後）に血清中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

それぞれの投与回の前後における血清中濃度を表 3 に示した。

1 mg/kg 体重/日投与群では、いずれの時点においても検出限界（0.10 μg/mL）を超える個体はなかった。10 mg/kg 体重/日投与群では、各投与直前のトラフ濃度はほとんど検出限界未満（148 回の投与直前に 1 例のみ検出）で、投与 2 時間後には検出限界未満～1.9 μg/mL であった。100 mg/kg 体重/日投与群では、各投与直前は検出限界未満～0.43 μg/mL、投与 2 時間後は検出限界未満～35 μg/mL であった。血清タイロシン濃度は、723 回投与後が 148 及び 622 回投与後より低い傾向がみられた。

表 3　イヌにおけるタイロシンの反復（長期）経口投与後の血清中濃度（μg/mL）

投与量（mg/kg 体重/日）	性別	反復投与回数（回）					
		148		622		723	
		投与直前*	投与 2h 後	投与直前	投与 2h 後	投与直前	投与 2h 後
1	雄	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	雌	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
10	雄	<LOD	<LOD～0.18	<LOD	<LOD～0.95	<LOD	<LOD～0.11
	雌	<LOD～0.11	<LOD～1.9	<LOD	<LOD～0.43	<LOD	<LOD～1.5
100	雄	<LOD	3.5～35	<LOD～0.13	0.13～5.5	<LOD	11～14
	雌	<LOD～0.43	0.25～23	<LOD～0.13	<LOD～27	<LOD	<LOD～14

*：前日の投与 24 時間後　　・<LOD：検出限界（0.10 μg/mL）未満

本試験の追加試験（投与量:200 及び 400 mg/kg 体重/日、573、727 及び

842 回の各投与 2 時間後に測定）では、血清中タイロシン濃度は、8.0～29 μg/mL であった。試験の進行とともに濃度が高くなることはなく、蓄積性は示さなかった。（参照 2、7、12）

（3）薬物動態試験（牛）

新生子牛（5 頭/投与群、2 頭/対照群）に酒石酸タイロシンを代用乳に混じて 4、7 及び 10 日間経口投与（1,000 mg/頭を 1 日 2 回）試験が実施された。投与前及び各日の 1 回目の投与 4 時間後に採血を行った。各投与期間最終日の 1 回目の投与 4 時間後に肺を採取し、血清及び肺中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。なお、タイロシンの投与量は平均 48 mg/kg 体重/日であった。

投与期間による血清及び肺中濃度に有意差はみられず、4、7 及び 10 日間投与群で平均血清中濃度はそれぞれ 0.41、0.37 及び 0.42 μg/mL、平均肺中濃度はそれぞれ 1.76、3.16 及び 3.17 μg/g であった。（参照 2、13）

子牛（ホルスタイン種、1～3 週齢、43 頭）を用いたタイロシン塩基の単回筋肉内投与（タイロシンとして 17.6 mg/kg 体重）による 2 回の試験が実施された。

投与 2～48 時間後の血液及び肺を採取し、血清及び肺組織中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

試験 1 では、血清中 C_{max} は投与 2 時間後に約 2.1 μg/mL、肺中 C_{max} は投与 6 時間後に 12.6 μg/g であった。投与 24 時間後の肺組織中濃度は 4.5 μg/mL、肺組織中の AUC は血清中の AUC の約 7 倍であった。

試験 2 では、血清中 C_{max} は、投与 2 時間後に 2.3 μg/mL、肺組織中 C_{max} は投与 24 時間後に 15.7 μg /g であった。血清中濃度は、投与 48 時間後には 0.1 μg /mL 以下となったが、肺組織中濃度は 2.2 μg/g であった。肺中の AUC は血清中の約 16 倍であった。（参照 2、14）

同じマクロライド系であるエリスロマイシンやジョサマイシンと同様に、タイロシンでは血清中濃度よりも肺組織中濃度が高くなる傾向がみられるとの報告がある。（参照 14）

子牛（ホルスタイン種、1～3 週齢、45 頭）を用いたタイロシン塩基の 1～5 日間筋肉内投与（タイロシンとして 17.6 mg/kg 体重）試験が実施された。最終投与 2、12 及び 36 時間後の血液及び肺を採取し、血清及び肺中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与期間の違いにより血清中及び肺中タイロシン濃度に差はみられなかった。（参照 2、14）

子牛（ホルスタイン種、16 頭）を用いたタイロシン塩基の単回筋肉内及び皮下投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。血液を投与 0.5～24 時間後に

採取し、血清中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

血清中濃度の上昇、T_{max}、その後の減衰は、いずれの投与経路においても類似していた。また、AUC は両者間に差はなかったが、皮下投与の方が投与 3 時間後以降により高い血清中濃度が持続する傾向があった。(参照 2、15)

乳牛（フリージアン種、4 頭）を用いた酒石酸タイロシンの単回静脈内投与（20 mg/kg 体重）試験が実施された。タイロシンの乳汁中濃度は、投与 2 時間後以降血清中濃度以上となり、その後は常に血清中濃度を上回った。

潜在性乳房炎罹患乳牛（ホルスタイン種、4 頭）を用いた酒石酸タイロシンの筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験が実施された。タイロシンは速やかに乳汁中に移行し、投与 30 分後には乳汁及び血清中濃度は平衡化した。乳汁中濃度は投与 1 時間後には血清中濃度を上回り、以後その状態が続いた。健康牛の乳汁中 C_{max}/血清中 C_{max} は約 2.5、乳房炎罹患牛の乳汁中 C_{max}/血清中 C_{max} は 1.6 であった。(参照 2、16)

子牛（ホルスタイン種、約 4 か月齢、2 頭/投与群、1 頭/対照群）を用いた ^{14}C-タイロシン[4]の 3 日間筋肉内投与（17.6 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与群の尿及び糞は投与前日から毎日採取した。最終投与 4 時間後に、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚等の組織及び胆汁を採取し、LSC により排泄物、組織及び胆汁の放射活性を測定した。また、HPLC によりタイロシン A 濃度を、バイオアッセイにより微生物活性を、HPLC 及び HPLC/ISP/MS/LSC により放射活性の代謝物パターンをそれぞれ測定した。

平均総残留量（放射活性）は、肝臓 25.2 mg eq /kg 、腎臓 47.8 mg eq /kg 、筋肉 2.9 mg eq /kg、脂肪 1.5 mg eq /kg 及び胆汁 77.2 mg eq /L であった。HPLC により分析したタイロシン A の平均残留量は、肝臓 2.6 ppm、腎臓 6.9 ppm、筋肉 0.7 ppm 及び脂肪 0.9 ppm（組織総残留のそれぞれ 10.5、14.5、24.1 及び 61.8 %）であった。肝臓、腎臓及び筋肉における微生物学的活性は、総残留のそれぞれ 33.3、39.3 及び 34.5 %であった。また、肝臓、腎臓及び筋肉内の微生物学的残留量のそれぞれ 31.0、36.7 及び 70.0 %がタイロシン A であった。

HPLC/ISP/MS/LSC により分析した各組織中のタイロシン A の総残留に占める割合は、肝臓 34 %、腎臓 20 %、筋肉 34 %及び脂肪 22 %であった。肝臓及び腎臓におけるその他の主要代謝物として、タイロシン D、タイロシン C 及びシスチニルタイロシン A が認められた。

総放射活性の約 1/5 は尿中に、残りは糞中に排泄された。糞中からはタイロシン A、タイロシン C、タイロシン D 及びジメチルタイロシン D が、尿中からは、シスチニルタイロシン A が主要代謝物として認められた。(参照 2、17)

---

[4] タイロシンのマクロライド環の 5 位を ^{14}C 標識した。

乳牛（ホルスタイン種及びガンジー種各1頭）を用いて静脈内、筋肉内及び経口投与によるタイロシン及び酒石酸タイロシンの投与試験が実施された(表4)。経時的（投与0、2、4、6、8、24、26、28、30、32及び48時間後）に血液、乳汁及び尿を採取した。なお、各時点の搾乳は完全に実施し、尿もカテーテルで全量採取した。

表 4　乳牛を用いたタイロシン投与試験方法

	投与時点							
	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週
投与経路	静脈内	筋肉内	経口	静脈内	筋肉内	経口	経口	経口
被験物質	タイロシン	タイロシン	タイロシン	酒石酸タイロシン	酒石酸タイロシン	酒石酸タイロシン	タイロシン	酒石酸タイロシン
投与量(mg/kg体重)	5	5	5	5	5	5	50	50

・各週単回投与

静脈内及び筋肉内投与では、血中濃度はごくわずかな上昇にとどまったが、乳汁中濃度は2～8時間にわたり1 μg/mL以上を示し、投与26～32時間後まで検出可能であった。経口投与では、血中、尿中及び乳汁中濃度はほとんど上昇しなかった。タイロシン5 mg/kg体重/日の経口投与では、血液中及び乳汁中濃度の上昇はみられず、尿中濃度は、いずれも2 μg/mL未満であった。タイロシン及び酒石酸タイロシン50 mg/kg体重/日の経口投与では、血中濃度はわずかに上昇したが乳汁中からは検出されず、尿中濃度は、2例を除き全て2 μg/mL未満であった。（参照2、18）

（4）薬物動態試験（豚）

子豚（各12頭/群）を用いたタイロシン塩基の1～3日間筋肉内投与（8.8 mg/kg体重、1日2回）試験が実施された。最終投与後2、4及び12時間目（各4頭）の血中及び肺組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。投与2時間後の血中濃度は1.4～1.6 μg/mL、肺中濃度は2.2～6.7 μg/mLであった。投与12時間後でも、血中及び肺組織中濃度は検出限界以上であった。（参照2、19）

豚（6頭）を用いたリン酸タイロシンの単回強制経口投与（110 mg/kg体重）試験が実施された。経時的（投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、8、12及び24時間後）に採血を行い、血清中のタイロシン活性をバイオアッセイにより測定した。

各被験動物の血清中C_{max}は投与0.5～2時間後にみられ、その後速やかに減衰し、投与12時間後に平均0.23 μg/mLとなり、投与24時間後には全例

が検出限界未満となった。(参照 2、20)

子豚(30 日齢、5 頭/群)を用いた酒石酸タイロシンの単回静脈内投与又はカテーテルを用いた単回強制胃内投与(タイロシンとして 30 mg(力価)/kg 体重)のクロスオーバー試験(実験間隔 1 週間)が実施された。経時的(投与 10、20(静脈内投与群のみ)及び 30 分後並びに 1、2、3、4、6、8 及び 24 時間後)に採血を行い、バイオアッセイにより血漿中タイロシン濃度を測定した。

経口投与では、投与 10 分後から血漿中濃度が確認され、平均投与 1.4 時間後に C_{max} (2.4 μg/mL) を示した。その後減少し、投与 24 時間後では 1/10 例 (0.052 μg/mL) を除き、血漿中タイロシンは検出されなかった。

また、血漿中濃度曲線から求めた経口及び静脈内投与における AUC はそれぞれ 10.4 及び 46.2 (μg/mL·h) で、AUC の比較による経口投与の生物学的利用率は約 22.5 %と算定された。(参照 2、21)

豚(WL 種、雌雄、6 頭/投与群、1 頭/対照群)にリン酸タイロシンを水に懸濁して胃カテーテルを用いて単回強制胃内投与(タイロシンとして 50 mg/kg 体重)した薬物動態試験が実施された。投与 10 及び 30 分後並びに 1、2、8 及び 24 時間後に組織等(肺、肝臓、脾臓、膵臓、胆汁、副腎、腎臓、心筋、筋肉(背部及び臀部)、大脳、小脳、延髄、脊髄、生殖器、リンパ節、気管、皮膚、皮下脂肪、血清、消化管及び消化管内容物)を採取し、バイオアッセイにより各試料中濃度を測定し、体内分布及び消失について検討した。

血清中濃度は、投与 10 分後から認められ、投与 1 時間後には C_{max} (8.53 μg/mL) を示した。その後、順次減少し、投与 8 時間後には 0.5 μg/mL であったが、投与 24 時間後には検出されなかった。各組織には速やかに分布し、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓等の主要臓器では、投与 1 時間後に最高値を示すものが多かった。最も高い濃度は胆汁中 (793.75 μg/mL) で認められた。(参照 2、22)

豚(去勢雄、1 頭)に非標識タイロシンを 2 週間混餌投与 (110 ppm) した後、^{14}C-タイロシン[5]を 3 日間混餌投与 (110 ppm) した。糞及び尿を採取するとともに、最終投与 4 時間後に、組織(筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、脳、肺、脾臓、心臓、膵臓及び消化管内容物)の放射活性を LSC により測定した。代謝物については TLC により分析した。

約 99 %の放射活性が糞中に、1 %が尿中に排泄された。抽出可能な糞中放射活性の比率は 85 %であった。豚糞中の抽出可能な残留物の主要成分は、タイロシン D (33 %)、タイロシン A (6 %) 及びジヒドロデスミコシン (8 %) で、少なくとも 10 種類の微量代謝物が存在した。組織中放射活性は、いず

[5] タイロシンのラクトン環を ^{14}C 標識した。

れの組織でも低く、比較的高かったのは胆汁及び小腸（それぞれ 9.52 及び 0.25 mg eq/kg）で、肝臓及び腎臓ではそれぞれ 0.18 及び 0.18 mg eq/kg、その他の組織では、いずれも 0.06 mg eq/kg 未満であった。豚の肝臓からは少なくとも 4 種類の代謝物が検出され、活性を有する代謝物のジヒドロデスミコシンがそのうちの一つとして同定された。その他、極性の高い代謝物も検出された。（参照 2、23）

豚（去勢雄、3 頭）を用いた ^{14}C-タイロシン[6]の 5 日間混餌投与（220 ppm：約 3.2 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 4 時間後に、組織（肝臓、腎臓、筋肉、肺、脂肪及び皮膚）及び胆汁を採取して LSC により分析した。また、尿及び糞についても分析を行い、排泄経路を調べた。肝臓及び腎臓については、代謝物も検討した。

最終投与 4 時間後の各組織中放射活性を表 5 に示した。組織中放射活性は、肝臓及び腎臓で高値を示した。

表 5　豚における ^{14}C-タイロシンの 5 日間投与後の各組織中放射活性

（mg eq/kg）

組織	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	肺	皮膚
平均放射活性量	0.45	0.46	0.07	0.05	0.17	0.07

肝臓及び腎臓中のタイロシン A を HPLC で測定した結果、全例が定量限界（50 μg/kg）未満であった。肝臓のバイオアッセイでは、75 %以上が微生物学的活性を有することが示された。HPLC/ISP/MS/LSC による分析では、肝臓及び腎臓では、全放射活性の 70 %以上が抽出可能であり、それぞれ総残留の 12.3 及び 7.6 %がタイロシン A であった。他にタイロシン D、ジヒドロデスミコシン及びシスチニルタイロシン A（肝臓のみ）が認められた（表 6）。

表 6　豚の ^{14}C-タイロシンを 5 日間混餌投与後の肝臓及び腎臓におけるタイロシンの代謝物（総 ^{14}C 残留に対する成分比）

（%）

代謝物	肝臓	腎臓
タイロシン A	12.3	7.6
タイロシン D	10.3	6.1
ジヒドロデスミコシン	5.4	4.1
シスチニルタイロシン A	8.9	－
計	36.9	17.8

－：検出されず

[6] タイロシンのマクロライド環の 5 位を ^{14}C 標識した。

放射活性は主に糞中に排泄され、糞及び尿中排泄率はそれぞれ約 94 及び 6 %であった。2/3 例では糞中の主要代謝物としてタイロシン D（43 %）及びジヒドロデスミコシン（44 %）が認められたが、1/3 例の糞中にはタイロシン D のセコ酸(約 56 %)が主要代謝物として認められ、タイロシン D(約 6 %)が微量代謝物として認められた。(参照 2、6、24)

豚（雌雄、3 頭/投与群、1 頭/対照群）を用いた ^{14}C-タイロシンの 4 日間混餌投与（110 ppm : 朝夕 2 回給餌）試験が実施された。最終投与 4 時間後に、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉を採取し、LSC により各組織中放射活性を測定した。また、肝臓については TLC により代謝物を調べた。

肝臓及び腎臓中放射活性は 0.28 mg eq/kg 未満、筋肉及び脂肪中放射活性は 0.04 mg eq/kg 未満であった。

肝臓中には、微生物学的活性を有するタイロシン A 及びジヒドロデスミコシンを含む 5 又は 6 物質が検出された。(参照 2、25)

前述の試験で、豚の肝臓中から検出されたタイロシン A 及びジヒドロデスミコシンは、いずれも抽出可能な総残留の約 5 %であった。

前述の試験で得られた豚の糞から、タイロシン A、D 及びジヒドロデスミコシンが質量分析法により分離された。豚の糞からは、HPLC 及び TLC により、水-クロロホルム抽出の水相から少なくとも 9 種の極性の高い代謝物が分離され、抽出可能な放射活性の 60 %を占めた。また、クロロホルム相からは、タイロシン A、D、ジヒドロデスミコシン及び 4 種以上の微量代謝物が検出された。(参照 2、26)

（5）薬物動態試験（鶏）

鶏（ブロイラー、雄、10～12 週齢、3 羽）を用いた酒石酸タイロシンの挿管による単回強制胃内投与（50 mg/羽）試験が実施された。経時的（投与 30 分、2、8 及び 24 時間後）に採血して、バイオアッセイにより血清中濃度を測定した。

血清中濃度は、投与 30 分後～2 時間後に 0.1 未満～0.23 μg/mL の濃度で認められたが、投与 8 時間後以降には検出されなかった。(参照 2、27)

鶏（8 週齢、8 羽）に酒石酸タイロシンを試験開始 0、1、2 及び 3 時間後に挿管により 4 回強制そ嚢内投与（50 mg/羽）試験が実施された。経時的（投与前、投与 2、4、6、8 及び 24 時間後）に採血して、バイオアッセイにより血清中濃度を測定した。

血清中には、投与 2 時間後には認められたが、投与 24 時間後には検出されなかった。C_{max} は概ね投与 4 時間後にみられた。(参照 2、28)

鶏（ブロイラー、雄、5～7 週齢、6 羽/群）に尿及び糞を分離して採取できるよう手術を行い、酒石酸タイロシンの単回筋肉内投与（25 及び 100 mg/kg 体重）及び単回経口投与（25、100 及び 250 mg/kg 体重）試験が実施された。尿及び糞を経時的（尿：投与 2、4、6、8、24、48 及び 72 時間後、糞：投与 8、24、48 及び 72 時間後）に採取して、バイオアッセイによりタイロシン濃度を測定した。

タイロシンは尿及び糞中に排泄され、その濃度は用量依存的であった。尿中排泄量は投与 2～4 時間後、糞中排泄量は投与 8 時間後で最も多く、その後速やかに減少した。尿及び糞中への総回収率は筋肉内投与で 1.6～43 %、経口投与で 6～76 %であった。（参照 2、29）

鶏（6 羽/時点/投与群、4 羽/対照群）を用いた ^{14}C-タイロシンの 3 日間飲水投与（528 ppm）試験が実施された。最終投与 0（6 時間）、2、5 及び 7 日後に、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪、腹腔脂肪及び胆汁を採取した。排泄物は 7 日後供試群から毎日採取した。採取試料は LSC により放射活性を測定し、HPLC を用いて代謝物を検索した。

組織中の平均総放射活性の分布は、肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、腹腔脂肪、筋肉の順に高く、肝臓及び腎臓の組織中濃度は最終投与 5 日後に 0.1 μg eq/g 未満に低下した。筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪では、いずれの時点においても 0.1 μg eq/g 未満であった。

排泄物中の平均総放射活性は、最終投与 0 日後の 797 μg eq/g から最終投与 5 日後には 14 μg eq/g に低下した。最終投与 7 日後の放射活性の排泄率は最低でも投与量の 69 %（本試験は総回収率を求める試験設定ではない。）であった。

肝臓中の代謝物として、タイロシン D のみが LC-ESI/MS/MS により同定されたが、定量はできなかった。痕跡程度の非極性物質も認められ、タイロシン A と推定されたが、定量限界未満であった。

腎臓の代謝物については、放射活性が非常に低かったため特定されなかった。

排泄物中の主要代謝物としてタイロシン A 及びタイロシン D が認められ、微量代謝物には 20-ジヒドロデスミコシン及びタイロシン B が含まれた。（参照 2、30）

産卵鶏（白色レグホン種、27 週齢、4 羽/時点/投与群、3 羽/対照群）を用いた ^{14}C-タイロシンの 3 日間飲水投与（529 ppm）試験が実施された。最終投与 0(6 時間)、2、5 及び 7 日後に、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪を採取した。卵は投与期間中及び投与後、各被験動物をと殺するまでの期間毎日採取した。排泄物は 5 日後供試群から毎日採取した。採取試料は LSC により放射活性を測定した。

組織中の平均総放射活性の分布は肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪、腹腔脂肪の順に高く、肝臓は最終投与7日後に、腎臓では最終投与2日後に組織中濃度が0.1 μg eq/g未満に低下した。筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪では、いずれの時点においても0.1 μg eq/g未満であった。最終投与2日後までに、筋肉及び腹腔内脂肪の平均総残留は検出限界未満(それぞれ9及び7 μg eq/kg)となった。

肝臓中の代謝物はLC-ESI/MS/MSにより同定された。肝臓に高濃度の残留が認められた2例では主要代謝物としてタイロシンAが認められた。肝臓中残留が低濃度であった他の個体及び腎臓に高濃度の残留が認められた1例では、タイロシンA及びタイロシンDの存在が示唆された。

排泄物中の平均総放射活性は、最終投与0日後の358～937 μg eq/gから最終投与5日後には11 μg eq/gに低下した。最終投与後7日の放射活性の排泄率は最低でも投与量の65 %（本試験は、総回収率を求める試験設定ではない。）であった。

排泄物中の主要代謝物としてタイロシンDが認められ、微量代謝物には、タイロシンA及びタイロシンDのセコ酸が含まれた。

卵は卵黄及び卵白を分離して分析した。最終投与0日後の総放射活性は2/16例で1.6及び1.7 μg eq/gと高かったが、残りの14/16例では0.113～0.245 μg eq/gであった。最終投与0日後の平均放射活性は0.362 μg eq/gであった。卵黄及び卵白の平均最高濃度は、最終投与0及び1日後、全卵の平均最高濃度は最終投与0日後に認められ、最終投与6日後までには検出限界（0.02 μg eq/g）未満となった。

卵の代謝物は、LC-ESI/MS/MSにより同定された。高濃度の残留が認められた2例では主要代謝物としてタイロシンAが認められた。微量代謝物としてN-ジメチルタイロシンA、タイロシンD、N-ジメチル-ジヒドロタイロシンA及びO-ジメチルタイロシンAが認められた。低濃度の残留が認められたその他の卵からはタイロシンは検出されなかった。（参照2、31）

肉用鶏（ブロイラー、雌雄各3羽/群）を用いてタイロシンの5日間飲水投与（500 ppm：約105 mg/kg体重/日）試験が実施された。最終投与0、12、24及び48時間後に組織（筋肉、肝臓、腎臓及び皮膚/脂肪）中のタイロシン残留について調べた。採取した試料はHPLC/MS/MS（全組織の定量限界：50 μg/kg）を用いてタイロシンAを測定した。

肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪における残留は最終投与直後（0時間後）の100 μg/kgから最終投与12及び24時間後には5 μg/kg（検出限界）又は検出限界未満に低下した。（参照6）

2．残留試験

（1）残留試験（牛）

① 組織中残留

子牛（交雑種、雌雄、6 頭/群）に酒石酸タイロシンを 14 日間経口投与（2 g/頭/日;タイロシンとして約 22 mg/kg 体重、代用乳に混入して 1 日 2 回投与）した。最終投与 0（6 時間）、5、10 及び 15 日後に組織（筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓）中残留を HPLC により測定した。

各組織の平均残留量は、最終投与 6 時間後では、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ 0.12、0.30、2.21 及び 2.46 ppm であったが、最終投与 5 日後には、肝臓の 2 例（0.07 及び 0.11 ppm）及び腎臓の 1 例（0.06 ppm）に残留が認められるのみであった。最終投与 5 日後の他の組織では、全例が定量限界（0.05 ppm）又は検出限界（0.02 ppm）未満であった。最終投与 10 日後以降は、最終投与 10 日後の肝臓 1 例及び最終投与 15 日後の筋肉 1 例で定量限界未満の残留が認められたのみで、他は全て検出限界未満となった（表 7）。（参照 2、32）

表 7 子牛における酒石酸タイロシンの経口投与後の平均組織中残留（ppm）

組織	最終投与後時間（日）			
	0(6 時間)	5	10	15
筋肉	0.12	<LOD	<LOD	<LOD(5/6)、<LOQ(1/6)
脂肪	0.30	<LOD(4/6)、<LOQ(2/6)	<LOD	<LOD
肝臓	2.21	<LOQ(4/6)、0.07、0.11	<LOD(5/6)、<LOQ(1/6)	<LOD
腎臓	2.46	<LOQ(5/6)、0.06	<LOD	<LOD

・被験物質は代用乳に混じて投与
・LOQ：定量限界　0.05 ppm　　・LOD：検出限界　0.02 ppm
・n=6　( )内は例数

子牛（交雑種、生後 10 日未満、雌雄、3～4 頭/群）に酒石酸タイロシンを 14 日間経口投与（2 g/頭/日、タイロシンとして 22.2～27.8 mg/kg 体重、代用乳に混入して 1 日 2 回投与）して残留試験が実施された。最終投与 0（1 時間以内）、1、3、5、7、9 及び 12 日後の組織（肝臓、腎臓及び筋肉）中残留をバイオアッセイにより測定した。

タイロシンの残留は、最終投与 0 及び 1 日後には各組織において認められたが、筋肉、腎臓及び肝臓では、それぞれ最終投与 3、5 及び 12 日後に検出限界（0.1 ppm）未満となった（表 8）。（参照 2、33）

表 8 子牛における酒石酸タイロシンの経口投与後の平均組織中残留（ppm）

組織	最終投与後時間（日）						
	0	1	3	5	7	9	12
腎臓	3.47	3.0	0.63	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	7.53	5.47	1.57	<LOD(2/3)、0.2	<LOD(1/3)、0.2、0.4	<LOD(2/3)、0.1	<LOD
筋肉	0.23	0.17	<LOD	<LOD	<LOD		

・被験物質は代用乳に混じて投与
・LOD：検出限界　0.1 ppm　・ n=3～4　・ ()内は例数

子牛（交雑種、雌雄各 3 頭/群）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与（0 及び 10 mg/kg 体重）試験が実施された。最終投与 0 (6 時間後)、3、7、14、21 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位の各組織を採取し、HPLC により分析した。

肝臓及び筋肉における平均残留量は、最終投与 0 日後では、1.96 及び 0.47 ppm であったが、最終投与 3 日後には 0.17ppm 及び 0.28ppm にまで減衰し、それ以降は定量限界（0.05ppm）未満となった。脂肪中の残留は、最終投与 0 日後にのみ検出された（平均 0.23 ppm）。

最終投与 0 日後では、いずれの組織からも定量可能なタイロシンが検出されたが、その後速やかに減衰し、最終投与 21 日後には注射部位を除き、検出限界（0.02ppm）未満となった。最終投与 21 日後の注射部位の残留は、初回投与部位では、5 例が定量限界（0.05 ppm）未満、1 例が 0.18 ppm であった。（参照 2、34）

子牛（3 頭/時点、5 頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与（8.9 mg/kg 体重を 1 日 2 回投与）試験が実施された。最終投与 0、7、10、14、21、28、35、42 及び 49 日後に、肝臓、腎臓及び最終投与の注射部位筋肉における残留をバイオアッセイにより測定した。

各組織における残留は、肝臓では最終投与 21 日後に、腎臓では最終投与 35 日後に、最終投与部位筋肉では最終投与 42 日後に検出限界（0.2 ppm）未満となった。（参照 2、35）

子牛（3 頭/時点、4 頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与（17.8 mg/kg 体重/日）試験が実施された。肝臓、腎臓及び最終投与部位筋肉の残留をバイオアッセイにより測定した。

最終投与 21 日後に、肝臓及び腎臓における残留は 0.2 ppm 未満となり、注射部位筋肉では最終投与 35 日後に 0.2 ppm 未満となった。（参照 2、36）

泌乳牛（フリージアン種、4 頭/時点）を用いたタイロシン塩基の 4 日間筋

肉内投与（10 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 7、14、21、28、35 及び 42 日後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉、乳房、腹腔脂肪及び注射部位筋肉を採取し、HPLC によりタイロシン残留を測定した。

各組織の平均残留を表 9 に示した。

肝臓、腹腔脂肪及び筋肉では、最終投与 7 日後に検出限界（0.03～0.41 ng/g）未満となった。腎臓では、最終投与 21 日後に、乳房及び注射部位筋肉では、最終投与 28 日後に検出限界（0.03～0.41 ng/g）未満となった。（参照 2、37）

表 9　泌乳牛におけるリン酸タイロシンの 4 日間筋肉内投与後平均組織中残留

(ng/g)

	投与後時間（日）					
	7	14	21	28	35	42
腎臓	73.7	7.76	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
腹腔内脂肪	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
注射部位筋肉	1,621	205	30.4	<LOD	<LOD	<LOD
乳房	25.1	0.35	1.02	<LOD	<LOD	<LOD

LOD（検出限界）：腎臓－0.05 ng/g、肝臓－0.08 ng/g、脂肪－0.06 ng/g、筋肉－0.41 ng/g、乳房－0.03 ng/g

② 乳汁中残留

2 農場の乳牛（ホルスタイン種（高泌乳量）及びエアシャー種（中泌乳量）、各 6 頭）を用いたリン酸タイロシンの 17 日間混餌投与（200 mg/頭/日）試験が実施された。投与期間前から投与期間中（投与開始前日、投与開始 0(当日)、1、2、3、4、5、7 及び 17 日後）の乳汁中のタイロシン濃度を HPLC を用いて測定した（定量限界：0.05 ppm）。

その結果、いずれの品種、いずれの時点においても定量可能な残留は認められなかった。（参照 2、38）

泌乳牛（ホルスタイン種、6 頭/投与群、2 頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の 3 日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日、朝の搾乳後投与）試験が実施された。1 日 2 回搾乳し、投与前から最終投与 5 日後までの各搾乳時の乳汁中残留を HPLC を用いて測定した。

乳汁中残留は、最終投与 3 日後（最終投与後 7 回目搾乳時）まで認められたが、最終投与 4 日後（最終投与後 8 回目搾乳時）以降は全例が検出限界（0.02 ppm）未満となった。（参照 2、39）

泌乳牛（4 頭/投与群、1 頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の 3 日間筋肉

内投与（10 mg/kg 体重/日）試験が実施された。1 日に 2 回搾乳し、投与前から最終投与 60 時間後までの各搾乳時の乳汁中残留をバイオアッセイを用いて測定した。

乳汁中残留は、最終投与 0 時間後には 1.0～2.5 μg/mL の濃度で認められたが急速に減衰し、投与 48 時間後には全例が検出限界（0.05 μg/mL）未満となった。（参照 2、40）

（2）残留試験（豚）

子豚（交雑種、約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いたリン酸タイロシンの 28 日間混餌投与（タイロシンとして 220 ppm）試験が実施された。最終投与 0（6 時間）、2 及び 4 日後の組織（筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓）中残留を HPLC を用いて測定した（検出限界：0.02 ppm）。

その結果、いずれの時点においても全例でタイロシン残留は検出限界未満であった。（参照 2、41）

豚（2 頭/投与量/時点）を用いたリン酸タイロシンの混餌投与（タイロシンとして 100、500 及び 1,000 ppm：投与期間不明）試験が実施された。投与直後及び 48 時間後（100 ppm 投与群は投与直後のみ）に組織（脂肪、心臓、腎臓、筋肉、肝臓及び皮膚）中残留をバイオアッセイにより測定した。各組織の検出限界は、0.218～0.350 ppm であった。

1,000 ppm 投与群では投与直後の肝臓で 0.551 及び 0.564 ppm の残留がみられたが、投与 48 時間後には検出可能な残留は認められなかった。1,000 ppm 投与群のその他の組織では投与直後でも残留は認められなかった。（参照 2、42）

豚（交雑種、約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いた酒石酸タイロシンの 10 日間飲水投与（タイロシンとして 228 ppm）試験が実施された。最終投与 0（6 時間）、2 及び 5 日後に組織（筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓）中残留を HPLC により測定した（検出限界：0.02 ppm）。

最終投与 0 日後の腎臓 1 例で 0.021 ppm の残留がみられたのみで、その他は全例が検出限界未満であった。（参照 2、43）

子豚（約 8 週齢、雌雄各 20 頭）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

最終投与 0、3、7 及び 14 日後に、筋肉、皮膚、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉を採取し、HPLC により残留濃度を測定した。

最終投与 0 日後において、組織中残留は定量限界（0.05 ppm）又は定量限界付近であった。その後、残留は急速に減衰し、最終投与 3 日後には最終投与の注射部位を除く全ての分析組織で定量限界（0.05 ppm）未満となった。

最終投与 7 日後には、注射部位を含む全ての組織で検出限界（0.02 ppm）未満まで低下した。（参照 2、44）

豚（3 頭/時点、3 頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の 3 日間筋肉内投与（17.6 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 0、2、4、6、8、10 及び 12 日後に、脂肪、腎臓、筋肉、肝臓及び皮膚/脂肪を採取し、バイオアッセイによりタイロシン残留を測定した。

タイロシン残留は、最終投与 0 日後には全組織で認められたが、最終投与 4 日後以降全例が検出限界未満となった。（参照 2、45）

（3）残留試験（鶏）

① 組織中残留

鶏（ブロイラー、雌雄各 3 羽/群）を用いたリン酸タイロシンの 7 日間混餌投与（タイロシンとして 962 ppm）試験が実施された。最終投与 0（6 時間）、2、5 及び 10 日後に組織（筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓）中残留を HPLC により測定した（定量限界：0.05 ppm、検出限界：0.02 ppm）。

最終投与 0 日後の皮膚 1 例で定量限界未満の残留が検出されたのみで、その他は全例が検出限界未満であった。最終投与 5 日後までの結果から最終投与 10 日後の試料の分析は行わなかった。（参照 2、46）

鶏（ブロイラー、雌雄各 3 羽/群）を用いた酒石酸タイロシンの 8 日間飲水投与（タイロシンとして 415 ppm）試験が実施された。最終投与 0（6 時間）、1、5 及び 10 日後に組織（筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓）中残留を HPLC により測定した（定量限界：0.05 ppm、検出限界：0.02 ppm）。

最終投与 0 日後の肝臓 1 例で 0.083 ppm の残留が検出され、腎臓では定量限界未満の残留が検出された。また、最終投与 1 日後の皮膚 1 例で定量限界未満の残留が検出された以外は、全例が検出限界未満であった。最終投与 5 日後までの結果から最終投与 10 日後の試料の分析は行わなかった。（参照 2、47）

鶏（ブロイラー、12 週齢、2 羽/群）を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間飲水投与（1,300 ppm：タイロシンとして平均 124～132 mg/羽/日）試験が実施された。最終投与 0（投与直後）、24、48、72、96 及び 168 時間後に、組織（肝臓、腎臓、心臓、筋胃、脂肪、皮膚及び筋肉）中残留をバイオアッセイにより測定した。各組織の検出限界は、0.112～0.360 μg/g であった。

最終投与直後（0 時間後）の腎臓（0.432 μg/g）及び肝臓（1.03 μg/g）にタイロシンの残留が認められたが、最終投与 24 時間後以降は検出されなかった。その他の組織からはいずれの時点においても検出限界未満であった。（参照 2、48）

② 鶏卵中残留

産卵鶏（25～35 週齢、24 羽）を用いたリン酸タイロシンの 5 日間混餌投与（タイロシンとして 800 ppm）試験が実施された。投与前から最終投与 5 日後まで毎日 10 個の卵を無作為に採取し、HPLC により鶏卵中の残留を測定した（定量限界：50.15 ng/g、検出限界：12.5 ng/g）。

投与開始 5 日の 1 例から 74.93 ng/g の残留が検出されたが、それ以外の全例で定量限界未満であった。（参照 2、49）

表 10 リン酸タイロシンの混餌投与による鶏卵中のタイロシン平均残留（ng/g）

投与期間（日）						投与後（日）				
投与前	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<LOD	<LOD	8.46 (<LOD ～ 25.53)	6.65 (<LOD ～ 46.39)	12.39 (<LOD ～ 35.28)	18.30 (<LOD ～ 74.93)	12.39 (<LOD ～ 35.18)	4.07 (<LOD ～ 23.26)	7.49 (<LOD ～ 31.92)	2.97 (<LOD ～ 16.67)	<LOD

・LOD：検出限界　12.5 ng/g　・定量限界　50.15 ng/g　・n=10
・検出限界未満の試料は検出限界の 1/2 量として算定

産卵鶏（ロードアイランドレッド交雑種、17 羽/投与群、3 羽/対照群）を用いた酒石酸タイロシンの 3 日間飲水投与（タイロシンとして 500 ppm：72.2～75.7 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与開始日から最終投与 14 日後まで毎日 12 個の卵を無作為に採取し、HPLC により鶏卵中の残留を測定した（定量限界：50 ng/g、検出限界：10 ng/g）。

投与開始 24 時間後の 2/12 例、投与開始 48 時間後の 2/12 例及び投与開始 72 時間後の 3/12 例に定量限界以上の残留が認められた。それ以降は最終投与 4 日後に定量限界値となった 2/12 例を除き全例が定量限界未満となり、そのほとんどが検出限界未満であった。（参照 2、50）

鶏（イサブラウン種、7～18 か月齢、8 羽/群）を用いた酒石酸タイロシンの 5 日間飲水投与（500 及び 1,000 ppm）試験が実施された。鶏卵中の残留をバイオアッセイにより測定した。

残留は卵黄の方が卵白より長期間認められた。

全卵中の残留は、1,000 ppm 投与群で最終投与 1 日後に最高値（0.37 ppm）に達した後低下し、最終投与 4 日後には 0.08 ppm、最終投与 5 日後には検出限界未満となった。（参照 2、51）

産卵鶏（22 羽）を用いたタイロシン製剤の 5 日間飲水投与（タイロシンとして 500 ppm：87～97 mg/kg 体重/日）試験が実施された。卵を毎日採取し、HPLC によりタイロシン A を測定した。

全卵中平均タイロシン A 濃度は、試験期間を通じて定量限界未満（50 μg/kg）であった。検出されたタイロシン A の最高濃度は 117 μg/kg で、投

与開始 2 日後の卵でみられたが、投与開始 6 日後には全例が定量限界未満となった。(参照 6)

(参考データ)

産卵鶏 (10 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間飲水投与 (1,300 ppm)、単回皮下投与 (頚部に投与 : 25 mg/kg 体重) 及び単回強制経口投与 (そ嚢内投与 : 100 mg/kg 体重) 試験が実施された。最終投与後 24 時間毎に採卵 (4 個/群) し、鶏卵中残留についてバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.141 ppm)。

各投与経路における経時的な鶏卵中残留を表 11 に示した。

飲水投与群では、鶏卵中残留は投与開始 4 日に高値 (0.712 ppm) を示し、投与開始 6 日に検出限界値に低下し、最終投与 1 日後に最高値 (0.804 ppm) となった後、最終投与 5 日後には検出限界未満となった。

皮下投与群では、投与 2 日後に最高値 (0.282 ppm) を示した後、投与 6 日後には検出限界値となった。

強制経口投与群では、投与 2 日後に最高値 (4.794 ppm) を示した後、投与 6 日後には検出限界値となった。(参照 2、52)

表 11 酒石酸タイロシンの各投与経路における鶏卵中残留 (ppm)

投与経路	投与開始後時間 (日)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
飲水*1	LOD*4	0.360	0.494	0.712	0.609	LOD	0.420	0.804	0.508	0.353	LOD	<LOD
皮下*2	LOD	0.282	LOD	0.247	0.155	LOD	LOD					
そ嚢内*3	LOD	4.794	0.353	0.240	0.522	LOD	LOD					

・*1 : 投与量-1,300 ppm 7 日間投与 ・*2 : 投与量-25mg/kg 体重 単回投与
・*3 : 投与量-100 mg/kg 体重 単回投与 ・*4 : 検出限界 ; 0.141 ppm
・n=10

(4) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (ニコラス種、雌雄各 5 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 8 日間飲水投与 (タイロシンとして 500 ppm) 試験が実施された。最終投与 0(6 時間)、1、5 及び 10 日後に組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留を HPLC により測定した (定量限界 : 0.05 ppm、検出限界 : 0.02 ppm)。

最終投与 0 日後の脂肪及び皮膚でそれぞれ 0.0639 及び 0.0641 ppm の残留が検出された以外、全例で定量限界未満であった。また、最終投与 1 日後以降の全例が検出限界未満であった。(参照 2、53)

七面鳥 (Broad Breasted Bronze 種、6 か月齢、3 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間飲水投与 (1,300 ppm) 試験が実施された。最終投与 0 (投与直後)、24、48、72 及び 96 時間後に組織 (皮膚、肝臓、脂肪、腎臓、

心臓、筋胃及び筋肉）中残留をバイオアッセイにより測定した。各組織の検出限界は 0.154～0.360 μg/g であった。

最終投与直後（0 時間後）に、肝臓、皮膚及び脂肪に抗菌活性が認められた。皮膚では最終投与 96 時間後までわずかな抗菌活性が検出されたが、肝臓及び脂肪では、最終投与 24 時間後には検出されなかった。他の組織からは最終投与直後から全く検出されなかった。（参照 2、54）

3．遺伝毒性試験

タイロシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 12 にまとめた。

表 12 タイロシンの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
in vitro	前進突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	10～1,000 μg/mL(-S9) 10～750 μg/mL(+S9)	陽性 [1]
		CHO 細胞	100～1,500 μg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	500、750、1,000 μg/mL(-S9) 250、500、750 μg/mL(+S9)	陰性
in vivo	小核試験	マウス骨髄細胞	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日：2 日間経口投与	陰性

[1]：850 及び 1,000 μg/mL(-S9)において、突然変異の頻度増加。

CHO 細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウス骨髄細胞における小核試験は、いずれも陰性の結果であった。

一方、L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では、代謝酵素非存在下において、突然変異の頻度が、1,000 μg/mL の用量で 2.7～3.8 倍まで、850 μg/mL の用量で 2.7～2.8 倍まで増加した。これらの用量は代謝酵素存在下の試験でも細胞毒性がみられる用量であり、1,000 及び 850 μg/mL の用量における平均生存率はそれぞれ 13 及び 25 %であった。本用量においては、細胞の生存率が低下していたため、本試験における変異原性の陽性結果は信頼性が低いと考えられた。

また、CHO 細胞を用いた前進突然変異試験では、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験と同様に用量依存的な細胞毒性を示したものの、突然変異の頻度の増加は観察されなかった。

以上のことから、タイロシンが、遺伝子を損傷する可能性は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、7、55、56）

4．急性毒性試験

経口投与による急性毒性試験の結果を表 13 に示した。（参照 2、7、57、

58)

表 13　タイロシンの経口投与による LD_{50}

被験物質	動物種	投与量 (mg/kg 体重)	LD_{50} (mg/kg 体重)
リン酸タイロシン	マウス	4,000～6,200	>6,200
リン酸タイロシン	ラット	4,000～6,200	>6,200
タイロシン塩基	マウス	2,500～3,650	>3,650
タイロシン塩基	マウス	5,000	>5,000
タイロシン塩基	ラット	5,000	>5,000
タイロシン塩基	イ　ヌ	10～800	>800
酒石酸タイロシン	マウス	4,000～6,200	>6,200
酒石酸タイロシン	マウス	2,500～5,000	>5,000
酒石酸タイロシン	マウス	4,500～5,600	>5,600
酒石酸タイロシン	ラット	4,000～6,200	>6,200

マウスを用いたタイロシン B の急性毒性試験において、経口、皮下及び腹腔内の各投与経路におけるタイロシン B の LD_{50} は、それぞれ 5,000 超、1,593 及び 483 mg/kg 体重であった。酒石酸タイロシン B では、それぞれの投与経路における LD_{50} は 5,000 超、1,706 及び 323 mg/kg 体重であった。(参照 7)

鶏（ブロイラー、雄、10 羽/群）を用いたリン酸タイロシンの単回経口及び皮下投与では、LD_{50} がそれぞれ 3,765 及び 501 mg/kg 体重であった。(参照 7)

ウズラ（コリンウズラ種、雌雄各 5 羽/群）にタイロシンを単回経口投与（0、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）した試験では、死亡はみられなかったが、投与群で一過性の下痢が発現した。(参照 7)

5．亜急性毒性試験

（1）6 週間亜急性毒性試験（ラット）（参考データ）

ラット（Wistar 系、雌雄各 6 匹/群(雄：29 日齢、雌：28 日齢)）を用いたタイロシン塩基の 6 週間強制経口投与（0、0.005、0.2、10 及び 200 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、200 mg/kg 体重/日投与群の大部分において下痢がみられた。

体重、摂餌量並びに膣開口日及び包皮分離日に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査では、試験終了時に軽度の血小板容積の増加、WBC 及び単球

の減少が全投与群でみられたが、いずれも僅かな変化であった。

血液生化学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群の雌で血清 ALT 及び血清 T.Bil が増加した。0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、IgG 及び IgM が減少し、雌で LDH が減少した。各種ホルモン値は、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、FSH 及びプロラクチンが減少した。10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、テストステロンが増加した。0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、プロラクチン及び黄体形成ホルモンが減少した。甲状腺ホルモンに変化はなかった。

剖検で、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の腫大がみられたが、臓器重量に毒性学的な意義のある変化はみられなかった。食品安全委員会はこの盲腸の腫大については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断した。

投与群において、精子数の減少がみられたが、用量依存性はなかった。精子の運動性は 200 mg/kg 体重/日投与群で増大した。

下垂体から分離された mRNA は遺伝子発現解析に使用された。雌では細胞増殖及び接着に関与する遺伝子の誘導が、雄では代謝、細胞周期の調節及び神経発達に関与する遺伝子の誘導が用量依存的に増加した。しかし，いずれの用量で遺伝子の変化があったかは不明であった。(参照 7)

なお、JECFA は本試験では NOAEL の設定を行っていない。食品安全委員会においても、本試験が未発表の文献をもとにしており、詳細が不明なこと及び用量の間隔が著しく大きいことから、本試験での NOAEL の設定を行わなかった。

（2）亜急性毒性試験（イヌ）（参考データ）

イヌ（雌、2 匹）を用いたタイロシン塩基の 30 日間経口投与（カプセル投与：25 及び 100 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

血液学的パラメータは正常の範囲内であった。

骨髄は正常で、骨髄における M/E 比（骨髄前駆細胞/赤血球前駆細胞比）は予期される範囲内であった。

両被験動物ともに血尿及びアルブミン尿を発現した。

剖検及び病理組織学的検査では、両動物において軽度の膀胱炎を示すのみであった。

本試験には対照群が設けられておらず、要約形式の報告のみであった。(参照 2、7、58)

イヌ（雌雄各 1 匹）を用いたタイロシン塩基の 25 日間経口投与（1 日 2 回カプセル投与：25 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験において認められた所見は以下のとおりであった。

血液学的パラメータ及び骨髄は正常で、M/E 比は予期される範囲内であった。

尿検査では、雄の尿中に微量のアルブミンがみられたが、雌の尿中には認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では変化はみられなかった。

本試験は対照群が設けられておらず、要約形式の報告のみであった。(参照 7)

6．慢性毒性試験

(1) 1.5 年間慢性毒性試験（マウス）

マウス（C57BL/6 系、若齢（約 2 か月齢）及び成熟（約 5 か月齢））を用いた乳酸タイロシンの 1.5 年間混餌投与（タイロシンとして 0（若齢のみ)、1,000、10,000（若齢のみ）及び 100,000 ppm）による慢性毒性試験が実施された。一般状態、死亡率、体重、摂餌量の観察・測定、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

死亡は、100,000 ppm 投与群で投与初期に、特に若齢マウスにみられた。

体重は、投与初期に投与群で高濃度のものほど摂餌量の減少を伴う体重の減少又は増加抑制がみられたが、投与開始 2 週後以降には回復した。

投与初期の死亡率増加は、毒性というよりタイロシンの苦味による摂餌量低下から削痩したことに起因すると考えられた。

投与開始 1 年又は 1.5 年後に実施された臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する異常はみられなかった。

10,000 ppm 投与群の雄 1/14 例（1 年後）に皮下線維肉腫が、対照群の雌 1/7 例（1.5 年後）に悪性リンパ腫が認められた。これらは、発生が各 1 例ずつであり、かつ本系統に自然発生することが知られている。従って、皮下線維肉腫についてはタイロシンの投与に起因するものではないと考えられた。(参照 2、59)

(2) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

離乳ラット（Wistar 系、4～6 週齢、雌雄各 15 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 1 年間混餌投与（0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm）による慢性毒性試験が実施された。離乳ラットは、8 の（3）の繁殖毒性試験において、交配約 10 週前からその後の試験中を通じて被験物質を投与された親由来のものが使用された。1 日当たりのタイロシン摂取量は、摂餌量から換算すると、投与 1～13 週はそれぞれ 0、68～76、345～391 及び 684～842 mg/kg 体重/日で、投与 14～52 週はそれぞれ 0、39～64、192～283 及び 391～586 mg/kg 体重/日であった。一般状態、死亡率、体重、摂餌量の観察・測定、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

投与群では、投与 7～12 か月にやや過敏かつ行動活発であったが、投与に起因する死亡は認められなかった。

体重、摂餌量、眼検査、血液生化学的検査、臓器重量及び剖検では、投与に起因する異常はみられなかった。

血液学的検査でリンパ球数の有意な増加及び好中球数の有意な減少、並びに尿検査で尿 pH の有意な上昇が、5,000 ppm 以上投与群の雌でみられ、いずれも用量相関的であった。

病理組織学的検査で、全投与群の雌で下垂体腫瘍のわずかな増加がみられ、0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 投与群で腺腫がそれぞれ 1、3、4 及び 3 例、がんがそれぞれ 0、0、1 及び 0 例であったが用量相関的ではなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、1,000 ppm（39 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、7、60）

（3）17 か月間慢性毒性試験（ラット）

ラット（Harlan、雌雄各 3 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 17 か月間混餌投与（0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm）による慢性毒性試験が実施された。10,000 ppm 投与群のタイロシン摂取量は約 1 g/kg 体重/日であった。

体重に投与の影響はみられず、血液学的パラメータは正常値の範囲内であった。

剖検及び臓器重量では、卵巣の縮小及び重量の減少がみられた。また、子宮の肥厚及び重量の増加が、0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm 投与群でそれぞれ 1/3、3/3、2/3 及び 2/3 例にみられた。

病理組織学的検査では、10,000 ppm 投与群の雌 2 例に子宮の扁平上皮化生が観察された。

卵巣及び子宮でみられたこれらの変化は加齢に起因するものであると JECFA は推測している。食品安全委員会は、試験自体の信頼性が低いことから、これらの機序について推測することは不可能であると判断した。

本試験は要約形式の報告のみであった。（参照 2、7、58）

（4）2 年間慢性毒性試験（ラット）

ラット（Harlan、雌雄各 25 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与（0、10、100 及び 1,000 ppm）による慢性毒性試験が実施された。

2 年間の生存率は 0、10、100 及び 1,000 ppm 投与群でそれぞれ 30、41、70 及び 51 %であったが、死亡原因は老齢動物に一般的にみられる肺炎によるものが多く、投与に起因するものとは考えられなかった。

体重に投与の影響はみられず、血液学的パラメータは正常値の範囲内であった。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において投与に起因する変化はみられなかった。

本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 2、7、58)

ラット（Harlan、雌雄各約 30 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与（0、100 及び 10,000 ppm）による慢性毒性試験が実施された。

10,000 ppm 投与群の雌雄において生存率が上昇した(57 %、対照群:29 %)。

摂餌量及び体重については各群間に差はみられず、血液学的検査、尿検査及び臓器重量に投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査で、10,000 ppm 投与群の雌雄において肝臓の肝細胞脂肪化のわずかな増加が観察された。

本試験における NOAEL は、100 ppm（5 mg/kg 体重/日）と考えられた。(参照 2、7、58)

ラット（Harlan、雌雄各 10 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与（0、20,000、50,000、100,000 及び 200,000 ppm）による慢性毒性試験が実施された。

100,000 ppm 以上投与群で、摂餌量低下を伴う体重増加抑制がみられた。

200,000 ppm 投与群では、投与開始 12 か月以内に全例が死亡し、低栄養及びリンパ器官の萎縮/壊死を呈した。

血液学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 2、7、58)

（5）2 年間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種及び雑種各 4 匹、計 8 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間経口投与（0、1、10、100 mg/kg 体重/日：カプセル投与）による慢性毒性試験が実施された。一般状態の観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が適切な間隔で実施され、全ての動物について骨髄検査、剖検及び病理組織学的検査が行われた。さらに、各群 3 匹の糞便を定期的に採取し、糞便中の微生物の種類及び細菌叢の変化について調べた。

投与に起因する死亡はみられなかった。

病理組織学的検査では、1 mg/kg 体重/日投与群で精子形成低下（1/8 例）及び非常に軽度の腎脂肪変性（2/8 例）がみられ、各投与群に子宮萎縮が 1 例ずつみられた。

また、細菌検査では、大腸菌、ブドウ球菌、好塩性細菌、酵母菌、レンサ球菌、乳酸菌等の糞便中細菌叢に変化はみられなかった。

追加試験として、イヌ（雑種各 4 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間又はそれ以上の期間経口投与（200、400 mg/kg 体重/日：カプセル投与）試験が実施され、同様の検査が行われた。

一般状態では、200 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、不定期の嘔吐がみら

れた。

剖検及び病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群で軽度の腎盂腎炎（1/4 例）、400 mg/kg 体重/日投与群で両側性のネフローゼ、軽度の慢性腎盂腎炎及び軽度の慢性膀胱炎（1/4 例）がみられた。

以上より、本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、12、58)

7．慢性毒性/発がん性試験

（1）2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

離乳ラット（Wistar 系、雌雄各 40 匹/投与群、雌雄各 60 匹/対照群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与（0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm）による 2 年間慢性毒性試験が 2 回実施された。離乳ラットは、8の（3）の繁殖毒性試験において、交配約 10 週前から離乳を通じて被験物質を投与された親由来のものが使用された。摂餌量から換算すると、投与第 1 週の平均投与量はそれぞれ 0、106、517 及び 1,080 mg/kg 体重/日で、試験最後の週の平均投与量はそれぞれ 0、39、192 及び 402 mg/kg 体重/日であった。

認められた所見は両反復試験で同様であった。

投与群の雄において試験期間の最終 3～6 か月間の生存率がやや高く（5～10 %）なったが、用量依存性はなかった。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量が増加し、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加促進がみられた。

化膿性壊死性の細菌性肺炎発症率は用量依存的に減少し、0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 投与群でそれぞれ 27、2.5、0 及び 0 %であった。

一般状態、血液学的試験、血液生化学的試験、尿検査及び臓器重量に投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、雄にのみ良性の下垂体腺腫の発生増加がみられた（表 14）。反復試験 1 の 5,000 ppm 投与群と反復試験 2 の 10,000 ppm 投与群では、試験を実施した研究所における背景データ（1.7～23.3 %）を超える発生率であった。

表 14　雄ラットにおける良性下垂体腺腫発生率　　（例）

群	投与量（ppm）			
	0	1,000	5,000	10,000
反復試験 1	1/60	3/40	10/40*#	8/40#
反復試験 2	5/60	6/40	8/40	12/40*#

*：背景データより高い発生率
#：p<0.01（Fisher の直接確率検定、参考のため食品安全委員会で検討したもの）

良性腫瘍については、投与群の雌で発生率減少がみられたが、悪性腫瘍の

発生に関しては、雌雄とも投与に起因する影響はみられなかった。

雄ラットにおける良性下垂体腺腫と摂餌量/体重には高い相関関係があるとする報告がある。これらの試験は、この研究所において実施された4系統のラットを用いた食餌制限の有無による試験及び Wistar 系ラットを用いた慢性毒性試験 10 試験の比較調査結果を実証している。下垂体腫瘍は高齢のラットに一般的にみられるものであり、その増加はタイロシンそのものの影響というよりタイロシンの摂取により摂餌量が増加し、化膿性壊死性肺炎が有意に減少して生存率が上昇することに伴う二次的な影響であると考えられるとしている。しかし、生存率と投与量に用量依存関係がみられないこと及び対照群に肺炎が多発し試験自体の信頼性が低いことから、食品安全委員会では、明確な結論は得られないと判断した。

本試験における悪性腫瘍の発生に関し、投与に起因する影響はみられず、Harlan ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の結果も考慮し、発がん性はないと考えられた。

（参照 2、7、62）

8．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖毒性試験（マウス）

マウス（ICR 系、雄 7～8 匹/群、雌 14～17 匹/群）を用いて、1 世代当たり 2 腹、2 世代にわたるタイロシン塩基の混餌投与（0、1,000、10,000 ppm）による繁殖毒性試験が実施された。投与開始時期はさまざまであったものの、大部分は F_0 世代の受胎前であった。雌マウスは自然分娩させ、各世代生後 4 週まで児を哺育した。

出産児数、児の成長、離乳児数及び繁殖に有意な影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、本試験における最高用量である 10,000 ppm（1,500 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、7、63）

（2）3 世代繁殖毒性試験（ラット）

ラット（Harlan、雄 5 匹及び雌 10 匹/群）を用いた繁殖毒性試験がラット（雌雄各 30 匹/群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与（0 及び 10,000 ppm）試験の一部として実施された。投与開始 16 週後に対照及び 10,000 ppm 投与群の雌 10 匹及び雄 5 匹を同一群内で交配させ（雌 2 匹及び雄 1 匹を同居させた）、妊娠した雌は出産、哺育終了後 1 週間の休養期間の後に再び同じ群内の別の雄と再交配させた。この過程を少なくとも 6 回妊娠するまで繰り返した。1 産目の児は廃棄し、2 産目の児、雄 5 匹/群及び雌 10 匹/群を F_1、F_2 及び F_3 世代用に選抜して試験を実施した。

成長曲線、児の生存率、受胎及び繁殖指数は全世代における対照及び投与群で同様であった。

本試験における NOAEL は、唯一の用量である 10,000 ppm（500 mg/kg

体重/日）と考えられた。（参照 2、7、58）

（3）繁殖毒性試験（ラット）

離乳ラット（Wistar 系、35 匹/対照群、雌雄各 25 匹/投与群）を用いてタイロシン塩基を交配 10 週前から交配後約 6 週間にわたり（計約 5 か月間）混餌投与（0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm）した試験が実施された。摂餌量から換算すると親動物の 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 投与群における各投与量はそれぞれ 0、61～70、311～379 及び 635～795 mg/kg 体重/日であった。剖検及び病理組織学的検査は実施されていない。

親動物では、投与に起因する一般状態の変化はみられず、摂餌量及び体重推移はいずれの群も同様であった。血液学的検査では、10,000 ppm 投与群の雄で WBC が有意に減少したが正常値の範囲内であった。血液生化学的検査には投与の影響はみられなかった。

児動物は、6の（2）の 1 年間慢性毒性試験及び 7 の（1）の 2 年間慢性毒性/発がん性試験に用いた。

繁殖成績については、親世代の繁殖成績並びに児の成長及び生存率に投与の影響はみられなかった。

投与約 5 か月後に親動物から採取した血清からタイロシンは検出されなかった（検出限界：0.1 μg/mL）。

本試験における NOAEL は、最高用量である 10,000 ppm（635 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、7、64）

（4）発生毒性試験（マウス）

マウス（A/Jax 及び CBA 系、雌 10 匹/群）を用いたタイロシン塩基の妊娠 7～12 日における強制経口投与（0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。別の 2 匹（A/Jax×CBA 交雑種）/群に同様に投与（0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）した。これらは妊娠 18 日にと殺し、黄体数、着床数、早期及び後期死亡胎児数、生存胎児数並びに胎児発生について調べた。また、4 匹（A/Jax 系）/群（0 及び 500 mg/kg 体重/日）は同様の投与後出産させ、児を 4 週まで飼育させた。

母動物の体重増加に投与に起因する影響はみられなかった。

胎児の生存率並びに外表、内臓及び骨格の発生に投与の影響はみられなかった。

出生児は 9 週齢まで飼育された。児の成長、生存率、膣開口又は精巣下降に投与に起因する影響はなかった。生後 7 及び 9 週における運動機能は正常で、感覚器系の検査でも変化はみられなかった。生後 9 週における内臓及び骨格検査でも投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2、7、65）

（5）発生毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、10 匹/対照群、15 匹/投与群）を用いたタイロシン塩基の妊娠 0～21 日における混餌投与（0、1,000、10,000 及び 100,000 ppm）試験が実施された。妊娠 20 日にと殺し、胚吸収、生存及び死亡胎児数、性比、外表、内臓並びに骨格異常について調べた。また、別のラット（15 匹/群）の妊娠 0～21 日にタイロシン塩基を混餌投与（0、10,000 及び 100,000 ppm）した後、出産させた。生後 21 日まで出生児数、性比、外表、運動及び感覚機能について観察し、一部の児動物では内臓及び骨格異常について調べた。摂餌量から換算すると 0、1,000、10,000 及び 100,000 ppm 投与群における各投与量はそれぞれ 0、60.5、725 及び 4,800 mg/kg 体重/日であった。

胎児では、投与に起因する生存率に対する影響並びに外表、内臓及び骨格異常はみられなかった。100,000 ppm 投与群では、体重の低値が母動物とともに胎児でみられ、骨化遅延もみられた。

出生児では、100,000 ppm 投与群で体重増加抑制がみられた。離乳児の外表、内臓及び骨格異常検査で異常所見はみられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、10,000 ppm（725 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、7、66）

9．対象動物を用いた安全性試験

（1）安全性試験（牛）

子牛（雌雄各 3 頭/群）に酒石酸タイロシンを 14 日間代用乳に混じて投与（0、1 及び 3 g/頭/日）した安全性試験が実施された。

一般状態では、試験期間中、全ての被験動物は良好な健康状態を保持し、両投与群で硬い乾燥した糞が投与第 2 週にみられた以外投与に起因する臨床上の異常はみられなかった。また、投与に起因する体重及び代用乳摂取量への影響はみられなかった。（参照 7）

（2）安全性試験（豚）

離乳豚（約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いた酒石酸タイロシンの 10 日間飲水投与（0、250 及び 750 ppm）による安全性試験が実施された。

試験期間中、全ての被験動物は良好な健康状態を保持し、体重、摂餌量及び飲水量に投与の影響はみられなかった。（参照 7）

（3）安全性試験（鶏）

鶏（ホワイトロック種、1 日齢、雌雄、10 羽/群）を用いた酒石酸タイロシンの 18 週間混餌投与（タイロシン塩基で 0、220、550、1,100 及び 3,300 ppm(力価)）による安全性試験が実施された。投与開始 8 週に各群 5 羽を、残りを最終投与後にと殺した。

その結果、体重、飼料効率、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査の結果に群間の差はみられなかった。(参照 7)

鶏(ブロイラー、1 週齢、雌雄各 25 羽/群)を用いた酒石酸タイロシンの 8 日間飲水投与(0、500 及び 1,500 ppm)による安全性試験が実施された。

試験期間中、全ての被験動物は良好な健康状態を保持し、体重、摂餌量及び飲水量に投与の影響はみられなかった。(参照 7)

(4)安全性試験(ウズラ、カモ、七面鳥)

ウズラ(コリンウズラ、初生雛、5～10 羽/群)を用いたタイロシン塩基の 5 日間混餌投与(0、1,250、2,500 及び 5,000 ppm)による安全性試験が実施された。投与終了後、3 日間通常給餌した。

投与に起因する死亡はみられず、顕著な毒性徴候もみられなかった。摂餌量及び体重ともに投与の影響はなかった。(参照 7)

カモ(マガモ:*Anas platyrhynchos*、幼鳥、10 羽/群)を用いたタイロシン塩基の 5 日間混餌投与(0、1,250、2,500 及び 5,000 ppm)による安全性試験が実施された。投与終了後、3 日間通常給餌した。

死亡及び明白な毒性徴候はみられなかった。投与群の全例で投与期間中摂餌量の低下及び体重の増加抑制がみられたが、飼料を拒絶したことによると推定された。休薬期間中に、全例とも体重増加は正常又は促進を示した。(参照 7)

七面鳥(Big 6 タイプ、11 日齢、雌雄各 25 羽/群)を用いた酒石酸タイロシンの 5 日間飲水投与(0、500 及び 1,500 ppm)による安全性試験が実施された。

試験期間中、全ての被験動物は健康状態を保持し、体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。わずかな用量依存的な飲水量の減少がみられたが、全群とも正常値の範囲内であった。(参照 7)

10. その他の試験

(1)薬理試験

タイロシンの一般的な薬理学的特性がイヌで評価されている。血圧、心臓機能、腸管運動性及び呼吸に対するタイロシンの影響について、麻酔したイヌ 6 匹にタイロシン塩酸塩を静脈内投与(10～40 mg/kg 体重)して検討された。

いずれの投与量においても、投与後は平均動脈圧が低下した。その低下は、10 mg/kg 体重では 13～18 %、40 mg/kg 体重では 20～40 %であった。タイロシンの降圧作用はエリスロマイシンで報告されたものと同様であった。3 例

で呼吸数がわずかに増加したが心拍数に変化はみられなかった。しかし、40 mg/kg 体重投与群では、心電図において T 及び S 波の高さの上昇が 1 例にみられた。十二指腸の運動性が全般的に 10～25 分間亢進する傾向があったが、10 mg/kg 体重を投与した 2 例に変化はみられなかった。1 例では、20 mg/kg 体重投与後における十二指腸の弛緩及び 40 mg/kg 体重投与後の刺激による弛緩がみられた。(参照 7)

（２）神経毒性

ネコ（投与群：雌 1 匹及び雄 3 匹、対照群：3 匹）を用いた酒石酸タイロシンの 90 日間皮下投与（200 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

回転後眼振はわずかに（25～35 %）低下したが、聴力は損なわれていないと考えられた。被験動物は約 1 m の高さから飛び降りさせたとき、いずれも四肢全部を使って着地した。運動失調はみられなかった。神経毒性の明確な徴候はないと考えられた。本試験は、要約形式の報告のみであった。(参照 7)

（３）代謝酵素との相互作用

ラット（SD 系）を用いた酒石酸タイロシンの 3 日間腹腔内投与（500 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 24 時間後にと殺した。肝臓ミクロソームのチトクローム P450（CYP）含有量は非投与の動物と同様で、タイロシン代謝物－CYP 複合体の形成は検出されなかった。一方、マクロライド系抗生物質、特にトロレアンドマイシン及びエリスロマイシンは CYP を誘導し、酵素活性を阻害する CYP－鉄－ニトロソアルカン複合体を形成する。この反応の違いは、構造的な要因によるものと考えられた。

CYP3A の相対的な阻害効果及びマクロライド系抗生物質の CYP－鉄－ニトロソアルカン代謝物複合体については、山羊及び牛の肝ミクロソーム分画並びに牛 CYP3A 発現細胞系で検討されている。酒石酸タイロシンはスペクトル解析により測定される典型的な複合体形成を示すが、ミクロソームではテストステロンの CYP3A 触媒水酸化の弱い（10 %以下）阻害物質であり、V79 牛 CYP3A 細胞系では阻害物質ではなかった。トリアセチルオレンドマイシン及びエリスロマイシンは複合体形成及び強い阻害を示した。(参照 7)

（４）皮膚及び眼刺激性

ウサギ（ニュージーランド白色種）の皮膚にタイロシンを局所適用（注射剤を 2.0 mL、濃縮又は溶解性製剤を 2,000 mg）し、暴露 24 時間後に、適用局所を温水で洗浄し、その後 14 日間観察が行われた。

投与に起因する死亡及び全身性の毒性は観察されなかった。注射剤では、適用局所にごくわずかな皮膚刺激性がみられたが、適用後 48 時間以内に消失した。濃縮製剤では、皮膚刺激性は観察されなかった。溶解性製剤では、ごくわずかな皮膚刺激性がみられ、適用後 8 日以内に消失し、2 例でわずかな落

屑がみられた。(参照 7)

ウサギ（ニュージーランド白色種）の片方の眼にタイロシンを点眼（注射剤、濃縮製剤及び溶解性製剤をそれぞれ 0.1mL、52 及び 58 mg）し、眼刺激性について観察が行われた。

注射剤では、ごく軽度の結膜充血を引き起こしたが 48 時間以内に消失した。濃縮製剤では、corneal dullness（角膜の透明度低下）、ごく軽度の角膜混濁、ごく軽度から軽度の虹彩炎及び軽度の結膜炎を点眼後 1 時間以内に発現したが、14 日以内に全ての刺激性変化は消失した。溶解性製剤では、ごく軽度から軽度の角膜混濁、顕著な虹彩炎及び軽度の結膜炎が 1 時間以内に発現したが、暴露 7 日以内に全ての刺激性変化は消失した。(参照 7)

（5）感作性

モルモットを用いたタイロシン塩酸塩の単回腹腔内投与（2、4 及び 7 mg/kg 体重（各 3 匹）、10 mg/kg 体重（8 匹））試験が実施された。

5 週間後の静脈内投与（5 mg/kg 体重）による惹起投与後、各投与量で、それぞれ、3、2、1 及び 2 例が生存した。明確な徴候を示した例はなく、感作性の反応はないことが示された。本試験は、要約形式の報告のみであった。(参照 7)

この試験は、感作性を検出するためのより先進的な試験法が開発される前に行われたものであり、感作性と関連のない全身性の毒性により生存率が低いため不確実なものである。

（6）抗原性

ウサギ（8 匹）を用いたタイロシン乳酸塩（100 mg/匹）、ヒト血清アルブミン及びフロイントの完全アジュバントの組み合わせによる皮内投与試験により、抗体産生を試みた。感作 3 日後に採血し、その血清を用いてモルモットの受身皮膚アナフィラキシー試験が実施された。

抗原の静脈内投与後に、反応はみられなかった。(参照 7)

（7）*in vitro* ホルモン刺激性

ヒト甲状腺ホルモン応答遺伝子を発現した HeLa 細胞の形質転換細胞を用いた場合、100 μmol/L の濃度までの酒石酸タイロシンは、レセプターとのいかなる直接の相互作用も示さなかった。しかし、1 pmol/L から 100 μmol/L の濃度では、トリヨードチロニンによるレセプターの刺激の用量反応性のない阻害を示した。(参照 7)

100 μmol/L までの酒石酸タイロシンは、ラットの培養下垂体腫瘍細胞（ATCC CCL-82.1）における成長ホルモンの合成に影響しなかった。1 pmol/L

から100 μmol/Lの濃度のタイロシンはトリヨードチロニンにより刺激される成長ホルモンの放出の用量反応性のない阻害を示した。(参照 7)

１１．微生物学的影響に関する試験

（１）臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）①

健常なヒト腸内細菌叢の代表的な 100 菌株を用いて、タイロシンの MIC について調べた。菌は採取前 3 か月間化学療法を受けておらず、試料採取 4 週間以内に下痢の徴候がなかった健康なヒトボランティアの糞便から分離されたものであった。ヒト糞便中細菌叢の主要 10 菌種を分離し、それぞれ 10 株を培養して MIC 試験に供した。

MIC の範囲及び MIC_{50} を表 15 に示した。

タイロシン活性は、菌種間及び多くの同一菌種内で様々であった。*Escherichia coli* に対する抗菌活性は一貫してみられず、MIC_{50} は 128 μg/mL より大きかった。最も感受性が高いのはグラム陽性嫌気性菌で、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium* 及び *Peptostreptococcus* であった。*Bifidobacterium* 属及び *Clostridium* 属の MIC_{50} は 0.062 μg/mL であった。(参照 7)

表 15　ヒト腸内細菌（ヒトボランティア）におけるタイロシンの MIC

菌種*	接種濃度（×10^8 CFU/mL）	タイロシンの MIC（μg/mL）	
		範囲	MIC_{50}
Bacteroides fragilis	1.5～5.8	0.5～128	1
その他の *Bacteroides* sp.	1.8～12	0.25～32	0.5
Bifidobacterium sp.	0.34～6.5	0.031～2	0.062
Clostridium sp.	0.21～13	0.031～0.5	0.062
Enterococcus sp.	1.3～5.6	1～4	1
Eubacterium sp.	0.46～2.4	0.125～1	0.25
Fusobacterium sp.	0.46～3.4	0.062～64	1
Lactobacillus sp.	0.23～8	0.5～8	2
Peptostreptococcus	0.33～5.5	0.125～0.5	0.5
Escherichia coli	2.3～59	>128	>128

CFU：コロニー形成単位
*：各菌種 10 株（総計 100 菌株）を使用

（２）臨床分離菌に対する MIC ②

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学影響調査」において、ヒト臨床分離株に対するタイロシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている（表 16)。(参照 67)

表 16　ヒト腸内細菌におけるタイロシンの MIC_{50}

菌名	株数	最小発育阻止濃度（μg/mL）	
		MIC_{50}	範囲
通性嫌気性菌			
Escherichia coli	30	>128	>128
Enterococcus sp.	30	4	0.5～>128
嫌気性菌			
Bacteroides sp.	30	4	0.5～>128
Fusobacterium sp.	20	64	16～>128
Bifidobacterium sp.	30	≦0.06	≦0.06～4
Eubacterium sp.	20	≦0.06	≦0.06～0.25
Clostridium sp.	30	4	0.5～>128
Peptococcus sp./*Peptostreptococcus* sp.	30	0.25	≦0.06～2
Prevotella sp.	20	0.25	≦0.06～1
Lactobacillus sp.	30	1	0.12～16
Propionibacterium sp.	30	1	1～>128

調査された菌種のうち、最も低い MIC_{50} が報告されているのは *Bifidobacterium* sp.及び *Eubacterium* sp.で、それぞれ 0.06 μg/mL 以下であった。本調査結果から MICcalc[7]は 0.308 μg/mL（0.000308 mg/mL）と算出された。

（３）糞便結合試験（ヒト）

タイロシンの糞便結合試験が添加濃度 0～3.3 μg/mL(0.3 μg/mL 刻みの 12 濃度）の範囲で実施された。参照菌株としてタイロシンに感受性の *Enterococcus faecalis* を用いた。各濃度のタイロシンは滅菌した 3 人のボランティアの糞便試料（糞便濃度：0、25 及び 50 %(w/vol)）と混合し、培養（0、1、2、6、8 及び 12 時間）した。各培養時間後の試料から得られた上清の抗菌活性が、糞便の培養前後における細菌発育の有無で評価された。タイロシンの糞便結合は糞便濃度の影響は受けなかったが、時間依存的な影響がみられた。培養時間が 1 時間以内では、結合率は 20～28 %であった。各濃度の糞便との結合率が最高であったのは培養時間 1～8 時間で、結合率は 3 人の糞便においてそれぞれ 28.6、37.5 及び 42.9 %（平均 36.3 %）であった。50 %(w/vol)以上の濃度の糞便を用いた *in vitro* の糞便結合試験は、実際上実施は不可能であった。したがって、摂取したタイロシンの残留物と腸内容物との結合に関しては、50 %濃度（高濃度の検体）が *in vivo* の状態に最も近

[7] 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC_{50} の 90 %信頼限界の下限値

い *in vitro* 試験結果と考えられた。これらのことから、希釈しない糞便のタイロシンとの結合率は1～8時間以内に最高となり、おそらく30％を超えると考えられた。(参照6、68)

１２．ヒトにおける知見

ヒトボランティア（11名/対照群、12名/投与群）におけるタイロシンの6か月間経口投与（20 mg/ヒト/日又は偽薬）試験が実施された。

毎週採取された糞便中のブドウ球菌、レンサ球菌及び乳酸菌の総数に有意な増減はみられなかった。大腸菌及び酵母の過剰増殖も起こらなかった。また、タイロシン耐性ブドウ球菌の出現率は、投与群と対照群で差はみられなかった。耐性ブドウ球菌は、タイロシン投与前からみられ、抗菌耐性は一過性で不規則なものであった。これらの耐性菌は他のマクロライド系抗生物質との交差耐性がみられたが、低濃度のペニシリン及びリンコマイシンには感受性がみられた。

タイロシンは使用していないが、他の抗生物質を使用している病院由来のブドウ球菌336分離株のうち2例のみが5 μg/mLのタイロシン乳酸塩に耐性であった。分離されたタイロシン乳酸塩耐性ブドウ球菌は、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、リンコマイシン、ペニシリン及びテトラサイクリンとの交差耐性に規則性は認められず、耐性の誘発も認められなかった。(参照2、7、69)

健常な成人（2名/群）におけるタイロシンの3か月間経口投与（0、2及び5 mg/ヒト/日）試験が実施された。投与2か月前から投与開始3か月後まで1～2週間毎に糞便中の大腸菌、腸球菌及びブドウ球菌を調べた。細菌数の変動は非常に大きかったが、タイロシンの投与の影響はみられなかった。どの時点においても、感受性及び耐性のパターンに変化は認められなかった。(参照2、7、70)

1985年5月から1987年4月までに分離された *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* 及び *Campylobacter* 属のヒト由来3,812株のうち1％のみがタイロシン耐性であった。これらの耐性菌が動物に由来するものであるかどうかの確証はない。(参照7)

タイロシンに暴露後の職業性皮膚炎の症例報告がある。これらの報告では、タイロシンはヒトに炎症又はアレルギー皮膚炎を引き起こす可能性があると示唆された。(参照7)

Ⅲ．食品健康影響評価

１．薬物動態及び残留試験について

各種動物を用いてタイロシンの薬物動態及び残留試験が実施されている。

ラット及びイヌにおける経口投与では、投与 2～5 時間程度で血清 C_{max} に到達しその後速やかに低下した。イヌの所見から胃よりもむしろ腸で吸収されると考えられる。イヌでは、投与量を増加しても吸収は用量依存性に乏しかった。ラットにおける放射標識物質を用いた限定的な組織分布試験で、肝臓及び腎臓では脂肪より多く分布することが明らかになった。ラット、イヌ及び豚の経口投与における尿からの回収はわずかで、大部分が糞中に存在した。

ラットでは、タイロシンの大部分は代謝された。肝臓でみられた主要物質はタイロシン A、タイロシン D 及びジヒドロデスミコシンであった。糞中の主要物質はタイロシン D 及びジヒドロデスミコシンで、微量物質はタイロシン A、タイロシン C 及びラクトン環の加水分解から生じる代謝物の範囲であった。

残留試験においては、経口投与では、各種動物の組織及び乳汁中残留は、最終投与直後にはわずかに認められたが速やかに減衰した。筋肉内投与においては、注射部位筋肉、腎臓及び肝臓を中心に残留がみられたが、時間の経過とともに減衰した。

２．毒性学的影響について

（１）遺伝毒性試験について

遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験 3 試験（L5178Y マウスリンパ腫細胞における前進突然変異試験、CHO 細胞における前進突然変異試験、CHO 細胞における染色体異常試験）及び *in vivo* 試験 1 試験（マウス骨髄における小核試験）が実施された。CHO 細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウス骨髄細胞における小核試験は、いずれも陰性の結果であった。

L5178Y マウスリンパ腫細胞では、代謝酵素非存在下の場合のみ遺伝子突然変異が増加したが、細胞の顕著な生存率低下により、本試験における変異原性の陽性結果は信頼性が低いと考えられた。

したがって、タイロシンが遺伝子を損傷する可能性は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

（２）急性毒性試験について

タイロシンはタイロシン塩基、リン酸塩及び酒石酸塩を用いた単回経口投与後の毒性は低かった。経口 LD_{50} は、げっ歯類で 5,000 mg/kg 体重超、イヌで 800 mg/kg 体重超であった。

（3）亜急性毒性試験について

ラット及びイヌを用いた亜急性毒性試験が実施されている。いずれの試験においても詳細が不明なこと等から、評価に用いるには不適切と考えられた。

（4）慢性毒性及び慢性毒性/発がん性試験について

マウスを用いた 1.5 年間慢性毒性試験、ラットを用いた 1 年間、17 か月間及び 2 年間慢性毒性試験（3 試験）、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施されている。

イヌの 2 年間慢性毒性試験では、200 mg/kg 体重/日投与群に腎盂腎炎が、400 mg/kg 体重/日投与群にネフローゼ、腎盂腎炎及び膀胱炎がみられ、本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。

ラットの 1 年間慢性毒性試験では、5,000 ppm 以上投与群の雌において、リンパ球数の増加、好中球数の減少及び尿の pH 上昇がみられた。本試験における NOAEL は 1,000 ppm（39 mg/kg 体重/日）と考えられた。

ラットの 1 年を超える長期経口投与 5 試験（17 か月間(1 試験)及び 2 年間投与試験(4 試験)）のうち 3 試験は要約のみの報告であるため評価に用いるには不適切と考えられた。他の 2 試験では、タイロシンの投与により生存率が上昇した。2 年間慢性毒性試験では、10,000 ppm（500 mg/kg 体重/日）の混餌濃度で肝臓の脂肪化がわずかに増加したため、NOAEL は 100 ppm（5 mg/kg 体重/日）と考えられたが、本試験は用量の間隔が著しく大きいので ADI の根拠とするには不適切と考えられた。また、2 年間慢性毒性/発がん性試験では、雄ラットで下垂体腺腫の発生率増加がみられたが、この種の腫瘍は高齢の Wistar 系ラットに一般的にみられるもので、対照群に肺炎が多発したため試験自体の信頼性が低いと考えられることから、明確な結論は得られなかったと判断された。本試験における悪性腫瘍の発生に関し、投与に起因する影響はみられず、Harlan ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の結果も考慮し、発がん性はないと考えられた。

（5）生殖発生毒性試験について

多世代繁殖試験がマウス及びラットを用いて実施されている。繁殖成績並びに児の成長及び生存率等から NOAEL が設定された。いずれの試験においても NOAEL は混餌濃度 10,000 ppm（マウス：1,500 mg/kg 体重/日、ラット：500 及び 635 mg/kg 体重/日）であった。

マウス及びラットを用いた発生毒性試験においては、NOAEL は、マウスでは最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日（強制経口投与）、ラットでは 725 mg/kg 体重/日（混餌濃度 10,000 ppm）と考えられた。

（6）毒性学的 ADI について

タイロシンは、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性

はないと考えられること及び慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI の設定は可能であると考えられた。

毒性学的 ADI については、ラットの 1 年間慢性毒性試験における NOAEL 39 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 を適用し、0.39 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

3．微生物学的影響について

（1）タイロシン残留物による微生物学的影響

タイロシンは豚及びラットにおいて大部分が代謝されることが放射活性タイロシンを用いた試験により示されている。豚における糞中の主要代謝物はタイロシン D、ジヒドロデスミコシン及びタイロシン D のセコ酸である。タイロシン D 及びジヒドロデスミコシンの微生物学的活性は、それぞれタイロシン A の 35 %及び 31 %であり、タイロシン D のセコ酸は微生物学的に不活性である。ヒトにおける代謝経路は不明であるが、豚におけるこれらの試験結果モデルとして推定すると、結腸に到達する代謝物の混合物は、タイロシン A の 35 %程度の微生物学的活性を有していると考えられる。

ヒトの糞便とタイロシンの結合を検討した試験では、タイロシンは、結腸中で 36 %程度が糞便中物質と結合することが示された。したがって、ヒト結腸中の残留タイロシンの約 64 %が遊離していると考えられた。

以上のことから、残留タイロシンは大部分が代謝され、結腸に到達したタイロシン代謝物は、タイロシン A の 35 %程度の活性を有すると考えられること及び約 64 %が糞便中で遊離していると考えられることから、経口摂取量の約 22.4 %（0.35×0.64）が利用可能な分画であり、微生物的活性を有する可能性があると考えられた。

（2）微生物学 ADI について

微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

MIC_{calc} は 0.000308 mg/mL、細菌が暴露される分画に 22.4 %、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI = \frac{0.000308^{*1} \times 220^{*2}}{0.224^{*3} \times 60^{*4}} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1：MIC_{calc}：試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC_{50} の 90 %信頼限界の下限値
*2：結腸内容物
*3：微生物が利用可能な経口用量の分画－結腸に到達した代謝物の混合物はタイロシンＡの活性の 35 %程度を有し、タイロシンＡの 36 %が糞便と結合するため 64 %が微生物に利用可能であると考えられることから 0.35×0.64 で求めた。
*4：ヒト体重

４．ADI の設定について

タイロシンの微生物学的 ADI（0.005 mg/kg 体重/日）は、毒性学的 ADI（0.39 mg/kg 体重/日）よりも小さく、毒性学的な安全性についても担保していると考えられることから、タイロシンの ADI としては、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

以上より、タイロシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

タイロシン　0.005 mg/kg 体重/日

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

表 17　JECFA における各種試験の無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2 世代生殖試験	0、1,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	1,500（10,000 ppm） 投与の影響なし。
	発生毒性試験	0、100、500、1,000・塩基 強制経口投与	1,000 投与の影響なし。
ラット	6 週間亜急性毒性試験	0、0.005、0.2、10、200・塩基 強制経口投与	― 雌：0.2 以上で LDH、FSH、プロラクチン減少。 雄:0.2 以上でプロラクチン、黄体形成ホルモン減少。IgG、IgM 減少。
	1 年間慢性毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	39（1,000 ppm） 5,000 ppm 以上でリンパ球数の増加、好中球数の減少。尿の pH の上昇。
	17 か月間慢性毒性試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	― 投与の影響なし。
	2 年間慢性毒性試験	0、10、100、1,000 ppm・塩基 混餌投与	― 投与の影響なし。
	2 年間慢性毒性試験	0、20,000、50,000、100,000、200,000 ppm・塩基 混餌投与	― 100,000 ppm 以上で体重増加抑制、摂餌量低下。200,000 ppm は 12 か月以内に全例死亡。
	2 年間慢性毒性試験	0、100、10,000 ppm・塩基 混餌投与	5（100 ppm） 10,000 ppm 以上で肝臓の脂肪化のわずかな増加
	反復 2 年間慢性毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	402（10,000 ppm） 雄ラット（反復試験 1 の 5,000 ppm 投与群、反復試験 2 の 10,000 ppm 投与群）の良性下垂体腺腫の発生率増加：雄で投与により生存率が上昇したことに伴う変化と考えられた。
	生殖毒性試験	0、10,000 ppm・塩基 混餌投与	500（10,000 ppm） 投与の影響なし。
	生殖毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	635（10,000 ppm） 投与の影響なし。
	発生毒性試験	0、1,000、10,000、100,000 ppm・塩基 混餌投与	725（10,000 ppm） 100,000 ppm で母動物、胎児の体重低値、骨化遅延。催奇形性な

			し。出生児の体重増加抑制
イヌ	30 日間亜急性毒性試験	25、100・塩基 カプセル投与	― 血尿、アルブミン尿。軽度の膀胱炎。
	25 日間亜急性毒性試験	25・塩基 カプセル投与	― 雄の尿中にわずかなアルブミン
	2 年間慢性毒性試験	0、1、10、100、200、400・塩基 カプセル投与	100 200 以上で腎臓に軽度の変化
ウズラ	5 日間亜急性毒性試験	0、1,250、2,500、5,000 ppm・塩基 混餌投与	― 投与の影響なし。
カモ	5 日間亜急性毒性試験	0、1,250、2,500、5,000 ppm・塩基 混餌投与	― 投与の影響なし。
鶏	18 週間亜急性毒性試験	0、220、550、1,100、3,300 ppm(力価)(塩基として)・酒石酸塩 混餌投与	― 投与の影響なし。
	8 日間亜急性毒性試験	0、500、1,500 ppm・酒石酸塩 飲水投与	― 投与の影響なし。
七面鳥	5 日間亜急性毒性試験	0、500、1,500 ppm・酒石酸塩 飲水投与	― 投与の影響なし。
豚	10 日間亜急性毒性試験	0、250、750 ppm・酒石酸塩 飲水投与	― 投与の影響なし。
牛	14 日間亜急性毒性試験	0、1,000、3,000・酒石酸塩 代用乳に混じて投与	― 投与の影響なし。
毒性学的 ADI		1 mg/kg 体重/日 無毒性量：100 mg/kg 体重/日 SF：100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		イヌ 2 年間慢性毒性試験	
微生物学的 ADI		0.03 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		*in vitro* MIC_{calc} 及び糞便結合データ (VICH 式)	
ADI		0.03 mg/kg 体重/日	

表 18　EMEA における各種試験の無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2 世代生殖試験	0、1,000、10,000 ppm 混餌投与	― 投与の影響なし。
	発生毒性試験	500、1,000	― 児への投与の影響なし。
	発生毒性（特殊）試験	0、100、500、1,000 強制経口投与	― 投与の影響なし。
ラット	65 日間亜急性毒性試験	0.1、5 ppm	―

		混餌投与	雄の下垂体・性腺軸にタイロシンが直接影響を及ぼす明確な証拠なし。
	1年間慢性毒性試験	0、50、500、1,000・塩基（0、1,000、5,000、10,000 ppm） 混餌投与	50（1,000 ppm） リンパ球の増加、好中球の減少。
	17か月～2年間慢性毒性試験・4試験	～200,000 ppm・塩基 混餌投与	― 投与の影響なし。 発がん性の評価には不十分。
	2年間発がん性試験	0、50、500、1,000（0、1,000、5,000、10,000 ppm） 混餌投与	― 雄に用量依存的な下垂体腺腫の増加：発がん性というより投与により生存率が上昇し、体重が増加したことによる。
	3世代生殖毒性試験	0、10,000 ppm・塩基 混餌投与	― 投与の影響なし。
	繁殖毒性（特殊）試験	0、50、500、1,000・塩基（0、1,000、5,000、10,000 ppm） 混餌投与	― 高用量群で白血球数の減少。児への影響なし。
	発生毒性試験	0、60.5、725、4,800（0、1,000、10,000、100,000 ppm） 混餌投与	― 母動物及び胎児体重のわずかな低下、骨化遅延（4,800 mg/kg 体重/日投与群）
			― 出生児体重増加抑制（4,800 mg/kg 体重/日投与群）
イヌ	2年間慢性毒性試験	（100、200、400）	100 200以上で嘔吐、下痢。中等度の腎臓への影響。
毒性学的 ADI		0.5 mg/kg 体重/日 無毒性量：50 mg/kg 体重/日 SF：100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラットの1年間慢性毒性試験（混餌投与）	
微生物学的 ADI		0.00606 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		感受性ヒト腸内細菌7菌種の幾何平均 MIC_{50}（CVMP 式）	
ADI		0.006 mg/kg 体重/日	

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C_{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/ISP/MS/LSC	高速液体クロマトグラフィー/イオンスプレー質量分析/液体シンチレーションカウンター
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
ISP-MS	イオンスプレー質量分析
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-ESI/MS/MS	液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50 %発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T.Bil	総ビリルビン
TLC	薄層クロマトグラフィー
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際会議
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する資料の概要、2006 年（未公表）
3. Pub Chem(http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)
4. “マクロライド系抗生物質”.岩波生物学辞典、八杉龍一、小関治男、古谷雅樹、日高敏隆.第 4 版、岩波書店、2002 年、p1349
5. “マクロライド抗生物質”. 岩波理化学辞典、長倉三郎、井口洋夫、江沢洋、岩村秀、佐藤文隆、久保亮五.第 5 版、岩波書店、2001 年、p1338
6. JECFA, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD: WHO Technical Report Series 954, p94-107, 2009
7. JECFA, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No.61, p183-216, 2009
8. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-2（未公表）
9. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-21、1978 年（未公表）
10. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-20（未公表）
11. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-1、1960 年（未公表）
12. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-3、1965 年（未公表）
13. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-4（未公表）
14. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-5、1979 年（未公表）
15. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-6（未公表）
16. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-8、1973 年（未公表）
17. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-22（未公表）
18. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-7（未公表）
19. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-10（未公表）
20. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシ

ンの残留基準の設定に関する添付資料：R-12（未公表）
21. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-13（未公表）
22. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-14、1972年（未公表）
23. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-21、1978年（未公表）
24. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-23、2001年（未公表）
25. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-24、1978年（未公表）
26. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-25、1982年（未公表）
27. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-15（未公表）
28. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-16（未公表）
29. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-17（未公表）
30. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-26（未公表）
31. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-27、2000年（未公表）
32. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-46（未公表）
33. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-47、1978年（未公表）
34. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-37（未公表）
35. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-39（未公表）
36. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-40（未公表）
37. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-42（未公表）
38. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-48、1999年（未公表）
39. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-43、1990年（未公表）

40. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-45（未公表）
41. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-53、1990 年（未公表）
42. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-54（未公表）
43. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-55（未公表）
44. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-49、1990 年（未公表）
45. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-50（未公表）
46. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-56、1990 年（未公表）
47. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-57（未公表）
48. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-58（未公表）
49. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-59、2001 年（未公表）
50. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-60、1998 年（未公表）
51. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-61、1990 年（未公表）
52. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-62、1960 年（未公表）
53. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-63、1990 年（未公表）
54. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-64（未公表）
55. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-16（未公表）
56. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-17、1991 年（未公表）
57. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-2（未公表）
58. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-7（未公表）
59. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料　タイロシン：タイロシ

ンの残留基準の設定に関する添付資料：T-10、1979 年（未公表）
60. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-9、1978 年（未公表）
61. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-3、1983 年（未公表）
62. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-11、1980 年（未公表）
63. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-12（未公表）
64. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-13、1978 年（未公表）
65. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-14、1966 年（未公表）
66. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T15（未公表）
67. 食品安全委員会、平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査，2007
68. ELI LILLY AND COMPANY、Non-Clinical Laboratory Study: Effect of fecal binding on the antibacterial activity of tylosin.（未公表）
69. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：M-6（未公表）
70. 日本イーライリリー株式会社．残留基準設定資料　タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：M-5（未公表）

厚生労働省発食安０５１４第２号
平成２５年５月１４日

薬事・食品衛生審議会
会長　西島　正弘　殿

厚生労働大臣　　田村　憲久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

チフルザミド

平成２５年6月２９日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２５年５月１４日付け厚生労働省発食安０５１４第２号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくチフルザミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

チフルザミド

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関係国から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：チフルザミド[Thifluzamide(ISO)]

（２）用途：殺菌剤

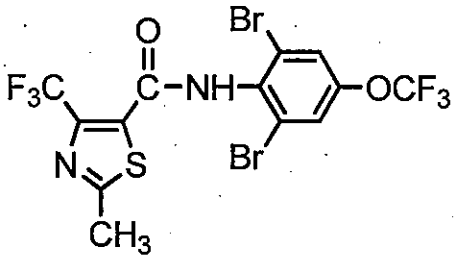
酸アミド系の殺菌剤である。ミトコンドリア内コハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

（３）化学名：

2',6'-dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxanilide (IUPAC)

N-[2,6-dibromo-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-5-thiazolecarboxamide (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_6Br_2F_6N_2O_2S$
分子量	528.06
水溶解度	2.07 mg/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow$ =4.10 (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。

また、高麗人参に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

（1）国内での使用方法

① 6.0%チフルザミド粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾁﾌﾙｻﾞﾐﾄﾞを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病	1kg/10a	出穂前日まで ただし、収穫60日前まで	1回	湛水散布	1回

② 2.0%チフルザミド粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾁﾌﾙｻﾞﾐﾄﾞを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	紋枯病	育苗箱 (30×60×3 cm 使用土壌 約5L) 1箱当たり50g	移植当日	1回	育苗箱の上から均一に散布する。	1回

③ 3.0%チフルザミド・1.0%フィプロニル・10.0%プロベナゾール粒剤

作物名	適用病害名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾁﾌﾙｻﾞﾐﾄﾞを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 紋枯病 ウンカ類 コブノメイガ ニカメイチュウ イネツトムシ	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約5L) 1箱当たり50g	緑化期～ 移植当日	1回	育苗箱の苗の上から均一に散布する。	1回
	白葉枯病 もみ枯細菌病 イネドロオイムシ イネミズゾウムシ イネヒメハモグリバエ イネクロカメムシ		移植3日前～ 移植当日			

（２）海外での使用方法(韓国)

7%チフルザミドフロアブル

作物名	適用病害名	使用量	希釈倍率	散布量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
高麗人参	立枯病	500mL/10a (0.035 kg ai/10a)	2000 倍	1L/m^2	収穫 30 日前まで	4 回	土壌灌注処理

ai:active ingredient (有効成分)

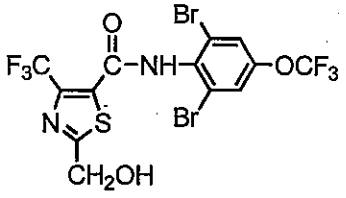
３．作物残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象の化合物

・ チフルザミド

・ *N*-[2,6-ｼﾞﾌﾞﾛﾓ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾄｷｼ)ﾌｪﾆﾙ]-2-(ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ)-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)-5-ﾁｱｿﾞｰﾙｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ (以下、代謝物２という)



代謝物２

② 分析法の概要

国内での分析法

試料を、水あるいは含水アセトニトリルに浸漬後、水浸漬試料にはアセトンを加え、含水アセトニトリル浸漬試料はそのまま抽出する。抽出液を減圧濃縮して有機溶媒を留去後、飽和食塩水、酢酸エチルを加え、酢酸エチルに転溶する。減圧下で酢酸エチルを除去後、アセトニトリル及び*n*-ヘキサンを加え液液分配し、アセトニトリル層を分取、濃縮乾固した残留物をアセトンに溶解し、代謝物をアセチル化する(チフルザミドは変化しない)。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、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。

定量限界　　チフルザミド及び代謝物２：0.01～0.02 ppm

海外での分析法

試料からメタノール／水混液で抽出し、溶媒を減圧流去した。水層からジクロロメタンで抽出し、減圧濃縮した残留物を *n*-ヘキサンに溶解する。フロリジルカラム及びシリカゲルカラムから *n*-ヘキサン・ジクロロメタン(4:1)で溶出させて精製し、得られた画分を濃縮乾固し、残留物をアセトンに溶解して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。

定量限界　　チフルザミド：0.02ppm

（２）作物残留試験の結果

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

４．魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度[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量を算出した。

（１）水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECtier2[注2)]及び非水田 PECtier1[注3)] を算出したところ、水田 PECtier2 は 1.0ppb、非水田 PECtier1 は 0.0046ppb となったことから、水田 PECtier2 の 1.0ppb を採用した。

（２）生物濃縮係数

^{14}C で標識したチフルザミド(第一濃度区：0.0038 mg/L、第二濃度区：0.038 mg/L)を用いた 56 日間の取込期間及び 14 日間の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。チフルザミドの分析の結果から、BCFk[注4)] は 237 と算出された。

（３）推定残留量

(1)及び(2)の結果から、チフルザミドの水産動植物被害予測濃度：1.0ppb、BCF：237 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

推定残留量＝1.0ppb×(237×5)＝1185ppb≒1.19ppm

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

注2)　水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3)　既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注4)　BCFk：被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められたBCF。

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

5．ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたチフルザミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.40 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった）
（動物種）　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：0.014 mg/kg 体重/day

6．諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

チフルザミドとする。

作物残留試験において、チフルザミド及び代謝物 2 の分析が行われているが、代謝物 2 は定量限界未満であることから、規制対象としてはチフルザミド本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類における暴露評価対象物質としてチフルザミド（親化合物のみ）を設定している。

（2）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までチフルザミドが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、一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、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI／ADI（%）注)
国民平均	39.3
幼小児（1～6歳）	65.2
妊婦	34.4
高齢者（65歳以上）	38.9

注）TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

チフルザミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【ﾁﾌﾙｻﾞﾐﾄﾞ/代謝物2】
水稲（玄米）	2	*4.0%粒剤*	散布 4kg/10a	3回	57,67,77日	圃場A：0.12/<0.02(3回,67日)(#)[注2)]
					46,56,66日	圃場B：0.12/<0.02(3回,46日)(#)
水稲（玄米）	3	*4.0%粒剤*	散布 4kg/10a	3回	53,63,73日	圃場A：0.04/<0.02(3回,53日)(#)
					51,61,71日	圃場B：0.06/<0.02(3回,51日)(#)
					57,67,77日	圃場C：0.06/<0.02(3回,57日)(#)
水稲（玄米）	2	3.0%箱粒剤	散布 50g/箱	1回	132日	圃場A：<0.01/<0.01
					121日	圃場B：<0.01/<0.01

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

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

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

(別紙１－２)

チフルザミド海外作物残留試験一覧表(韓国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【チフルザミド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数 (日)	
高麗人参(生)	1	7%SC剤	*2000倍希釈 1L/m² 土壌灌注処理 (0.035kg ai/10a)	3回	31日	圃場A 0.20
				4回	27日	圃場B 0.41
					21日	圃場C 0.48(#) 注2)

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

農薬名　チフルザミド　　(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
米(玄米をいう。)	0.5	0.5	○				0.12(#),0.12(#)
その他の野菜	1		IT		1	韓国	【0.20-0.48(#)(n=3)(高麗人参)(韓国)】
魚介類	2		申				推:1.19

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

（別紙３）

チフルザミド推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米（玄米をいう。）	0.5	92.6	48.9	69.9	94.4
その他の野菜	1	12.6	9.7	9.6	12.2
魚介類	2	188.2	85.6	188.2	188.2
計		293.4	144.2	267.7	294.8
ADI比（%）		39.3	65.2	34.4	38.9

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

（参考）

これまでの経緯

平成　９年１２月２２日	農薬初回登録
平成２２年　７月　５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設定依頼(魚介類)
平成２２年　８月１１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２２年１１月１２日	インポートトレランス申請（高麗人参）
平成２４年１０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
平成２５年　５月１４日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成２５年　５月２９日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申(案)

チフルザミド

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.5
その他の野菜[注)]	1
魚介類	2

注)「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。

府食第 864 号
平成 24 年 10 月 1 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第7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チフルザミ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

チフルザミドの一日摂取許容量を0.014 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

チフルザミド

２０１２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 …… 5

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 …… 8
　1．動物体内運命試験 …… 8
　　（1）ラット① …… 8
　　（2）ラット② …… 10
　　（3）ラット③ …… 13
　2．植物体内運命試験 …… 14
　　（1）水稲 …… 14
　　（2）小麦 …… 16
　　（3）らっかせい …… 17
　3．土壌中運命試験 …… 18
　　（1）好気的湛水土壌運命試験 …… 18
　　（2）好気的土壌中運命試験 …… 19
　　（3）土壌表面光分解＜参考資料＞ …… 19
　　（4）土壌吸着性試験 …… 20
　　（5）土壌吸脱着試験 …… 20
　4．水中運命試験 …… 20
　　（1）加水分解試験（緩衝液及び自然水） …… 20
　　（2）水中光分解試験 …… 20
　5．土壌残留試験 …… 21
　6．作物等残留試験 …… 22
　　（1）作物残留試験 …… 22
　　（2）乳汁移行試験 …… 22

（３）後作物残留試験 22
（４）魚介類における最大推定残留値 22
（５）推定摂取量 23
７．一般薬理試験 23
８．急性毒性試験 24
（１）急性毒性試験 24
（２）急性遅発性神経毒性試験 25
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 25
１０．亜急性毒性試験 25
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 25
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 26
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 27
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 28
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 28
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 28
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 29
１２．生殖発生毒性試験 29
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 29
（２）発生毒性試験（ラット） 30
（３）発生毒性試験（ウサギ） 31
１３．遺伝毒性試験 31
１４．その他の試験 32
（１）肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット） 32

Ⅲ．食品健康影響評価 35

・別紙 1：代謝物/分解物略称 38
・別紙 2：検査値等略称 40
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 42
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 43
・参照 44

＜審議の経緯＞

1997年	12月	22日	農薬初回登録
2010年	7月	5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（魚介類）
2010年	8月	11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0811第7号）、関係書類の接受（参照1～53）
2010年	8月	19日	第344回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	11月	12日	インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
2010年	11月	15日	関係書類の接受（参照54～55）
2011年	3月	9日	第6回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	2月	21日	追加資料受理（参照56～57）
2012年	6月	8日	第17回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	7月	24日	第84回農薬専門調査会幹事会
2012年	8月	20日	第443回食品安全委員会（報告）
2012年	8月	21日	から9月19日まで　国民からの御意見・情報の募集
2012年	9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
2012年	10月	1日	第448回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011年1月6日まで）	（2012年6月30日まで）	（2012年7月1日から）
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	上安平洌子
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	

＜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）

納屋聖人（座長）	佐々木有	細川正清
西川秋佳（座長代理）	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野　哲	津田修治	松本清司
泉　啓介	永田　清	森田　健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野　敦	根岸友惠	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田　緑
三枝順三	藤本成明	若栗　忍

＜第17回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

平塚　明

＜第84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

酸アミド系殺菌剤「チフルザミド」（CAS No.130000-40-7）について各種試験成績等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（水稲、らっかせい等）、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、チフルザミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞空胞化等：ラット）、副腎（重量増加、副腎皮質空胞化：イヌ）、腎臓（尿細管拡張等）及び神経系（ミエリンの崩壊・変性：イヌ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.40 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 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：チフルザミド

英名：thifluzamide

3．化学名

IUPAC

和名：2',6'-ジブロモ-2-メチル-4'-トリフルオロメトキシ-4-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-5-カルボキスアニリド

英名：2',6'-dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxanilide

CAS（No.130000-40-7）

和名：N-[2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド

英名：N-[2,6-dibromo-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-5-thiazolecarboxamide

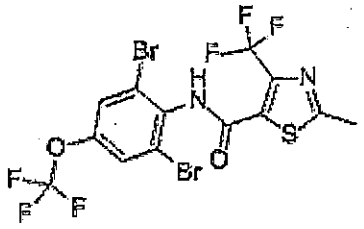
4．分子式

$C_{13}H_6Br_2F_6N_2O_2S$

5．分子量

528.1

6．構造式



7．開発の経緯

チフルザミドは、米国モンサント社によって開発された酸アミド系殺菌剤で、ミトコンドリア内コハク酸脱水素酵素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。

日本では 1997 年 12 月に初回農薬登録された。海外では中国、ブラジル等の国で登録されている。

今回、魚介類の残留基準値の設定要請及びインポートトレランス設定の要請（高麗人参）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．1～4］は、チフルザミドのチアゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi-^{14}C] チフルザミド」という。）及び ^{13}C で標識したもの（以下「[thi-^{13}C] チフルザミド」という。）、チフルザミド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] チフルザミド」という。）並びに[thi-^{14}C] チフルザミド及び[phe-^{14}C] チフルザミドを 1：1 で混合したもの（以下「[thi/phe-^{14}C] チフルザミド」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チフルザミドに換算した。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 3 匹）に[thi-^{14}C] チフルザミド又は[phe-^{14}C] チフルザミドを 2.5 mg/kg 体重（以下［1.(1)～(3)］において「低用量」という。）又は 750 mg/kg 体重（以下［1.(1)～(3)］において「高用量」という。）で単回経口投与し体内運命試験が実施された。

試験群及び投与量は、表 1 に記載されている。

表 1　試験群及び投与量

標識体	試験群	投与量（mg/kg 体重）	採取した試料
thi	i	2.5	血漿
thi	ii	750	血漿
thi	iii	2.5	尿、糞、呼気、組織
thi*	iv	750	尿、糞、呼気、組織
phe	v	2.5	血漿
phe	vi	750	血漿
phe	vii	2.5	尿、糞、呼気、組織
phe	viii	750	尿、糞、呼気、組織

thi ：[thi-^{14}C] チフルザミド
thi*：[thi-^{14}C] チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物
phe：[phe-^{14}C] チフルザミド

① 吸収

試験群 i 、ii 、v 及びviにおいて投与 168 時間後まで経時的に血液が採取され血漿中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

T_{max} は低用量群で 4～12 時間、高用量群で 48～72 時間であった。標識化合物の違いによる差はほとんど認められなかった。（参照 1、3、56、57）

表 2　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重				750 mg/kg 体重			
標識化合物	thi	phe	thi[a]	phe[a]	thi	phe	thi	phe
性別	雄		雌		雄		雌	
C_{max}(μg/mL)	0.685	0.510	1.030	0.850	99.5	107	57.5	70.6
T_{max}(hr)	12	4	8	8	48	48	48	72
$T_{1/2}$(hr)	-	-	-	-	14.9	15.2	12.4	17.5
$T_{1/2\alpha}$(hr)	8.46	7.41	6.77	6.40	-	-	-	-
$T_{1/2\beta}$ (day)	99.2	48.1	98.3	108	-	-	-	-
$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/mL)	21.3	16.0	21.0	16.5	6,100	7,090	3,780	7,390

thi : [thi-^{14}C] チフルザミド
phe : [phe-^{14}C] チフルザミド
注）[phe-^{14}C] チフルザミド高用量投与群の雌 2 匹で脱水症状が認められた。
[a]：誤投与（各群 1 匹）を除外し、2 匹のデータから算出された。

② 分布

試験群 iii、iv、vii 及び viii において投与 7 日後の血液及び組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群においても血液及び組織中の放射能濃度は僅かで、検出された放射能の合計は 0.3%TAR 未満であった。（参照 1、2、56）

③ 排泄

試験群 iii、iv、vii 及び viii において、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 3 に示されている。

放射能は速やかに消失し、投与後 168 時間の放射能の回収率は、93.3～98.9%TAR であった。投与後 168 時間で尿及び糞中へは 87.3～96.7%TAR が排泄され、そのうち 70～90%TAR が糞中から排泄された。高用量投与群の雄は雌よりも糞中への排泄が高かった。いずれの群においても呼気中への排泄は僅かで投与後 48 時間の呼気中排泄は 0.06%TAR 以下であった。標識体の違いによる排泄の差はほとんど認められなかった。（参照 1、2、56）

表 3　投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与量	2.5 mg/kg 体重				750mg/kg 体重			
標識化合物	thi		phe		thi		phe	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	13.0	17.1	12.0	15.3	4.87	17.1	3.81	16.8
糞	79.9	79.1	82.6	81.4	85.4	70.2	90.0	72.7
呼気[a]	0.04	0.04	0.04	0.06	0.01	0	0	0
消化管内容物	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
組織	0.18	0.09	0.20	0.08	0.06	0.07	0.03	0.03

カーカス[1]	0.07	0.09	0.07	0.12	0.06	0.12	0.03	0.06
ケージ洗浄液	3.64	2.34	2.55	2.05	2.88	7.08	1.22	5.26
合計	96.8	98.7	97.4	98.9	93.3	94.6	95.1	94.9

[a]：投与後 48 時間の累積排泄率

（2）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[thi/phe-^{14}C]チフルザミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与、チフルザミドを 14 日間反復経口投与後、15 日目に[thi/phe-^{14}C]チフルザミドを単回経口投与、又は、[thi/phe-^{14}C]チフルザミドを低用量で単回静脈内投与し、体内運命試験が実施された。なお、高用量投与群では[thi-^{13}C] チフルザミドを混合した標識体が用いられた。

① 分布

各投与群において投与 168 時間後まで経時的に組織内の残留放射能が測定され、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 4 に示されている。

C_{max} 付近で採取された肝臓、副腎、甲状腺、脂肪等では組織中放射能濃度が比較的高かったが、投与 168 時間後の組織中放射能濃度は僅かであった。（参照 1、4、56）

表 4　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与経路	投与量	性別	T_{max} 付近[a]	168 時間後
単回経口	2.5 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(5.66)、大腸(4.24)、小腸(2.58)、肝臓(1.39)、腹部脂肪(1.19)、皮膚(0.55)、血漿(0.44)、腎臓(0.38)、血液(0.26)	肝臓(0.05)、その他(<0.01)
		雌	腹部脂肪（5.26)、大腸(3.91)、小腸(2.83)、肝臓(2.65)、消化管内容物(2.25)、副腎(2.13)、皮膚(1.65)、卵巣(1.62)、胃(0.99)、甲状腺(0.98)、腎臓(0.91)、カーカス(0.90)、心臓(0.75)、骨髄(0.72)、肺(0.68)、血漿(0.59)、骨格筋(0.53)、胸腺(0.52)、血液(0.50)	肝臓(0.01)、その他(<0.01)
	750 mg/kg 体重	雄	胃(1,640)、消化管内容物(982)、甲状腺(524)、腹部脂肪（195)、副腎(185)、肝臓(164)、小腸(126)、大腸(111)、皮膚(78.1)、肺(70.4)、腎臓(59.7)、心臓(52.1)、血漿(44.1)、カーカス(39.8)、骨髄(37.0)、脳(35.6)、胸腺(30.0)、血液(29.3)	肝臓(4.4)、副腎(1.5)、カーカス(0.9)、皮膚(0.8)、消化管内容物(0.7)、大腸(0.7)、腹部脂肪（0.7)、腎臓(0.9)、甲状腺(0.6)、小腸(0.5)、血液(0.5)

[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）。

		雌	消化管内容物(1,040)、胃(716)、副腎(211)、腹部脂肪 (177)、肝臓(113)、甲状腺(95.8)、小腸(90.2)、大腸(88.2)、卵巣(86.2)、皮膚(47.3)、腎臓(45.4)、肺(44.7)、カーカス(34.9)、骨髄(34.3)、心臓(31.8)、血漿(30.0)、骨格筋(23.0)、脳(21.6)、血液(20.8)	肝臓(3.3)、腎臓(0.8)、皮膚(0.7)、腹部脂肪 (0.7)、副腎(0.6)、カーカス(0.5)、甲状腺(0.3)、卵巣(0.4)、消化管内容物(0.4)、小腸(0.4)、大腸(0.3)、心臓(0.2)、胃(0.2)、肺(0.2)、眼球(0.2)、血漿(0.2)、骨髄(0.2)、血球(0.2)、血液(0.2)
反復経口	2.5 mg/kg 体重	雄	/	肝臓(0.067)、消化管内容物(0.013)、腎臓(0.011)、その他(<0.01)
		雌	/	肝臓(0.015)、その他(<0.01)
単回静脈内	2.5 mg/kg 体重	雄	/	肝臓(0.057)、その他(<0.01)
		雌	/	肝臓(0.014) 、その他(<0.01)

[a]：低用量群は投与 11 時間後、高用量群は投与 24 時間後

/：試料採取せず

② 代謝

体内分布試験 [1. (2)①] で得られた尿、糞、消化管内容物、血漿、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び肝臓中の代謝物は表 5 に示されている。

消化管内容物中では、未変化のチフルザミド、代謝物[12]、[8]、[15]、[11]及び[21]が主要成分で、他に 7 種の微量の代謝物が認められた。血漿、腎臓、脂肪及び筋肉中では、チフルザミドが主要成分として認められたほか、6～11 種の微量代謝物が検出されたが、チフルザミドを含めいずれも 1%TAR 未満であった。

なお、代謝には雌雄差が認められ、グルタチオン抱合に由来する代謝物の排泄率は雄の方が、硫酸抱合に由来する代謝物の排泄率は雌の方が高かった。

表 5　尿、糞及び肝臓中の代謝物 (%TAR)

投与経路	投与量	性別	試料	試料採取(投与後時間)	チフルザミド	代謝物
単回経口	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0～72	ND	[10]/[18](2.63)、[19]/[20](1.46)、[14](1.34)、[21](1.03)、[9](1.01)、その他 6 種(<1.00)
			糞	0～72	ND	[12](9.62)、[13](6.82)、[11](5.82)、[21](5.30)、[17](4.95)、[9](3.72)、[7](2.60)、[8](2.26)、[14](1.99)、[15](1.77) 、[3](1.06)、 その他(<1.00)
			肝臓	11	0.262	代謝物 6 種 (0.038～0.512)
		雌	尿	0～72	ND	[15](4.76)、[19]/[20](1.83)、[11](1.80)、[9](1.77)、[3](1.69)、その他 3 種(<1.00)
			糞	0～72	ND	[15](17.5)、[17](12.0)、[11](9.69)、[9](7.19)、[21](6.87)、[8](4.12)、[3](2.96)、[2](1.57)、その他(<1.00)
			肝臓	11	1.06	代謝物 6 種 (0.077～1.78)

投与経路	投与量	性別	試料	試料採取（投与後時間）	チフルザミド	代謝物
	750 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	0.137	[3](3.11)、その他 10 種(<1.00)
			糞	0～96	53.3	[3](20.3)、[15](2.98)、[11](1.42)、[2](2.02)、その他 3 種(<1.00)
			肝臓	24	0.119	代謝物 7 種(0.003～0.493)
		雌	尿	0～96	0.094	[15](7.37)、[3](4.29)、その他 6 種(<1.00)
			糞	0～96	51.4	[15](13.6)、[3](3.72)、[11](1.49)、[12](1.17)、[2](1.10)、その他 2 種(<1.00)
			肝臓	24	0.111	代謝物 7 種（0.008～0.295）
反復経口	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	0.236	[10]/[18](2.14)、[3](1.26)、[11](1.23)、[19]/[20](1.22)、[14](1.10)、その他 6 種(<1.00)
			糞	0～96	0.563	[13](11.3)、[12](9.86)、[21]/[11](9.52)、[17](2.99)、[8](2.76)、[2](2.30)、[3](1.54)、その他(<1.00)
		雌	尿	0～96	0.224	[15](7.06)、[19]/[20](2.48)、[3](1.95)、[11](1.81)、[9](1.77)、その他 5 種(<1.00)
			糞	0～96	0.701	[21]/[11](18.4)、[2](17.9)、[17](10.3)、[8](3.28)、[3](2.64)、[15](1.47)、[12](1.27)、[13](1.20)
単回静脈内	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0～72	ND	[10]/[18](1.43)、[14](1.07)、その他 10 種(<1.00)
			糞	0～72	0.293	[12](22.3)、 [21]/[11](8.41)、[13](7.85)、[8](3.85)、[17](3.50)、[9](1.65)、その他 2 種(<1.00)
		雌	尿	0～72	ND	[15](5.86)、[11](2.42)、[9](1.88)、[3]/[12](1.72)、[19]/[20](1.59) 、[10]/[18](1.43)、その他 2 種(<1.00)
			糞	0～72	0.346	[21]/[11](19.7)、[15](11.9)、[2](9.01)、[8](5.61)、[3]/[12](3.66)、[9](3.21)、その他 2 種(<1.00)

[ ] / [ ] ：MS 又は NMR 分析により 2 種類の代謝物構造が同定されたもの。

ラット体内における代謝反応は、①チアゾール環メチル基の酸化、②トリフルオロメトキシ基の脱離又は修飾、③フェニル環の水酸化、④遊離水酸基の硫酸及び/又はグルクロン酸抱合化及び⑤グルタチオン抱合化とそれに引き続く分解により生成したフェニル環のチオール基のメチル化と推定された。（参照 1、5、56、57）

③ 排泄

各試験群において投与後 168 時間の尿及び糞を採取し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 168 時間で尿及び糞中へ 85.3～92.0%TAR が排泄され、そのうち 67～86.1%TAR が糞中から排泄された。（参照 1、4、56）

表 6　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与経路	単回経口				反復経口		単回静脈	
投与量	2.5 mg/kg 体重		750mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	17.9	17.9	5.25	15.7	15.0	21.5	10.3	20.7
糞	67.4	68.1	86.1	75.2	77.0	67.0	78.5	67.2
合計	85.3	86.0	91.3	90.9	92.0	88.5	88.8	87.9

（3）ラット③

胆管カニューレ及び十二指腸カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[phe-^{14}C] チフルザミドを低用量又は高用量で単回経口投与し胆汁中排泄試験が実施された。

① 吸収率

胆汁中排泄試験［1.(3)③］で得られた投与後 72 時間の尿、胆汁、肝臓、組織及びカーカスの残留放射能から算出した吸収率は、低用量群では 91.9～93.8%、高用量群では 31.1～59.0%であった。（参照 1、6、56）

② 代謝

胆汁中排泄試験［1.(3)③］の試験群で得られた胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中の代謝物は表 7 に示されている。

胆汁中にチフルザミドは認められず、糞中と同様の代謝物が認められた。（参照 1、7、56、57）

表 7　胆汁中の代謝物（%TRR）

投与量	性別	試料採取（投与後時間）	チフルザミド	代謝物
2.5 mg/kg 体重	雄	0～24	ND	[30](28.2)、[28](25.6)、[18](15.5)、[20](10.9)、[29](3.14)、[35](2.42)、[31](2.29)、[34](1.83)、[27]/[19](1.63)、[32]/[33](1.57)、[15](1.49)、[8](1.32)、[9]/[11](1.10)、その他 3 種(<1.00)
	雌	0～72	ND	[15](23.7)、[18](20.3)、[35](20.1)、[20](19.8)、[28](5.27)、[30](2.86)、[29](2.80)、[8](1.77)、その他 4 種(<1.00)
750 mg/kg	雄	0～72	ND	[3](30.2)、[35](21.7)、[15](17.0)、[20](6.52) 、[28](5.80)、[18](5.53)、

体重				[30](4.32)、[34](1.28)、[2](1.09) 、その他11 種(<1.00)
	雌	0～72	ND	[15](58.3)、[35](15.4)、[18] (7.99)、[20](7.38)、[30](2.08)、[3](1.98)、[2](1.26) 、[28](1.13) 、その他 8 種(<1.00)

ND：検出せず

③ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 8 に示されている。

低用量群では胆汁中へ 48～76%TAR、尿中へ 15～20%TAR、糞中へ 5～11%TAR が排泄された。高用量群では胆汁中へ 10～18%TAR、尿中へ 3～8%TAR、糞中へ 12～51%TAR が排泄された。排泄試験［1. (2)③］の尿及び糞中排泄率の結果から、腸肝循環による再吸収は低いと考えられた。（参照 1、6、56）

表 8　投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

投与量	2.5mg/kg 体重		750 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	14.8	19.9	2.79	8.43
糞	10.6	5.00	51.1	11.8
胆汁	75.9	47.6	17.6	10.2
組織	0.52	2.23	1.41	4.25
カーカス	0.69	24.0	9.33	36.1
胃/消化管内容物	0.18	0.12	16.0	29.1
ケージ洗浄液	1.20	1.39	0.82	0.89
合計	104	100	99.0	93.3

2．植物体内運命試験

（1）水稲

水稲（品種：S-201）を砂壌土を充填したポット（水深約 3 cm）に移植し、[thi-^{14}C]チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物又は[phe-^{14}C]チフルザミドを土壌（田面水）又は茎葉に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理量及び処理方法は表 9 に示されている。処理 62 日後の地上部の放射能分布は表 10 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

両処理区で、残留放射能中の主成分は未変化のチフルザミドで他に代謝物[2]及び[3]が検出されたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

処理 50 日後の分げつ葉のオートラジオグラムから、土壌処理区では茎葉部全体に放射能は均一に分布し、穂部は茎葉部より放射能レベルが低いことが示された。処理 62 日後の茎葉処理区（2 回処理）では約 90%TAR の放射能は茎葉部に存在し、放射能の移行性は低かった。（参照 1、8、56）

表 9　処理量及び処理方法及び試料採取時期等

処理区	標識化合物	処理量 (g ai/ha)	処理回数	処理時期	試料採取時期（日）
土壌	thi *	2,240[1)]	1	出穂 21 日前	1、7、14、21、42、50[a]、62
	phe				
茎葉	thi *	1,120[2)]	1	出穂 14 日前	1、7、14、21、42、62
	phe				
	thi *		2	出穂 14 日前及び出穂 7 日後	50[a]、62
	phe				

1)：慣行使用量の 2 倍
2)：慣行使用量の 4 倍
[a]：オートラジオグラフィー用として分げつ葉を採取
thi*：[thi-^{14}C] チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物
phe：[phe-^{14}C] チフルザミド

表 10　処理 62 日後の地上部の放射能分布（mg/kg）

処理区	処理回数	標識化合物	茎葉部	根部	玄米	白米	糠	もみ殻
土壌	1	thi*	36	43	0.20	0.079	1.2	2.7
		phe	41	36	0.20	0.077	1.4	2.8
茎葉	1	thi*	—	—	0.028	—	—	0.53
		phe	—	—	0.033	—	—	0.87
茎葉	2	thi*	79	1.1	0.11	0.11	—	10
		phe	73	2.5	0.17	0.14	—	10

thi*：[thi-^{14}C] チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物
phe：[phe-^{14}C] チフルザミド
—：測定せず

表 11　各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	標識化合物	チフルザミド		代謝物						抽出残渣	
					[2]		[3]		その他			
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
土壌処理	茎葉	thi*	14.4	80	1.14	6	0.65	4	ND	ND	1.80	10
		phe	15.9	77	1.79	9	ND	ND	ND	ND	2.67	13
	玄米	thi*	0.075	75	0.004	4	ND	ND	0.013	13	0.008	8
		phe	0.080	82	0.003	3	ND	ND	0.012	12	0.003	3
	根部	thi*	18.8	87	0.40	2	ND	ND	0.80	4	1.51	7
		phe	16.1	89	0.50	3	ND	ND	ND	ND	1.44	8
茎葉2回処理	茎葉	thi*	18.4	93	0.39	2	0.58	3	ND	ND	1.58	2
		phe	17.7	97	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.19	3
	玄米	thi*	0.022	80	0.001	2	<0.001	1	0.004	12	0.001	5
		phe	0.038	87	0.001	1	ND	ND	0.004	9	0.001	3
	もみ殻	thi*	2.35	94	0.024	1	0.024	1	0.024	1	0.075	3
		phe	2.40	96	ND	ND	ND	ND	0.049	2	0.050	2

	根部	thi*	0.21	77	0.003	1	0.013	5	0.023	8	0.025	9
		phe	0.51	82	0.011	2	0.017	3	0.023	4	0.063	10

thi* : [thi-^{14}C] チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物
phe : [phe-^{14}C] チフルザミド
ND : 検出せず

（2）小麦

小麦（品種：Anza）の第一節形成期（播種後約 35 日）に、チフルザミド、[thi-^{13}C] チフルザミド、[thi-^{14}C]チフルザミド及び[phe-^{14}C]チフルザミドの混合物を 5,940 g ai/ha（慣行使用量の 30 倍相当）の用量で地上部全体に散布し、処理 32 日後の茎葉及び処理 98 日後の地上部を採取し、植物体内運命試験が実施された。

処理 32 及び 98 日後の地上部の放射能分布は表 12 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

処理 98 日後に地上部放射能の 94%TRR は麦わらに認められ、もみ殻及び玄麦中にはそれぞれ 6 及び 0.1%TRR であった。

植物体の主要残留成分は未変化のチフルザミドで、代謝物[3]が最高で玄麦中に 11.7%TRR 認められた以外に 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。未知化合物 A 及び B は、両環が未開裂の CF_3 及び OCF_3 が置換した酸性化合物であり、A は B の酸加水分解物であった。チフルザミドは処理部位からの移行性が低く、可食部（玄麦）中の残留性は低いと考えられた。（参照 1、9、56）

表 12　処理 32 及び 98 日後の地上部の放射能分布

採取日（処理後日）	総残留放射能	茎葉	麦わら	もみ殻	玄麦
32	mg/kg	1.46			
	%TRR	100			
98	mg/kg		11.0	1.00	0.006
	%TRR		94.0	6.0	0.1

mg/kg : 慣行使用量に換算するため実測値を 30 で除した計算値
%TRR : 地上部放射能に対する比率

表 13　各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

処理後日数（日）	試料	チフルザミド		代謝物								抽出残渣	
				[2]		[3]		A		B			
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
32	茎葉部	1.38	94.4	0.004	0.3	0.023	1.6	0.009	0.6	0.009	0.6	0.008	0.2
98	麦わら	10.2	93.4	0.033	0.3	0.066	0.6	0.13	1.2	0.11	1.0	0.023	0.4

98	もみ殻	0.83	86.2	0.005	0.5	0.003	0.3	0.026	2.7	0.037	3.8	0.019	3.8
98	玄麦	0.005	82.7	<0.0005	1.5	0.001	11.7	<0.0005	1.2	<0.0005	0.6	<0.0005	3.0

A 及び B：未同定
mg/kg：慣行使用量に換算するため実測値を 30 で除した計算値

（3）らっかせい

らっかせい（品種：Florunner）を砂質壌土を充填したポットに播種し、播種 69～82 日後の開花/ペギング期に[thi-^{14}C]チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物又は[phe-^{14}C]チフルザミドを 3,400 g ai/ha（慣行使用量の 6 倍相当）の用量で茎葉部に直接滴下し、処理 107 日後（収穫期）に植物体を採取し、3 日間の乾燥後の茎葉部、殻及び子実を試料とし、植物体内運命試験が実施された。

収穫時の試料中の放射能分布は表 14 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示されている。

99%TRR は茎葉部に認められ、殻及び子実中に 0.8 及び 0.2%TRR であった。主要残留物は未変化のチフルザミドであり、両標識体間の残留放射能量はよく一致していたことから、フェニル環とチアゾール環の開裂は起こらないと考えられた。少量の代謝物[2]及び[3]が検出されたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

チフルザミドは処理部位からの移行性は低く、可食部（子実）中の残留性は低いと考えられた。（参照 1、10、56）

表 14　試料中の放射能分布

標識化合物	子実		殻		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
thi *	0.536	0.17	7.65	0.74	78.6	99.1
phe	0.596	0.19	8.86	0.82	75.0	99.0

thi*：[thi-^{14}C] チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物
phe：[phe-^{14}C] チフルザミド

表 15　各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

試料	標識化合物	チフルザミド		代謝物								抽出残渣	
				[2]		[3]		未知代謝物 12 min.		未知代謝物 9 min.			
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
子実	thi *	0.086	95.6	0.001	1.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.003	3.2
	phe	0.093	93.2	<0.001	<1.0	0.004	3.9	ND	ND	ND	ND	0.003	2.9
殻	thi *	1.13	88.8	0.027	2.1	0.034	2.7	0.029	2.3	0.017	1.3	0.036	2.8
	phe	1.31	88.9	0.050	3.4	0.032	2.1	0.021	1.4	ND	ND	0.061	4.2

茎葉部	thi *	12.7	96.9	ND	ND	0.360	2.7	ND	ND	ND	ND	0.052	0.4
	phe	12.3	98.2	ND	ND	0.186	1.5	ND	ND	ND	ND	0.037	0.3

thi* : [thi-^{14}C] チフルザミドと[thi-^{13}C] チフルザミドの混合物
phe : [phe-^{14}C] チフルザミド
ND : 検出せず

植物体中におけるチフルザミドの代謝反応は、水稲、小麦及びらっかせいで共通するチアゾール環のメチル基の酸化反応であり、アルコール体（代謝物[2]）、カルボン酸体（代謝物[3]）へと進行した。

3．土壌中運命試験

（1）好気的湛水土壌運命試験

壌土（日本）及び埴土（米国）を自然水（田面水）で水深 2 cm に湛水し、25℃の暗所下で 2 週間のプレインキュベーション後、[thi/phe-^{14}C]チフルザミドを 1.5 mg/kg 乾土（1,120 g ai/ha に相当）の用量で土壌処理し、最長 363 日間インキュベーションする好気的湛水土壌運命試験が実施された。各土壌は非滅菌区及び滅菌区の両処理区で実施された。

各採取時期における土壌抽出液中分解物の残留放射能は表 16 に示されている。

$^{14}CO_2$ は非滅菌区では両土壌とも経時的に増加し、処理 363 日後の壌土で 3.16%TAR、埴土で 3.11%TAR あった。一方、滅菌区では 0.04%TAR 以下であった。

壌土では、10%TAR を超える主要分解物は[4]のみで、他に分解物[2]、[3]及び[5]が 0.19～5.15%TAR 認められた。埴土では、分解物[2]、[3]、[4]及び[5]が少量認められ、最大で[5]が 308 日後に 4.74%TAR 認められた。非滅菌湛水土壌によるチフルザミドの分解は土壌及び自然水の微生物によることが推察された。

非滅菌区のチフルザミドの推定半減期は、壌土で 620 日、埴土で 976 日であった。（参照 1、11、56）

表 16　土壌液中分解物の残留放射能（%TAR）

試料		処理後日数（日）	チフルザミド	分解物				
				[4]	[5]	[3]	[2]	[6]
壌土	非滅菌区	0	97.7	—	—	0.27	0.10	—
		30	91.4	0.31	—	0.37	0.38	0.07
		150	82.8	6.31	2.83	0.57	0.31	—
		363	63.6	10.8	5.15	0.70	0.19	—
	滅菌区	0	96.8	—	—	0.15	—	—
		30	95.1	—	—	0.20	—	—
		150	95.6	—	—	0.24	0.14	—
		363	91.4	—	0.10	0.39	0.31	—
埴土	非滅菌区	0	97.0	—	—	0.26	0.23	—

		30	90.2	—	—	0.69	0.66	0.11
		150	86.1	1.06	1.85	1.15	0.37	0.47
		363	72.8	1.98	4.29	1.15	0.23	—
	滅菌区	0	97.3	—	—	0.33	0.11	—
		30	95.5	—	—	0.08	0.21	—
		150	94.6	0.10	—	0.15	0.26	—
		363	93.2	0.17	0.34	0.28	0.34	—

—：検出されず

（2）好気的土壌中運命試験

砂壌土（米国）、シルト質壌土（米国）及び壌土（茨城）を好気的条件で、25±1℃の暗所下で 35 日間プレインキュベーションした後、[thi/phe-^{14}C]チフルザミドを 1.43 mg/kg（1,430 g ai/ha 相当、慣行施用量の約 2.5 倍）の用量で処理し、最長 365 日間インキュベーションする好気的土壌中運命試験が実施された。各土壌は非滅菌区及び滅菌区の両処理区で実施された。

非滅菌区の土壌で $^{14}CO_2$ は最大で処理 365 日後に 1.45～2.03%TAR であり、滅菌区で 0.8%TAR 以下であった。抽出残渣は経時的に増加し、処理 365 日後では 4.43～11.5%TAR であった。壌土の抽出残渣はさらに処理されソックスレー抽出画分が 3.7%TAR、土壌有機物との結合物が 3.0%TAR、フミン画分が 5.0%TAR 認められた。

365 日後の非滅菌区の各土壌の抽出画分中の主要成分はチフルザミドで 71.3～79.1%TAR 認められた。主要分解物として[3]が最大 5.6%TAR、[2]が 1.5%TAR 以下認められたが、10%TAR 以上の分解物は検出されなかった。非極性中性代謝物が最大 3.4%TAR 認められた。

非滅菌区でのチフルザミドの推定半減期は砂壌土で 1,000 日、シルト質壌土で 1,300 日及び壌土で 992 日であった。（参照 1、12、56）

（3）土壌表面光分解＜参考資料＞

シルト質壌土（米国）に[thi-^{14}C]チフルザミド又は[phe-^{14}C]チフルザミドを 74 mg/kg（1,890 g ai/ha、慣行施用量の約 3.3 倍）添加し、25℃±1℃で最長 30 日間、キセノン光（591 又は 601 W/m^2、波長 290～800 nm）を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

チフルザミドの推定半減期は 87～155 日であった。分解物[5]、[3]、[2]、[6]及び[24]が同定されたが、いずれも 4.6%TAR 以下であった。その他未知分解物が 2 種類検出されたが、0.4%TAR 以下であった。抽出残渣は経時的に増加し、最大で 4.6%TAR に達した。揮発物質は最大 6.6%TAR であった。（参照 1、13、56）

（4）土壌吸着性試験

チフルザミドを用いて、4 種類の土壌［軽埴土①（北海道）、軽埴土②（岡山）、軽埴土③（和歌山）、砂質埴壌土（岡山）］における土壌吸着試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照：1、14、56）

表 17　チフルザミドの土壌吸着試験概要

土壌	軽埴土①	軽埴土②	軽埴土③	砂質埴壌土
K^{ads}	26.1	20.0	16.4	5.4
$K^{ads}oc$	559	873	937	783

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

（5）土壌吸脱着試験

2 種類の国内土壌［埴壌土（滋賀）及び砂壌土（茨城）］及び 4 種類の米国土壌［砂壌土、シルト質土壌、壌土、壌質砂土］及び 1 種類の米国底質土（2 ロット）を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.43～55.7 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 472～996 であり、脱着係数 K^{des} は 3.89～97.8 であった。（参照 1、15、56）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験（緩衝液及び自然水）

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（塩化カリウム/ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液並びに自然水（田面水、米国）に[thi/phe-^{14}C]チフルザミドを添加し、25℃の暗所下で最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

緩衝液中及び自然水中において処理 30 日後の主要成分は未変化のチフルザミドであり、それぞれ残留量は 98.5%TAR（pH5）、98.9%TAR（pH7）、98.4%TAR（pH 9）及び 98.7%TAR（自然水）であった。チフルザミドは各緩衝液中及び自然水中で安定であると考えられた。（参照 1、16、56）

（2）水中光分解試験

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸）及び pH 8 の滅菌自然水（田面水、米国）に[thi-^{14}C]チフルザミド又は[phe-^{14}C]チフルザミドを 1 mg/L 添加し、25℃±1℃で最長 15 日間、キセノン光（346～441 W/m^2、波長 300～750 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。

照射区では、緩衝液中で 6.0～8.9%TAR、自然水中で 1.0～6.4%TAR が

$^{14}CO_2$へ分解されたが、暗所対照区では最大で0.02%TARと微量であった。

滅菌緩衝液中の主要分解物は分解物[5]、[24]及び[25]で、それぞれ最高で21、8.5及び3.9%TAR認められた。

[thi-^{14}C]チフルザミド及び[phe-^{14}C]チフルザミドは滅菌自然水中で緩衝液中より速く光分解された。主要分解物は、[24]、[26]及び[5]でそれぞれ最大で24、23及び13%TAR認められたほか、分解物[25]が最大で4.4%TAR認められた。

チフルザミドは暗所区では分解されなかった。（参照1、17、56）

表18　チフルザミドの推定半減期（日）

標識化合物	[thi-^{14}C]チフルザミド		[phe-^{14}C]チフルザミド	
試験水	緩衝液	自然水	緩衝液	自然水
キセノン光	8.9	1.8	13.4	1.9
太陽光換算[a]	37.1	8.8	51.4	9.2

[a]：北緯35度、春の太陽換算値

5．土壌残留試験

沖積重埴土（福島）、洪積埴壌土（福島）、火山灰壌土（茨城）、沖積埴土（福井）、火山灰埴壌土（宮崎）、火山灰壌土（栃木）、洪積砂壌土（長野）及び洪積砂土（福岡）を用いて、チフルザミド並びに分解物[3]及び[4]を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表19に示されている。（参照1、56）

表19　土壌残留試験成績

試験		濃度[1)]	土壌	推定半減期[a]（日） チフルザミド+ 分解物［3］＋分解物［4］
容器内試験	湛水状態	1.6 mg/kg[1)]	沖積重埴土	230
			火山灰壌土	365以上
			沖積埴土	365以上
			火山灰埴壌土	290
	畑水分状態	0.6 mg/kg[1)]	火山灰壌土	97
			洪積砂土	206
圃場試験	水田	1,600g ai/ha[2)] （3回）	沖積重埴土	7
			火山灰壌土	335
			沖積埴土	17
			火山灰埴壌土	98
	芝地	875 g ai/ha[3)] （2回）	火山灰壌土	82
			洪積砂壌土	21
	裸地	525 g ai/ha[3)] （2回）	洪積埴壌土	25
			洪積砂壌土	26.7

1）純品、2）粒剤、3）フロアブル剤

[a]：推定半減期の数値は、分解生成物を親化合物に換算後、合算してチフルザミド分析値として算出された。

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稲を用いてチフルザミド及び代謝物[2]を分析対象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。チフルザミドの最大残留値は可食部では散布 77 日後に収穫された玄米で認められた 0.12 mg/kg、非可食部では散布 67 日後の稲わらで認められた 13.2 mg/kg であった。代謝物[2]は玄米では検出限界未満であり、散布 67 日後の稲わらでは最大で 0.74 mg/kg 認められた。

海外において、高麗人参（生人参及び乾燥人参）を用い、チフルザミド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。チフルザミドの最高値は、最終散布 21 日後に収穫された 1 年次及び 2 年次高麗人参（乾燥人参）の 0.94 mg/kg であった。（参照 1、54、56）

（2）乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群各 2 頭）にチフルザミドを 1 日 1 回 7 日間連続カプセル経口投与（原体：20 mg 及び 32 mg）し、乳汁移行試験が実施された。投与量は、チフルザミドを 2 又は 3 回散布した最大残留量の稲わら 2 kg を摂取することを想定した量である。

その結果、投与 1 日後から最終投与 5 日後まで、乳汁及び血漿中のチフルザミドは検出限界未満（0.02 mg/kg 未満）であった。（参照 1、18、56）

（3）後作物残留試験

水稲栽培の砂壌土又は火山灰土にチフルザミドを 800 又は 1,600 g ai/ha で湛水散布し水稲の刈り取り後、散布 39～105 日後に、はくさい、小麦、だいこん、ばれいしょ、えだまめ、キャベツ、レタス、ほうれんそう、にんじん、きゅうり、なす、さやいんげん、しゅんぎく及びとうもろこしを播種又は定植し、散布 84～315 日後に各作物を収穫し、各作物中のチフルザミド、代謝物[2]及び[4]を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

その結果、散布 307 日後の小麦のわらに 0.40 mg/kg のチフルザミドが認められた。その他の作物については、チフルザミド並びに代謝物[2]及び[4]はいずれも検出限界未満であった。（参照 1、19、56）

（4）魚介類における最大推定残留値

チフルザミドの公共用水域における環境中予測濃度（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。

チフルザミドの水産 PEC は 1.0 ppb、BCF は 237（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 1.19 mg/kg であった。（参照 20）

（5）推定摂取量

作物残留試験［6.(1)］の分析値及び魚介類における最大推定残留値［6.(4)］を用いて、チフルザミドを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 20 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、チフルザミドが最大の残留を示す使用条件で水稲に使用され、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との仮定の下に行った。

表 20　食品中より摂取されるチフルザミドの推定摂取量

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均（体重：53.3 kg）		小児（1~6 歳）（体重：15.8 kg）		妊婦（体重：55.6 kg）		高齢者（65 歳以上）（体重：54.2 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)
米	0.12	185	22.2	97.7	11.7	140	16.7	189	22.7
魚介類	1.19	94.1	112	42.8	50.9	94.1	112	94.1	112
合計			134		62.6		129		135

・残留値は最大推定残留値を用いた。
・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 53～55）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
・「摂取量」：残留値から求めたチフルザミドの推定摂取量（μg/人/日）

7．一般薬理試験

チフルザミドを用い、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 21 に示されている。（参照 1、21、56）

表 21　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	(Irwin 法) 一般症状	ICR マウス	雌雄各 3	0、20、78、313、1,250、5,000、（腹腔内）	78	313	313 mg/kg 体重以上で認知力低下、運動性低下、姿勢異常、運動失調、筋緊張低下、反射低下、自律神経症状異常。1,250 mg/kg 体重以上で全例死亡。
		日本白色種ウサギ	雄 3	0、313、1,250、5,000（経口）	5,000	－	影響なし

循環器系 呼吸、	呼吸・血圧・心電図・心拍数	日本白色種ウサギ	雄 3	0、1,250、5,000（経口）	5,000	－	影響なし

・溶媒はすべて 1%Tween80 が用いられた。
－：最小作用量は設定されず。

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

チフルザミド（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 1、22、23、24、25、26、56）

表 22　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>6,500	>6,500	泌尿生殖器周辺被毛汚れ、口・鼻周囲部赤色汚れ、自発運動低下、軟便、下痢、粘液便、泌尿生殖器周囲・後肢脱毛、運動失調、眼周囲分泌物、糞・尿減少及び体温降下、 6,500 mg/kg 投与群の雄で前胃多発性潰瘍及びびらん 3,846 mg/kg 体重以上で死亡例あり
経口*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	一過性糞尿着色、糞減少、身づくろい不良、顔面暗色部 死亡例なし
経口*	ICR マウス 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便、黄褐色便及び泌尿生殖器周囲の黄色汚れ 雌で自発運動低下 死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄 各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		鼻部周囲赤色・褐色痂皮、眼周囲痂皮形成 死亡例なし
		>5.0	>5.0	

*：溶媒はコーン油を用いた。

マウスを用いた代謝物[4]及び[5]の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 1、27、28、56）

表 23　急性経口毒性試験概要（代謝物[4]及び[5]）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
[4]*	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便（雄）、肛門周囲汚れ（雌） 死亡例なし
[5]*	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重減少（雄） 死亡例なし

*：溶媒はコーン油を用いた。

（2）急性遅発性神経毒性試験

交雑褐色採卵系ニワトリ（品種：Lohmann Brown）（一群雌 12 匹）を用いた強制経口（原体：0 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、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 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 1、29、56）

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。眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。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皮膚感作性試験（Beuhler 法及び Maximization 法）が実施され、Beuhler 法では陰性であったが、Maximization 法において軽度の感作性が認められた。（参照 1、30、31、32、33、56）

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 16 匹）を用いた、混餌（原体：0、40、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	2.6	13.4	67.3	322	620
	雌	3.4	16.9	82.3	382	691

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌で死亡例が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、34、56、57）

（肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は［14.（1）］を参照）

表 25　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	・Chol、カルシウム及び無機リン増加	・耳介退色及び脱水様症状 ・RBC 減少 ・MCH 増加 ・AST、Cre 及びカルシウム増加 ・WBC 増加
5,000 ppm 以上	・糞便減少 ・GGT 及び BUN 増加 ・Glu 減少 ・腎盂腎炎§1	・糞便減少 ・摂餌量減少 ・Neu 増加 ・ALP、GGT、BUN 及び無機リン増加 ・Glu 及び Alb 減少 ・尿細管拡張/嚢胞§4 ・腎盂腎炎
1,000 ppm 以上	・摂餌量減少 ・ALP 増加	・Ht 及び MCV 減少 ・MCHC 増加 ・Chol 増加 ・肝絶対及び比重量[2]増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化§2
200 ppm 以上	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞空胞化§3	・体重増加抑制§3
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：5,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。
§2：1,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。
§3：200 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。
§4：10,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 16 匹）を用いた、混餌（原体：0、50、500、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	9.2	98.3	489	1,050
	雌	15.0	164	799	1,660

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、2,500 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 50

2 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

ppm（9.2 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（164 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、35、56）

表 27　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
5,000 ppm	・ALP 増加 ・腎臓の単核細胞浸潤§、血管周囲リンパ球浸潤§、尿細管拡張/嚢胞§、糸球体癒着§、ボウマン嚢肥厚§、尿細管上皮過形成/再生§、蛋白/硝子円柱§	・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・ALP 増加 ・脾ヘモジデリン沈着§
2,500 ppm 以上	・腎絶対重量減少	・腎絶対及び比重量減少 ・腎臓の単核細胞浸潤§1、血管周囲リンパ球浸潤§1、尿細管拡張/嚢胞§2、糸球体癒着§3、糸球体萎縮、尿細管上皮過形成/再生、蛋白・硝子円柱、ボウマン嚢肥厚§3、ボウマン嚢拡張§1
500 ppm 以上	・体重増加抑制	500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが投与の影響と判断した。
§1：2,500 及び 5,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。
§2：2,500 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。
§3：2,500 ppm 投与群のみ有意差あり。

（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（原体：0、1、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 2 例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で異常歩行（後肢の脚弱による歩行不全）が散発的に最高で 6 回観察された。本所見は午前中（投与前）に認められたが、午後には回復し、関連する病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Chol 増加等が認められたので、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、36、56、57）

表 28　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	・歩行異常（2 例）§ ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・副腎皮質空胞化及び過形成（1 例）§	・歩行異常（2 例）§ ・体重増加抑制

300 mg/kg 体重/日以上	・Chol 増加 ・副腎絶対及び比重量増加	・歩行異常（1 例）§ ・Chol 増加
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 7 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 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 及び Chol の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、37、56、57）

表 29　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	・MCV 及び MCH 増加 ・視覚刺激反応欠如、脚力低下/失調性歩行、姿勢反応異常、眼球振盪（いずれも 6 例）§ ・脊髄の神経線維軸索の断裂/変性及びミエリンの崩壊/変性の程度の増加¶ ・下小脳脚路の海綿状変性#	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・MCV 及び MCHC 増加 ・視覚刺激反応欠如、脚力低下/失調性歩行、姿勢反応異常、眼球振盪（いずれも 4 例）§ ・肝比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	・MCHC 増加 ・ALP 及び Chol 増加	・ALP 及び Chol 増加
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

神経病理学的検査について

¶：3/3（病変を有する動物数/検査動物数）、#：1/3（病変を有する動物数/検査動物数）

§：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD 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）を用いた混餌（原体：0、2、10、30、100 及び 200 ppm：平均検体摂餌量は表 30 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 30　2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.10	0.48	1.40	4.75	9.37
	雌	0.13	0.64	2.02	6.54	13.5

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、100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.40 mg/kg 体重/日、雌：2.02 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、38、56、57）

（肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は［14.(1)］を参照）

表 31　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
200 ppm	・肝絶対及び比重量[§]増加	・肝絶対重量増加
100 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞空胞化[§1]（脂質反応陽性[§1]）	・小葉中心性肝細胞空胞化（脂質反応陽性）
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。
[§1]：100 及び 200 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、50、250 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	50 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.35	1.8	9.2	44.3	91.6
	雌	0.51	2.8	14.2	72.6	143

本試験において、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 500 ppm（雄：91.6 mg/kg 体重/日、雌：143 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、39、56、57）

１２．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 33 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			40 ppm	200 ppm	600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	2.6	12.8	37.6
		雌	3.0	15.0	45.0

	F_1世代	雄	2.8	14.1	42.8
		雌	3.3	16.2	50.0

各投与群で認められた毒性所見は表34に示されている。

親動物では40 ppm以上投与群の雄及び200 ppm以上投与群の雌で小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化等が、児動物ではF_1及びF_2世代の600 ppm投与群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40 ppm未満（P雄：2.6 mg/kg体重/日未満、F_1雄：2.8 mg/kg体重/日未満）、雌で40 ppm（P雌：3.0 mg/kg体重/日、F_1雌：3.3 mg/kg体重/日）、児動物では雌雄とも200 ppm（F_1雄：12.8 mg/kg体重/日、F_1雌：15.0 mg/kg体重/日、F_2雄：14.1 mg/kg体重/日、F_2雌：16.2 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、40、56）

（肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は［14.(1)］を参照）

表34　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	600 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対重量増加	・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§及び肝細胞変性巣§	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大§及び肝細胞変性巣
	200 ppm以上	・肝比重量増加	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化	・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化	・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化
	40 ppm以上	・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化	40 ppm 毒性所見なし	40 ppm 毒性所見なし	40 ppm 毒性所見なし
児動物	600 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	200 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

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

（2）発生毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌25匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、5、25及び125 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。

母動物では125 mg/kg体重/日投与群で脱毛、流涎及び体重増加抑制が認められた。

胎児では125 mg/kg体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児とも25 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、41、56）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、25 及び 45 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。

母動物では 45 mg/kg 体重/日投与群で削痩、体重減少及び摂餌量減少が認められた。胎児では 45 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 25 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、42、56）

１３．遺伝毒性試験

チフルザミド（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラット初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1BH4 系）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 35 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、チフルザミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、43～49、56）

表 35　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* （H-17、*rec*⁺）、 （M-45、*rec*⁻）	500～20,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ （+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験①	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2 *uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験②	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E. coli* （WP2 *uvr*A 株）	10～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9）	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット （雄 1 匹） （初代培養肝細胞）	0.001～50 μg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験（*Hprt* 遺伝子座）	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 （CHO-K1BH4）	250～2,500 μg/mL （+/-S9）	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vivo	小核試験	ICR マウス （骨髄細胞） （一群雌雄各 15 匹）	雄：0、100、500、1,000 mg/kg 体重 雌：0、114、570、1,140 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陰性
	染色体異常試験	SD ラット （骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物[4]及び[5]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 36 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1、50、51、56）

表 36　遺伝毒性試験概要（代謝物[4]及び[5]）

代謝物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
[4]	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli* （WP2 *uvrA* 株、WP2/pKM101 株、WP2*uvrA*/pKM101 株）	157～5,000 mg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9）	陰性
[5]			*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli* （WP2 *uvrA* 株、WP2/pKM101 株、WP2*uvrA*/pKM101 株）	157～5,000 mg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）

90 日間亜急性毒性試験（ラット）［10.（1）］及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）［11.（2）］において肝細胞空胞化の増加が認められたので、肝細胞空胞化の毒性学的意義及び投与休止による可逆性を検討するため、SD ラット（雄、対照群：38 匹、検体投与群：52 匹）に 76 日間混餌（原体：0 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は 367 mg/kg 体重/日）投与後、54 日間回復期間を設定し、メカニズム試験が実施された。

①　投与期間と回復期間との比較

投与期間終了時（以下「76 日間投与群」という。）及び回復期間終了時（以下「回復群」という。）に血液生化学、臓器重量等の検査が実施（15 匹）された。

肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）における 76 日間投与群及び回復群の比較は表 37 に示されている。

76 日間投与群で観察された肝細胞空胞は、細胞質に微細構造を持ち半透明からやや好濃の球形から卵形の空胞であった。これらの空胞は細胞膜付着性が認められなかったが、時折線維質で高電子密度の凝集塊又は同心円状の層状構造（ラメラ体様）が観察され、脂質であると考えられた。また、回復群では TG 減少、肝比重量増加及び肝細胞空胞化には回復性が認められた。

表 37　肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）における投与群及び回復群の比較

比較項目	76 日間投与群	回復群
体重	・体重増加抑制	
摂餌量	・摂餌量減少	
血液生化学的検査	・ALP、GGT、HDLC、LDLC 及び T.Chol 増加 ・TG 減少	・TG 減少
肝臓生化学的検査	・T.Chol 及び TG 増加 ・PL（ホスファチジルコリン）増加 ・PL（ホスファチジルエタノールアミン）減少	・T.Chol 減少 ・FFA（パルミチン酸、オレイン酸及びノナデカン酸）増加 ・PL（ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン）減少
肝酵素検査	・アルコールデヒドロゲナーゼ及びコハク酸デヒドロゲナーゼ減少 ・ECOD、EROD 及び PROD 増加	・パルミトイル CoA オキシダーゼ増加
臓器重量	・肝比重量増加	・肝比重量増加
病理組織学的検査	・小葉中心性肝細胞空胞化	

② 代謝試験

代謝物プロファイルを確認するため、対照群の動物 10 匹に試験開始 76 日目から 7 日間混餌（原体： 5,000 ppm）投与し採取された肝臓並びに 76 日間投与群（15 匹）及び回復群（15 匹）で採取された肝臓を用い代謝試験が実施された。

7 日間投与後及び 76 日間投与後に採取された肝臓中の代謝物は表 38 に示されている。

7 日間投与群では、カルボン酸体よりアルコール体が主要代謝物であった。回復群の肝臓中には親化合物、代謝物いずれも認められなかった。

表 38　7 日間投与後及び 76 日間投与後に採取された肝臓中のチフルザミド及びその代謝物（μg/g）

試験採取時期	7 日間投与後	76 日間投与後
チフルザミド	12	1.3
アルコール体	78	16
カルボン酸体	47	45

③ コハク酸デヒドロゲナーゼ活性測定

チフルザミド及びアルコール体のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性に対する影響を検討するため、対照群の動物 2 匹から肝臓のミトコンドリア画分を調製し、*in vitro* 試験が実施された。

その結果、チフルザミド及びアルコール体はコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害することが示された。

肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）［14.(1)］から、チフルザミド投与による脂質含有肝細胞空胞化及び生化学的変化には回復性が認められ、空胞形成は肝コハク酸デヒドロゲナーゼの阻害を含む脂質生合成が攪乱された結果、肝臓からの TG 移行が阻害されることに起因すると考えられた。（参照：1、52、56、57）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チフルザミド」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたチフルザミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は、低用量群では 91.9～93.8%、高用量群では 31.1～59.0%と算出された。投与後 168 時間で尿及び糞中へ 85%TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は糞中であった。

^{14}C で標識されたチフルザミドを用いた植物体内運命試験の結果、水稲、小麦及びらっかせい中の主要残留成分はチフルザミドであり、小麦の玄麦中に代謝物[3]が最高で 11.7%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。

チフルザミド及び代謝物[2]を分析対象とした水稲の作物残留試験が実施された。チフルザミドの最高値は、散布 77 日後の玄米の 0.12 mg/kg であった。代謝物[2]は検出限界未満であった。

海外作物残留試験におけるチフルザミドの最高値は、最終散布 21 日後に収穫された 1 年次及び 2 年次高麗人参（乾燥人参）の 0.94 mg/kg であった。

魚介類におけるチフルザミドの最大推定残留値は 1.19 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、チフルザミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞空胞化等：ラット）、副腎（重量増加、副腎皮質空胞化：イヌ）、腎臓（尿細管拡張等）及び神経系（ミエリンの崩壊・変性：イヌ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類における暴露評価対象物質をチフルザミド（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 39 に示されている。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、雄で無毒性量が設定できなかった（2.6 mg/kg 体重/日未満）が、より低い用量で長期間検討されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では雄の無毒性量として 1.40 mg/kg 体重/日が設定された。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.40 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 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.014 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）　　1.40 mg/kg 体重/日
（安全係数）　　100

表 39　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000、5,000、10,000 ppm 雄：0、2.6、13.4、67.3、322、620 雌：0、3.4、16.9、82.3、382、691	雄：2.6 雌：3.4	雄：13.4 雌：16.9	雌雄：体重増加抑制等
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2、10、30、100、200 ppm 雄：0、0.10、0.48、1.40、4.75、9.37 雌：0、0.13、0.64、2.02、6.54、13.5	雄：1.40 雌：2.02	雄：4.75 雌：6.54	雌雄：小葉中心性肝細胞空胞化 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、40、200、600 ppm P 雄：0、2.6、12.8、37.6 P 雌：0、3.0、15.0、45.0 F_1 雄：0、2.8、14.1、42.8 F_1 雌：0、3.3、16.2、50.0	親動物 P 雄：- P 雌：3.0 F_1 雄：- F_1 雌：3.3 児動物 P 雄：12.8 P 雌：15.0 F_1 雄：14.1 F_1 雌：16.2	親動物 P 雄：2.6 P 雌：15.0 F_1 雄：2.8 F_1 雌：16.2 児動物 P 雄：37.6 P 雌：45.0 F_1 雄：42.8 F_1 雌：50.0	親動物 雌雄：小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化等 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験	0、5、25、125	母動物及び胎児：25	母動物及び胎児：125	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間 亜急性毒 性試験	0、50、500、2,500、5,000ppm 雄：0、9.2、98.3、489、1,050 雌：0、15.0、164、799、1,660	雄：9.2 雌：164	雄：98.3 雌：799	雄：体重増加抑制 雌：腎絶対及び比重量増加等
	18 か月 発がん性 試験	0、2、10、50、250、500 ppm 雄：0、0.35、1.8、9.2、44.3、91.6 雌：0.51、2.8、14.2、72.6、143	雄：91.6 雌：143	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし （発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考 1)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、45	母動物及び 胎児：25	母動物及び 胎児：45	母動物：削痩等 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1、30、300、 1,000	雌雄：30	雌雄：300	雌雄：Chol 増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、10、100、 1,000	雌雄：10	雌雄：100	雌雄：Chol 増加等

1)：備考に最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
―：無毒性量又は最小毒性量は設定できず。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	化学名
2	*N*-[2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
3	*N*-[2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(カルボキシ)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
4	*N*-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
5	2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボン酸
6	2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンアミン
7	*N*-(2,6-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(カルボキシ)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
8	*N*-(2,6-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
9	*N*-(2,6-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[(スルホオキシ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
10	*N*-[2,6-ジブロモ-3-ヒドロキシ-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
11	*N*-(2,6-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
12	*N*-[2,6-ジブロモ-4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
13	*N*-[2,6-ジブロモ-4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
14	*N*-[2,6-ジブロモ-3-(メチルチオ)-4-(スルホオキシ)フェニル]-2- (ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド 又は *N*-[2,6-ジブロモ-3-(メチルチオ)-4-(ヒドロキシ)フェニル]-2-(スルホオキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
15	*N*-[2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(スルホオキシ)メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
17	*N*-(2,6-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
18	3,5-ジブロモ-4-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
19	3,5-ジブロモ-2-(メチルチオ)-4-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
20	3,5-ジブロモ-4-[[[2-ヒドロキシメチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
21	N-(2,6-ジブロモ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
24	4-ブロモ-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾキサゾール
25	4-ブロモ-6-(トリフルオロメトキシ)-2-[4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]ベンゾキサゾール
27	2,4-ジブロモ-6-ヒドロキシ-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル システイン抱合体
28	2,4-ジブロモ-6-ヒドロキシ-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-

記号	化学名
	チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル グルタチオン抱合体
29	2,4-ジブロモ-6-ヒドロキシ-3-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル システイン抱合体
30	2,4-ジブロモ-6-ヒドロキシ-3-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル グルタチオン抱合体
31	*N*-[2,6-ジブロモ-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
32	*N*-[2,6-ジブロモ-3-スルホオキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
33	*N*-[2,6-ジブロモ-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-[(スルホオキシ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
34	*N*-[2,6-ジブロモ-3-スルホオキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
35	(5-(2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル β-D-グルクロン酸抱合体
A	未同定代謝物
B	未同定代謝物

＜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	アルカリフォスファターゼ
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（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
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
FFA	遊離脂肪酸
G	粒剤
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）］
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HDLC	高密度リポタンパク質コレステロール
Ht	ヘマトクリット値［=血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDLC	低密度リポタンパク質コレステロール
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
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
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール

TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数
WP	水和剤

＜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	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）							
					公的分析機関				社内分析機関			
					チフルザミド		代謝物[2]		チフルザミド		代謝物[2]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [玄米] 1990 年度	1,600G	1	3	57	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	0.11	<0.02	<0.02
				67	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
				77	0.12	0.11	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
		1	3	46	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
				56	0.10	0.09	<0.02	<0.02	0.13	0.12	<0.02	<0.02
				66	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02
水稲 [稲わら] 1990 年度		1	3	57	12.0	11.5	0.51	0.50	12.4	12.0	0.61	0.60
				67	13.2	12.9	0.57	0.56	8.65	8.34	0.74	0.74
				77	10.2	9.74	0.52	0.51	8.58	8.31	0.64	0.63
		1	3	46	9.81	9.48	0.22	0.21	12.1	12.0	0.48	0.45
				56	10.2	9.96	0.27	0.26	5.99	5.98	0.34	0.34
				66	2.27	2.24	0.14	0.14	3.13	3.10	0.24	0.24
水稲 [玄米 1990 年度]	1,600G	1	3	53					0.04	0.04	<0.02	<0.02
				63					0.03	0.03	<0.02	<0.02
				73					<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
		1	3	51					0.06	0.06	<0.02	<0.02
				61					0.04	0.04	<0.02	<0.02
				71					0.06	0.06	<0.02	<0.02
		1	3	57					0.06	0.06	<0.02	<0.02
				67					0.06	0.06	<0.02	<0.02
				77					0.05	0.05	<0.02	<0.02
水稲 [稲わら] 1990 年度		1	3	53					4.29	4.12	0.29	0.28
				63					3.20	3.15	0.26	0.26
				73					3.06	2.98	0.20	0.20
		1	3	51					5.02	4.87	0.10	0.10
				61					2.87	2.82	0.08	0.08
				71					1.82	1.82	0.07	0.06
		1	3	57					5.09	4.90	0.09	0.09
				67					3.73	3.68	0.12	0.12
				77					2.44	2.42	0.09	0.08
水稲 [玄米] 1997 年度	1.5g/箱 G*	1	1	132	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	121	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [稲わら] 1997 年度	1.5g/箱 G*	1	1	132	0.23	0.22			0.24	0.23	<0.02	<0.02
		1	1	121	0.38	0.38			0.41	0.40	<0.02	<0.02

*：3.0%箱粒剤を 50/箱散布

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物 (分析部位) 実施年	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
高麗人参１年次 (生人参) 2003～2004 年	350WP	3	31	0.42
		4	27	0.70
		4	21	0.89
高麗人参２年次 (生人参) 2003～2004 年	350WP	3	35	0.56
		4	28	0.78
		4	21	0.93
高麗人参１年次 (乾燥人参) 2003～2004 年	350WP	3	31	0.45
		4	27	0.70
		4	21	0.94
高麗人参２年次 (乾燥人参) 2003～2004 年	350WP	3	35	0.56
		4	28	0.78
		4	21	0.94

＜参照＞
1 農薬抄録チフルザミド（殺菌剤）（平成 22 年 5 月 17 日改訂）：日産化学工業株式会社、未公表
2 ラットにおける排泄及び組織分布試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1990 年、未公表
3 ラットにおける血漿中濃度推移（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1990 年、未公表
4 ラットにおける吸収、分布、排泄（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
5 ラットにおける代謝試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1993 年、未公表
6 ラットにおける胆汁排泄試験（GLP 対応）：ローム・アンド・ハース社（米国）、1996 年、未公表
7 ラットにおける胆汁排泄試験（代謝物の同定）（GLP 対応）：XenoBiotic Laboratories, Inc（米国）、1997 年、未公表
8 水稲における代謝（GLP 対応）、モンサント社（米国）、1990 年、未公表
9 小麦における代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
10 落花生における代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1993 年、未公表
11 好気的湛水土壌代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
12 好気的土壌代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
13 土壌表面光分解（参考）（GLP 対応）：バテル社（米国）、1992 年、未公表
14 土壌吸着試験：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
15 土壌吸脱着試験（GLP 対応）：スプリングボーン社、1992 年、未公表
16 加水分解試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
17 水中光分解試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
18 乳牛における乳汁中残留試験：日本モンサント生物化学研究所、1992 年、未公表
19 チフルザミド 2%粒剤を用いた水田後作物残留試験：ローム・アンド・ハース・ジャパン社、日本モンサント社、1992 年及び 1996 年、未公表
20 チフルザミドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
21 薬理試験：(財)残留農薬研究所、1991 年、未公表
22 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
23 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：スプリングボーン・ラボラトリーズ社（米国）、1993 年、未公表
24 マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
25 ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表

26 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1990 年、未公表
27 代謝物 4 のマウスを用いた急性経口投与毒性試験（GLP 対応）：(株)実医研、1995 年、未公表
28 代謝物 5 のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：(株)実医研、1995 年、未公表
29 急性遅発性神経毒性（GLP 対応）：ハンチンドン・ライフサイエンス（英国）、1996 年、未公表
30 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
31 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
32 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
33 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1996 年、未公表
34 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1991 年、未公表
35 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1990 年、未公表
36 イヌを用いたゼラチンカプセル投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1991 年、未公表
37 イヌを用いたゼラチンカプセル投与による 1 年間慢性経口毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1992 年、未公表
38 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）、モンサント社環境衛生研究所（米国）、1992 年、未公表
39 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）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1993 年、未公表
40 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1992 年、未公表
41 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1990 年、未公表
42 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1991 年、未公表
43 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1995 年、未公表
44 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：SRI International、1991 年、未公表

45 CHO 培養細胞を用いた HGPRT 試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1991 年、未公表
46 ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験（GLP 対応）：マイクロバイオロジカル・アソシエイト社（米国）、1992 年、未公表
47 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1991 年、未公表
48 細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1990 年、未公表
49 ラット初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：スタンフォード研究所（米国）、1990 年、未公表
50 代謝物 4 の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：（株）実医研、1995 年、未公表
51 代謝物 5 の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：（株）実医研、1995 年、未公表
52 ラットを用いた肝細胞空胞化のメカニズム試験：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1993 年、未公表
53 食品健康影響評価について（平成 22 年 8 月 11 日付、厚生労働省発食安 0811 第 7 号）
54 Thifluzamide 7%の液状水和剤の作物（人参）残留性試験
55 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（平成 22 年 11 月 12 日付け食安基発 1112 第 2 号）
56 農薬抄録チフルザミド（殺菌剤）（平成 23 年 11 月 8 日改訂）：日産化学工業株式会社、一部公表
57 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（チフルザミド）：日産化学工業株式会社、未公表

厚生労働省発食安０２２０第１号
平成２５年２月２０日

薬事・食品衛生審議会
会長　望月　正隆　殿

厚生労働大臣　　田村　憲久

諮問書

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

記

次に掲げる動物用医薬品及び飼料添加物の食品中の残留基準設定について

ナラシン

平成２５年１０月３日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２５年２月２０日付け厚生労働省発食安０２２０第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくナラシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）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。

ナラシン

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

1．概要

（1）品目名：ナラシン［ Narasin ］

（2）用途：抗菌剤

ナラシンは、*Streptomyces aureofaciens* NRRL 8092 株が産生するポリエーテル系のイオノフォア抗生物質で、K^+、Na^+などと脂溶性複合物を形成しこれら金属イオンの細胞膜の通過を容易にする。ナラシンは、ナラシンA（96%）、ナラシンB（1%）、ナラシンD（2%）及びナラシンI（1%）で構成され、ナラシンA が主要な活性を有する（85%）。

海外では、鶏のコクシジウム症の予防を目的として、飼料に添加して使用されており、肉用鶏の壊死性腸炎予防にも用いられる。牛では成長促進剤として使用される。

日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、鶏を対象とした飼料添加物が指定されている。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

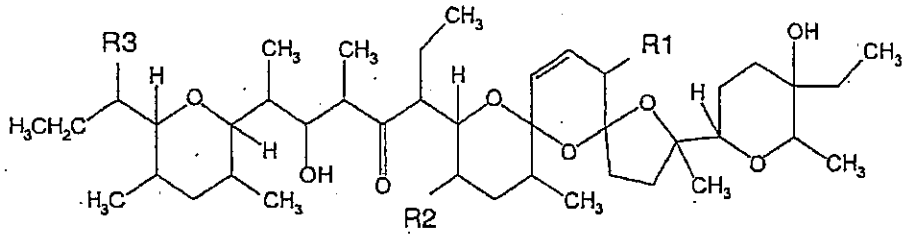
（3）化学名：

ナラシンA

α-ethyl-6-[5-[2-(5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl)-15-hydroxy-2,10,12-trimethyl-1,6,8-trioxadispiro[4.1.5.3]pentadec-13-en-9-yl]-2-hydroxy-1,3-dimethyl-4-oxoheptyl]tetrahydro-3,5-dimethyl-2*H*-pyran-2-acetic acid (IUPAC)

(4*S*)-4-Methylsalinomycin (CAS)

（4）構造式及び物性



Structural variants of narasin	R1	R2	R3
A	OH	CH_3	COOH
B	=O	CH_3	COOH
D	OH	C_2H_5	COOH
I	OH	CH_3	$COOCH_3$

分 子 式　$C_{43}H_{72}O_{11}$
分 子 量　765.03

（5）適用方法及び用量

【国内】

ナラシンの飼料添加物としての使用量等　　（飼料1トン当たり）

対象動物	使用時期	使用量
鶏（ブロイラーを除く。）	幼すう用・中すう用	80g 力価
ブロイラー	前期用	80g 力価
	後期用	80g 力価

・うずらに対しても飼料添加物として使用することができる
・産卵中の鶏又はうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の鶏又はうずらに使用してはならない
・ナラシンの力価は、ナラシンAとしての量を重量（力価）で示す。1μg(力価)は標準ナラシン1μgに対応する

【海外】

対象動物	使用方法	使用国	休薬期間
牛	1 kg 当たり 5～13mg を飼料に混じて経口投与	オーストラリア	0日
豚	1 kg 当たり 15～30mg を飼料に混じて経口投与	アメリカ	0日
	1 kg 当たり 15 mg を飼料に混じて経口投与	カナダ	
鶏	1 kg 当たり 60～80mg を飼料に混じて経口投与	アメリカ	0日
		オーストラリア	
		ニュージーランド	
	1 kg 当たり 70mg を飼料に混じて経口投与	カナダ	
	1 kg 当たり 60～70mg を飼料に混じて経口投与	EU	1日

2．対象動物における残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・ナラシンA

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・*n*－プロパノール混液で抽出する。シリカゲル及びアルミナカラムを用いて精製した後、薄層クロマトグラフィーで展開し、*Bacillus subtilis* 用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

検出限界：0.005mg（力価）/kg

試料からイソオクタン・酢酸エチル（9：1）混液で抽出し、シリカゲルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量する。

定量限界： 0.025ppm

（2）残留試験結果

①牛（3頭/群）に対して、^{14}C標識ナラシンが飼料中濃度として13ppmに相当する量を含有するゼラチンカプセルを5日間にわたり摂食させ、最終投与0時間、1及び3日の組織中総放射活性濃度を測定した。結果については表1を参照。

表1. 牛に13ppm相当量を5日間経口投与した時の食用組織中のナラシン総残留濃度

（単位：mg/kg）

組織	投与後日数（日）		
	0	1	3
筋肉	0.0045*	0.002*	0.003*
肝臓	0.492	0.233	0.050
腎臓	0.008	0.003	不検出
背脂肪	0.013	0.005	0.001*

*3例中1例は不検出。データは2例の平均。

②牛にナラシンを140日間混餌投与（66ppm：150mg/頭/day）し、組織中残留についてTLC-バイオオートグラフィーにより測定した。残留は脂肪及び肝臓で最終投与48時間後までみられた（最終投与0時間後：0.010以下～0.020mg（力価）/kg、最終投与24及び48時間後：0.005以下～0.010mg（力価）/kg）。筋肉では最終投与0時間後に0.005mg（力価）/kg 未満で最終投与24時間後には残留はみられなかった。腎臓では、どの時点においても残留はみられなかった。

③豚（24頭）にナラシンを14日間混餌投与（0及び45ppm）し、最終投与12及び24時間後の組織中残留についてHPLC により測定した。その結果、どの時点においても定量限界以上の残留はみられなかった。

④肉用鶏（6週齢、雌雄各4羽/群）にナラシンを5日間混餌投与（80ppm）し、最終投与0、6、12及び24時間後の組織中残留についてHPLC により測定した。結果を表2に示した。

表2　肉用鶏に80ppmを5日間経口投与した時の食用組織中のナラシン濃度

（単位：mg/kg）

組織	投与後時間（時間）			
	0	6	12	24
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.0462	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	<0.025	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.0671	0.0391	<0.025	<0.01

定量限界：0.025ppm

検出限界：0.01ppm

2．ADI の評価

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

① 毒性学的 ADI について

無毒性量：0.5 mg（力価）/kg 体重/day

（動物種）　イヌ

（投与方法）　経口投与

（試験の種類）　慢性毒性

（期間）　1 年間

安全係数：100

ADI：　0.005 mg/kg 体重/day

② 微生物学的 ADI について

ナラシンのヒト腸内細菌叢への影響については、ヒト腸内細菌に対するMIC、糞便結合率及びナラシン残留物の微生物学的活性を評価した。

その結果、ナラシンはほとんどの腸内細菌に抗菌活性を示したが、*Escherichia coli*に対しては抗菌活性はみられず、MIC_{50}は128μg/mL より大きかった。

しかしながら、結腸内のナラシン残留物の大部分（99%以上）は糞便に速やかに結合しており生物学的には非活性であると考えられる。

また、代謝物の微生物学的活性については、豚及びラットの6 種類の水酸化代謝物の*Bacillus subtilis*に対する抗菌活性はナラシンの1/20であり、鶏及び牛の排泄物から単離

された2 及び3-水酸化ナラシン代謝物のイオノフォアとしての活性はナラシンの1/200であった。

さらに、サルモネラに感染させた鶏（肉用鶏）にナラシンを8週間混餌投与（100ppm）した結果、投与に起因するサルモネラの糞中排泄及びナラシン耐性大腸菌の糞中の割合に有意な影響はみられなかった。

したがって、ナラシンは正常な腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられる。また、MIC、糞便結合作用及び*in vivo* 定着障壁試験により、ナラシン残留物はヒト消化管の定着障壁を崩壊させないと考えられた。

以上のことから、ナラシン残留物に関して微生物学的ADIを設定する必要はないと考えた。

③ ADI の設定について

微生物学的 ADI については、上述のとおり設定する必要はないと考えられたことから、ナラシンの ADI は、毒性学的 ADI の 0.005 mg/kg 体重/day とすることが適当であると判断された。

3．諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されており、ADI として 0.005 mg/kg 体重/day が設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、米国、カナダ、EU、オーストラリア及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

4．基準値案

（1） 残留の規制対象

ナラシンAとする。

牛の肝臓における代謝試験の結果、総残留に占める未変化体の割合が5%と低かったが、全ての組織で同様の代謝を示しており、さらに代謝物については微生物学的活性がほとんどないことを踏まえ、国際基準においては、指標残留をナラシンAと設定している。

（2） 基準値案

別紙１のとおりである。

（3） 暴露評価

各食品について基準値案の上限までナラシンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、１日当たり摂取するナラシンの量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙２参照。

	TMDI／ADI (%) 注
国民平均	28.9
幼小児 (1～6歳)	66.2
妊婦	27.6
高齢者 (65歳以上)	28.5

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

暴露評価は、食品中に残留するナラシン由来の残留物の全てがナラシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。総残留に占めるナラシンAの割合は5%とした。

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

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) 第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

（別紙１）

ナラシン

食品名	基準値(案) ppm	基準値 現行 ppm	国際 基準 ppm	米国 ppm	豪州 ppm	加国 ppm	NZ ppm
牛の筋肉	0.02	0.05	0.015		0.05		
豚の筋肉	0.02		0.015				
牛の脂肪	0.05	0.05	0.05				
豚の脂肪	0.05		0.05				
牛の肝臓	0.05	0.05	0.05		0.05		
豚の肝臓	0.05		0.05				
牛の腎臓	0.02	0.05	0.015				
豚の腎臓	0.02		0.015				
牛の食用部分*1	0.05	0.05	0.05		0.05		
豚の食用部分*1	0.05		0.05				
鶏の筋肉	0.02	0.1	0.015		0.1		
その他の家きん*2の筋肉	0.02	0.1			0.1		
鶏の脂肪	0.05	0.5	0.05	0.48		0.5	
その他の家きんの脂肪	0.05	0.1					
鶏の肝臓	0.05	0.3	0.05		0.1		0.5
その他の家きんの肝臓	0.05	0.3			0.1		0.5
鶏の腎臓	0.02	0.3	0.015		0.1		0.5
その他の家きんの腎臓	0.02	0.3			0.1		0.5
鶏の食用部分*1	0.05	0.3	0.05		0.1		0.5
その他の家きんの食用部分	0.05	0.3			0.1		0.5

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

＊1：食用部分については、肝臓の値を参照した。

＊2：その他の家きんについては、鶏の値を参照した。

（別紙２）

ナラシンの推定摂取量（単位：μg/人/日）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いたナラシン相当量 (ppm) *1	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.4	19.7*2	9.3*2	18.9*2	19.7*2
牛の脂肪	0.05	1				
牛の肝臓	0.05	1	0.1	0.1	0.1	0.1
牛の腎臓	0.02	0.4	0.2	0.1	0.3	0.2
牛の食用部分	0.05	1	0.4	0.1	0.3	0.4
豚の筋肉	0.02	0.4	35.8*2	23.0*2	40.1*2	35.8*2
豚の脂肪	0.05	1				
豚の肝臓	0.05	1	0.2	0.1	0.2	0.2
豚の腎臓	0.02	0.4	0.0	0*3	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	1	0.4	0.3	0.4	0.4
鶏の筋肉	0.02	0.4	19.8*2	19.4*2	13.2*2	19.8*2
鶏の脂肪	0.05	1				
鶏の肝臓	0.05	1	0.3	0.1	2.6	0.3
鶏の腎臓	0.02	0.4	0*3	0*3	0*3	0*3
鶏の食用部分	0.05	1	0.2	0.1	0.4	0.2
その他の家きんの筋肉	0.02	0.4	0.1*4	0.0*4	0.1*4	0.1*4
その他の家きんの脂肪	0.05	1				
その他の家きんの肝臓	0.05	1				
その他の家きんの腎臓	0.02	0.4				
その他の家きんの食用部分	0.05	1				
計			77.1	52.3	76.6	77.1
ADI 比 (%)			28.9	66.2	27.6	28.5

TMDI：理論最大１日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
高齢者及び妊婦については摂取量データ一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。
＊1：ナラシン相当量とは、食品中に残留するナラシン由来の残留物の全てがナラシンと仮定した場合の量。
基準値×100/5（総残留に占める未変化体の割合）
＊2：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。
＊3：摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。
＊4：各部位のうち、基準値が最も高い部位を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成１９年　３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２５年　１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２５年　２月２０日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２５年　８月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定（国際基準の採用）に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年　８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　９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

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

ナラシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.02
牛の食用部分[注1)]	0.05
豚の食用部分	0.05
鶏の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.02
鶏の食用部分	0.05
その他の家きん[注2)] の筋肉	0.02
その他の家きんの脂肪	0.05
その他の家きんの肝臓	0.05
その他の家きんの腎臓	0.02
その他の家きんの食用部分	0.05

注1)「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2)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

※ 今回基準値を設定するナラシンとは、ナラシンAをいう。

府食第　12　号
平成25年1月7日

厚生労働大臣
田村　憲久　殿

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成１９年３月５日付け厚生労働省発食安第０３０５０２６号をもって貴省から当委員会に意見を求められたナラシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添１のとおりです。

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

記

ナラシンの一日摂取許容量を 0.005 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

ナラシン

２０１３年　１月

食品安全委員会

目 次

頁
○ 審議の経緯 ……4
○ 食品安全委員会委員名簿 ……4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 ……5
○ 要 約 ……6

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 ……7
1．用途 ……7
2．有効成分の一般名 ……7
3．化学名 ……7
4．分子式 ……7
5．分子量 ……7
6．構造式 ……7
7．使用目的及び使用状況 ……8

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 ……8
1．薬物動態試験 ……8
（1）薬物動態試験（ラット） ……8
（2）薬物動態試験（鶏） ……9
（3）薬物動態試験（牛） ……12
（4）薬物動態試験（豚） ……13
（5）薬物代謝比較試験（ラット及び鶏） ……14
（6）薬物代謝比較試験（ラット、イヌ及び牛） ……15
（7）代謝物の生物活性 ……15
2．残留試験 ……15
（1）残留試験（鶏・5日間投与①） ……15
（2）残留試験（鶏・5日間投与②） ……15
（3）残留試験（鶏・5日間投与③） ……16
（4）残留試験（鶏・5日間投与④） ……16
（5）残留試験（鶏・5日間投与⑤） ……16
（6）残留試験（鶏・21日間投与） ……17
（7）残留試験（鶏・42日間投与①） ……17
（8）残留試験（鶏・42日間投与②） ……17
（9）残留試験（鶏・42日間投与③） ……18
（10）残留試験（鶏・45日間投与） ……18
（11）残留試験（鶏卵） ……18
（12）残留試験（牛・5日間投与） ……19
（13）残留試験（牛・140日間投与） ……19
（14）残留試験（豚・5日間投与） ……19

（１５）残留試験（豚・14 日間投与）……19
３．遺伝毒性試験……19
４．急性毒性試験……20
（１）急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、鶏、うずら、豚及び馬）……20
（２）急性毒性試験（マウス及びラット）……22
５．亜急性毒性試験……22
（１）３か月間亜急性毒性試験（マウス①）……22
（２）３か月間亜急性毒性試験（マウス②）……23
（３）３か月間亜急性毒性試験（マウス③）……23
（４）３か月間亜急性毒性試験（ラット①）……24
（５）３か月間亜急性毒性試験（ラット②）……24
（６）３か月間亜急性毒性試験（イヌ①）……25
（７）３か月間亜急性毒性試験（イヌ②）……26
（８）６か月間亜急性毒性試験（イヌ）……26
６．対象動物等を用いた安全性試験……27
（１）安全性試験（鶏①）……27
（２）安全性試験（鶏②）……28
（３）安全性試験（鶏③）……28
（４）安全性試験（牛）……29
（５）安全性試験（豚①）〈参考データ〉……29
（６）安全性試験（豚②）〈参考データ〉……30
７．慢性毒性試験……30
（１）１年間慢性毒性試験（ラット）……30
（２）１年間慢性毒性試験（イヌ）……31
８．慢性毒性/発がん性併合試験……32
（１）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）……32
（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）……33
９．生殖発生毒性試験……34
（１）３世代生殖試験（ラット）……34
（２）発生毒性試験（ラット）……34
（３）発生毒性試験（ウサギ）……34
１０．その他の試験……35
（１）皮膚刺激性試験（ウサギ）……35
（２）眼刺激性試験（ウサギ）……35
（３）皮膚感作性試験（モルモット）……36
１１．一般薬理試験……36
１２．微生物学的影響に関する試験……37
（１）臨床分離菌に対するMIC ①……37
（２）臨床分離菌に対するMIC②……38
（３）糞便結合試験（ヒト）……39

（4）代謝物の微生物学的活性 ……40
（5）サルモネラ排菌に対する影響（鶏） ……40
１３．ヒトにおける知見 ……40

Ⅲ．食品健康影響評価 ……41
１．国際機関における評価 ……41
（1）JECFA における評価 ……41
（2）EFSA における評価 ……41
２．毒性学的 ADI について ……42
３．微生物学的影響について ……42
４．ADI の設定について ……43

・JECFA 及び EFSA における NOAEL 等の比較 ……44
・別紙　検査値等略称 ……46
・参照 ……48

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2007年 3月 6日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305026号）、関係資料接受
2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 8月 31日 第48回肥料・飼料等専門調査会
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 国民からの御意見・情報の募集
2012年 12月 20日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 1月 7日 第459回食品安全委員会（報告）
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

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

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

(2012年7月1日から)
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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)		(2011年10月1日から)	
唐木 英明（座長）		唐木 英明（座長*）	
酒井 健夫（座長代理）		津田 修治（座長代理*）	
青木 宙	高橋 和彦	青木 宙	舘田 一博
秋葉 征夫	舘田 一博	秋葉 征夫	戸塚 恭一
池 康嘉	津田 修治	池 康嘉	細川 正清
今井 俊夫	戸塚 恭一	今井 俊夫	宮島 敦子
江馬 眞	細川 正清	江馬 眞	山中 典子
桑形 麻樹子	宮島 敦子	桑形 麻樹子	吉田 敏則
下位 香代子	元井 葭子	下位 香代子	
高木 篤也	吉田 敏則	高橋 和彦	

*:2011年11月2日から

要 約

ポリエーテル系のイオノフォア抗生物質である「ナラシン（CAS No. 55134-13-9）」について、JECFA 及び EFSA 評価書、飼料添加物指定時資料等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、薬物動態試験（ラット、鶏、牛及び豚）、残留試験（鶏、牛及び豚）、遺伝毒性試験、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、鶏、うずら、豚及び馬）、亜急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合試験（マウス及びラット）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性が認められていないことから、ナラシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量（ADI）を設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験で得られた無毒性量（NOAEL）のうち最小値は、イヌの１年間慢性毒性試験における 0.5 mg（力価）/kg 体重/日であった。したがって、この NOAEL に安全係数 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、毒性学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的試験においては、ナラシンは正常な腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられ、また、MIC、糞便結合作用及び *in vivo* 定着障壁試験により、ナラシン残留物はヒト消化管の定着障壁を崩壊させないと考えられた。

これらのことから、微生物学的 ADI を設定する必要はないと考え、ナラシンの ADI として、毒性学的 ADI を採用することが適当と判断し、0.005 mg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

１．用途

抗菌剤

２．有効成分の一般名

和名：ナラシン

英名：Narasin

３．化学名

（ナラシンA）

IUPAC

英名：α-Ethyl-6-[5-[2-(5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-yl)-15-hydroxy-2,10,12-trimethyl-1,6,8-trioxadispiro [4.1.5.3]pentadec-13-en-9-yl]-2- hydroxy- 1,3-dimethyl-4- oxoheptyl]tetrahydro-3,5-dimethyl-2H-pyran-2-acetic acid

CAS　(No. 55134-13-9)

（参照 2）

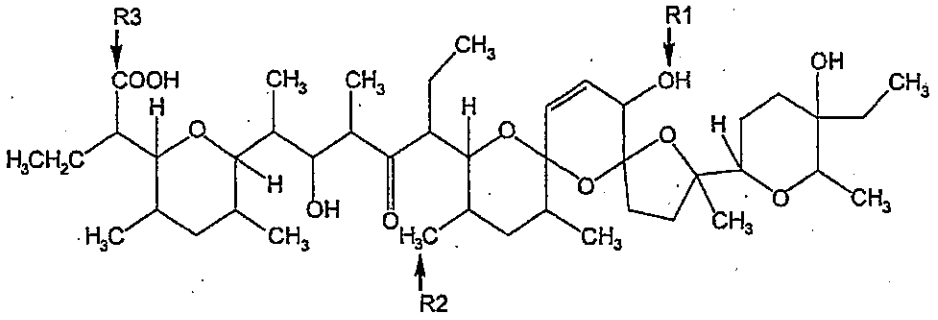
４．分子式

$C_{43}H_{72}O_{11}$

５．分子量

765.03

６．構造式



Structural variants of narasin	R1	R2	R3
A	OH	CH_3	COOH
B	=O	CH_3	COOH
D	OH	C_2H_5	COOH
I	OH	CH_3	$COOCH_3$

（参照 3）

7．使用目的及び使用状況

ナラシンは、*Streptomyces aureofaciens* NRRL 8092 株が産生するポリエーテル系のイオノフォア[1]抗生物質で、脂溶性複合物を形成し細胞膜の通過を容易にする。ナラシンは、ナラシンA（96％）、ナラシンB（1％）、ナラシンD（2％）及びナラシンI（1％）で構成され、ナラシンAが主要な活性を有する（85％）。ナラシンは肉用鶏のコクシジウム感染のスポロゾイト及び無性生殖期（前期及び後期）に有効である。ナラシンの抗菌スペクトルは限定的で、主に *Enterococcus* ssp.、*Staphylococcus* ssp.及び *Clostridium perfringens* を含むグラム陽性菌に対して活性を有する。

海外では、鶏のコクシジウム症の予防を目的として、飼料に添加して使用されており、肉用鶏の壊死性腸炎予防にも用いられる。牛では成長促進剤として使用される。

日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、鶏を対象とした飼料添加物が指定されている。

ヒト用医薬品としては使用されていない。（参照 3、4）

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[2]が設定されている。（参照 1）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EFSA 評価書、飼料添加物の指定時試験成績の抄録等をもとに、ナラシンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～7）

検査値等略称は別紙に記載した。

1．薬物動態試験

（1）薬物動態試験（ラット）

胆管カニューレを挿入したラット（系統、動物数等不明）に ^{14}C 標識ナラシンを単回経口投与（投与量不明）した。投与量の 35％が胆汁中から、6％が尿中から回収された。この結果から少なくとも投与量の 40％が吸収されたと考えられた。（参照 3）

ラット（Fischer 344 系、雌雄各 10 匹）に菌糸体ナラシン（mycelial narasin）を 5 日間経口投与（5 mg/kg 体重/日）した。尿及び糞を毎日雌雄別に採取し、最終投与後の雌雄の糞を混合し、抽出が行われた。抽出物中のナラシンの代謝物を HPLC/ISP-MS を用いて同定した。

糞中には、3-水酸化ナラシンの少なくとも 4 種類の構造異性体が存在することがピーク保持時間の違いから示された。少なくともいくつかの 2-水酸化ナラシンを含む四つのピークが同定された。他の四つのピークは 3-水酸化ナラシン B を、また四つのピークは 2-水酸化ナラシン B を有することが確認された。1-水酸化ナラシン又は 1-水酸化ナラシン B を有するピークもあった。本試験では、HPLC/ISP-MS により水酸化の正確な位置

---

1 イオン透過担体：特定のイオンの細胞膜透過性を増加させる。

2 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

は確認されなかったが、鶏の過去の試験からナラシンの水酸化は環上で生じていることが示された。これらの試験から鶏とラットは共通の代謝経路（酸化/水酸化）を有していることが示唆され、鶏でみられた水酸化代謝物がラットを用いたナラシンの毒性試験で認められたことにより確認された。（参照 3）

ラット（系統不明、雌雄）にナラシンを 5 日間強制経口投与（5 mg/kg 体重/日）した。糞中代謝物が調べられ、ナラシンの水酸化代謝物及びナラシン B の水酸化代謝物が同定された。正確な水酸化の位置は確認されなかったが、4 種類の異性体（2-水酸化ナラシン A/B 及び 3-水酸化ナラシン A/B）の存在が確認された。（参照 5）

成熟ラット（系統不明、1 匹）に ^{14}C 標識ナラシンを単回強制経口投与（2.3 mg/匹）した結果、投与後 52 時間に総投与放射活性の約 75 %が尿及び糞から回収された。尿中には、排泄された放射活性のわずか 1.1 %しかみられず、残り（98.9 %）は糞中にみられた。（参照 3）

胆管カニューレを挿入した幼若ラット（系統不明、3 匹）に ^{14}C 標識ナラシンを単回強制経口投与（2.3 mg/匹）した結果、総投与放射活性の約 16 %が投与後 24 時間に胆汁中に排泄された。（参照 3）

ラット（Wistar 系、2 匹）に ^{14}C 標識ナラシンを投与（3.1 mg/匹、投与経路不明）した呼吸試験では、回収された $^{14}CO_2$ は投与量の 0.2 %未満であった。（参照 3）

（2）薬物動態試験（鶏）

鶏（肉用鶏、4 週齢、30 羽）にナラシンを 2 日間強制経口投与（10 mg（力価）/kg 体重を 1 日 2 回投与）し、血漿中濃度の推移、糞中排泄及び体内分布が TLC-バイオオートグラフで検討された。

血漿中濃度は緩やかに上昇し、投与 3 時間後に C_{max}（0.25 mg（力価）/L）に達した後、速やかに減衰し、投与 12 時間後には検出限界（0.025 mg（力価）/kg）以下となった。AUC は 0.62 mg（力価）・h/L であった。

最終投与 3 時間後の主要組織への分布を検討した結果、組織中濃度は脂肪が平均 1.189 mg（力価）/kg と最も高く、次いで小腸、皮膚、筋胃、肝臓、膵臓、血漿、腎臓、肺、心臓、脾臓、胆汁の順で、筋肉は検出限界以下であった。

糞中濃度は、全例が投与 24～48 時間後に最高値を示した。投与後 120 時間の糞中総排泄率は投与量の平均 3.2 %であった。（参照 6）

鶏（肉用鶏、雌雄各 3 羽）に ^{14}C 標識ナラシンを 4 又は 6 日間混餌投与（100 ppm）し、最終投与 6 時間後（実質上の休薬 0 日）以降の一定時間間隔の各時点で組織中濃度が調べられた。腎臓、肝臓、皮膚、脂肪及び筋肉は LSC により総放射活性を測定し、脂肪中のナラシンはバイオアッセイにより調べた。

投与開始4日後に組織中濃度が定常状態となった。ナラシンに相当する総放射活性は、肝臓、脂肪、皮膚、腎臓及び筋肉の順で高く、それぞれ0.50、0.27、0.16、0.13及び0.01 mg/kgであった。残留濃度に明らかな性差はなかった。脂肪中の総放射活性の約半分がナラシンであった。（参照3）

鶏（合計25羽）を用いて表1のとおり^{14}C標識ナラシンの経口又は混餌投与試験が計4試験実施され、最終投与後の組織中放射活性について検討された。

いずれの試験においても、組織中放射活性は肝臓、脂肪、皮膚、腎臓、筋肉の順に高かった。組織中放射活性は速やかに消失し、残留濃度に性差はみられなかった。胆汁が^{14}Cの排泄経路と考えられた。

表1　鶏における^{14}C標識ナラシンの組織中残留消失試験

試験	投与方法	投与量	投与期間
試験1	経口 （カプセル投与）	80 ppm相当量	2又は2.5日間
試験2		80 ppm相当量	2又は2.5日間
試験3		100 ppm相当量	2.5又は5日間
試験4	混餌	100 ppm	5日間

試験1及び2では、組織中放射活性は最終投与4時間後で肝臓：0.50 mg/kg以下、脂肪：0.22 mg/kg以下及び腎臓：0.11 mg/kg以下で、最終投与1日後には肝臓及び脂肪で約0.1 mg/kg以下、腎臓は検出限界以下であった。筋肉はいずれの時点においても検出限界以下であった。

試験3で投与期間による組織残留性の違いを検討した結果、両投与期間の残留濃度に有意差は認められなかったが、5日間投与群の平均値の方が高かった。

試験4では、組織中平均放射活性は、最終投与0日後で腎臓から0.159 mg/kg、脂肪から0.488 mg/kg及び肝臓から0.743 mg/kg検出され、筋肉からは検出されなかった。最終投与2日後の組織中残留は大幅に減少した。組織中平均ナラシン放射活性は、最終投与0日後で肝臓：0.037 mg/kg、脂肪：0.235 mg/kgで、それぞれ総放射活性の約5及び50％であった。（参照6）

代謝試験で、ナラシン及びナラシンBの水酸化代謝物が鶏の排泄物中に検出された。これらの代謝物の大部分はナラシン及びナラシンBの2又は3-水酸化物であった。

LC-MSにより、鶏排泄物中に15種類の水酸化代謝物が検出された。肝臓のクロマトグラフの分布及び相対的放射活性は排泄物と同様であり、肝臓中代謝物は排泄物中代謝物と同様であることを示している。最終投与0日の結合型残留物は肝臓中残留物のほぼ1/3であった。脂肪では、放射活性は主に未変化体にみられ、結合型残留物は総残留物の12％未満であった。皮膚/脂肪、筋肉及び腎臓中残留物は低濃度のため代謝物の同定ができなかった。（参照3）

鶏（性別及び羽数不明）に ^{14}C 標識ナラシンを5日間混餌投与（100 ppm）し、排泄物中のナラシン代謝物を分離及び同定した。

未変化体が排泄物中全放射活性の約30％を占め、主要成分であった。別の25％に7種類の代謝物が含まれることが、質量分析により確認された。4種類の代謝物は2-水酸化ナラシンで、2種類が3-水酸化ナラシンの異性体であり、この水酸化が主要代謝経路であった。数多くの残りの代謝物に放射活性があったが、それぞれ全体の10％未満であった。（参照5）

鶏に ^{14}C 標識ナラシンを5日間混餌投与（80 ppm）し、最終投与当日に排泄物中のナラシン及びその代謝物の分析が実施された。

未変化体は全放射活性の5％を占め、6種類の代謝物が同定された。2種類が既知の3-水酸化ナラシンで総放射活性の約14％を占めた。4種類が2-水酸化ナラシンで14％を占めた。その他微量（10％以下）の代謝物が分離されたが同定されなかった。（参照5）

鶏に ^{14}C 標識ナラシンを5日間混餌投与（50 ppm）し、最終投与0日に排泄物の分析が実施された。

未変化体は排泄された総放射活性の3％を占めた。15種類の代謝物中では、ナラシンA及びBの2及び3-水酸化物並びに4-水酸化ナラシンAが主要成分であり、総放射活性の約50％であった。残りは多くの微量成分で、同定されなかった。組織では、肝臓中放射活性が最高濃度を示し、75％まで抽出可能であった。しかしながら、ナラシン代謝物は精製後少量しか得られなかったために同定できなかった。脂肪中の放射活性が分析され、大部分が未変化体（61％）であった。（参照5）

成鶏（雌雄各10羽）に ^{14}C 標識ナラシンを5日間混餌投与（71 ppm）し、最終投与6時間後に肝臓及び排泄物について分析された。

肝臓及び排泄物から総放射活性のそれぞれ49及び96％に当たるナラシン及びその代謝物が抽出され、LC-MSにより分離同定された。その結果、肝臓及び排泄物から1種類の2-水酸化ナラシン及び2種類の3-水酸化ナラシンが確認された。ナラシンは、排泄物中総放射活性の1％未満であったが、3種類の9-ケト3-水酸化ナラシンが主要代謝物であった（総計49％で、最大のものは34％）。（参照5）

^{14}C 標識ナラシン（100 ppm）が混餌投与された鶏の糞から6種類の標識ナラシン代謝物がそれぞれ分離された。糞から代謝物を溶媒抽出し、各種クロマトグラフで精製後、質量分析によって代謝物を同定した。代謝物は分子環の種々の位置が水酸基と置換したもので、鶏における主な代謝機序はナラシンの水酸化であることが確認された（表2）。6種類の代謝物について、ナラシンとの相対的抗菌活性を検討したが、活性はナラシンの1/20で、実質的に不活性と判断された。（参照6）

表 2　鶏におけるナラシンの代謝物

代謝物	TLC-Rf 値	分子量	構造
NM-1	0.26	818	2-水酸化ナラシン A, E 環の水酸化
NM-2	0.42	834	3-水酸化ナラシン A, B, E 環の水酸化
NM-3	0.50	818	2-水酸化ナラシン A, B 環の水酸化
NM-4	0.30	818	2-水酸化ナラシン A, E 環の水酸化
NM-5 1)	～0.30		
NM-6	0.76	818	2-水酸化ナラシン B, E 環の水酸化
NM-7	～0.27	834	3-水酸化ナラシン A, B, E 環の水酸化

1) NM5 は分析必要量が得られず、未解析。

鶏（肉用鶏、羽数不明）に ^{14}C 標識ナラシンを混餌投与（100 ppm）した。

排泄物中に 3 種類の代謝物（NM-1、NM-2 及び NM-3）が存在し、放射活性の 14 %を占めた。肝臓中には多数の標識代謝物がみられ、その中で未変化体が最も多く存在し、総放射活性の約 8.8 %に相当した。（参照 3）

鶏（肉用鶏、8 週齢）に ^{14}C 標識ナラシンを 7 日間混餌投与（80 ppm）し、投与 4～7 日後の糞中未変化体量、^{14}C 標識ナラシンに対する相対比及び主要標識代謝物割合が調べられた。

糞中の総放射活性は ^{14}C 標識ナラシン当量で 237 ppm、未変化体は 11.8 ppm で、糞中放射活性の 5.0 %に相当した。ナラシンの代謝物として、NM-1+NM-7（2.9 %）、NM-2（11.3 %）、NM-3（5.3 %）、NM-4+NM-5（4.6 %）及び NM-6（1.7 %）が存在した。これら以外の非ナラシン放射活性は多くの少量代謝物から構成され、含有割合はいずれも小さかった。^{14}C 標識ナラシンの約 95 %は代謝された。（参照 6）

鶏（肉用鶏、8 週齢、4 羽）にナラシンを混餌投与（80 ppm）した後 ^{14}C 標識ナラシンを単回経口投与（総投与量は平均ナラシン摂取量相当）した。回収された放射活性の 85 %以上が投与 2 日以内に排泄された。3/4 例で総回収率が 90～114 %、平均 99 %であった。1/4 例では糞中の回収率が不完全であったことから、回収率は低かった（66 %）。（参照 3）

（3）薬物動態試験（牛）

牛（去勢雄 2 頭及び未経産雌 1 頭/群）に ^{14}C 標識ナラシンを 3、5 又は 7 日間経口投与（飼料中 20 ppm 相当量、ゼラチンカプセル投与）し、各最終投与約 12 時間後（実質上の休薬 0 日）の組織中濃度が測定された。

最高放射活性（ナラシン相当量）は肝臓でみられた。投与 7 日後、肝臓中の未変化体は総放射活性の 6.5～12 %であった。（参照 3）

肥育牛（ヘレフォード種、去勢雄 2 頭及び未経産雌 1 頭/群）に ^{14}C 標識ナラシンを 3、5 又は 7 日間経口投与（飼料中約 20 ppm 相当量/頭/日（最高推奨用量の 1.5 倍の総 1 日投与量）、ゼラチンカプセルを用いて 1 日 2 回投与）した。各最終投与 12 時間後（休薬

0 日）に、被験動物の筋肉、腎臓、肝臓及び背部脂肪について放射活性を測定した。7 日間投与群の全動物の肝臓中ナラシンを TLC-バイオオートグラフで調べた。

組織中放射活性は投与 3 日以内に定常状態に達した。肝臓中に最大の総放射活性（ナラシン相当量）がみられ、投与 3、5 及び 7 日後では、それぞれ 0.918、0.739 及び 0.839 mg/kg であった。未変化体は肝臓中総放射活性の約 6.5～12 %を占めたが、他の組織中には痕跡程度がみられた。投与 3、5 及び 7 日後の組織中平均残留は、平均値の一元配置の分散分析（ANOVA）により統計学的な差はなかった。去勢雄及び未経産雌のナラシンの代謝は全投与期間にわたり質的に同様であった。（参照 3）

牛（ヘレフォード種、未経産雌 2 頭）に代謝ケージ内で ^{14}C 標識ナラシンをゼラチンカプセルで単回ボーラス投与（79.2 mg/頭/日）した。24 時間毎に尿及び糞を採取し、放射活性を分析した。

総糞中放射活性の 98.0 %が投与後 4 日以内に排泄された。尿中からは投与された放射活性の 0.5 %未満が回収された。^{14}C 標識ナラシンの総放射活性回収率は、2 頭それぞれ 93.4 及び 80.1 %であった。牛では、^{14}C 標識ナラシンは迅速に排泄され、ほとんど糞中に排泄されると考えられた。（参照 3）

（4）薬物動態試験（豚）

豚（交雑種、雌雄各 2 頭/群/時点）に ^{14}C 標識ナラシンを 7 日間混餌投与（30 及び 45 ppm）し、30 ppm 投与群では最終投与 0 及び 3 日後、45 ppm 投与群では最終投与 0 日後に可食組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚）について総放射活性の分析が行われた。

全投与群で肝臓中濃度が最大であった。45 ppm 投与群では、最終投与 0 日後の平均肝臓中濃度は 1.48 mg/kg であった。30 ppm 投与群では、最終投与 0 日後で平均肝臓中濃度は 0.75 mg/kg であり、最終投与 3 日後では 0.17 mg/kg に低下した。肝臓からメタノールで抽出される放射活性は、30 及び 45 ppm 投与群の最終投与 0 日後でそれぞれ 56 及び 59 %（いずれも n=2）であった。この結果は最終投与 0 日後の抽出される残留物の割合に濃度依存的な差がないことを示している。30 ppm 投与群では、最終投与 3 日後における抽出されなかった肝臓中の放射活性は最終投与 0 日後の 22 %であった。（参照 3）

豚（4 頭/群）に、^{14}C 標識ナラシンを 7 日間混餌投与（30 及び 45 ppm）した。30 ppm 投与群では最終投与 0（第 1 群）及び 3 日後（第 2 群）、45 ppm 投与群では最終投与 0 日後（第 3 群）に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚及び胆汁の総放射活性を LSC により測定した。試験期間中、尿及び糞は毎日採取された。

肝臓、胆汁及び糞中の代謝物は酸化及び水酸化代謝物であることが判明した。肝臓中で最も多い代謝物は、2-水酸化ナラシン B 代謝物（N-4）であり、第 1 及び第 3 群の糞中でも最も多い代謝物の一つであった。3-水酸化ナラシン代謝物（N-1）は第 3 群の糞中並びに第 1 及び第 3 群の肝臓中でも検出され、3-水酸化ナラシン B と共に溶出された。もう一つの 3-水酸化ナラシン代謝物（N-2）は、第 1 及び第 3 群の糞中から検出された

が、肝臓中にはみられなかった。3-水酸化ナラシンB代謝物（N-3）は、第1及び第3群の糞と肝臓中から検出されたが、他のピークと共に溶出された。2-水酸化ナラシンB代謝物（N-5）は第1及び第3群の肝臓及び糞中にみられた。2-水酸化ナラシン（N-6）は第1及び第3群の糞中からは検出されたが肝臓中にはみられなかった。もう一つの2-水酸化ナラシン代謝物（N-7）が第1及び第3群の肝臓及び糞中において検出された。胆汁中にも、肝臓及び糞中と同様の代謝物がみられたが、保持時間が異なり厳密には一致しなかった（表3）。（参照3）

表 3　肝臓及び糞中のナラシンの代謝物の分布状況

群（投与量、時点）	肝臓	糞
第1群（30 mg/kg 体重、最終投与0日後）	N-1、N-3、N-4、N-5、N-7	N-2、N-3、N-4、N-5、N-6、N-7
第2群（30 mg/kg 体重、最終投与3日後）	記載なし	記載なし
第3群（45 mg/kg 体重、最終投与0日後）	N-1、N-3、N-4、N-5、N-7	N-1、N-2、N-3、N-4、N-5、N-6、N-7

豚（交雑種、雌雄各2頭/群/時点）に ^{14}C 標識ナラシンを7日間混餌投与（30及び45 ppm）し、30 ppm 投与群では最終投与0日後、45 ppm 投与群では最終投与0及び3日後の排泄物中放射活性について検討した。糞中からは総放射活性の大部分（95～97％）が回収されたが、尿中からは少量（3～5％）であり、豚における主要排泄経路は糞中であると考えられた。（参照3）

（5）薬物代謝比較試験（ラット及び鶏）

^{14}C 標識ナラシンが投与されたラット（Wistar 系、4匹、経口投与：約 10 mg/kg 体重）及び鶏（肉用鶏、4羽、混餌投与：80 ppm）の糞中代謝物を比較した。

その結果、2動物種間で質的には同様であったが量的にはいくらかの違いがみられた。最も多量にみられた代謝物は NM-1、NM-2 及び NM-3 の3種類であった。ラット糞中ではこれらの代謝物は糞中総放射活性のそれぞれ約4、19及び10％であった。鶏の排泄物中では、それぞれ7、4及び3％であった。鶏排泄物から分離された NM-3 は、質量分析により暫定的に2-水酸化ナラシンのナトリウム塩と同定された。鶏及びラットの排泄物中には、他に相対量が3％を超える代謝物はなかった。

^{14}C 標識ナラシンを混餌投与された鶏（4羽）の肝臓中に多くの標識代謝物が存在していたが、肝臓中総放射活性の5％を超えるものはなかった。量的に最も多い化合物は ^{14}C 標識未変化体であり、総放射活性の約 8.8％であった。肝臓中代謝物は鶏及びラットの排泄物中のそれと質的に同様であった。TLC を用いて排泄物中の代謝物と比較することにより NM-1、NM-2 及び NM-3 が同定された。（参照3）

（6）薬物代謝比較試験（ラット、イヌ及び牛）

牛、イヌ及びラットに^{14}C標識ナラシンを7日間経口投与し、代謝物を比較した。肝臓及び糞から抽出された放射活性残留物を溶媒分配、シリカゲルクロマトグラフ及びTLCにより分画した。

3動物種ともに複数の代謝物が存在し、糞抽出物は20種類以上の放射活性代謝物を含有していたが、いずれも主要な代謝物ではなかった。

カラム溶出プロフィールとTLCオートラジオグラフの比較から代謝物パターンはラット、イヌ及び牛の間で質的には同様であるが量的な違いがみられた。ラット及び鶏ですでに同定された8種類の2又は3-水酸化ナラシン代謝物に加え、牛の糞及び肝臓からはさらに2種類の代謝物が分離された。これらはNM-12及びNM-13であり、それぞれ1及び2-水酸化代謝物と同定された。両代謝物はともにラット及びイヌで存在しており、牛では最も一般的な代謝物であった。牛肝臓中の放射活性の定量分画によりNM-12が最も多く（約16％）、NM-3及びNM-6はともに2-水酸化誘導体で総量の約4％を占めることが判明した。肝臓中放射活性の残量は微量の数種類の代謝物で構成され、約10％の非抽出性放射活性と10～15％の極性残留物であった。肝臓中残留のごく少量（3％未満）が未変化体であった。

本比較試験結果から、ラット、イヌ及び牛ではナラシンの経口投与により同じ代謝物が生じると考えられた。（参照3）

（7）代謝物の生物活性

ラット肝ミトコンドリアにおいて、バリノマイシン、モナゾマイシン及びアルカリ性金属カチオン添加により誘導されたATPase又はATPの加水分解がナラシンにより減弱したという知見に続き、ナラシン代謝物のラット肝ミトコンドリアにおけるATPaseと酸素吸収についての作用が明らかにされた。より最近の試験において、代謝物F（2-水酸化ナラシン）、NM-3、NM-2並びにNM-6及びNM-3の混合物という4種類の代謝物が検出された。4種類のナラシン代謝物はラット肝ミトコンドリアにおいてリンゴ酸及びグルタミン酸の酸化におけるATPase活性及び酸素吸収率に対し比較的弱い作用を示した。4種類の代謝物は、ナラシンの1/215以下のイオノフォア作用を示した。（参照3）

2．残留試験

（1）残留試験（鶏・5日間投与①）

鶏（雌雄各10羽/時点）に^{14}C標識ナラシンを5日間混餌投与（71 ppm）し、最終投与6時間後の組織中残留を調べた。

その結果、組織中平均残留はナラシンとして、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ0.272、0.068、0.015（定量限界）未満及び0.082 mg/kgであった。（参照5）

（2）残留試験（鶏・5日間投与②）

肉用鶏（6週齢、雌雄各4羽/群）にナラシンを5日間混餌投与（80 ppm）し、最終投与0、6、12及び24時間後の組織中残留がHPLCを用いて測定された。

結果を表4に示した。

脂肪を除いてナラシンは速やかに組織から消失することが確かめられた。脂肪では最終投与6時間後でもまだ測定可能であり、最終投与12時間後に検出可能な個体もあった。(参照5)

表4 鶏にナラシンを5日間混餌投与後の組織中残留 (mg/kg)

組織	投与後時間(時間)			
	0	6	12	24
肝臓	<0.04 1)	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉	<0.01 2)	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	<0.025 3)	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪/皮膚	0.059	<0.028 1)	<0.025 3)	<0.01

1) LOD及びLOQ未満のものが含まれる場合には、LOD又はLOQとして計算した最大平均値
2) 検出限界(LOD):0.01 mg/kg
3) 定量限界(LOQ):0.025 mg/kg

(3) 残留試験(鶏・5日間投与③)

鶏(約8週齢、3羽/時点)に^{14}C標識ナラシンを5日間混餌投与(80 ppm)し、最終投与0、1及び3日後に組織中放射活性を測定した。

その結果、放射活性は肝臓で最も高く、筋肉で最も低かった。最終投与3日後に、肝臓(0.065 mg/kg)を除いた全組織でナラシンとして0.025 mg/kg未満となった。(参照7)

(4) 残留試験(鶏・5日間投与④)

鶏(約8週齢、15羽)に^{14}C標識ナラシンを5日間混餌投与(100 ppm)し、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び皮膚を採取し、残留性について調べた。

最終投与0時間後における組織中残留は、肝臓、脂肪、皮膚、腎臓及び筋肉でそれぞれ0.45、0.21、0.14、0.14及び0.02 mg/kgであった。時間とともに残留は全組織で速やかに減少し、最終投与1日後には50%以上が減少し、肝臓(0.18 mg/kg)を除いた全組織で0.1 mg/kg未満となった。(参照7)

(5) 残留試験(鶏・5日間投与⑤)

鶏(肉用鶏、32羽)にナラシンを5日間混餌投与(80 ppm)し、最終投与0、6、12及び24時間後の組織中残留がHPLCを用いて測定された(定量限界:0.025 mg/kg、検出限界:0.0006 mg/kg)。

その結果、どの時点においても筋肉及び腎臓からは検出されなかった。肝臓では、最終投与6時間後のみに、皮膚/脂肪では、最終投与0及び6時間後に検出された。最終投与12時間後以降に残留は認められなかった。(参照7)

（6）残留試験（鶏・21 日間投与）

鶏(肉用鶏、4週齢)にナラシンを21日間混餌投与(8(1/10量)及び0.8(1/100量) ppm)し、バイオオートグラフにより組織中残留が検討された。

その結果、両群ともに、最終投与 2 時間及び 1 日後の時点で、全例が検出限界（0.025 mg(力価)/L）未満となった。(参照 6)

（7）残留試験（鶏・42 日間投与①）

初生雛(肉用鶏)にナラシンを 42 日間混餌投与(0、80(常用量)及び 160(2 倍量) ppm)し、バイオオートグラフにより組織中残留が検討された。

結果を表 5 に示した。

80 ppm 投与群では、投与期間中（21 日齢）の皮膚、脂肪及び小腸に残留がみられたが、最終投与 3 日後には全組織が検出限界（0.025 mg(力価)/L）未満となった。160 ppm 投与群では、投与期間中（21 日齢）の皮膚、脂肪、肝臓及び小腸に残留がみられたが、最終投与 3 日後には全組織が検出限界未満となった。(参照 6)

表 5　肉用鶏におけるナラシンの混餌投与後の残留性①　　(mg(力価)/L)

混餌濃度(ppm)	組織	投与期間中*	最終投与後時間			
			2 時間	1 日	3 日	5 日
80	血漿	<0.025	<0.025	<0.025		
	皮膚	0.134	0.036	<0.025～0.026	<0.025	<0.025
	脂肪	0.127	0.091	<0.025	<0.025	
	筋肉	<0.025	<0.025	<0.025		
	肝臓	<0.025	<0.025	<0.025		
	腎臓	<0.025	<0.025	<0.025		
	小腸	0.041	<0.025	<0.025	<0.025	
160	血漿	<0.025	<0.025	<0.025		
	皮膚	0.443	0.083	<0.025～0.032	<0.025	<0.025
	脂肪	0.204	0.159	<0.025	<0.025	
	筋肉	<0.025	<0.025	<0.025		
	肝臓	<0.025～0.029	<0.025	<0.025		
	腎臓	<0.025	<0.025	<0.025		
	小腸	0.068	<0.025～0.045	<0.025	<0.025	

* 投与期間中：21 日齢　　検出限界：0.025 mg(力価)/L

（8）残留試験（鶏・42 日間投与②）

（7）と同様、初生雛（肉用鶏）にナラシンを 42 日間混餌投与（0、80(常用量)及び 160(2 倍量) ppm）し、バイオオートグラフにより組織中残留が検討された。

結果を表 6 に示した。

80 ppm 投与群では、投与期間中（21 日齢）及び最終投与 2 時間後の皮膚及び脂肪に残留が認められたが、最終投与 1 日後には全組織が検出限界（0.025 mg(力価)/L）未満となった。160 ppm 投与群では、投与期間中（21 日齢）の血漿、皮膚、脂肪、肝臓及

び小腸に残留が認められたが、最終投与3日後には全組織が検出限界未満となった。(参照6)

表 6　肉用鶏におけるナラシンの混餌投与後の残留性②　(mg (力価)/L)

混餌濃度 (ppm)	組織	投与期間中*	最終投与後時間			
			2時間	1日	3日	5日
80	血漿	<0.025	<0.025	<0.025		
	皮膚	0.055	0.037	<0.025	<0.025	<0.025
	脂肪	0.104	0.097	<0.025	<0.025	
	筋肉	<0.025	<0.025	<0.025		
	肝臓	<0.025	<0.025	<0.025		
	腎臓	<0.025	<0.025	<0.025		
	小腸	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
160	血漿	<0.025～0.027	<0.025	<0.025		
	皮膚	0.121	0.061	<0.025～0.036	<0.025	<0.025
	脂肪	0.337	0.118	<0.025	<0.025	
	筋肉	<0.025	<0.025	<0.025		
	肝臓	0.028	<0.025	<0.025		
	腎臓	<0.025	<0.025	<0.025		
	小腸	0.076	<0.025～0.031	<0.025	<0.025	

* 投与期間中：21日齢　　検出限界：0.025 mg (力価)/L

(9) 残留試験 (鶏・42日間投与③)

鶏 (肉用鶏、9羽/時点) にナラシンを42日間混餌投与 (80及び160 ppm) し、最終投与2、24、72、120及び168時間後にバイオオートグラフにより組織中残留が検討された (定量限界：0.025 mg/kg)。

その結果、80 ppm投与群では、脂肪及び皮膚で最終投与2及び24時間後に定量された。筋肉、肝臓及び腎臓では、定量可能な残留はみられなかった。160 ppm投与群では、皮膚で最終投与24時間後、脂肪で最終投与2時間後に定量された。筋肉、肝臓及び腎臓では、どの時点においても定量可能な残留はみられなかった。(参照7)

(10) 残留試験 (鶏・45日間投与)

鶏 (肉用鶏、80羽) にナラシンを少なくとも45日間混餌投与 (80 ppm) し、最終投与6、12、18及び28時間後にバイオオートグラフにより組織中残留が検討された (定量限界：0.005 mg/kg)。

組織中平均残留濃度は、最終投与6時間後の0.0861±0.0506 mg/kg (脂肪) 及び0.0588±0.0149 mg/kg (皮膚) から最終投与28時間後の0.0130±0.0095 mg/kg (脂肪) 及び0.0082±0.0026 mg/kg (皮膚) までの範囲であった。(参照7)

(11) 残留試験 (鶏卵)

産卵鶏にナラシンを21日間混餌投与 (0.8 (常用量の1/100) 及び8 (常用量の1/10) ppm) し、最終投与5及び7日後のナラシンの卵への移行について検討された。

その結果、0.8 ppm 投与群では、いずれの時点においても卵黄及び卵白中残留は検出限界（0.025 mg (力価)/L）未満であった。8 ppm 投与群では、最終投与 5 日後の卵黄に検出限界値付近の残留が認められたものの、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満となった。卵白中残留は全例が検出限界未満であった。（参照 6）

（１２）残留試験（牛・5 日間投与）

牛（ヘレフォード種、去勢雄 6 頭及び未経産雌 3 頭）に ^{14}C 標識ナラシンを 5 日間経口投与（1 日総投与量の 13 ppm：6.6 ppm 相当量をゼラチンカプセルで 2 回/日投与）し、最終投与 0 時間、1 及び 3 日後の組織中濃度が比較された。

肝臓中に放射活性の最高濃度がみられ、最終投与 0 時間、1 及び 3 日後にはそれぞれナラシンとして 0.492、0.233 及び 0.050 mg/kg（去勢雄 3 頭及び未経産雌 1 頭/時点）であった。肝臓中総放射活性の 5 %未満がナラシンであった。最終投与 1 日後では 1 例の肝臓のみにナラシンが検出された。筋肉、脂肪及び腎臓では全て最終投与 0 時間後でも 0.02 mg/kg 未満であった。（参照 3）

（１３）残留試験（牛・140 日間投与）

牛にナラシンを 140 日間混餌投与（66 ppm：150 mg/頭/日）し、組織中残留について TLC-バイオオートグラフにより検討された（検出限界：0.005 mg (力価)/kg）。残留は脂肪及び肝臓で最終投与 48 時間後までみられた（最終投与 0 時間後：0.010 以下～0.020 mg (力価)/kg、最終投与 24 及び 48 時間後：0.005 以下～0.010 mg (力価)/kg）。筋肉では最終投与 0 時間後に 0.005 mg (力価)/kg 未満で最終投与 24 時間後には残留はみられなかった。腎臓では、どの時点においても残留はみられなかった。（参照 7）

（１４）残留試験（豚・5 日間投与）

豚（12 頭）に ^{14}C 標識ナラシンを 5 日間混餌投与（37.5 ppm）し、TLC-バイオオートグラフにより残留性について検討された。最終投与 0、24、48 及び 72 時間後の平均肝臓中総残留は、それぞれ 0.51、0.44、0.26 及び 0.18 mg/kg であった。筋肉及び腎臓では、最終投与 0 時間後に放射活性残留はみられず、脂肪では 0.05 mg (力価)/kg 未満であった。（参照 7）

（１５）残留試験（豚・14 日間投与）

豚（24 頭）にナラシンを 14 日間混餌投与（0 及び 45 ppm）し、最終投与 12 及び 24 時間後の組織中残留について HPLC により検討された（定量限界：0.025 mg/kg）。

その結果、どの時点においても定量限界以上の残留はみられなかった。（参照 7）

３．遺伝毒性試験

ナラシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 7 及び 8 に示した。（参照 3、6）

表 7　*in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* C3076、D3052、G46、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 *Escherichia coli* WP2、WP *uvrA*	0.1～1,000 μg/plate（±S9）（濃度勾配プレート法）又は 1、10、100、1,000 μg/mL（±S9）	陰性
	S. typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	125～1,000 μg/plate（±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	連続処理：0.625～20 μg/mL（±S9）24 又は 48 h 短時間処理：12.5～100 μg/mL（−S9）50～200 μg/mL（+S9）	陰性
前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK+/-	0.1、0.5、1、2、3、4、5、10 μg/mL（±S9）	陰性
不定期 DNA 修復合成（UDS）試験	ラット肝細胞初代培養細胞	0.5～1,000 μmol/L、20 h	陰性
		0.0005～1 μg/mL、20 h	陰性

表 8　*in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
姉妹染色分体交換（SCE）試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50 mg/kg 体重、19 h	陰性

in vitro 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ナラシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

4．急性毒性試験

（1）急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、鶏、うずら、豚及び馬）

ナラシンの各動物種における経口急性毒性試験の結果を表 9 に示した。（参照 3）

表 9　各動物種におけるナラシンの経口 LD_{50}

動物種（系統）	経口 LD_{50}±SD（mg（力価）/kg 体重）		投与ナラシン剤型
	雄	雌	
マウス（ICR）	22.8±2.9	36.7±4.3	精製物
マウス（ICR）	33（30～37）	34（30～39）	菌糸体
マウス（ICR）	15.8±2.6	16.7±2.1	菌糸体
ラット（Wistar）	40.8±4.0	33.8±6.0	精製物
ラット（Fischer344）	22（19～26）	24（21～27）	菌糸体
ラット（Fischer344）	31.6±3.06	44.3±5.78	菌糸体
ウサギ	15.5±3.9		精製物
鶏	87.7±16.4 89.1±24.1 80.1±14.3		力価の異なる 3 ロットを使用: 1,000、943.4、82.6 mg（力価）/g
鶏	54±19.7 40.2±22.6 75.5±8.5		力価の異なる 3 ロットを使用: 1,000、943.4、82.6 mg（力価）/g
鶏	24.9±5.7 53.9±11.6 42.9±8.5 43.3±5.0		力価の異なる 4 ロットを使用: 93.3、110、86.4、82.5 mg（力価）/g
鶏	51.6±27.02		菌糸体
うずら（Bobwhite）	73.96±9.15	70～100	菌糸体
	102.9（46.6～227.5）		菌糸体
豚		6.9±1.88	菌糸体
馬	0.8		菌糸体

菌糸体又は精製ナラシンの経口及び静脈内投与による臨床症状はマウス、ラット及び鶏で同様であり、活動性低下、脚弱（leg weakness）及び運動失調が特徴的であった。ウサギでは、10 mg（力価）/kg 体重の菌糸体ナラシンを経口投与しても臨床症状は生じなかった。同量を投与されたイヌでは投与 1 時間後に嘔吐が観察されたのみであった。（参照 3）

ラット及びマウスでは、臨床症状として活動性低下、脚弱、立ち直り反射の消失、呼吸困難及び眼瞼下垂が観察され、ラットでは、下痢及び利尿も観察された。また、ラットでは、純度 100 %のナラシンを静脈内投与した場合間代性痙攣を呈した。急性毒性に被験物質の純度等の違いによる大きな差異はみられなかった。（参照 5）

馬はポリエーテル系イオノフォア抗生物質の毒性影響の感受性が非常に高いことが知られており、全被験動物種の中で最低の LD_{50}（菌糸体ナラシン：0.8 mg（力価）/kg 体重）を示した。馬が示すナラシン臨床症状は、食欲不振、頻脈、苦痛の徴候、協調運動失調及び間欠的な多量発汗であった。腎臓、肝臓、肺、脾臓、胃、心臓及び骨格筋の病

理組織学的検査では心筋及び骨格筋に初期の筋線維変性及び壊死性変化がみられた。（参照 3）

（2）急性毒性試験（マウス及びラット）

純度の異なるナラシン原体（精製物及び菌糸体：それぞれ純度 101.8 及び 13.2 %）及び製剤（10 及び 1 %製剤）の経口急性毒性試験結果を表 10 に示した。

主要な臨床症状は、自発運動の低下、呼吸深大化、腹臥姿勢、立毛、全身の筋弛緩等であった。剖検では臓器に著変はみられなかった。（参照 6）

表 10　マウス及びラットにおける純度の異なるナラシンの経口 LD_{50}

ナラシン剤型	動物種	経口 LD_{50}（mg/kg 体重）	
		雄	雌
精製物（純度 101.8 %）	マウス	90（63～121）	61（52～71）
	ラット	81（59～112）	75（44～116）
菌糸体（純度 13.2 %）	マウス	453（352～589）	454（387～534）
	ラット	420（328～543）	470（350～664）
10 %製剤	マウス	654（465～882）	500（383～644）
	ラット	805（585～1,338）	712（468～1,004）
1 %製剤	マウス	>2,000	
	ラット	>2,000	

5．亜急性毒性試験

（1）3 か月間亜急性毒性試験（マウス①）

マウス（ICR 系、約 30 日齢、雌雄各 15 匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度 4.3 %）の 3 か月間混餌投与（0、10、20 及び 40 ppm：0、1.5、3 及び 6 mg（力価）/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査が行われた。

試験期間中、死亡はみられず、投与に起因する一般状態の変化及び体重への影響はみられなかった。

定期的な眼科学的検査でも異常は認められなかった。

血液学的検査では、全群とも正常値の範囲内であった。

血液生化学的検査では、40 ppm 投与群の雌雄で Cre が低下した。20 ppm 以上投与群の雄で T.Bil が低下し、雌では対照群に比べ有意に高かった。他の血液生化学的検査値は正常であり、投与に起因した肝障害がみられなかったために、これらの所見には毒性学的意義はないものと考えられた。

臓器重量は対照群と同程度であった。

本試験で観察された剖検及び病理組織学的所見は本系統のマウスに通常みられるものであり、投与によるものではなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、最高用量である 40 ppm（6 mg（力価）/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3）

（2）3か月間亜急性毒性試験（マウス②）

マウス（ICR系、約27日齢、雌雄各15匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度10.16％）の3か月間混餌投与（0、60、80及び100 ppm：0、9、12及び15 mg（力価）/kg体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査が行われた。

試験期間中、死亡は100 ppm投与群の雄1例のみで、投与開始57日後に死亡した。死亡動物では亀頭包皮炎及び膀胱拡張がみられたが、1例のみの事例であること及び生存した動物に同様の所見がみられなかったことから、死亡は偶発的であり投与に起因するものではないと考えられた。

投与に起因する臨床症状はみられず、最終の眼科学的検査でも異常はみられなかった。

体重は、試験終了時に80及び100 ppm投与群の雄で、対照群に対しそれぞれ26及び27％減少した。100 ppm投与群の雌では、対照群に比べ14％減少した。これらの平均体重減少は、投与開始35日後に初めて観察され試験期間中持続した。

血液学的検査では、各投与群の雄の数例及びいくつかの投与群の雌数例で血液濃縮が示唆されたが、脱水の程度を反映したものであり、投与に直接関連するものではないと考えられた。

血液生化学的検査では、60 ppm投与群の雄2～3例でALTが上昇したが、80 ppm以上投与群ではみられないため、投与に起因するものではないと考えられた。

臓器重量では、100 ppm投与群の精巣及び子宮の体重比重量（以下「比重量」という。）が増加した。雄の精巣並びに雌の脾臓及び子宮を除き臓器重量は減少した。これらの所見は、体重減少に伴うものであり、病理組織学的所見が伴わないため毒性学的意義はないと考えられた。

本試験における病理学的所見は本系統のマウスに通常みられるものであり投与によるものではなかった。

以上より、本試験における毒性学的に意味のある唯一の変化は80 ppm以上投与群の雄及び100 ppm投与群の雌における対照群と比較した平均体重の減少であることから、本試験のNOAELは、60 ppm（9 mg（力価）/kg体重/日）と考えられた。（参照3）

（3）3か月間亜急性毒性試験（マウス③）

マウス（B6C3F$_1$、5～6週齢、雌雄各15匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度15.12％）の3か月間混餌投与（0、10、20、40及び60 ppm）による亜急性毒性試験が実施され、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査について検討された。

毒性学的に意義のある所見は、60 ppm投与群の雄及び40 ppm以上投与群の雌における体重増加抑制であったが、被験物質の直接的影響と共に嗜好性の問題による摂餌量低下の影響も考えられた。

本試験におけるNOAELは20 ppmであると考えられた。（参照6）

（4）3か月間亜急性毒性試験（ラット①）

ラット（Wistar系、28～35日齢、雌雄各15匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度4.3％）の3か月間混餌投与（0、15、30及び60 ppm：雄で0、1.1、2.2及び4.7 mg（力価）/kg体重/日に相当、雌で0、1.1、2.6及び5.7 mg（力価）/kg体重/日に相当）による亜急性毒性試験が実施された。眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査が行われた。

試験期間中、死亡はみられず、投与に起因した臨床症状は観察されなかった。

試験終了時、対照群と比較し食餌効率は15 ppm投与群の雌雄では同等か又はわずかに上昇し、60 ppm投与群の雄では21％低下し、30及び60 ppm投与群の雌ではそれぞれ16及び46％低下した。

体重は、60 ppm投与群の雌雄で対照群と比較して増加抑制（雌雄それぞれ40及び25％）がみられた。30 ppm以上投与群の雌雄で平均体重が減少し、60 ppm投与群の平均体重は、対照群と比較し雄で18％に、雌で21％に減少した（雌では統計学的に有意）。

血液学的検査では、投与群の雄のRBC、Ht及びHbが有意に増加し、血液濃縮が示唆されたが、脱水の程度を反映したものであり、投与とは直接関連がないと考えられた。

血液生化学的検査では、15 ppm投与群の雌1例にALTの上昇が、全投与群の雌及び30 ppm投与群の雄でGluの上昇及び投与群の雌雄でBUNの低下がみられた。これらの所見は、用量相関性がなく、試験施設での正常値の範囲内であり、投与に関連した病理組織学的所見も認められないことから、投与に起因するものとは考えられなかった。

試験終了時の体重データから、投与の影響が示唆された（60 ppm投与群の雌では統計学的に有意）。臓器重量では、60 ppm投与群の精巣及び卵巣の比重量が対照群と比較して増加し、雌では腎臓、心臓、脾臓、甲状腺及び副腎の比重量も有意に高かった。これらの変化は体重減少との関連が示唆され、投与に関連した病変がみられなかったために、毒性学的意義はないと考えられた。

30 ppm以上投与群における食餌効率、平均体重及び平均体重増加に対する影響に基づき、本試験のNOAELは15 ppm（1.1 mg（力価）/kg体重/日）と考えられた。（参照3）

（5）3か月間亜急性毒性試験（ラット②）

ラット（SD系、雌雄各10匹/群）を用いた精製ナラシン（純度99.3％）の91日間混餌投与（0、15、30及び60 ppm）による亜急性毒性試験が実施された。さらに、別の群（雌雄各10匹/群）を設け、菌糸体ナラシン（純度12.3％）を混餌投与（0及び60 ppm）した。対照群には基礎飼料を、菌糸体投与のプラセボ群にはナラシンを除去した菌糸体を投与した。

試験期間中、死亡はみられなかった。

臨床症状では、精製ナラシン60 ppm投与群の雌5例並びに菌糸体ナラシン60 ppm投与群の雄1例及び雌9例に削痩がみられた。

体重では、精製及び菌糸体ナラシン60 ppm投与群の雌雄に摂餌量低下を伴う増加抑制がみられ、菌糸体ナラシン投与群でより顕著であった。

眼科学的検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、菌糸体ナラシン 60 ppm 投与群の雌で脳、肝臓、腎臓及び心臓の比重量が有意に増加した。この投与群の雄では心臓の比重量のみが有意に増加した。これらの変化は体重増加抑制によるものと考えられた。

剖検では、精製及び菌糸体ナラシン 60 ppm 投与群に軽度の盲腸拡張が観察されたが、病理組織学的変化はみられなかった。この影響は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、ヒトに対する毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査では、精製ナラシン 60 ppm 投与群の雌で横隔膜及び腓腹筋の限局性筋線維変性がそれぞれ 1 例観察された。横隔膜の限局性筋線維変性は菌糸体ナラシン 60 ppm 投与群の雄 1 例にもみられた。

本試験の NOAEL は、体重増加抑制、摂餌量低下及び臓器比重量の増加より精製ナラシンで 30 ppm（雌雄それぞれ 2.4 及び 2.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。菌糸体のプラセボ投与では毒性は認められなかった。この事実から、菌糸体ナラシンの毒性はナラシンによるものであることが確認された。（参照 5）

（6）3 か月間亜急性毒性試験（イヌ①）

イヌ（ビーグル種、13～16 か月齢、雌雄各 4 匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度 4.3 %）の 3 か月間経口投与（0、0.5、1.0 及び 2.0 mg (力価)/kg 体重/日、ゼラチンカプセル投与）による亜急性毒性試験が実施された。一般状態、眼科学的検査、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、骨髄検査、尿検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査について検討された。ECG 検査を 2.0 mg (力価)/kg 体重/日群について一度だけ実施した。

試験期間中、死亡はみられなかった。

体重、血液学的検査、血液生化学的検査、骨髄細胞数、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学検査において投与に起因する変化は観察されなかった。

臨床症状では、2.0 mg (力価)/kg 体重/日群で投与開始後 3 週間に 4 例、3 か月間にわたり 1 例に脚弱及び非協調運動が観察された。

ECG 検査では、2.0 mg (力価)/kg 体重/日群の 6 例に明確な徐脈（心拍数減少）がみられ、正常から重度の洞性不整脈 (sino-arrhythmias) がみられた。このうち 3 例には、洞停止（sino-arrest）（T-R 部の間隔が 1s 未満）が観察された。2.0 mg (力価)/kg 体重/日群のほとんどの動物に QRS 波の間隔の短縮及び深い S 波がみられた。1 例は正常な心拍を示したが、P 波及び T 波が共に不規則（振幅 0～1 mV 超）で波形が異常であった。比較のための投与前の ECG 所見がなく、心臓に組織学的変化もなく、血液生化学的検査で大きな変化もみられなかったことから、この ECG 所見の評価は困難であった。

以上より、2.0 mg (力価)/kg 体重/日群でみられた脚弱、運動失調及び ECG の異常所見により、本試験における NOAEL は 1.0 mg (力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

（7）3か月間亜急性毒性試験（イヌ②）

イヌ（ビーグル種、4か月齢、雌雄各4匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度14.7％）の3か月間経口投与（0、0.5、1.0及び2.0 mg（力価）/kg体重/日、ゼラチンカプセル投与）による亜急性毒性試験が実施された。別の群（雌雄各4匹/群）を設け、精製ナラシン（純度100％）を経口投与（2.0 mg（力価）/kg体重/日）した。精製ナラシン投与群は、2回の投与後2日間投与を休止した。その後、投与量を1.0 mg（力価）/kg体重/日で投与を再開し、2.0 mg（力価）/kg体重/日まで2週間毎に0.5 mg（力価）/kgずつ漸増し、試験終了時まで続けた。

精製ナラシン投与群の雄1例が2 mg（力価）/kg体重/日投与の2日目に死亡したため、他の動物に入れ替えた。対照群の1例が横隔膜ヘルニアの合併症のため投与開始67日後に安楽死させた。

菌糸体ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群の3例及び精製ナラシン2.0 mg(力価)/kg体重/日投与群の7例が脚弱を示した。精製ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群で運動失調、横臥、努力性呼吸、流涎過多、食欲不振等の臨床症状が観察された。菌糸体ナラシン1.0 mg(力価)/kg体重/日投与群の1例に嘔吐が1回みられた。

体重は、精製及び菌糸体ナラシンの2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群でわずかな増加抑制がみられ、この群の断続的な摂餌量低下と関連していると考えられた。食餌効率の変化はみられなかった。

眼科学的検査、ECG検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に起因する影響はみられなかった。

試験終了時、全例について臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。精製ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群の雄で腎臓の絶対重量が有意に低下し、菌糸体ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群の雄で心臓の比重量が有意に増加した。精製ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日の第2回投与後に死亡した雄には、投与に起因する病理組織学的な変化はみられなかった。しかしながら、その代替動物に横隔膜及びその他の骨格筋に軽度から中程度の限局性筋線維変性が認められた。精製ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群の他の2例及び菌糸体ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群の3例に横隔膜を含む骨格筋に非常に軽微又は軽度の限局性筋線維変性がみられた。精製ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群の3例及び菌糸体ナラシン2.0 mg（力価）/kg体重/日投与群の1例で筋肉内末梢神経に軽微な軸索変性が筋線維変性と関連してみられた。変化のみられた動物では、筋線維の変性より再生が顕著であった。心臓には、投与に起因する変化はみられなかった。

菌糸体ナラシン1.0 mg（力価）/kg体重/日投与群では、1回の嘔吐を除いた影響は観察されなかったことから、本試験のNOAELは1.0 mg（力価）/kg体重/日と考えられた。本試験では、臨床症状と病理組織学的検査から菌糸体ナラシンの毒性影響は、精製ナラシンより重篤ではないと考えられた。（参照5）

（8）6か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、12～16か月齢、雌雄各4匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度8％）の6か月間経口投与（0、0.5、1.0及び1.5 mg（力価）/kg体重/日、ゼラチンカプセ

ル投与）による亜急性毒性試験が実施された。一般状態、体重、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、骨髄検査、ECG 検査（投与前、投与開始 2 時間並びに 1、3 及び 6 か月後）、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

試験期間中、死亡はみられなかった。

体重、一般状態及び眼科学的検査に投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、いずれの測定値も正常値の範囲内であり、尿検査及び骨髄検査でも投与に起因する変化はみられなかった。

ECG 検査では、1.5 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雌 1 例のみに異常（徐脈、低振幅の R 波、T 波の上昇及び ST 部分の顕著な抑制）が投与開始 1 か月後にみられた。これらの所見は、前述のイヌを用いた 3 か月間経口投与試験においても ECG に投与に関連のある影響がみられたため、投与に起因するものとみなされた。しかし、この動物の ECG の変化は、3 及び 6 か月後の検査では認められず、可逆性を示した。心臓の病理組織学的検査でも変化はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査で病変が散発性にみられたが、通常観察されるものであった。

イヌを用いた 3 か月間経口投与試験の ECG の異常及び本試験における 1.5 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雌 1 例の ECG の異常は投与に起因する影響と考えられたことから、本試験における NOAEL は 1.0 mg (力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3）

6．対象動物等を用いた安全性試験

（1）安全性試験（鶏①）

鶏（チャンキー種、初生雛、雌雄各 20 羽/群）を用いたナラシン（10 %製剤）の 6 週間混餌投与（0、80 (常用最高用量)及び 240 ppm (常用最高用量の 3 倍量)）による安全性試験が実施された。最終投与後 1 週間の休薬期間が設定された。一般状態、体重、摂餌量及び食餌効率により、投与の影響について検討した。また、最終投与当日及び最終投与 7 日後（休薬 7 日後）に雌雄各 5 羽/群の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

80 ppm 投与群の雄 2 例及び雌 1 例、240 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 1 例並びに対照群の雌 1 例が死亡した。死因は、80 ppm 投与群の雄は循環不全及び腹水症で、雌は不明であり、240 ppm 投与群の雄は循環不全で、雌は腹水症であった。また、対照群の雌は腹水症であった。

240 ppm 投与群の雌の死亡 3 日前に抑鬱、摂餌量低下及び呼吸促迫がみられた。脚弱が 5 例（0、80 及び 240 ppm 投与群の雄でそれぞれ 2、1 及び 0 例、雌でそれぞれ 1、0 及び 1 例）に観察された。対照群にもみられ、用量相関性がみられなかったことから、本試験において脚弱は投与の影響ではないと考えられた。

体重は、240 ppm 投与群の雌で摂餌量低下を伴う増加抑制がみられた。

血液学的検査では、投与群の雌雄とも変化はみられなかった。

血液生化学的検査では、240 ppm 投与群の雌で T.Chol 及び尿酸塩が最終投与日に有意に高かったが、これらの変化は軽度であり、7 日間の休薬期間中に迅速に回復した。他の脂質及び糖質代謝に関係する変化はみられなかった。

80 ppm 投与群の雄 1 例が試験早期に死亡したことから、本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照 3、6、8)

（2）安全性試験（鶏②）

鶏（ハバード×ホワイトマウンテイン、初生雛、雌雄各 53 羽/群、3 回反復、1,590 羽/試験）を用いたナラシン（純度 10.6 %）の 49 日間混餌投与（0、70、80、120 及び 210 ppm）による安全性試験が実施された。最終投与後 3 日間の休薬期間が設定された。一般状態、体重、摂餌量、食餌効率、床敷の湿り気、羽毛の状態、死亡鶏の剖検及びプロトロンビン時間により投与の影響について検討した。また、最終投与日に雌雄各 39 羽/群を剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施し、5 羽/群から採血し、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。

試験期間中の 0、70、80、120 及び 210 ppm 投与群の死亡は、それぞれ 16、19、13、14 及び 6 例で、各群に差はみられなかった。

臨床症状は投与開始 3 週間後にみられ、210 ppm 投与群の体重増加が対照群及び 120 ppm 以下投与群に比べ抑制された。120 ppm 以上投与群では、摂餌量低下を伴う有意な体重増加抑制がみられた。

血液学的検査では、毒性学的に重要な影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、雄の 210 ppm 投与群で投与に起因する AST の増加がみられた。

臓器重量では、210 ppm 投与群において、雄の肝臓、腎臓及び心臓並びに雌の腎臓の絶対重量が対照群に比べて有意に減少したが、病理組織学的変化はみられず、体重変化によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、うっ血性心不全像が 80、120 及び 210 ppm 投与群でそれぞれ雄 1 例、雌雄各 1 例、雄 2 例及び雌 1 例にみられ、発生頻度は低いものの対照群ではみられず、過去の試験でも発生したことから投与に起因する影響と考えられた。

以上より、投与に起因する毒性影響は 120 ppm 以上投与群にみられたが、うっ血性心不全の可能性を考慮し、本試験における NOAEL は 70 ppm と考えられた。(参照 3、6)

（3）安全性試験（鶏③）

鶏（ハバード×ホワイトマウンテイン、初生雛、雌雄各 848 羽）を用いた菌糸体ナラシン（純度未記載）の 8 週間混餌投与（0、80、240 及び 400 ppm）による安全性試験が実施された。一般状態、死亡鶏の剖検及び病理組織学的検査、死亡率、プロトロンビン時間、体重、摂餌量、床敷の状態並びに床敷の羽毛の状態により投与の影響について検討した。

試験期間中、用量依存的な体重増加抑制が明らかであった。

80、240及び400 ppm投与群の雌雄の死亡率は、それぞれ1.4及び5 %、6.1及び10.4 %、並びに18.9及び31.1 %であり、投与に起因する死亡例の増加がみられた。

一般状態では、240 ppm投与群及び400 ppm投与群で活動性低下がみられ、特に400 ppm投与群では羽毛も少なかった。

投与開始4日及び8週後のプロトロンビン時間に変化はみられなかった。

体重は、投与開始4日後にと殺された240及び400 ppm投与群の雌雄で用量依存的に有意に減少した。投与開始3週後には240 ppm以上投与群の雌雄で有意な減少がみられた。投与開始8週後には、全投与群の雌雄で対照群に比べて有意に減少した。

摂餌量は、投与開始後3週間に投与群の雌及び240 ppm以上投与群の雄で有意に減少し、投与終了までその傾向は続いた。

剖検では、死亡及びと殺鶏の体格が小さく、乾燥気味で悪液質であることが観察された。

病理組織学的検査では、240 ppm以上投与群に骨格筋の限局性筋線維変性及びうっ血性心不全像がみられた。80 ppm投与群には投与に起因する変化はみられなかった。

以上より、全投与群で最終投与後に有意かつ用量依存的な体重減少がみられたことから、本試験におけるNOAELは設定できなかった。(参照3)

(4) 安全性試験(牛)

子牛(ヘレフォード及びヘレフォード交雑種、雌雄各5頭/群)を用いたナラシン(0、16.5及び50 ppm)又はナラシン及びタイロシン配合剤(それぞれ50及び33 ppm)の154日間混餌投与による安全性試験が実施された。一般状態及び体重により投与の影響について検討した。最終投与後に尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

ナラシン50 ppm投与群の雄1例が投与開始23日後に死亡した。心臓、胸筋及び横隔膜の明らかな筋線維変性、肺の重篤なびまん性浮腫並びに肝臓の小葉中心性うっ血がみられ、死因はうっ血性心不全で、投与に起因するものと考えられた。

投与群は対照群に比べて、体重増加量も多く、食餌効率も高かった

血液生化学的検査では、いくつかの検査値に有意差のある変化がみられたが、用量依存性がなく発現の時期もさまざまであったため投与に関連があるものとは考えられなかった。T.Cholがナラシン/タイロシン群で投与開始56及び112日後に、全投与群で投与終了時に対照群に比べて有意に増加したが、投与群の生産性向上を反映するものであり、毒性影響ではないと考えられた。

血液学的検査、尿検査、臓器重量及び死亡牛以外の病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

以上より、50 ppm投与群の雄1例の死亡が投与に関連する可能性があることから、本試験におけるNOAELは16.5 ppmと考えられた。(参照3)

(5) 安全性試験(豚①)〈参考データ〉

肥育豚(雌雄各3頭/群)を用いたナラシン(純度未記載)の63～65日間混餌投与(0、30、45及び60 ppm)による安全性試験が実施された。

試験期間中、投与に起因する死亡はみられず、どの検査項目でも投与に起因する毒性変化はみられなかった。

以上より、本試験におけるNOAELは最高用量である60 ppmと考えられた。(参照3)

（6）安全性試験（豚②）〈参考データ〉

豚（去勢雄及び雌各21頭/群）を用いたナラシン（純度未記載）の69～82日間混餌投与（0、25、75及び125 ppm）による安全性試験が実施された。一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検について検討した。血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検には雌雄各2頭/群を供した。

75 ppm以上投与群で投与8～14日後に臨床症状として、食欲低下、呼吸困難、活動低下、嗜眠、起立又は歩行の意欲減退、脚弱、ナックリング[3]、振戦、運動失調、跛行、横臥及び稀に痙攣がみられた。その他、いずれの投与群でも投与に関連した明らかな臨床症状及び剖検所見はみられなかった。

以上より、本試験におけるNOAELは25 ppmと考えられた。（参照3）

7．慢性毒性試験

（1）1年間慢性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar系、雌雄各15匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度8％）の1年間混餌投与（0、7.5、15及び30 ppm：雄で0、0.49、1.0及び1.9 mg(力価)/kg体重/日、雌で0、0.57、1.2及び3.2 mg(力価)/kg体重/日に相当）による慢性毒性試験が実施された。

試験期間中、計8例が死亡したが、いずれも投与に起因するものではなかった。

体重では、試験終了時に30 ppm投与群の雌で対照群と比較し投与に関連した平均体重の減少（13％）が観察された。雄の平均体重は全投与群で対照群と同程度であった。

摂餌量では、大部分の群で影響はみられなかった。30 ppm投与群の雌で投与開始第1週に平均摂餌量が有意に低下したが、その後は平均摂餌量の有意な増加が観察された。投与開始第1週の週間摂餌量の低下は飼料の嗜好性によるこぼしによるものと考えられた。摂餌量の有意でない増加が15 ppm投与群の雌にも観察されたが、平均体重への影響はなかった。15及び30 ppm投与群の雌で累積食餌効率がそれぞれ対照群の20及び29％低下したが、平均体重への影響はなく毒性影響とは考えられなかった。血液学的検査では、15 ppm以上投与群の雌雄で数項目に統計学的に有意な変化が観察されたが、全てわずかな変化であり、正常値の範囲内とみなされた。

血液生化学的検査では、7.5 ppm投与群の雄及び15 ppm投与群の雌で対照群と比較しGluが有意に増加したが、散発性であり用量相関性がないために投与に起因するものではないと考えられた。15 ppm以上投与群の雌でそれぞれBUN及びALTの低下が観察されたが、生物学的又は毒性学的意義はないと考えられた。

[3] 足先が曲ったまま丸まり伸びない状態

臓器重量では、雌の脾臓及び甲状腺重量に軽度で用量相関性のない変化が観察されたが、病理組織学的変化がみられなかったことから生物学的に重要な投与に起因する影響とはみなされなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、対照群及び投与群の心筋及び骨格筋の病変の発生にバラツキがみられたが、用量相関性はみられず加齢によるものと考えられた。いずれの投与群にも下垂体、乳腺、リンパ節、甲状腺、副腎、腹膜及び皮下組織に腫瘍が散発的にみられたが、投与による発がん性の傾向を示すものではなかった。（参照 3）

JECFA は、試験でみられたナラシン投与による平均体重及び食餌効率への毒性影響は、飼料の嗜好性による間接的な影響であり、NOAEL は本試験における最高用量である 30 ppm（1.9 mg (力価)/kg 体重/日）としている。本委員会では、30 ppm 投与群の雌でみられた平均体重減少を毒性影響と考え、本試験における NOAEL は 15 ppm (1.2 mg (力価)/kg 体重/日）と判断した。

（2）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、5 か月齢、雌雄各 4 匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度 10.6 %）の 1 年間経口投与（0、0.5、1.0 及び 2.0 mg (力価)/kg 体重/日、ゼラチンカプセル投与）による慢性毒性試験が実施された。追加の群（雌雄各 4 匹/群）を設け、精製ナラシン (2.0 mg (力価)/kg 体重/日）を投与し、イヌ（幼獣）における菌糸体及び精製ナラシンによる毒性を比較検討した。試験期間中、被験動物の一般状態について観察した。投与前、中間時点及び/又は試験終了後に、一般状態、神経学的検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、ECG 検査、骨髄検査、尿検査、体重及び摂餌量について検討した。臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査も実施した。

菌糸体ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雄 1 例が瀕死状態になり投与開始 13 日に安楽死させた。この個体は、死亡前に食欲不振、流涎過多、努力性呼吸及び横臥の臨床症状を示した。臨床症状及び心臓における病理組織学的所見から本被験動物の瀕死状態は投与に起因するものであることが示唆された。

菌糸体ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日群の生残動物にみられた投与による影響は、軽度から重度の脚弱（雄 2 例及び雌 1 例で起立不能）及び流涎過多であった。試験終了時、全例に両側性の膝蓋腱反射消失又は阻害が観察された。頻度は低いものの痙攣又は強直性痙攣（雄 2 例及び雌 1 例で投与開始 5、8 及び 9 か月後に観察された。）、両手根関節の下垂（dropped carpus）（雌雄各 1 例）、一過性の振戦、摂餌量低下、自発運動の抑制及び努力性呼吸がみられた。投与期間終了時、全例で肩及び大腿筋の筋緊張消失が観察された。

精製ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群における臨床症状は、発生率又は重症度がより低く、脚弱、運動失調、流涎過多、食欲低下及び努力性呼吸がみられた。精製ナラシン投与群で起立不能はみられなかったが、1 例は投与 9 か月目の 1 日だけ動こうとしなかったが歩くことは可能で両側の膝蓋腱反射が消失した。試験終了時、精製ナラシン投与群の全例に膝蓋腱反射の両側性消失又は阻害が観察され、3 例では筋緊張が低下していた。

菌糸体ナラシン 1.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群では、雄 1 例に一過性の脚弱、雌 2 例に流涎が時折みられ、雄 1 例に大腿筋後部の軽度萎縮がみられた。

体重では、増加抑制が菌糸体ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群で軽度（3 例）から重度（2 例）、精製ナラシン投与群では軽度（5 例）にみられた。菌糸体及び精製ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日群で、対照群と比べ平均体重がそれぞれ雄（11 及び 15 %）と雌（29 及び 11 %）で低下した。これらの低下は、平均月間摂餌量の 10 %以上の低下（複数回）と関連性があった。

眼科学的検査及び ECG 検査では投与に起因する異常はみられなかった。

血液学的検査、尿検査及び骨髄検査ではいずれの投与群にも毒性学的に重要な変化は生じなかった。

血液生化学的検査では、菌糸体及び精製ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群の一部の個体で投与開始後 4 週間に CPK 及び AST が一過性で軽度に上昇し、筋損傷との関連性が考えられた。しかし、この変化はナラシン投与の継続で正常範囲に回復した。

病理学的検査では、心筋、骨格筋、坐骨、脛骨及び不特定の末梢神経に用量相関的な変化が認められた。心筋の病変は瀕死状態で安楽死させた菌糸体ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群の 1 例のみにみられた。菌糸体及び精製ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群のそれぞれ雄 3 例及び雌 1 例に横隔膜を含む骨格筋の限局性筋線維変性が生じ、菌糸体投与群の方が重篤であった。精製ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群の全例で脊髄を除き末梢神経障害の重篤性は低かった。菌糸体ナラシン 1.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群では 3 例にごく軽微から軽度の末梢神経変性と骨格筋の軽微な限局性筋線維変性がみられた。

本試験において用量相関的な毒性影響が生じた。投与に起因する毒性影響は臨床症状にみられ、流涎過多、脚弱、食欲低下、努力性呼吸、活動性低下及び横臥、体重減少、CPK 及び AST の一過性の上昇並びに心臓、骨格筋及び末梢神経の変性及び/又は再生性変化であった。菌糸体ナラシンは精製ナラシンより忍容性は低かった。菌糸体ナラシン 1.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群より菌糸体ナラシン 2.0 mg (力価)/kg 体重/日投与群においてより多くの動物が臨床症状と病変を示した。死亡率、臨床症状、体重、血液生化学検査並びに骨格筋、心筋及び末梢神経の病理組織学的所見から、本試験における NOAEL は 0.5 mg (力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、6）

8．慢性毒性/発がん性併合試験

（1）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（B6C3F$_1$、雌雄各 30 匹/群）を用いた菌糸体ナラシン（純度 10.6 %）の 2 年間混餌投与（0、5、15 及び 50 ppm：雄は 0、0.59、1.91 及び 7.16 mg (力価)/kg 体重/日、雌は 0、0.71、2.29 及び 8.72 mg (力価)/kg 体重/日に相当）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、別の群（雌雄各 30 匹/群）を設け、精製ナラシン（純度 99.7 %）を混餌投与（50 ppm：雌雄それぞれ 9.49 及び 8.24 mg (力価)/kg 体重/日に相当）した。動物は毎日一般状態及び行動を観察し、死亡例及び瀕死状態の個体については剖検した。体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

以下は両試験（雌雄各 60 匹/群）データを総合した解釈に基づくものである。

2 年間の生存率は、菌糸体ナラシン 0、5、15 及び 50 ppm 投与群並びに精製ナラシン 50 ppm 投与群でそれぞれ 73、82、87、78 及び 84 %であり、ナラシンの混餌投与は生存率に影響を及ぼさなかった。

削痩（thinness）のみが、投与に起因する影響であった。体重は、15 ppm 以上投与群で平均体重減少及び増加抑制がみられた。精製ナラシン 50 ppm 投与群の体重減少は菌糸体ナラシン 50 ppm 投与群より大きかった。

血液学的検査、血液生化学検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査には毒性学的に重要な影響はみられず、投与に起因する病変及び腫瘍もみられなかった。投与群で良性及び悪性腫瘍が散発的に発生したが、その頻度は発がん性を示すものではなかった。

以上より、投与に起因する雌雄の平均体重減少及び体重増加抑制により、本試験における NOAEL は 5 ppm（0.59 mg（力価）/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（Wistar 系）を用いた、菌糸体ナラシン（純度 8 %）の 2 年間混餌投与（0、7.5、15 及び 30 ppm）による慢性毒性/発がん性併合試験の反復試験（第 1 回試験(雌雄各 40 匹/投与群)及び第 2 回試験(雌雄各 40 匹、高用量群のみ雄 39 及び雌 41 匹/群)）が対照群（雌雄各 60 匹）を設けて実施された。本試験では、多世代発生毒性試験で得られた出生児が被験動物として用いられた。2 年間の平均投与量は第 1 回試験では、雄で 0、0.31、0.59 及び 1.15 mg（力価）/kg 体重/日、雌で 0、0.38、0.76 及び 2.0 mg（力価）/kg 体重/日であり、第 2 回試験では、雄で 0、0.29、0.62 及び 1.26 mg（力価）/kg 体重/日、雌で 0、0.37、0.88 及び 2.34 mg（力価）/kg 体重/日であった。

動物の生存率に影響はなかった。15 ppm 以上投与群で生存率が上昇し、加齢ラットに一般的にみられる慢性腎症の重症度が低下したことによると考えられた。

体重では、30 ppm 投与群の雌で増加抑制がみられ、投与に起因する唯一の所見と考えられた。30 ppm 投与群の雌の摂餌量は対照群より多かったが、こぼしにより実際の摂餌量は少なかったと考えられた。

血液学的及び血液生化学的検査並びに臓器重量に投与の影響はみられなかった。

心筋、骨格筋及びその他における非腫瘍性病変や腫瘍の発生には投与による影響はなかった。良性及び悪性腫瘍が各投与群に散発的に発生したが、その頻度は発がん性を示すものではなかった。

以上より、30 ppm 投与群の雌に有意な体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は 15 ppm であり、第 1 回試験では 0.76 mg（力価）/kg 体重/日、第 2 回試験では 0.88 mg（力価）/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

9．生殖発生毒性試験

（1）3世代生殖試験（ラット）

ラット（Wistar系、匹数不明）を用いた菌糸体ナラシン（純度8％）の混餌投与による3世代生殖試験が実施された。混餌濃度は、最初0、15、30及び60 ppmであったが、最初の世代で60 ppm群のF_1児体重が有意に低下したため、以降は7.5、15及び30 ppmを用いた。混餌濃度7.5、15、30及び60 ppmにおける換算投与量はそれぞれ0.8、1.8、3.8及び5.9 mg（力価）/kg体重/日であった。

30 ppm投与群では、雌の親動物の体重が対照群より低かった。また、F_0及びF_2世代の児動物の体重が有意に低かった。7.5及び15 ppm投与群の親及び児動物の体重は対照群と同様であった。親動物における生存率等のパラメータ、生殖成績及び児動物のデータに投与に起因する影響はみられなかった。

以上より、親動物及び児動物の体重への影響から、本試験における一般毒性に対するNOAELは15 ppm（1.8 mg（力価）/kg体重/日）、生殖毒性に対するNOAELは本試験における最高用量である30 ppm（3.8 mg（力価）/kg体重/日）と考えられた。（参照3）

（2）発生毒性試験（ラット）

（1）のラット3世代生殖試験の各世代の親動物を用いて菌糸体ナラシン（純度8％）の器官形成期における混餌投与（0、7.5、15及び30 ppm）による発生毒性試験が実施された。それぞれの混餌濃度における投与量は、交配時でそれぞれ0、0.5、1.3及び3.5 mg（力価）/kg体重/日であった。母動物を妊娠20日にと殺し、生殖成績及び胎児への影響について調べた。

母動物では、30 ppm投与群の体重が対照群に比べ有意に低かった。剖検で、投与に起因した所見は得られなかった。黄体数、着床数、吸収胚率、生存胎児数及び胎児体重に投与の影響はみられなかった。

胎児発生に対する影響もみられなかった。

30 ppm投与群における母動物の平均体重の有意な減少に基づき、母体毒性のNOAELは1.3 mg（力価）/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照3）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（Dutch Belted種、15匹/群）に菌糸体ナラシン（純度8％）を妊娠6～18日に強制経口投与（0、0.6、1.2、1.8及び2.4 mg（力価）/kg体重/日）し、胎児に対する影響を調べた。

2.4 mg（力価）/kg体重/日投与群の2例が死亡した。摂餌量、飲水量及び体重の減少並びに流産等の臨床症状がみられた。これらの影響は全投与群でみられたが、最高用量である2.4 mg（力価）/kg体重/日投与群で最も顕著であった。0.6 mg（力価）/kg体重/日投与群の胎児1例に短尾が観察されたが、他の胎児に形態異常はみられなかった。0.6及び1.2 mg（力価）/kg体重/日群のそれぞれ1例が流産したが、1.8 mg（力価）/kg体重/日投与群の胎児発生に対する影響は認められなかった。

以上より、妊娠したウサギは最高約1.8 mg（力価）/kg体重/日のナラシンの反復投与に忍容性があると考えられた。（パイロット試験）（参照3）

ウサギ（Dutch Belted 種、15 匹/群）に菌糸体ナラシン（純度 8 %）を妊娠 6～18 日に強制経口投与（0、0.6、1.2 及び 1.8 mg（力価）/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に帝王切開し、妊娠維持及び胎児に対する影響について調べた。

親動物では、1.2 及び 1.8 mg（力価）/kg 体重/日投与群の各 2 例、計 4 例が流産した。1.8 mg（力価）/kg 体重/日投与群の 2 例が瀕死状態となり安楽死させた。これらのうち 3 例（1.2 mg（力価）/kg 体重/日投与群の 1 例、1.8 mg（力価）/kg 体重/日投与群の 2 例）に脚弱及び運動失調が観察された。1.2 mg（力価）/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少を伴う平均体重のわずかな減少がみられたが、統計的に有意ではなかった。1.8 mg（力価）/kg 体重/日投与群で一腹中の生存胎児数がわずかに減少し、吸収胚数がわずかに増加した。その他、生殖パラメータ及び胎児の生存数、性別及び体重に投与の影響は認められなかった。

胎児では、外表異常は、0.6 mg（力価）/kg 体重/日投与群の 1 例、1.2 mg（力価）/kg 体重/日投与群の同腹児の 5 例及び 1.8 mg（力価）/kg 体重/日投与群の 1 例に眼瞼開裂及び/又は口蓋裂がみられた。内臓異常は水頭症及び腎無形成（0.6 mg（力価）/kg 体重/日投与群の 1 例）並びに心臓肥大（1.2 mg（力価）/kg 体重/日投与群の 1 例）がみられた。背景データ（3,646 例）では、該当する外表異常として眼瞼開裂 3 例及び口蓋裂 6 例及び内臓異常として内水頭症 13 例、腎無形成 1 例及び心臓肥大 1 例が発現していた。第 13 肋骨の発達異常、背側頭蓋骨の発達不良及び胸骨分節異常は投与群と対照群で同様の頻度で発現した。

1.2 mg（力価）/kg 体重/日以上投与群で観察された母体毒性及び体重への影響、1.8 mg（力価）/kg 体重/日投与群における同腹生存胎児数の減少及び胚吸収増加に基づき、母体毒性の NOAEL は 0.6 mg（力価）/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

１０．その他の試験

（１）皮膚刺激性試験（ウサギ）

ウサギに菌糸体ナラシンを 24 時間閉塞局所投与（250 mg（力価）/kg 体重）しても明確な皮膚刺激性は発生しなかった。（参照 3）

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雌雄各 5 匹）を用いて、菌糸体ナラシンの皮膚刺激性試験（2,000 mg（力価）/kg 体重）が実施された結果、全身性の明らかな臨床症状はみられなかった。非常に軽微な皮膚刺激性が投与後 72 時間以内に 5 例で観察された。皮膚刺激性徴候は 1 例を除き投与後 14 日以内に消退した。剖検では、投与に起因する変化はみられなかった。（参照 5）

（２）眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギに菌糸体ナラシンを点眼（1.7 mg（力価）/kg；菌糸体ナラシンの総投与量 40 mg）した結果、角膜、虹彩及び結膜に重度の障害が生じた。投与した 6 例のうち 2 例の眼に

は、永久的な眼の障害を示すパンヌス[4]が生じた。投与2分後に眼を洗浄するとわずかな刺激性を示したが、48時間以内には治癒した。(参照3)

ウサギ(ニュージーランドホワイト種、雄5及び雌4匹)を用いて菌糸体ナラシン(純度4.3%、0.1 mL懸濁液)の眼刺激性試験を実施した。投与21日後まで眼反応性をDraize法で評価した。

投与2分後に洗浄した3例には、一過性の中程度の結膜炎が生じたが、投与7日後には正常に回復した。しかしながら、非洗浄の6例では角膜混濁、重度の結膜炎及び虹彩炎がみられた。これらの2例にはパンヌス(不可逆的障害)が生じ、角膜混濁、虹彩炎及び結膜炎は試験終了時でもみられた。

本被験物質には眼刺激性があると結論された。

イヌを用いたナラシン粉塵の暴露試験においても、眼刺激性が観察された。(参照5)

ウサギ(ニュージーランドホワイト種、雌雄各3匹又は雄3匹)を用いて、菌糸体ナラシンを結膜嚢に滴下(74 mg(力価)/0.1 mL)し、3日又は7日後まで観察した。

投与24時間以内に完全な角膜白濁及び重度の結膜炎がみられたが、投与直後の眼洗浄により眼刺激性は大幅に軽減し、軽度の角膜、虹彩、結膜の炎症等が認められたのみで症状は7日以内に消失した。(参照6)

(3) 皮膚感作性試験(モルモット)

モルモット(2~3か月齢、雌10匹/投与群、雌8匹/対照群)に精製ナラシン(0.025%、サフラワー油溶媒)を3週間にわたり計10回皮内投与し、ナラシンの感作性を調べた。対照群には溶媒のみを投与した。最終投与2週間後に再投与(惹起投与)し、各再投与24時間後に反応部の直径を測定した。再投与後の反応を元の10回の注射後に測定した平均値と比較して感作性を調べた。

皮内惹起投与後に遅発性過敏症は認められなかった。体重の減少はナラシンの注射に起因するものであった。(参照3)

11. 一般薬理試験

ナラシンの一般薬理試験の結果を表11に示した。(参照3、6)

[4] 肉芽組織の浸潤を伴う角膜表面の血管新生

表 11　ナラシンの一般薬理試験

試験内容	動物種	動物数	投与方法（投与量）（mg/kg 体重）	結　果
一般行動及び中枢神経症状	マウス	雌雄各 3 匹/群	単回経口投与（1～100）	≧10：用量依存的な全身抑制状態（運動性、認知性、反射性、筋緊張の低下等）
	ウサギ	雄 3 匹/群	単回経口投与（10～100）	≧30：運動量低下、四肢の脱力、運動失調、筋緊張低下、呼吸抑制等
in situ 子宮運動	ウサギ	経産雌 3 匹	静脈内漸増投与（0.03～1）	≧0.1：子宮収縮の低下及び収縮頻度の減少
in situ 前脛骨筋収縮	ウサギ	雄 4 匹	静脈内漸増投与（0.03～1）	≧0.3：直接・間接刺激に対し軽微～軽度の用量依存的な収縮増大
炭末輸送能	マウス	雄 6 匹/群	単回経口投与後炭末投与（0.1～10）	10：小腸内輸送能低下
尿排泄	ラット	雄 6 匹/群	単回経口投与（0.3～30）	30：2 例が死亡　尿の定性試験、尿量等に明らかな変化なし
心臓血管系に対する影響	イヌ	不明	静脈内投与（0.0076～0.153）又は経口投与（1.53）	静脈内投与では、冠状動脈血流量、平均血圧、心拍数が用量依存的に増加。経口投与では影響無し

１２．微生物学的影響に関する試験

（１）臨床分離菌に対する MIC ①

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月）において、ヒト臨床分離株に対するナラシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている（表 12）。

表 12　ヒト腸内細菌におけるナラシンの MIC_{50}

菌名	株数	最小発育阻止濃度（μg/mL）	
		MIC_{50}	範囲
通性嫌気性菌			
Escherichia coli	30	>128	>128
Enterococcus sp.	30	0.25	0.12～0.5
嫌気性菌			
Bacteroides sp.	30	16	2～32
Fusobacterium sp.	20	>128	64～>128
Bifidobacterium sp.	30	0.5	0.25～8
Eubacterium sp.	20	0.5	0.12～2
Clostridium sp.	30	0.12	≦0.06～0.12
Peptococcus sp./*Peptostreptococcus* sp.	30	≦0.06	≦0.06～0.25
Prevotella sp.	20	2	0.5～4
Lactobacillus sp.	30	0.25	0.12～2
Propionibacterium sp.	30	0.25	0.12～0.5

調査された菌種のうち、最も低い MIC_{50} が報告されているのは *Peptococcus* sp./*Peptostreptococcus* sp.の 0.06 μg/mL 以下であった。MICcalc[5]は 0.189 μg/mL（0.000189 mg/mL）と算出された。（参照 9）

（2）臨床分離菌に対する MIC②

健常なヒト腸内細菌叢の 100 菌株（代表的 10 菌種各 10 株）を用いてナラシンの MIC について調べた。菌は投薬を受けていない健常ヒトボランティアの糞便から分離されたものであった。MIC は 10^7～10^8 CFU/mL の接種濃度で決定された。

MIC の範囲及び MIC_{50} を表 13 に示した。

ナラシンの抗菌活性の程度は各細菌群により大きく異なった。*Peptostreptococcus* sp. が最も感受性が高く MIC 範囲が 0.062～0.5 μg/mL、MIC_{50} は 0.125 μg/mL であった。ナラシンは *Bacteroides fragilis* 及び他の *Bacteroides* sp.には非常に弱い活性を示し、MIC_{50} は 32 μg/mL であった。*Escherichia coli* には測定できるほどの抗菌活性を示さず、MIC は 128 μg/mL より大きかった。（参照 3）

5 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC_{50} の 90 %信頼限界の下限値

表 13　ヒト腸内細菌（ヒトボランティア由来）におけるナラシンの MIC

菌種 （各菌種 10 株）	ナラシンの MIC（μg/mL）	
	範囲	MIC_{50}
Bacteroides fragilis	8～32	32
その他の *Bacteroides* sp.	16～32	32
Bifidobacterium sp.	0.125～4	0.5
Clostridium sp.	0.125～1	0.25
Enterococcus sp.	全て 0.5	0.5
Escherichia coli	全て>128	>128
Eubacterium sp.	0.25～0.5	0.25
Fusobacterium sp.	0.125～32	8
Lactobacillus sp.	0.5～4	1
Peptostreptococcus sp.	0.062～0.5	0.125

接種濃度：10^7～10^8 CFU/mL

（3）糞便結合試験（ヒト）

ナラシンの糞便結合試験が 12 添加濃度（0、0.5、1、2、5、10、20、50、100、120、140 及び 160 μg/mL）で実施された。糞便は過去 4 週間下痢がなく過去 3 か月間抗菌剤の投与を受けていない 3 名のボランティア由来のもので、参照菌株として *Enterococcus faecalis* を用いた。各濃度のナラシンは滅菌したヒト糞便試料（糞便濃度：0、25 及び 50 w/v%）と混合し、培養（0、1、2、6、8 及び 12 時間）した。各培養時間後の試料から得られた上清の抗菌活性を、糞便の培養前後における細菌発育の有無により評価した。

ナラシンのヒト糞便との結合率を表 14 に示した

表 14　ナラシンのヒト糞便との結合率

培養時間（h）	糞便濃度（w/v%糞便）				
	0	25		50	
	増殖阻害に必要な最低ナラシン濃度（μg/mL）(a)	増殖阻害に必要な最低ナラシン濃度（μg/mL）(c)	ナラシンと糞便との結合率（%）[（c-a）/c]×100	増殖阻害に必要な最低ナラシン濃度（μg/mL）(d)	ナラシンと糞便との結合率（%）[（d-a）/d]×100
0	1	>160	>99.4	>160	>99.4
1	1	>160	>99.4	>160	>99.4
2	1	100	99.0	>160	>99.4
6	1	100	99.0	>160	>99.4
8	1	100	99.0	>160	>99.4
12	1	100	99.0	>160	>99.4

ナラシン添加濃度：0、0.5、1、2、5、10、20、50、100、120、140、160 μg/mL

糞便試料 3 例全てが 25 及び 50 %の両濃度で最大の結合率（99.4 %）を示した。混合直後に 99 %以上のナラシンが糞便と結合した。糞便濃度 50 %が *in vivo* と最も近い状

況であると考えられた。この結果は、ナラシンのヒト糞便との迅速かつ強固な結合を示すと考えられた。

以上より、ナラシン残留物の無希釈糞便との結合は迅速で99％を超えると考えられた。（参照3）

（4）代謝物の微生物学的活性

ナラシンは豚及びラットにおいて大部分が代謝され数多くの代謝物に変換される。水酸化が主要な代謝経路と考えられている。水酸化代謝物ナラシンA及びBの肝臓、胆汁及び糞中で同定された。ナラシンの6種類の水酸化代謝物の抗菌活性が *Bacillus subtilis* に対するバイオオートグラフにより測定された。このバイオアッセイにより全代謝物の抗菌活性はナラシンの少なくとも1/20以下であった。さらに、鶏及び牛の排泄物から単離された2及び3-水酸化ナラシン代謝物のイオノフォアとしての活性が調べられており、2及び3-水酸化ナラシン代謝物はナラシンの1/200以下であった。（参照3）

（5）サルモネラ排菌に対する影響（鶏）

肉用鶏雛（11及び12日齢）にサルモネラを実験感染させた後、ナラシンを混餌投与した場合の、サルモネラ排菌（検出率、排菌持続期間、排菌量）及び組織からのサルモネラ分離に及ぼす影響について検討された。雛に *S.* Typhimurium を人工感染させ、サルモネラ感染日から試験期間を通じてナラシンを混餌投与（80 ppm）した。感染後56日間に計12回糞を採取し、サルモネラの検出を試みるとともに、へい死時又は試験終了時に剖検し、肝臓、脾臓、結腸内容物及び盲腸内容物についてサルモネラの検出を試みた。

その結果、ナラシンの混餌投与は、サルモネラ排菌量、検出率、排菌持続時間等のサルモネラ排菌の指標及び組織からのサルモネラ分離に何ら影響を及ぼさなかった。（参照6）

サルモネラに感染させた鶏（肉用鶏）にナラシンを8週間混餌投与（100 ppm）した。その結果、投与に起因するサルモネラの糞中排泄及びナラシン耐性大腸菌の糞中の割合に有意な影響はみられなかった。（参照3）

13．ヒトにおける知見

意図的にナラシン製剤をヒトに投与した計画的な試験は実施されていない。しかしながら、プレミックス剤や完全飼料の製造中の現場で偶然に暴露されることは起こり得ると考えられた。ナラシン及びナラシン製品の製造過程に従事した163名に関する広範な医学的報告の評価が実施された。この中には、定期健康診断、社内医療施設での診察記録及び労働障害又はナラシン暴露の可能性がある事故報告が含まれる。ナラシン暴露により起きることが知られている皮膚の発疹、アレルギー症状、神経筋障害及び心疾患は特別に考慮された。調査項目には血液学的検査（Hb、Ht、RBC、WBC及びPLT）、血液生化学的検査（Glu、BUN、Cre、Chol、T.Bil、AST、ALP、LDH、UA、TP、

電解質及びAlb）、肺機能検査（努力肺活量FVC、努力呼気肺活量FEV、FEV/FVC）及び健康に関するアンケートが含まれていた。

163名の従業員の調査結果のまとめから、ナラシン暴露に関連付けられる有意な検査値はみられなかった。特に、血液疾患、肝臓又は腎臓障害、肺機能異常、新生物及び慢性皮膚病並びに神経筋、心臓等の異常は認められなかった。

同じ163名の従業員に関する医学的報告と事故/傷害報告のまとめでは、ナラシンに対する2例のIgE介在性アレルギー反応が確認されており、一過性の顔面蕁麻疹、掻痒症、鼻のうっ血及び胸部圧迫感が示されている。さらに、3例にアレルギー症状が疑われたが皮内試験では確認されなかった。この症例は、アレルギー反応というよりはむしろ局所的な呼吸障害を示していたと考えられた。5例全ての症状は一過性であり、ナラシン製造区域からの異動後に完全に回復し長期の持続性はなかった。（参照3）

Ⅲ．食品健康影響評価

1．国際機関における評価

（1）JECFAにおける評価

JECFAでは、各種毒性試験の結果、イヌを用いた1年間慢性毒性試験において得られた最小のNOAELを用いて毒性学的ADIが設定されている。

イヌを用いた1年間慢性毒性試験では、死亡率、臨床症状、体重、血液生化学的検査並びに骨格筋、心筋及び末梢神経の病理組織学的所見に基づき、NOAELは0.5 mg/kg体重/日と設定された。このNOAELに、安全係数として種差10及び個体差10の100を適用し、0～5 μg/kg体重/日の毒性学的ADIが設定された。

MIC、糞便結合作用及び*in vivo*の定着障壁[6]試験から、ナラシン残留物はヒト消化管の定着障壁を崩壊させないと考えられ、ナラシン残留物に関して微生物学的ADIを設定する必要はないとしている。以上のことから、JECFAでは、ナラシンのADIを毒性学的ADIである0～5 μg/kg体重/日と設定している。（参照3）

（2）EFSAにおける評価

EFSAでは、飼料に添加して使用されるナラシンを含有する抗コクシジウム剤について評価が実施されている。

ナラシンには遺伝毒性がないことが示されており、マウス、ラット及びウサギを用いた試験では発がん性及び発生毒性は認められなかった。

経口の毒性試験で得られた最小のNOAELは、イヌを用いた1年間慢性毒性試験においてみられた神経障害に基づく0.5 mg/kg体重/日であり、毒性学的ADIを0.005 mg/kg体重/日と設定している。

---

6 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

なお、微生物学的ADIについては設定されておらず、EFSAでは、消費者の安全性評価に係るナラシンのADIとして0.005 mg/kg体重/日が設定された。(参照5)

2．毒性学的ADIについて

各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性が認められていないことから、ナラシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIを設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験において、ナラシン投与による主な影響として、平均体重低下及び体重増加抑制（マウス、ラット）、脚弱及び運動失調（イヌ、豚）、骨格筋限局性筋線維変性（イヌ、鶏）、うっ血性心不全（鶏、牛）、ECG異常（イヌ）等が認められたが、試験で得られた最も小さいNOAELは、イヌの1年間慢性毒性試験における0.5 mg（力価）/kg体重/日であった。したがって、このNOAELに安全係数100（種差10及び個体差10）を適用し、毒性学的ADIを0.005 mg/kg体重/日と設定した。

3．微生物学的影響について

ナラシンのヒト腸内細菌叢への影響については、ヒト腸内細菌に対するMIC、糞便結合率及びナラシン残留物の微生物学的活性を評価した。

その結果、ナラシンはほとんどの腸内細菌に抗菌活性を示したが、*Escherichia coli*に対しては抗菌活性はみられず、MIC_{50}は128 μg/mLより大きかった。

したがって、MICに関する知見から、ナラシンはヒト腸内細菌叢に対して影響し定着障壁の崩壊の可能性がある。しかしながら、結腸内のナラシン残留物の大部分（99.4 %）は糞便に結合しており生物学的には非活性であると考えられる。

また、代謝物の微生物学的活性については、豚及びラットの6種類の水酸化代謝物の抗菌活性はナラシンの1/20であり、鶏及び牛の排泄物から単離された2及び3-水酸化ナラシン代謝物のイオノフォアとしての活性はナラシンの1/200であった。

さらに、サルモネラに感染させた鶏（肉用鶏）にナラシンを8週間混餌投与（100 ppm）した結果、投与に起因するサルモネラの糞中排泄及びナラシン耐性大腸菌の糞中の割合に有意な影響はみられなかった。

したがって、ナラシンは正常な腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられる。また、MIC、糞便結合作用及び*in vivo*定着障壁試験により、ナラシン残留物はヒト消化管の定着障壁を崩壊させないと考えられた。

以上のことから、ナラシン残留物に関して微生物学的ADIを設定する必要はないと考えた。

4．ADI の設定について

微生物学的 ADI については、上述のとおり設定する必要がないと考え、ナラシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と判断した。

ナラシン　0.005 mg/kg 体重/日

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

表 15　JECFA 及び EFSA における NOAEL 等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL（mg/kg 体重/日）等	
			EFSA	JECFA
マウス	一般行動及び中枢神経症状	0、1、3、10、30、100、経口投与		3 全身抑制状態
	一般薬理（炭末輸送能）	0、0.1、0.3、1、3、10、経口投与		3 小腸輸送能低下
	3 か月間亜急性毒性	菌糸体：0、9、12、15、混餌投与	9 体重増加抑制	9 平均体重減少
		菌糸体：0、1.5、3、6、混餌投与	1.5	6（最高用量）
	2 年間慢性毒性/発がん性	菌糸体:雄 0、0.59、1.91、7.16、雌 0、0.71、2.29、8.72 精製物:雄 0、8.24、雌 0、9.49、 混餌投与	LOAEL；0.59 体重増加抑制	0.59 平均体重減少、体重増加抑制
ラット	一般薬理（尿排泄）	0、0.3、1、3、10、30、経口投与		有意な変化なし
	3 か月間亜急性毒性	菌糸体：0、15、30、60 ppm（雄 0、1.1、2.2、4.7、雌 0、1.1、2.6、5.7）、混餌投与		菌糸体 1.1（15 ppm） 食餌効率、体重への影響
	3 か月間亜急性毒性	精製物：0、15、30、60 ppm、菌糸体：0、60 ppm、混餌投与	精製物；30 ppm 雄；2.1、雌；2.4 摂餌量減少、体重増加抑制	
	1 年間慢性毒性	0、7.5、15、30 ppm（雄 0、0.49、1.0、1.9、雌 0、0.57、1.2、3.2）、混餌投与	菌糸体；15 ppm 雄；0.51～1.41 雌；0.77～1.58	菌糸体 1.9（30 ppm） 雄の最高用量
	2 年間慢性毒性	菌糸体：0、7.5、15、30 ppm、混餌投与	30 ppm 雄 0.57～0.60、 雌 0.73～0.84 体重増加量/食餌効率低下	15 ppm 第 1 回 0.76、第 2 回 0.88 体重増加抑制
	3 世代生殖毒性	菌糸体：0、7.5、15、30 ppm、混餌投与	15 ppm 雄 0.7～1.5、雌 1.0～1.8 平均体重低下	15 ppm 1.8 平均体重低下
	発生毒性	菌糸体；0、7.5、15、30 ppm、混餌投与	母体毒性；0.7～1.3 胚毒性/胎児毒性/催奇形性なし	母体毒性；1.3 平均体重低下

モルモット	皮膚感作性	精製物	遅延性過敏症なし	遅延性過敏症なし
ウサギ	一般行動及び中枢神経症状	0、1、10、30、100、経口投与		10 運動量低下、四肢の脱力、運動失調、筋緊張低下、呼吸抑制
	一般薬理（*in situ* 子宮運動）	0、0.03、0.1、0.3、1、静脈内投与		0.03 子宮収縮低下
	一般薬理（*in situ* 前脛骨筋収縮）	0、0.03、0.1、0.3、1、静脈内投与		0.1 収縮幅の増大
	局所皮膚刺激性	菌糸体/局所塗布 2,000 mg/kg	わずかな皮膚刺激性有、全身毒性なし	
	眼粘膜刺激性	菌糸体/局所滴下	総投与量不明、眼刺激性有	総投与量 40 mg で眼刺激性有
	発生毒性/催奇形性	菌糸体：0、0.6、1.2、1.8、経口投与	母体毒性；0.6 流産、催奇形性なし	母体毒性；0.6 流産、催奇形性なし
イヌ	3 か月間亜急性毒性	菌糸体：0、0.5、1.0、2.0、経口投与		1.0 脚の筋力低下、運動失調、ECG 異常
		菌糸体：0、0.5、1.0、2.0、精製：2.0、経口投与	1.0 脚の筋力低下、体重/臓器重量への影響	
	6 か月間亜急性毒性	菌糸体：0、0.5、1.0、1.5、経口投与	1.0 ECG 異常	1.0 ECG 異常
	1 年間慢性毒性	菌糸体：0、0.5、1.0、2.0、精製：2.0、経口投与	0.5 神経学的/病理組織学的変化	0.5 臨床症状、体重、血液生化学的検査、病理組織学的検査
毒性学的 ADI			ADI: 0.005 mg/kg 体重/日	ADI: 0.005 mg/kg 体重/日
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間毒性試験、NOAEL: 0.5 mg/kg 体重/日、SF100	イヌ 1 年間毒性試験、NOAEL: 0.5 mg/kg 体重/日、SF100
微生物学的 ADI			設定なし	必要なし

＜別紙　検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
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））
ATP	アデノシン三リン酸
ATPase	アデノシン三リン酸加水分解酵素
AUC	血漿中薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
ECG	心電図
EFSA	欧州食品安全機関
Glu	グルコース
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
HPLC/ISP-MS	高速液体クロマトグラフィー/イオンスプレー質量分析
Ht	ヘマトクリット値
IgE	免疫グロブリンE
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分析
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50 %発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール

TLC	薄層クロマトグラフィー
TP	総タンパク質
UA	尿酸
WBC	白血球数

＜参照＞
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index. 14thEdition, 2006
3. JECFA; Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 61, Narasin: 2009, p133~182.
4. "イオノフォア". 友田勇, ブラッド獣医学大辞典, 文永堂出版, 1998
5. EFSA; Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request of the Commission on the re-evaluation of efficacy and safety of the coccidiostat Monteban^{R} G100 in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC, The EFSA Jounal 2004, 90, p1-44
6. 日本イーライリリー株式会社. ナラシンの残留基準の設定に関する資料（未公表）
7. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO Technical Report Series 954, Narasin: 2008, p71-83
8. 財団法人畜産生物科学安全研究所. "ナラシンのブロイラーを用いた飼養試験". 2000（未公表）
9. 食品安全委員会、平成 18 年度食品安全確保総合調査；動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

別添2

ナラシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1．実施期間　平成24年10月16日～平成24年11月14日
2．提出方法　郵送、インターネット、ファックス
3．提出状況　1通
4．御意見・情報の概要及びそれに対する肥料・飼料等専門調査会の回答

	御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	1. ADI値は妥当なものと思われます。 2. 当該ADI値を鑑みれば、鶏における当該物質の残留量は幾分多めの印象を受けます。食品衛生上、当該物質はヒトでの腸内細菌群への影響は少ないとは言え、腸内環境における消化管免疫系への影響などについては未知ですので、畜産動物における当該物質の残留量は、ADI値以下になるよう現場での工夫など注意を勧告する必要があるのではないかという感じを受けました。	1. 御意見ありがとうございました。 2. 肥料・飼料等専門調査会では、ヒトの臨床分離株を用いた試験等、ナラシンの腸内細菌叢に対する影響についても検討したうえで、食品健康影響評価を行っております。今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見については、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省にお伝えします。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。