

<別紙4：作物残留試験（海外）>

a. 比較試験

○スピネトラム

作物	使用量 (g ai/ha)	PHI(日)	サンプル数	残留値 (mg/kg)	
				最高	平均値
りんご ^a	500	7	10	0.035	0.016
りんご ^b	500	7	10	0.025	0.019
芝草	100	3	6	2.674	2.160
レタス	300	1	10	0.011	0.766
オレンジ ^a	210	1	10	0.081	0.034
オレンジ ^b	210	1	10	0.015	0.046
トマト	300	1	10	0.042	0.020
てんさい上部	280	3	10	0.616	0.393
てんさい下部	280	3	10	0.014	(0.009)

○スピノサド

作物	使用量 (g ai/ha)	PHI(日)	サンプル数	残留値 (mg/kg)	
				最高	平均値
りんご ^a	522	7	10	0.042	0.019
りんご	522	7	10	0.087	0.030
芝草	207	3	6	1.872	1.411
レタス	522	1	10	4.154	1.962
オレンジ ^a	348	1	10	0.080	0.053
オレンジ ^b	348	1	10	0.129	0.076
トマト	522	1	10	0.050	0.034
てんさい上部	370	3	10	1.197	0.604
てんさい下部	370	3	10	0.019	(0.008)

a：低散布液量処理（～75 gal/A）

b：高散布液量処理（～350 gal/A）

()：検出限界（0.003 mg/kg）以上、定量限界（0.01 mg/kg）未満の残留量を示す。

b. 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										合計
					スピノシン A		スピノシン B		スピノシン D		スピノシン K		N-demethyl spinosyn D		
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	
ばれい しよ (塊茎) 1997年	16	123	3	6~8	<0.005	<0.005	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.005
てんさい (根部) 1999年	5	100	4	2 3 4	0.02 0.02 0.06	0.02 0.02 0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	0.05
キャベツ (葉球) 1996年	18	100~ 159	4	1 3 1	1.017 0.316 0.147	0.317 0.076 0.092	0.047 0.046 0.028	0.031 0.017 0.037	0.179 0.049 0.025	0.057 0.018 0.045	-	-	<0.012 <0.012 <0.012	0.014 <0.012 <0.012	0.417 0.123 0.185
ブロッ コリー (花蕾) 1996年	20	100~ 159	4	1 3 1 5 7 10	0.498 0.385 0.514 0.224 0.152 0.097	0.355 0.222 - - - -	0.014 0.034 0.045 0.021 0.018 0.015	0.250 0.021 - - - -	0.05 0.055 0.066 0.032 0.019 0.02	0.043 0.029 - - - -	-	-	<0.012 <0.012 <0.012 <0.012 <0.012 <0.012	<0.012 <0.012 - - - -	0.439 0.284 - - - -
からし な (茎葉) 1996年	22	99~ 156	4	1 3 5 1 5 7 10	5.831 4.888 0.188 5.97 0.020 0.029 <0.014	3.634 2.029 0.10 - - - -	0.303 0.345 0.018 0.25 <0.012 <0.012 <0.012	0.199 0.119 0.015 - - - -	0.741 0.602 0.025 0.833 <0.013 <0.013 <0.013	0.466 0.270 0.019 - - - -	-	-	0.052 0.046 <0.012 0.027 <0.012 <0.012 <0.012	0.028 0.02 <0.012 <0.012 - -	4.33 2.44 0.148 - - - -
レタス (茎葉) 1996年	7	48~ 153	6	1 3 5	2.72 1.83 0.12	1.26 0.64 -	-	-	-	-	-	-	-	-	1.26 0.64 -
リーフ レタス (茎葉) 1996年	12	46~ 152	6	1 3	5.38 3.48	3.35 1.52	-	-	-	-	-	-	-	-	3.35 1.52
セルリ ー (茎葉) 1996年	13	49~ 156	6	1 3 5	1.84 1.23 0.26	0.95 0.58 -	-	-	-	-	-	-	-	-	0.95 0.58 -
ほうれ んそう (茎葉) 1996年	6	49~ 149	6	1 3	6.00 0.96	3.62 0.57	-	-	-	-	-	-	-	-	3.62 0.57
ねぎ (茎葉) 1999年	3	105	5	1	1.15	0.47	-	-	-	-	-	-	-	-	0.47
きゅう り (果実) 1997年	6	211~ 214	6	1	0.07	0.047	-	-	-	-	-	-	-	-	0.047
かぼち ゃ (果実) 1997年	3	215~ 221	6	3	0.04	0.03	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03
メロン (果実全 体) 1997年	6	209~ 217	6	3	0.19	0.10	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10
メロン (果皮を 除く) 1997年	3	209~ 217	6	3	<0.010	<0.010	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.010
さやい んげん (さや) 1997年	11	370~ 492	6	3	0.17	0.06	-	-	-	-	-	-	-	-	0.06
さやえ んどう (さや) 1997年	7	426~ 504	6	3	0.17	0.06	-	-	-	-	-	-	-	-	0.06
だいず (豆) 1997年	7	1,121 ~ 1,154	3	28	0.02	0.011	-	-	-	-	-	-	-	-	0.011

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)										合計
					スピノシン A		スピノシン B		スピノシン D		スピノシン K		Ndemethyl spinosyn D		
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	
もも (核を除く) 1998年	6	496~ 521	4	14	0.061	0.029	-	-	-	-	-	-	-	-	0.029
もも (核を除く) 2006年	10 10	140	4	1 3	0.109 0.107	0.072 0.060	-	-	0.023 0.024	0.019 0.021	-	-	-	-	0.090 0.080
すもも (核を除く) 1998年	4	501	4	7	<0.010	<0.010	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.010
ブルー ン (核を除く) 1998年	2 2	1,749 ~ 1,757	4	7	0.068 0.065	0.063 0.0575	-	-	-	-	-	-	-	-	0.063 0.0575
おうと う (種子を除く) 1998年	7	489~ 511	4	7	0.135	0.063	-	-	-	-	-	-	-	-	0.063
ラズベ リー (果実) 1999年	2	105	5	1	0.415	0.304	-	-	-	-	-	-	-	-	0.304
クラン ベリー (果実) 1998年	6	175~ 186	3	20 ~ 21	<0.01	<0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.01
バナナ (果実)	5	0.025(g ai/ 房)	4	53 ~ 56	0.187	0.084	-	-	-	-	-	-	-	-	0.084
パイナ ップル (冠芽を除く) 2003年	3	106~ 109	4~ 5	6~ 7	<0.020	<0.020	-	-	<0.020	<0.020	-	-	-	<0.040	<0.040
アーモ ンド (外皮を除く) 2003~ 2004年	5 5	172~ 176	3	1 3~4	0.047 0.042	0.026 0.021	-	-	0.02 0.02	0.02 0.02	-	-	-	0.067 0.062	0.046 0.041
りんご (果実) 1995年	1	500	5	1	0.053	-	ND	-	<0.01	-	ND	-	ND	-	0.063
りんご (果実) 1995年	16	500	5	7	0.078	0.022	<0.01	<0.01	0.011	<0.01	ND	ND	ND	ND	0.042
りんご (果実) 1995年	5	500	5	14	0.046	0.019	ND	ND	<0.01	<0.01	ND	ND	ND	ND	0.029
りんご (果実) 1995年	2	500	5	3 10	0.063 0.022	0.042 0.014	ND <0.01	ND <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND	0.052 0.034
オレンジ (果実) 1996年	3	500	4	1 4	0.118 0.050	0.091 0.036	0.019 <0.01	0.014 <0.01	0.036 0.012	0.021 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.146 0.076
オレンジ (果実) 1996年	1	500	4	7 14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.016* <0.016*
オレンジ (果実) 1996年	12	500	4	1 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.086* 0.045*

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)										合計
					スピノシン A		スピノシン B		スピノシン D		スピノシン K		N-demethyl spinosyn D		
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	
オレンジ (果実) 1997年	1	500	4	1 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.046* 0.022*
グレープ フルーツ (果実) 1996年	2 1	500	4	1 4	0.159 0.072	0.105 -	0.025 0.011	0.017 -	<0.01 <0.01	<0.01 -	<0.01 <0.01	<0.01 -	<0.01 <0.01	<0.01 -	0.152 0.113
グレープ フルーツ (果実) 1996年	1	500	4	7 14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.016* <0.016*
グレープ フルーツ (果実) 1996年	5	500	4	1 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.064* 0.041*
グレープ フルーツ (果実) 1997年	1	500	4	1 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.021* 0.018*
レモン (果実) 1996年	2 1	500	4	1 4	0.037 0.023	0.029 -	<0.01 <0.01	<0.01 -	<0.01 <0.01	<0.01 -	<0.01 <0.01	<0.01 -	<0.01 <0.01	<0.01 -	0.069 0.063
レモン (果実) 1996年	1	500	4	7 14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.016* ND*
レモン (果実) 1996年	8	500	4	1 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.049* 0.035*
レモン (果実) 1997年		500	4	1 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.138* 0.119*
レモン (果実) 1996年	1	1000	4	1 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.048* 0.009*

* : イムノアッセイ分析結果

<別紙 5 : 推定摂取量>

作物名	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)
だいこん類 (葉)	3.4	2.2	7.48	0.5	1.70	0.9	3.06	3.4	11.6
はくさい	0.36	29.4	10.6	10.3	3.71	21.9	7.88	31.7	11.4
キャベツ	0.18	22.8	4.1	9.8	1.76	22.9	4.12	19.9	3.58
こまつな	2.46	4.3	10.6	2	4.92	1.6	3.94	5.9	14.5
はなやさい(カリフラワー)	0.11	0.4	0.04	0.1	0.01	0.1	0.01	0.4	0.04
はなやさい(ブロッコリー)	0.95	4.5	4.28	2.8	2.66	4.7	4.47	4.1	3.90
レタス	4.3	6.1	26.2	2.5	10.8	6.4	27.5	4.2	18.1
ねぎ	0.13	11.3	1.47	4.5	0.59	8.2	1.07	13.5	1.76
アスパラガス	0.06	0.9	0.05	0.3	0.02	0.4	0.02	0.7	0.04
トマト	0.27	24.3	6.56	16.9	4.56	24.5	6.62	18.9	5.10
ピーマン	0.3	4.4	1.32	2	0.60	1.9	0.57	3.7	1.11
なす	0.05	4.0	0.20	0.9	0.05	3.3	0.17	5.7	0.29
その他のなす科野菜	0.07	0.2	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.3	0.02
なつみかんの果実全体	0.1	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その他のかんきつ	0.23	0.4	0.09	0.1	0.02	0.1	0.02	0.6	0.14
りんご	0.14	35.3	4.94	36.2	5.07	30	4.20	35.6	4.98
なし	0.12	5.1	0.61	4.4	0.53	5.3	0.64	5.1	0.61
ネクタリン	0.12	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
スモモ(含プルーン)	0.05	0.2	0.01	0.1	0.01	1.4	0.07	0.2	0.01

おうとう (チェリー)	0.15	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
イチゴ	0.58	0.3	0.17	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06
ブルーベリー	0.17	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
ブドウ	0.2	5.8	1.16	4.4	0.88	1.6	0.32	3.8	0.76
茶	1.26	3	3.78	1.4	1.76	3.5	4.41	4.3	5.42
その他の スパイス	1.02	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
合計		83.8		40.0		69.3		83.5	

- ・残留値は申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 57～59）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）。
- ・「摂取量」：残留値から求めたスピネトラムの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）。
- ・「レタス」はレタス、リーフレタス、サラダ菜のうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・水稻（玄米）及びもも（果肉）については全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 農薬抄録スピネトラム（殺虫剤）（平成 20 年 1 月 25 日改訂）：住友化学株式会社（インポートトレランス申請に係る資料）、一部公表
- 2 スピネトラム-J のラットにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 3 スピネトラム-J のラットにおける代謝試験（GLP 対応）：The Dow Chemical Company、2007 年、未公表
- 4 スピネトラム-L のラットにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 5 スピネトラム-L のラットにおける代謝試験（GLP 対応）：The Dow Chemical Company、2007 年、未公表
- 6 スピネトラムのレタスにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 7 スピネトラムのカブにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 8 スピネトラムのりんごにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 9 スピネトラムのイネにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2007 年、未公表
- 10 スピネトラムの好氣的湛水土壌中運命試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2007 年、未公表
- 11 スピネトラムの好氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 12 スピネトラムの土壌表面光分解試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 13 スピネトラム及び N-脱メチル化代謝物の土壌吸脱着性試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2007 年、未公表
- 14 スピネトラムの加水分解運命試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 15 スピネトラムの緩衝液中における水中光分解試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表
- 16 スピネトラムの自然水中における水中光分解試験（GLP 対応）：Dow AgroScience LLC、2007 年、未公表
- 17 土壌残留性試験：住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 18 作物残留性試験成績：住友化学株式会社、2006~2007 年、未公表
- 19 XDE-175 およびスピノサドのりんご、リーフレタス、オレンジ、てんさいおよびトマトにおける作物残留性試験：Dow AgroScience LLC、2005 年、未公表

- 20 スピノサド米国 Oranges 作物残留試験 (RES96023) まとめ：住友化学株式会社、2008年、未公表
- 21 後作物残留性試験成績：住友化学株式会社、2006~2007年、未公表
- 22 スピネトラム原体の生体機能に及ぼす影響 (GLP 対応)：株式会社三菱化学安全科学研究所、2007年、未公表
- 23 スピネトラム原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 24 スピネトラム原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 25 スピネトラム原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表、未公表
- 26 代謝物 *N*-formyl-175-J 及び *N*-formyl-175-L のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Eurofins Product Safety Laboratories、2007年、未公表
- 27 代謝物 *N*-demethyl-175-J のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Eurofins Product Safety Laboratories、2007年、未公表
- 28 スピネトラム原体のラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 29 スピネトラム原体のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 30 スピネトラム原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 31 スピネトラム原体のマウスを用いた LLNA 試験 (Local Lymph Node Assay) (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 32 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 33 スピネトラム原体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 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2005年、未公表
- 34 スピネトラム原体のイヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2006年、未公表
- 35 スピネトラム原体のラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2007年、未公表
- 36 スピネトラム原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験：The Dow Chemical Company、2007年、未公表
- 37 スピネトラム原体のラットを用いた飼料混入投与による 12 カ月間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応)：The Dow Chemical Company、2007年、未公表

- 38 スピネトラム原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : The Dow Chemical Company、2006 年、未公表
- 39 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : The Dow Chemical Company、2005 年、未公表
- 40 スピネトラム原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : The Dow Chemical Company、2005 年、未公表
- 41 スピネトラム原体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc.、2005 年、未公表
- 42 スピネトラム原体のラットリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : The Dow Chemical Company、2005 年、未公表
- 43 スピネトラム原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : The Dow Chemical Company、2005 年、未公表
- 44 代謝物 N-formyl-175-J 及び N-formyl-175-L の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc.、2007 年、未公表
- 45 代謝物 N-demethyl-175-J の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc.、2007 年、未公表
- 46 食品健康影響評価について (平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303013 号)
- 47 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21 年 1 月 15 日付け府食第 44 号)
- 48 農薬抄録スピネトラム (殺虫剤) (平成 21 年 1 月 30 日作成) : 住友化学株式会社、2009 年、一部公表
- 49 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : The Dow Chemical Company、2005 年、未公表
- 50 食品健康影響評価について (平成 21 年 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 6 号)
- 51 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 22 年 2 月 25 日付け府食第 140 号)
- 52 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 23 年厚生労働省告示第 31 号)
- 53 食品健康影響評価について (平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 3 号)
- 54 農薬抄録スピネトラム (殺虫剤) (平成 21 年 1 月 30 日作成) : 住友化学株式会社、2009 年、一部公表予定
- 55 作物残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2008~2010 年、未公表
- 56 スピネトラムのインポートトランス申請について : 住友化学株式会社、未公表
- 57 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、

2000年

58 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、
2001年

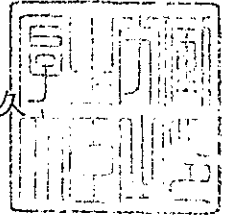
59 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、
2002年



厚生労働省発食安1122第2号
平成25年11月22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

ピルビン酸メチル

平成25年12月26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11月22日付け厚生労働省発食安1122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項の規定に基づくピルビン酸メチルに係る食品規格（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。

ピルビン酸メチル

今般の残留基準の検討については、本成分を有効成分とする製剤に関する動物用医薬品としての製造販売の承認申請がなされたことに伴い、薬事法に基づく使用基準の設定について農林水産大臣から意見聴取があったことを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ピルビン酸メチル
商品名：マリンディップ

(2) 用途：寄生虫駆除剤

ピルビン酸メチルは寄生虫駆除剤である。作用機序は不明であるが、2001年にピルビン酸メチルがフグ目魚類の体表面に寄生する外部寄生虫であるシュードカリグス・フグに対し駆虫効果があることが発見された。

ピルビン酸メチルを有効成分とする動物用医薬品及びヒト用医薬品は、国内外を問わず使用されていない。国内においては、ピルビン酸メチルは指定添加物に区分され、香料として用いる場合に限り使用が認められている。また、欧州連合（EU）諸国においては食品添加物（flavouring agent）としての使用が認められている。

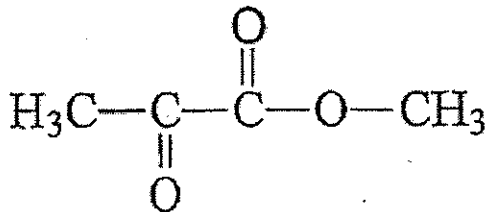
(3) 化学名：

ピルビン酸メチル

2-oxo-propanoic acid methyl ester (IUPAC)

Methyl pyruvate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$
分子量 102.09

(5) 適用方法及び用量

使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ピルビン酸メチルを有効成分とする薬浴剤	フグ目魚類	水 1m ³ 当たり 300mL を添加した薬液中で 15 分間薬浴すること。	1 日

2. 対象動物における薬物動態試験

① トラフグ (25 尾) をピルビン酸メチル添加海水中で 30 分間薬浴 (薬液濃度 400ppm) し、その後、清浄海水に収容して、薬浴終了直後、0.5、1、2 及び 4 時間後の血液 (血清)、皮膚、筋肉、腎臓、肝臓中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度をガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) により測定した。血液 (血清) 及び腎臓については、5 尾をプールして試料とした (ピルビン酸メチル: 定量限界 1 μg/g、検出限界 0.05 μg/g、乳酸メチル: 定量限界不明、検出限界 0.1 μg/g)。

肝臓を除く各組織中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後を含めていずれの時点でも検出限界未満であった。肝臓中のピルビン酸メチル濃度は、ピルビン酸メチルが抽出操作中に分解することが判明したため、分析できなかった。ピルビン酸メチルの代謝物として検出された物質は、乳酸メチルのみであったことから、乳酸メチルがピルビン酸メチルの主要な代謝物であると考えられた。乳酸メチルは、薬浴終了 4 時間後でも血液 (血清)、皮膚、筋肉内及び腎臓から検出され、半減期は、血清 19 分、皮膚 22 分、筋肉 48 分及び腎臓 28 分であった。本試験の予備試験において、無投与対照群 (1 尾) の筋肉中においても乳酸メチルのピークが検出されたことが報告されている。

表1: トラフグにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (400ppm、30分間) 終了後の各組織中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度 (μg/g)

投与後 時間	ピルビン酸メチル				乳酸メチル			
	血清*	皮膚	筋肉	腎臓*	血清*	皮膚	筋肉	腎臓*
直後	<0.05	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05	8.36	6.23±1.27	14.22±7.16	0.82
0.5 時間	<0.05	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05	1.75	2.05±0.33	9.52±5.66	0.38
1 時間	<0.05	<0.05 (1)	<0.05 (1)	<0.05	1.39	1.85 (1)	5.32 (1)	0.22
2 時間	<0.05	<0.05 (1)	<0.05 (1)	<0.05	0.68	0.76 (1)	2.04 (1)	0.16
4 時間	<0.05	<0.05 (1)	<0.05 (1)	<0.05	0.38	0.18 (1)	0.24 (1)	<0.1

*: 5 尾をプールして試料に用いた。

数値 (n=1又は5) は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

② トラフグ (20 尾) をピルビン酸メチル添加海水中で 15 分間薬浴 (薬液濃度 300ppm) し、その後、清浄海水に收容して、薬浴終了直後、1 及び 3 日後の血液 (血清)、皮膚、筋肉及び腎臓中の乳酸メチル濃度をガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) により測定した。血液 (血清) 及び腎臓は、5 尾をプールして試料に用いた (定量限界 $0.1 \mu\text{g/g}$ 、検出限界 $0.05 \mu\text{g/g}$)。

乳酸メチルは、薬浴終了直後に血液 (血清)、皮膚、筋肉及び腎臓からそれぞれ検出されたが、薬浴終了 1 日後には検出限界未満となった。

表2: トラフグにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (300ppm、15分間) 終了後の各組織中の乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	乳酸メチル			
	血清*	皮膚	筋肉	腎臓*
直後	0.1	0.32 ± 0.08	3.72 ± 1.57	0.1
1 日	<0.05	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05
3 日	<0.05	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05

*: 5 尾をプールして試料に用いた。

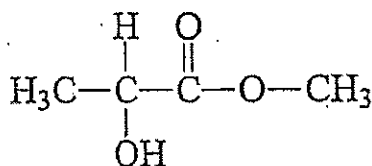
数値 (n=5) は分析値又は平均値 ± 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

3. 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

- ・ピルビン酸メチル
- ・乳酸メチル



乳酸メチル

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、遠心分離後、上層に塩化ナトリウムを加え振とう後静置し、分離した上層に無水硫酸ナトリウムを加え振とう後静置し、上澄液をガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

定量限界 ピルビン酸メチル: $0.05 \mu\text{g/g}$

 乳酸メチル: $0.15 \mu\text{g/g}$

検出限界 ピルビン酸メチル: $0.01 \mu\text{g/g}$

 乳酸メチル: $0.03 \mu\text{g/g}$

(2) 組織における残留

- ① トラフグ (20尾) をピルビン酸メチルに15分間薬浴 (薬液濃度600ppm : 2倍量) した後、清浄海水に収容して、薬浴終了1、2、3及び5日後の筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度をGC-MSにより測定した。

試験期間中、試料に供するまで1日1回ヒラメ用配合飼料が給餌された。ピルビン酸メチルの薬浴を行わない対照群についても、同様に筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を測定した。筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後において、定量限界未満であった。一方、薬浴終了2日後の筋肉試料 (5/5例)、5日後の筋肉試料 (2/5例) 及び皮膚試料 (1/5例) において定量限界を超える乳酸メチル (0.15~0.21 $\mu\text{g/g}$) が検出された。これは薬浴終了後の時間経過に関係なくみられた。対照群の筋肉及び皮膚からも、検出限界以上定量限界未満の乳酸メチルが検出された。

表3: トラフグにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (600ppm、15分間) 終了後の各組織中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	ピルビン酸メチル		乳酸メチル	
	筋肉	皮膚	筋肉	皮膚
対照群	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
1日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
2日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	0.18±0.02	<0.15 (5)
3日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
5日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (3), 0.19, 0.16	<0.15 (4), 0.18

数値 (n=5) は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

- ② トラフグ (20尾) をピルビン酸メチルに15分間薬浴 (薬液濃度600ppm : 2倍量) した後、清浄海水に収容して、薬浴終了1、2、3及び5日後の筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度をGC-MSにより測定した。

試験期間中、試料に供するまで1日1回トラフグ用飼料が給餌された。ピルビン酸メチルの薬浴を行わない対照群についても、同様に筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を測定した。筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後において、検出限界未満であった。一方、筋肉試料において、薬浴終了1日後 (1/5例)、2日後 (5/5例)、3日後 (1/5例) 及び5日後 (2/5例) において定量限界を超える乳酸メチル (0.15~0.23 $\mu\text{g/g}$) が検出された。これは薬浴終了後の時間経過に関係なくみられた。対照群の筋肉及び皮膚からも、検出限界以上定量限界未満の乳酸メチルが検出された。

表4: トラフグにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (600ppm、15分間) 終了後の各組織中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	ピルビン酸メチル		乳酸メチル	
	筋肉	皮膚	筋肉	皮膚
対照群	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
1日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (4), 0.15	<0.15 (5)
2日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	0.18 \pm 0.03	<0.15 (5)
3日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (4), 0.15	<0.15 (5)
5日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (3), 0.17 (2)	<0.15 (5)

数値 (n=5) は分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

4. 食品健康影響評価

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ピルビン酸メチ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。

本製剤の主剤であるピルビン酸メチルは、日本において、食品添加物のうち指定添加物に区分され、香料の用途として使用が認められている。薬物動態試験及び残留試験の結果から、主剤であるピルビン酸メチルは薬浴中の海水中で経時的にピルビン酸に分解されており、各組織中のピルビン酸メチル濃度は薬浴直後でも検出限界未満であることから、トラフグの体内にピルビン酸メチルとして吸収された量は少なく、吸収されたものについては体内で速やかに代謝・分解されていると考えられた。これらのことから、食品安全委員会は、ピルビン酸メチルのADIを設定する必要はないと判断した。

ピルビン酸メチルの代謝物である乳酸メチルは、日本において食品添加物としてピルビン酸メチルと同じ用途としての使用が認められている。また、乳酸メチルは、生イワシ等の食品中にも含まれる物質である。薬物動態試験及び残留試験において検出された乳酸メチルは、飼料由来又はトラフグ体内で生成される内因性のものである可能性が示唆された。用法及び用量の2倍量 (600ppmで15分間) のピルビン酸メチルの薬浴終了1日後以降に検出された乳酸メチル濃度は天然トラフグと同程度であった。これらのことから、食品安全委員会は、乳酸メチルについてもADIを設定する必要はないと判断した。

本製剤に添加剤等は使用されていない。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

乳酸メチルの遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験) が1試験実施されており、陰性の結果が得られている。また、乳酸メチルの急性毒性試験の結果、半数致死量 (LD50) は、5,000 mg/kg 体重以上と評価されている。

5. 基準値の取扱い

動物用医薬品としての使用実態、食品安全委員会における評価結果及び残留試験結果を踏まえ、ピルビン酸メチル及び乳酸メチルについては、残留基準を設定しないこととする。

ただし、フグ目魚類や生イワシ等、ピルビン酸メチル又は乳酸メチルを自然に含む食品については、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8で規定している「農薬等の成分である物質が自然に食品に含まれる物質と同一であるとき、当該食品において当該物質が含まれる量は、当該食品に当該物質が通常含まれる量を超えてはならない。」が適用される。

(参考)

これまでの経緯

- 平成21年11月20日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
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 9月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年11月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年11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
- 鰐淵 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）

ピルビン酸メチルについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第743号
平成25年9月9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24年11月20日付け厚生労働省発食安1120第4号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたピルビン酸メチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ピルビン酸メチルは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

動物用医薬品評価書

ピルビン酸メチル及びピルビン酸メチルを有効成分とするフグ目魚類の外部寄生虫駆除剤（マリンディップ）

2013年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 主剤の薬物動態及び残留について	5
(1) 分布・代謝試験（とらふぐ）	5
(2) 代謝試験（とらふぐ）	6
(3) 代謝試験（ <i>in vitro</i> 試験）	6
(4) 残留試験（とらふぐ）①	7
(5) 残留試験（とらふぐ）②	8
(6) 乳酸メチルの由来の検討について	8
2. ヒトに対する安全性	12
(1) 主剤	12
(2) 添加剤等	13
3. フグ目魚類に対する安全性	13
(1) とらふぐにおける安全性試験	13
(2) とらふぐにおける臨床試験	13
III. 食品健康影響評価	14
1. 薬物動態試験及び残留試験について	14
(1) ピルビン酸メチルについて	14
(2) 乳酸メチルについて	14
2. 食品健康影響評価について	15
・別紙：検査値等略称	16
・参照	16

〈審議の経緯〉

- 2009年 11月 24日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について
要請（21消安第9092号）、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1120第4号）、関
係資料の接受
- 2009年 11月 26日 第311回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 3月 11日 追加資料要求
- 2013年 5月 21日 追加資料の接受
- 2013年 6月 21日 第154回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（報告）
- 2013年 8月 6日から9月4日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 9月 5日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 9月 9日 第488回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣及び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)

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 冽子
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7月1日から)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子
石川 整
寺本 昭二

天間 恭介
頭金 正博
能美 健彦
福所 秋雄
舞田 正志

松尾 三郎
山口 成夫
山崎 浩史
吉田 敏則**
渡邊 敏明

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

要 約

ピルビン酸メチル (CAS No. 600-22-6) 及びピルビン酸メチルを有効成分とするフグ目魚類の外部寄生虫駆除剤 (マリンディップ) について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるピルビン酸メチルは、日本において、食品添加物のうち指定添加物に区分され、香料の用途として使用が認められている。薬物動態試験及び残留試験の結果から、主剤であるピルビン酸メチルは薬浴中の海水中で経時的にピルビン酸に分解されており、各組織中のピルビン酸メチル濃度は薬浴直後でも検出限界未満であることから、とらふぐの体内に吸収されたピルビン酸メチルの量は少なく、体内で速やかに代謝・分解されていると考えられた。これらのことから、食品安全委員会は、ピルビン酸メチルの ADI を設定する必要はないと判断した。

ピルビン酸メチルの代謝物である乳酸メチルは、日本において食品添加物としてピルビン酸メチルと同じ用途としての使用が認められている。また、乳酸メチルは、生イワシ等の食品中にも含まれる物質である。薬物動態試験及び残留試験において検出された乳酸メチルは、飼料由来又はとらふぐ体内で生成される内因性のものである可能性が示唆された。用法及び用量の 2 倍量 (600 ppm で 15 分間) のピルビン酸メチルの薬浴終了 1 日後以降に検出された乳酸メチル濃度は天然とらふぐと同程度であった。これらのことから、食品安全委員会は、乳酸メチルについても ADI を設定する必要はないと判断した。

本製剤に添加剤等は使用されていない。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、ピルビン酸メチルである。本製剤 1 mL 中にピルビン酸メチルが 1 mL 含まれている。(参照 1)

主剤の一般名、化学名、分子式、分子量及び構造式は、表 1 のとおりである。

表 1 主剤の概要

一般名	和名：ピルビン酸メチル 英名：Methyl pyruvate
化学名	IUPAC 和名：2-オキソプロパン酸メチル 英名：2-oxo-propanoic acid methyl ester CAS (No.600-22-6) 英名：Methyl pyruvate
分子式	C ₄ H ₆ O ₃
分子量	102.09
構造式	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

2. 効能・効果

効能・効果は、フグ目魚類の外部寄生虫（シュードカリグス・フグ）の駆除である。(参照 1)

3. 用法・用量

海水 1 m³ に対し、本剤 300 mL の割合で添加、混合した薬液に魚体を入れ、15 分間薬浴する。薬浴する魚は、薬液 1 m³ 当たり魚体総重量 40 kg 以下とする。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤に添加剤等は使用されていない。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

カリグス症は、甲殻類のシュードカリグス・フグがフグ目魚類の体表面に寄生する外部寄生虫症である。少数の寄生であれば特に問題はないが、多数の寄生では、魚は摂餌不良に陥り、体表がすれる¹場合があるため、処置が必要になる。本症が直接死亡原因になることは少なく、本虫の寄生によってできた体表のすれた部分から細菌が二次的に侵入し、他の疾病を併発して魚を死亡させる例が多い。また、本虫の寄生は周年でみられ、特に水温が高い時期に寄生数が増える。

¹ 魚類の体表に擦過傷が生じることをいう。

ピルビン酸メチルは、ピルビン酸エステル類の一つである。2001年にピルビン酸メチルが本虫に対して駆虫効果があることが発見された。また、ピルビン酸メチルは他の本症治療薬とは異なり、高水温での使用が可能であることから、2006年7月に本製剤の製造販売の承認が申請された。本製剤のシュードカリグス・フグに対する作用機序は不明である。

ピルビン酸メチルを有効成分とする動物用医薬品及びヒト用医薬品は、国内外を問わず使用されていない。日本においては、ピルビン酸メチルは指定添加物に区分され、香料として用いる場合に限り使用が認められている。また、欧州連合（EU）諸国においては食品添加物（flavouring agent）としての使用が認められている。（参照2、3）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤の薬物動態及び残留について

(1) 分布・代謝試験（とらふぐ）

とらふぐ（25尾）をピルビン酸メチルに30分間薬浴（薬液濃度400ppm）し、清浄海水に收容して、薬浴終了直後、30分、1、2及び4時間後の血液（血清）、皮膚、筋肉、腎臓、肝臓中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度をガスクロマトグラフィー質量分析法（GC/MS）により測定した。血液（血清）及び腎臓については、5尾をプールして試料とした（ピルビン酸メチル：定量限界1µg/g、検出限界0.05µg/g、乳酸メチル：定量限界不明、検出限界0.1µg/g）。

肝臓を除く各組織中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後を含めていずれの時点でも検出限界未満であった。肝臓中のピルビン酸メチル濃度は、ピルビン酸メチルが抽出操作中に分解することが判明したため、分析できなかった。

ピルビン酸メチルの代謝物として検出された物質は、乳酸メチルのみであったことから、乳酸メチルがピルビン酸メチルの主要な代謝物であると考えられた。乳酸メチルは、薬浴終了4時間後でも血液（血清）、皮膚、筋肉内及び腎臓から検出され、半減期は、血清19分、皮膚22分、筋肉48分及び腎臓28分であった。肝臓については、ピルビン酸メチルと同様に、乳酸メチルが抽出操作中に分解することが判明したため、分析できなかった。乳酸メチルの構造式を図1に示した。

本試験の予備試験において、無投与対照群（1尾）の筋肉中においても乳酸メチルのピークが検出されたことが報告されている。（参照2～4）

表2 とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴（400ppm、30分間）終了後の各組織中の乳酸メチル濃度（µg/g）

組織	乳酸メチル濃度（µg/g）				
	直後	0.5時間後	1時間後	2時間後	4時間後
血清*	8.36	1.75	1.39	0.68	0.38
腎臓*	0.82	0.38	0.22	0.16	<0.1
筋肉	14.22±7.16	9.52±5.66	5.32	2.04	0.24
皮膚	6.23±1.27	2.05±0.33	1.85	0.76	0.18

*：5尾をプールして試料に用いた。

n=5

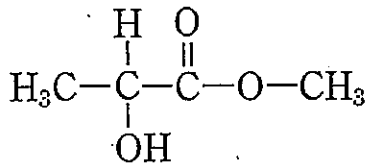


図 1 乳酸メチルの構造式

(2) 代謝試験 (とらふぐ)

分布・代謝試験 [II.1.(1)] では、乳酸メチルの定量限界が求められておらず、乳酸メチルの最終的な消長が確認できなかったことから、以下の試験が行われた。

とらふぐ (20尾) をピルビン酸メチルに 15 分間薬浴 (薬液濃度 300 ppm) した後、清浄海水に收容して、薬浴終了直後、1 及び 3 日後の血液 (血清)、皮膚、筋肉及び腎臓中の乳酸メチル濃度を GC/MS により測定した。血液 (血清) 及び腎臓は、5 尾をプールして試料に用いた (定量限界 0.1 µg/g、検出限界 0.05 µg/g)。

乳酸メチルは、薬浴終了直後に血液 (血清)、皮膚、筋肉及び腎臓からそれぞれ検出されたが、薬浴終了 1 日後には検出限界未満となった。(参照 2、5)

表 3 とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (300 ppm、15 分間) 終了後の各組織中の乳酸メチル濃度 (µg/g)

組織	乳酸メチル濃度 (µg/g)		
	直後	1 日後	4 日後
血清*	0.1	<0.05	<0.05
腎臓*	0.1	<0.05	<0.05
筋肉	3.72±1.57	<0.05	<0.05
皮膚	0.32±0.08	<0.05	<0.05

* : 5 尾をプールして試料に用いた。

n=5

(3) 代謝試験 (*in vitro* 試験)

養殖とらふぐ (活魚) から筋肉及び肝臓を採取し、同量の水を加えてホモジナイズした。ホモジネートにピルビン酸メチル (純度 98.4%、乳酸メチル : 0.61% 含有) を薬浴濃度相当 (約 300 ppm) となるよう添加し、さらに 1 分間ホモジナイズした。この試料について、添加直後、30 分後及び 2 時間後の試料中の乳酸メチル濃度が GC/MS により測定された。一方、ホモジナイズしない筋肉及び肝臓に直接ピルビン酸メチルを添加し、これらについても乳酸メチルの濃度が測定された (定量限界 0.05 µg/g、検出限界 0.015 µg/g)。本試験に用いたピルビン酸メチルには乳酸メチルが 0.61% 含有されており、各試験に用いたピルビン酸メチルには計算上、1.6~2.0 µg/g の乳酸メチルが含まれていることになる。

結果を表 4 に示した。ホモジナイズ処理をした肝臓の乳酸メチル濃度は、添加直後に 7.52 µg/g を示し、添加 30 分後では 3.79 µg/g と低下した。また、ホモジナイズ処理をした筋肉並びにホモジナイズ処理を行っていない筋肉及び肝臓では、添加直後においては、ピルビン酸メチルに混入している乳酸メチルに由来する程度の乳酸メチル濃度が検出されたのみであったが、時間の経過とともに乳酸メチルが増加し、特にホモジナイズ

処理をしていない肝臓においては、添加 30 分後には 6.73 $\mu\text{g/g}$ となった。

以上のことから、ピルビン酸メチルは肝臓において乳酸メチルに代謝されるものと考えられた。(参照 6)

表 4 *in vitro* 試験における乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)

ホモジナイズ 処理	組織・臓器	乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)			
		添加前	添加直後	添加 30 分後	添加 2 時間後
あり	肝臓	<0.05	7.52	3.79	—
	筋肉	<0.05	1.78	2.67	3.33
なし	肝臓	—	1.23	6.73	—
	筋肉	—	1.69	4.04	—

—: 実施せず。

ウサギの筋肉を由来とする乳酸脱水素酵素 (LDH) を用いて、ピルビン酸メチルの乳酸メチルへの変換を調べた試験では、ピルビン酸メチルは LDH により触媒される反応の基質となることが報告されている。また、ピルビン酸メチルはピルビン酸と同様の基質親和性を示したが、ピルビン酸メチルの反応の最大速度はピルビン酸よりも小さかったことが報告されている。(参照 6)

とらふぐは LDH をコードする遺伝子を有していることが報告されている。(参照 7)

これらのことから、とらふぐを用いた分布・代謝試験 [II. 1. (1) 及び (2)] でみられた乳酸メチルはピルビン酸メチルの代謝物であると考えられた。

(4) 残留試験 (とらふぐ) ①

とらふぐ (20 尾) をピルビン酸メチルに 15 分間薬浴 (薬液濃度 600 ppm : 2 倍量) した後、清浄海水に收容して、薬浴終了 1、2、3 及び 5 日後の筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を GC/MS により測定した (ピルビン酸メチル: 定量限界 0.05 $\mu\text{g/g}$ 、検出限界 0.01 $\mu\text{g/g}$ 、乳酸メチル: 定量限界 0.15 $\mu\text{g/g}$ 、検出限界 0.03 $\mu\text{g/g}$)。試験期間中、試料に供するまで 1 日 1 回ひらめ用配合飼料が給餌された。ピルビン酸メチルの薬浴を行わない対照群についても、同様に筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を測定した。

筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後において、定量限界未満であった。一方、薬浴終了 2 日後の筋肉試料 (5/5 例)、5 日後の筋肉試料 (2/5 例) 及び皮膚試料 (1/5 例) において定量限界を超える乳酸メチル (0.15~0.21 $\mu\text{g/g}$) が検出された。これは薬浴終了後の時間経過に関係なくみられた (表 5)。これらの試料について再度、2 回分析した結果、いずれも定量限界未満となった。対照群の筋肉及び皮膚からも、検出限界以上定量限界未満の乳酸メチルが検出された。(参照 2、8)

表 5 とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (600 ppm、15 分間) 終了後の各組織中の乳酸メチル濃度 (µg/g) ①

組織	乳酸メチル濃度 (µg/g)			
	1 日後	2 日後	3 日後	5 日後
筋肉	<0.15 (5)	0.15、0.17、0.18、 0.19、0.21	<0.15 (4)、<0.03	0.16、0.19、 <0.15 (3)
皮膚	<0.15 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)	0.18、<0.15 (4)

() は例数を示した。

n=5

(5) 残留試験 (とらふぐ) ②

とらふぐ (20 尾) をピルビン酸メチルに 15 分間薬浴 (薬液濃度 600 ppm : 2 倍量) した後、清浄海水に収容して、薬浴終了 1、2、3 及び 5 日後の筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を GC/MS により測定した (ピルビン酸メチル: 定量限界 0.05 µg/g、検出限界 0.01 µg/g、乳酸メチル: 定量限界 0.15 µg/g、検出限界 0.03 µg/g)。試験期間中、試料に供するまで 1 日 1 回とらふぐ用飼料が給餌された。ピルビン酸メチルの薬浴を行わない対照群についても、同様に筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を測定した。

筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後において、検出限界未満であった。一方、筋肉試料において、薬浴終了 1 日後 (1/5 例)、2 日後 (5/5 例)、3 日後 (1/5 例) 及び 5 日後 (2/5 例) において定量限界を超える乳酸メチル (0.15~0.23 µg/g) が検出された。これは薬浴終了後の時間経過に関係なくみられた (表 6)。

乳酸メチルが定量限界を超えた試料について再度、2 回分析した結果、いずれも定量限界未満となった。対照群の筋肉及び皮膚からも、検出限界以上定量限界未満の乳酸メチルが検出された。(参照 2、9)

表 6 とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (600 ppm、15 分間) 終了後の各組織中の乳酸メチル濃度 (µg/g) ②

組織	乳酸メチル濃度 (µg/g)			
	1 日後	2 日後	3 日後	5 日後
筋肉	0.15、<0.15(4)	0.15、0.17 (2)、 0.20、0.23	0.15、<0.15 (4)	0.17 (2)、 <0.15 (3)
皮膚	<0.15 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)

() は例数を示した。

n=5

(6) 乳酸メチルの由来の検討について

残留試験 [II. 1. (4) 及び (5)] において、ピルビン酸メチルの薬浴をしていない対照群に、ピルビン酸メチルの代謝物である乳酸メチルが検出限界以上定量限界未満の濃度で検出された。また、ピルビン酸メチルの薬浴後の投与群においても、投与後の時間経過に関係なく定量限界を超える乳酸メチル濃度が検出された。そのため、ピルビン酸メチルの代謝により産生される乳酸メチル以外に、とらふぐが乳酸メチルに暴露する可能

性又は乳酸メチルを産生する可能性を確認するため、以下のとおり乳酸メチルの由来を検討した。

① 海水中におけるピルビン酸メチルの分解生成物

a. 人工海水中

ピルビン酸メチルを添加した人工海水 1 L (濃度 10 及び 300 µg/mL) を用いて、経時的にピルビン酸メチル及びピルビン酸の濃度を測定し、ピルビン酸メチルの人工海水中における安定性を調査した。

結果を表 7 に示した。10 µg/mL の濃度では、ピルビン酸メチルは添加 15 分後に 1 µg/mL 未満となり、ピルビン酸はピルビン酸メチルのほぼ全量が分解したときのピルビン酸相当量となる 8.6 µg/mL が検出された。300 µg/mL の濃度では、ピルビン酸メチルは 15 分後に調整直後の約 70% まで低下した。(参照 2、10)

表 7 ピルビン酸メチルを添加した人工海水 (10 及び 300 µg/mL) 中のピルビン酸メチル及びピルビン酸の濃度 (µg/mL)

濃度 (µg/mL)	測定対象	経過時間 (分)						
		直後	15 分後	30 分後	45 分後	60 分後	180 分後	300 分後
10	ピルビン酸メチル	10	<1	<1	—	—	—	—
	ピルビン酸	—	8.6	8.7	—	—	—	—
300	ピルビン酸メチル	300	218	199	180	169	120	94
	ピルビン酸	—	97	112	121	135	170	188

—: 検出されず又は測定せず。

b. 天然海水中

ピルビン酸メチルを添加した天然海水 100 mL (濃度 300 µg/mL) を用いて、経時的にピルビン酸メチル、乳酸メチル及びピルビン酸の濃度を測定し、ピルビン酸メチルの天然海水中における安定性を調査した。

結果を表 8 に示した。ピルビン酸メチル及びピルビン酸の濃度は、添加前ではいずれも定量限界未満であったが、15 分後にはピルビン酸メチルが 280 µg/mL、ピルビン酸が 49 µg/mL、60 分後にはピルビン酸メチルが 220 µg/mL、ピルビン酸が 77 µg/mL となり、ピルビン酸メチルは経時的に減少し、ピルビン酸は経時的に増加した。乳酸メチルは、添加前では定量限界未満であったが、添加直後に 0.31 µg/mL、15 及び 60 分後には 0.32 µg/mL と添加後に変化はみられなかった。ピルビン酸メチル原液中には乳酸メチルが約 0.1% の割合で含まれており、天然海水にピルビン酸メチルを添加後に検出された乳酸メチルは、ピルビン酸メチル原液に由来すると考えられた。

したがって、ピルビン酸メチルは天然海水中では乳酸メチルに分解されることはないと考えられた。(参照 6)

表 8 ピルビン酸メチルを添加した天然海水 (300 µg/mL) 中のピルビン酸メチル、
乳酸メチル及びピルビン酸の濃度 (µg/mL) の経過

測定対象	経過時間 (分)			
	添加前	直後	15 分後	60 分後
ピルビン酸メチル	<0.03	300	280	220
乳酸メチル	<0.03	0.31	0.32	0.32
ピルビン酸	<5	17	49	77

② 飼料中の乳酸メチル濃度の測定

a. とらふぐ用飼料中の乳酸メチルの濃度

とらふぐを用いた残留試験 [II. 1. (4) 及び(5)] において、投与群の筋肉及び皮膚から薬浴終了後の時間の経過に関係なく定量限界を超える乳酸メチルが検出され、対照群の筋肉及び皮膚から検出限界以上定量限界未満の乳酸メチルが検出された。一方、代謝試験 [II. 1. (2)] の投与群の薬浴終了 1 日後以降の試料では、乳酸メチルは検出限界未満であった。これらの試験系の違いを検討したところ、薬浴に用いた薬液濃度以外に、代謝試験 [II. 1. (2)] では薬浴後とらふぐへの給餌が行われていなかったが、残留試験 [II. 2. (4) 及び(5)] では試験期間中、試料に供するまでの間、給餌が行われていた。

残留試験において、対照群から検出された定量限界未満の乳酸メチルは、飼料由来であることが示唆されたため、とらふぐ用飼料として使用される市販飼料について、乳酸メチル含量を GC/MS により測定した (定量限界 1 µg/g、検出限界 0.04 µg/g)。

結果を表 9 に示した。残留試験 [II. 1. (5)] で用いられた飼料を含む、いずれの市販飼料からも乳酸メチルが検出された。(参照 2、11)

表 9 とらふぐ用飼料の乳酸メチル含量 (µg/g)

飼料名	乳酸メチル含量 (µg/g)	備考
とらふぐ用配合飼料	4.7	
とらふぐ稚魚用飼料	3.0	残留試験 [II. 1. (5)] で使用
とらふぐ育成用飼料	5.8	

b. 魚粉中の乳酸メチル濃度

とらふぐ用飼料として使用される魚粉中の乳酸メチルについて、乳酸メチル含量を GC/MS により測定した (定量限界 1 µg/g、検出限界 0.05 µg/g)。

結果を表 10 に示した。いずれの魚粉からも乳酸メチルが検出された。(参照 6)

表 10 魚粉中の乳酸メチル含量 (µg/g)

供試魚粉	乳酸メチル含量 (µg/g)	備考
魚粉①	5.7	原材料：カタクチイワシ 100%
魚粉②	11	
魚粉③	12	原材料：イワシ 100%

とらふぐ用配合飼料に乳酸メチルが飼料添加物として使用されていないこと、魚粉中

の乳酸メチル含量はとらふぐ用飼料よりも多い傾向を示したこと、飼料中に配合されている原料で最も多いのが魚粉であることから、飼料中の乳酸メチルは、魚粉由来である可能性が大きいと考えられた。

これらのことから、ピルビン酸メチルの薬浴後に検出されたとらふぐ筋肉及び皮膚中の乳酸メチルは、飼料由来である可能性が示唆された。

③ とらふぐに含まれる乳酸メチルの給餌による影響について

とらふぐを生簀に導入後、休餌を6日間、その後給餌を6日間行った。休餌2、4及び6日後並びに給餌再開2、4及び7日後の筋肉中の乳酸メチル濃度をGC/MSにより測定した(定量限界0.05 µg/g、検出限界0.015 µg/g)。

結果を表11に示した。筋肉中の乳酸メチル濃度は休餌を開始してから減少する傾向にあり、給餌再開後は増加する傾向がみられたものの、統計的に有意ではなかった。(参照6)

表11 休餌及び給餌時のとらふぐの筋肉中の乳酸メチル濃度 (µg/g)

導入後	0	2	4	6	9	11	14
休餌/給餌	休餌0日	休餌2日	休餌4日	休餌6日	給餌2日	給餌4日	給餌7日
筋肉	0.140	0.154	0.068	0.085	0.070	0.097	0.104

n=3

本試験から、とらふぐの筋肉中の乳酸メチルは、飼料由来である可能性が考えられたが、一方で、再給餌による乳酸メチルの増加は有意ではなかった。休餌による絶食は魚類にとって負荷が大きく、代謝の低下を招いていることが考えられ、とらふぐの筋肉中の乳酸メチル濃度の低下は体内の代謝の低下に伴う乳酸メチルの生成量の低下である可能性も示唆された。

しかし、薬物動態試験 [II. 1. (1)] において、筋肉中の乳酸メチルの半減期は48分であることが報告されており、休餌2日の乳酸メチル濃度が休餌0日と比べて減少していないことに鑑みると、本試験から結論を導くことは出来ないと考えられた。

④ 天然とらふぐ中の乳酸メチル

天然とらふぐの筋肉中に乳酸メチルが存在するかを調べるため、天然とらふぐ(6尾)を採取し、その筋肉中の乳酸メチル濃度がGC/MSにより測定された(定量限界0.05 µg/g、検出限界0.015 µg/g)。

筋肉中の乳酸メチル濃度は、1例では定量限界未満であったが検出限界以上のピークはみられており、残り5例では0.10~0.16 µg/gの範囲であった。天然とらふぐの筋肉中には乳酸メチルが存在することが確認された。(参照6)

天然とらふぐの餌は、エビ・カニ類、魚類等(参照12)であり、養殖とらふぐと異なることに鑑みると、筋肉中の乳酸メチルは、とらふぐ体内において生成される内因性のものである可能性が示唆された。

⑤ 食品中の乳酸メチル

乳酸メチルは、イワシ、大豆濃口醤油に含まれていることが報告されている。(参照 6)

また、一般的に流通している食品中にも乳酸メチルが含有されている可能性があるとして、市販されている生マイワシ（筋肉）及びカタクチイワシ丸干しの乳酸メチル含有量を GC/MS により測定（定量限界 0.05 µg/g、検出限界 0.015 µg/g）したところ、生マイワシの筋肉中の乳酸メチル含有量は 0.997 µg/g、カタクチイワシ丸干しでは 0.074 µg/g であった。(参照 6)

2. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

① ピルビン酸メチル

主剤であるピルビン酸メチルは、ヒト用医薬品及び動物用医薬品として承認されていない。日本においては、食品添加物のうち指定添加物（エステル類）に区分され、香料の用途として使用が認められているが、一日摂取許容量（ADI）及び最大残留基準値（MRL）の設定はない。(参照 13) EU においては、食品添加物として使用されている。(参照 14) ピルビン酸メチルは、欧州医薬品庁（EMA）、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）及び米国食品医薬品庁（FDA）において ADI は設定されていない。

本製剤の代謝試験及び残留試験の結果から、主剤であるピルビン酸メチルは薬浴中の海水中で経時的にピルビン酸に分解されており、薬物動態試験及び残留試験における各組織中のピルビン酸メチル濃度は薬浴直後でも検出限界未満であることから、とらふぐの体内にピルビン酸メチルとして吸収された量は少なく、吸収されたものについては体内で速やかに代謝・分解されていると考えられた。

これらのことから、食品安全委員会は、ピルビン酸メチルの ADI を設定する必要はないと判断した。

② 乳酸メチル

代謝物である乳酸メチルも、ヒト用医薬品及び動物用医薬品として承認されていない。日本においては、食品添加物のうち指定添加物（エステル類）に区分され、香料の用途として使用が認められているが、ADI 及び MRL の設定はない。(参照 13) EU においては、食品添加物として使用されている。(参照 14) 乳酸メチルは、EMA、JECFA 及び FDA において ADI は設定されていない。

乳酸メチルの毒性等に関する知見を以下に示した。

a. 遺伝毒性

乳酸メチルの遺伝毒性に関する 1 試験 (*in vitro*) の結果を表 12 に示した。(参照 15)

表 12 乳酸メチルの遺伝毒性試験 (in vitro) 結果

試験	対照	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	1.2、4.9、20、78、313、1,250、 5,000 µg/plate (±S9)	陰性

b. 急性毒性

ラット (SD 系、5~8 週齢、雌雄各 5 匹) を用いた乳酸メチルの経口投与 (5,000 mg/kg 体重) による急性毒性試験が実施された。

投与 1 日後まで全例に円背位及び立毛がみられたが、その後回復した。投与 2 日後に雄 1 例が死亡した。死亡した雄 1 例の剖検では、肺出血、肝臓及び腎臓の暗色化、非腺胃上皮の脱落、小腸及び大腸の出血が観察された。生存ラットにおける剖検では、異常はみられなかった。半数致死量 (LD₅₀) は、5,000 mg/kg 体重以上であった。(参照 2、16)

(2) 添加剤等

本製剤に添加剤等は使用されていない。

3. フグ目魚類に対する安全性

(1) とらふぐにおける安全性試験

とらふぐ (当歳魚、50 尾/群) に本製剤を薬浴 (0、常用量群 (300 ppm、15 分間浸漬)、4 倍量群 (600 ppm、30 分間浸漬)) し、本製剤の安全性が検討された。

一般症状について、薬浴中では、常用量群の約 10% 及び 4 倍量群の 90% 以上に遊泳緩慢、体色黒化及び横臥体位が、常用量群の 50% 以上及び 4 倍量群の 90% 以上に逃避的遊泳が観察された。また、常用量群の約 10% 及び 4 倍量群の 70~80% に一過性に腹部膨張²が観察された。4 倍量群でみられた遊泳緩慢、体色黒化及び横臥体位は、薬浴終了 15 分後でもみられたが、その後消失し、それ以外の症状は、薬浴終了 15 分後には消失した。その後の試験期間中に供試魚の死亡例はなく、体色、遊泳状況及び摂餌状況にも異常は認められなかった。

体重、血液学的検査結果及び臓器重量では各群間に差は認められなかった。

外観及び剖検による内臓諸器官の観察では、全個体で異常は認められなかった。

剖検及び血液学的検査にも異常が認められなかったことから、病理組織学的検査は行わなかった。(参照 2、17)

(2) とらふぐにおける臨床試験

国内 2 施設において、シュードカリグス・フグの寄生が明らかとならふぐに、本製剤を表 13 の方法で薬浴し、臨床試験が実施された。薬浴後 2 週間の臨床観察 (死亡魚の発生、一般状態、体重測定及び給餌量) 及び有害事象について検討した。対照薬には、

² フグ目魚類でみられる興奮又は威嚇時の反応

主剤が過酸化水素の薬浴剤を用いたが、施設 A では、海水温が 25.0 °C を超えたため、対照薬を使用しなかった。

臨床観察では、被験薬群において、薬浴中及び薬浴終了後に横転・転覆の症状が観察されたが、症状は薬浴終了 15 分後までに回復し、その後は、試験終了後まで遊泳及び摂餌状態に異常は認められなかった。試験期間中に死亡魚は認められなかった。

いずれの施設においても体重測定及び給餌量に各群で差は認められなかった。

いずれの施設においても被験薬群では、薬浴終了 1 時間後を経過しても遊泳状態の緩慢な個体は観察されたが、薬浴終了 1 日後には他の群と同様の遊泳及び摂餌状態を示しており、試験終了後までにおいて、被験薬群と無投薬群又は対照薬群で死亡魚数、一般状態、体重、摂餌量等に差異がないことから、薬浴中及び薬浴終了後に観察された横転・転覆の症状は一過性の事象であると考えられた。(参照 2、18)

表 13 とらふぐに対する臨床試験の実施方法

治験実施施設	治験群	供試尾数 (尾/群)	薬浴濃度・時間・回数
施設 A	無投薬群	500	—
	被験薬群		300 ppm・15 分間・1 回
施設 B	無投薬群	400	—
	対照薬群		1,000 ppm・20 分間・1 回
	被験薬群		300 ppm・15 分間・1 回

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 薬物動態試験及び残留試験について

(1) ピルビン酸メチルについて

とらふぐを用いてピルビン酸の薬浴を行った薬物動態試験 [Ⅱ. 1. (1) 及び (2)] 及び残留試験 [Ⅱ. 1. (4) 及び (5)] では、各組織中のピルビン酸メチル濃度は薬浴直後でも検出又は定量限界未満となった。海水中におけるピルビン酸メチルの分解性を調べた試験 [Ⅱ. 1. (6) ①] から、ピルビン酸メチルは海水中で経時的にピルビン酸に分解されており、薬物動態試験及び残留試験における各組織中のピルビン酸メチル濃度に鑑みると、とらふぐ体内にピルビン酸メチルとして吸収された量は少なく、吸収されたものについては体内で速やかに代謝・分解されていると考えられた。

(2) 乳酸メチルについて

とらふぐを用いた薬物動態試験では乳酸メチルのみが検出されていること、ウサギのデータではあるがピルビン酸メチルは LDH により触媒される反応の基質となり乳酸メチルに変換されること、とらふぐは LDH をコードする遺伝子を有していること並びにピルビン酸メチルととらふぐの肝臓及び筋肉ホモジネートをインキュベートした *in vitro* 試験 [Ⅱ. 1. (3)] で乳酸メチルの産生が増加したことから、乳酸メチルがピルビン酸メチルの代謝物であると考えられた。

とらふぐを用いてピルビン酸メチルの薬浴 (2 倍量 (600 ppm) で 15 分間) を行った残留試験では、薬浴をしていない対照群の筋肉及び皮膚から検出限界以上定量限界未満

の乳酸メチルが検出され、投与群からも時間の経過に関係なく、定量限界を超える乳酸メチルが検出された。

そのため、ピルビン酸メチルの代謝により産生される乳酸メチル以外に、とらふぐが乳酸メチルに暴露する可能性又は乳酸メチルを産生する可能性があることが考えられた。海水中におけるピルビン酸メチルの分解性 [II.1.(6)①]、飼料中の乳酸メチル含量 [II.1.(6)②] 及び天然とらふぐ中の乳酸メチル含量 [II.1.(6)④] を調べた結果から、海水中においてピルビン酸メチルは乳酸メチルに分解されることはなく、とらふぐ用飼料及び飼料中最も多く配合されている魚粉並びに天然とらふぐから乳酸メチルが検出された。これらの結果から、とらふぐの筋肉及び皮膚中の乳酸メチルは、飼料由来又はとらふぐ体内において生成される内因性のものである可能性が示唆された。

また、天然とらふぐ中の乳酸メチル含量を調べた試験 [II.1.(6)④] の結果から、2倍量のピルビン酸メチルの薬浴終了1日後以降に検出された乳酸メチル濃度は、天然とらふぐと同程度であった。

2. 食品健康影響評価について

本製剤の主剤であるピルビン酸メチルは、日本において、食品添加物のうち指定添加物に区分され、香料の用途として使用が認められている。薬物動態試験及び残留試験の結果から、主剤であるピルビン酸メチルは薬浴中の海水中で経時的にピルビン酸に分解されており、各組織中のピルビン酸メチル濃度は薬浴直後でも検出限界未満であることから、とらふぐの体内にピルビン酸メチルとして吸収された量は少なく、吸収されたものについては体内で速やかに代謝・分解されていると考えられた。これらのことから、食品安全委員会は、ピルビン酸メチルのADIを設定する必要はないと判断した。

ピルビン酸メチルの代謝物である乳酸メチルは、日本において食品添加物としてピルビン酸メチルと同じ用途としての使用が認められている。また、乳酸メチルは、生イワシ等の食品中にも含まれる物質である。薬物動態試験及び残留試験において検出された乳酸メチルは、飼料由来又はとらふぐ体内で生成される内因性のものである可能性が示唆された。用法及び用量の2倍量(600 ppmで15分間)のピルビン酸メチルの薬浴終了1日後以降に検出された乳酸メチル濃度は天然とらふぐと同程度であった。これらのことから、食品安全委員会は、乳酸メチルについてもADIを設定する必要はないと判断した。

本製剤に添加剤等は使用されていない。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC/MS	ガスクロマトグラフィー質量分析法
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MRL	最大残留基準値

〈参照〉

1. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ (非公開)
2. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 添付資料概要 (非公開)
3. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ ヒアリング資料 (非公開)
4. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 添付資料 20: DS1000 を投与した養殖トラフグにおけるピルビン酸メチルの吸収及び組織内分布 (非公開)
5. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 添付資料 20 (追補 1): DS1000 を投与した養殖トラフグにおける乳酸メチルの組織内濃度 (非公開)
6. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 追加資料 (非公開)
7. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) ホームページ
8. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 添付資料 22: DS1000 のトラフグにおける残留性試験 (非公開)
9. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 添付資料 23: DS1000 のトラフグにおける残留性試験 (II) (非公開)
10. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 添付資料 6 (追補 1): 海水中におけるピルビン酸メチルの安定性について (追) (非公開)
11. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリンディップ 添付資料 23 (追補 2): トラフグ用飼料の乳酸メチルの定量分析 (非公開)
12. 現代おさかな辞典 漁場から食卓まで, 阿部宗明, 本間昭郎監修, 株式会社エヌ・ティー・エス, 1997年, p.569~572
13. 財団法人日本食品化学研究振興財団. 食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の限度一覧表. <http://m5.ws001.squarestart.ne.jp/zaidan/search.html>

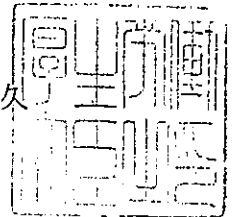
14. EFSA: Database of flavouring substances European Commission, DG Health and Consumers.
http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/flavouring/database/dsp_search.cfm
15. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリディップ 添付資料 3 (追補 2) : 乳酸メチルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (非公開)
16. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリディップ 添付資料 3 (追補 1) : 乳酸メチルのラットにおける急性経口毒性試験 (非公開)
17. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリディップ 添付資料 16 : DS1000 のトラフグにおける安全性試験 (非公開)
18. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書マリディップ 添付資料 21 : DS1000 の養殖トラフグにおける臨床試験 (非公開)



厚生労働省発食安1122第9号
平成25年11月22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

プロチオコナゾール

平成25年12月26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11月22日付け厚生労働省発食安1122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項の規定に基づくプロチオ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。

プロチオコナゾール

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：プロチオコナゾール [Prothioconazole (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

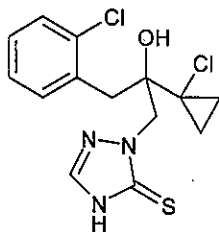
トリアゾリンチオン構造を有する殺菌剤であり、他のトリアゾール系殺菌剤と同様に脂質生合成経路中の2, 4-メチレンジヒドロラノステロールのC₁₄位の脱メチル化を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

(*RS*)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2, 4-dihydro-1, 2, 4-triazole-3-thione. (IUPAC)

2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1, 2-dihydro-3*H*-1, 2, 4-triazole-3-thione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ OS
分子量	344.25
水溶解度	0.005 g/L (pH 4)
	0.3 g/L (pH 8)
	2.0 g/L (pH 9) (いずれも 20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 4.05$ (非緩衝液)
 4.16 (pH 4)
 3.82 (pH 7)
 2.00 (pH 9) (いずれも 20℃)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

小麦、ばれいしょ等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 (米国)

(1) 480g/L プロチオコナゾールフロアブル

作物名	適用病害名	1回当たり 使用量	栽培期間中 総使用量	使用時期	使用 回数	使用 方法
小麦	うどんこ病 さび病 黄斑病 ふ枯病	0.30~0.35 L/ha	0.66 L/ha	収穫30日前 まで	2回 以内	散布
	赤かび病	0.35~0.40 L/ha			1回	
大麦	網斑病 うどんこ病 さび病 雲形病 斑点病	0.20~0.30 L/ha	0.66 L/ha	収穫32日前 まで	2回 以内	
	赤かび病	0.35~0.40 L/ha			1回	
そば きび ひえ えん麦 ライ麦	ふ枯病 赤かび病 うどんこ さび病 雲形病 セプトリア病 斑点病 黄斑病	0.35~0.40 L/ha	0.40 L/ha	収穫30日前 まで	1回	
とうもろこし	炭疽病 褐斑病 斑点病 すす斑病 ごま葉枯病 さび病	0.40 L/ha	1.60 L/ha (0.800kg ai/ha)	収穫14日前 まで	4回 以内	

(1) 480 g/L プロチオコナゾールフロアブル (つづき)

作物名	適用病害名	1回当たり 使用量	栽培期間中 総使用量	使用時期	使用 回数	使用 方法
だいず	さび病 だいず斑点病 うどんこ病	0.18~0.21 L/ha	0.90 L/ha	収穫 21 日 前まで	3 回 以内	散布
	菌核病	0.21~0.35 L/ha				
らっかせい	黒腐病	0.40 L/ha	1.60 L/ha	収穫 14 日 前まで	4 回 以内	带状 散布
なたね	菌核病	0.30~0.40 L/ha	0.80 L/ha	収穫 36 日 前まで	2 回 以内	散布

(2) 1.68%プロチオコナゾール・9.35%ペンフルフェン混合フロアブル

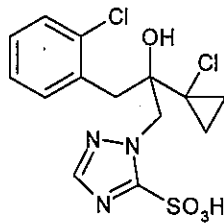
作物名	適用病害名	使用量	使用時期	使用 回数	使用 方法
ばれいしょ	黒あざ病 銀か病 乾腐病	種いも 100 kg 当たり 20.2 mL (0.0024 kg/種いも 100kg)	種いも吹付	1 回	散布

3. 作物残留試験

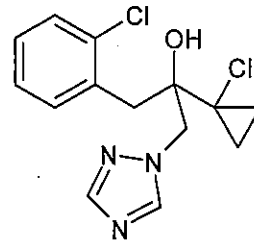
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プロチオコナゾール
- ・1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸 (以下、代謝物 M07 という。)
- ・2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(以下、代謝物 M17 という。)



代謝物 M07



代謝物 M17

② 分析法の概要

試料にメタノール、30%過酸化水素水及び炭酸水素ナトリウム溶液を加え、65±2℃で2時間加熱しながら、プロチオコナゾールを代謝物 M07 及び代謝物 M17 の混合物に変換して抽出する。安定同位体 ($^{13}\text{C}_2$ 、 $^{15}\text{N}_3$) で標識した代謝物 M07 及び代謝物 M17 を含む内部標準溶液を加え、 C_{18} カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。代謝物 M07 及び代謝物 M17 の含量に換算係数 0.88 及び 1.1 を用いてプロチオコナゾールに換算する。

定量限界：0.02～0.05 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

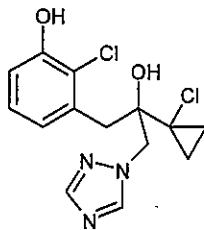
① 分析対象の化合物

- ・代謝物 M17 及びその抱合体
- ・2-クロロ-3-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (以下、代謝物 M20 という。)

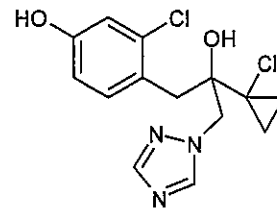
及びその抱合体

- 3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (以下、代謝物M21という。)

及びその抱合体



代謝物 M20



代謝物 M21

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、HClで酸性として2時間加熱還流する。多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界 筋肉、脂肪、肝臓、腎臓 : 0.01 ppm

乳 : 0.004ppm

(2) 動物飼養試験(家畜残留試験)

乳牛における残留試験

乳牛に対して、代謝物M17が飼料中濃度として4ppm、25ppm及び100ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを28日間にわたって摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれる代謝物M17、代謝物M20及び代謝物M21並びにこれらの抱合体を測定した。結果については表1参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

	4 ppm投与群	25 ppm投与群	100 ppm投与群
筋肉	<0.01	<0.01	0.03
脂肪	<0.01	0.02	0.14
肝臓	0.05	0.26	1.6
腎臓	0.04	0.17	1.1
乳	<0.004	<0.004	0.021

上記の結果に関連して、JMPR においては肉牛及び乳牛における MTDB^{註)} をそれぞれ 21.6ppm 及び 12.97ppm としている。

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

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(3) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の代謝物 M17 の推定残留量 (最大値) を算出した。結果については、表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の代謝物 M17 推定残留量 ; 乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.01	0.02	0.23	0.15	0.004

6. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロチオ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 : 1.1mg/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) 代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.011 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *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、プロチオ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。

7. 諸外国における状況

2008 年に JMPR における毒性評価が行われ ADI が設定されている。国際基準は大麦、てんさい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、米国においてとうもろこし、ばれいしょ等に、カナダにおいて大麦、なたね等に、EUにおいてにんじん、キャベツ等に、オーストラリアにおいて穀類、畜産物等に、ニュージーランドにおいて穀類に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつてはプロチオコナゾール及び代謝物 M17 とし、畜産物にあつては代謝物 M17 とする。(ただし、畜産物においては抱合体を含む)

農産物については、作物残留試験において代謝物 M07 についても分析が行われているが、代謝物 M07 は親水性が高く毒性が低いこと及び植物代謝試験において残留量が少ないことから、規制対象物質としてプロチオコナゾール及び代謝物 M17 を設定している。

畜産物については、農作物におけるプロチオコナゾールの残留量が少ないことから、国際基準においては代謝物 M17 のみを投与した残留試験に基づき基準値を設定しており、代謝物 M17 のみを規制対象としていることから、規制対象物質として代謝物 M17 を設定している。

なお、食品安全委員会によって作成された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プロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物 M17 と設定されている。

(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プロチオコナゾールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に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	16.7
幼小児 (1~6 歳)	35.9
妊婦	15.6
高齢者 (65 歳以上)	14.2

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。

プロチオコナゾール海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【プロチオコナゾール+代謝物M17】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (玄麦)	17	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目：0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目：0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目：0.25~0.30 L/ha 2回目：0.41~0.44 L/ha 散布	2回	36, 40, 46, 50日	圃場A：<0.02(2回, 36日)
					35, 39, 44, 49日	圃場B：<0.02(2回, 35日)
					42日	圃場C：<0.02
					42日	圃場D：<0.02
					41日	圃場E：<0.02
					38日	圃場F：<0.02
					10日	圃場G：<0.02(注2)
					35日	圃場H：<0.02
					33日	圃場I：<0.02
					43日	圃場J：<0.02
					39日	圃場K：<0.02
					46日	圃場L：<0.02
					32日	圃場M：<0.02
					42日	圃場N：<0.02
					43日	圃場O：<0.02
					42日	圃場P：<0.02
					37日	圃場Q：<0.02
小麦 (玄麦)	16	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目：0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目：0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目：0.25~0.30 L/ha 2回目：0.41~0.44 L/ha 散布	2回	42日	圃場A：<0.02
					42日	圃場B：<0.02
					57日	圃場C：<0.02
					30日	圃場D：0.05
					47日	圃場E：<0.02
					49日	圃場F：<0.02
					55日	圃場G：<0.02
					48日	圃場H：<0.02
					53日	圃場I：<0.02
					43日	圃場J：0.04
					57日	圃場K：<0.02
					38日	圃場L：<0.02
					43日	圃場M：<0.02
31日	圃場N：0.04					
35日	圃場P：<0.02					
30日	圃場Q：0.05					
大麦 (玄麦)	10	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目：0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目：0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目：0.26~0.29 L/ha 2回目：0.40~0.44 L/ha 散布	2回	32, 37, 44, 47日	圃場A：0.05(2回, 44日)
					42日	圃場B：<0.02
					48日	圃場C：0.09
					71日	圃場D：0.07
					33日	圃場E：<0.02
					36日	圃場F：0.04
					43日	圃場G：<0.02
					43日	圃場H：<0.02
					44日	圃場I：0.03
57日	圃場J：<0.02					
大麦 (玄麦)	15	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目：0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目：0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目：0.26~0.29 L/ha 2回目：0.40~0.44 L/ha 散布	2回	36, 39, 45, 49日	圃場A：0.04(2回, 39日)
					36日	圃場B：0.14
					32日	圃場C：0.15
					43日	圃場D：0.06
					65日	圃場E：0.03
					48日	圃場F：<0.02
					43日	圃場G：<0.02
					34日	圃場H：<0.02
					71日	圃場I：<0.02
					71日	圃場J：<0.02
					52日	圃場K：<0.02
					47日	圃場L：<0.02
					33日	圃場M：<0.02
					30日	圃場N：0.07(注)
36日	圃場O：0.11					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【プロチオコナゾール+代謝物M17】						
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数						
とうもろこし (子実)	20	480 g/L フロアブル	総使用量 0.40~0.44 L/ha (0.784~0.821 kg ai/ha) 散布	4回	14日	圃場A: <0.020					
					14日	圃場B: <0.020					
					14日	圃場C: <0.020					
					13日	圃場D: <0.020 (#)					
					11日	圃場E: <0.020 (#)					
					12日	圃場F: <0.020 (#)					
					14日	圃場G: <0.020					
					14日	圃場H: <0.020					
					14日	圃場I: <0.020					
					14日	圃場J: <0.020					
					14日	圃場K: <0.020					
					14日	圃場L: <0.020					
					14日	圃場M: <0.020					
					14日	圃場N: <0.020					
					13日	圃場O: <0.020 (#)					
					13日	圃場P: <0.020 (#)					
					14日	圃場Q: <0.020					
					14日	圃場R: <0.020					
					だいず (種子)		480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.31 L/ha (0.15 kg ai/ha) 実際の使用量 0.30~0.33 L/ha 散布	3回	13、20、27日	圃場S: <0.020(4回、20日)
										14、21、28日	圃場T: 0.07(4回、28日)
21、28、35日	圃場A: <0.05										
27、34日	圃場B: <0.05(3回、27日)										
21日	圃場C: <0.05										
20日	圃場D: 0.06 (#)										
21日	圃場E: <0.05										
21日	圃場F: 0.06										
23日	圃場G: 0.07										
19日	圃場H: <0.05 (#)										
19日	圃場I: <0.05 (#)										
21日	圃場J: <0.05										
19日	圃場K: <0.05 (#)										
21日	圃場L: <0.05										
20日	圃場M: 0.12 (#)										
19日	圃場N: <0.05 (#)										
19日	圃場O: <0.05 (#)										
21日	圃場P: <0.05										
21日	圃場Q: <0.05										
20日	圃場R: <0.05 (#)										
21日	圃場S: <0.05										
21日	圃場T: <0.05										
だいず (種子)	1	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.31 L/ha (0.15 kg ai/ha) 実際の使用量 0.30~0.33 L/ha 散布	3回	20日	圃場A: <0.05 (#)					
らっかせい	12	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	4回	14、21、28日	圃場A: <0.02					
					14日	圃場B: <0.02					
					13日	圃場C: <0.02 (#)					
					13日	圃場D: <0.02 (#)					
					15日	圃場E: <0.02					
					14日	圃場F: <0.02					
					15日	圃場G: <0.02					
					15日	圃場H: <0.02					
					14日	圃場I: <0.02					
					14日	圃場J: <0.02					
					14日	圃場K: <0.02					
					15日	圃場L: <0.02					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【プロチオコナゾール+代謝物M17】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいじ (塊茎)	8	8.04 g/L 種子 処理用フロアブル	0.0006kg ai/100 kg 種子 種子処理	1回	90年122日	圃場A: <0.02
					90年118日	圃場B: <0.02
					90年110日	圃場C: <0.02
					91年128日	圃場D: <0.02
					90年124日	圃場E: <0.02
					91年133日	圃場F: <0.02
					90年136日	圃場G: <0.02
					90年148日	圃場H: <0.02
なたね (種子)	6	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.45 L/ha 散布	2回	50, 54, 59, 64日	圃場A: <0.02 (2回, 50日)
					78日	圃場B: <0.02
					43日	圃場C: <0.02
					36日	圃場D: <0.02
					55日	圃場E: 0.09
					37日	圃場F: <0.02
なたね (種子)	16	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.45 L/ha 散布	2回	41日	圃場A: <0.02
					56日	圃場B: <0.02
					54日	圃場C: <0.02
					55日	圃場D: <0.02
					59日	圃場E: <0.02
					61日	圃場F: <0.02
					63日	圃場G: <0.02
					69日	圃場H: <0.02
					48日	圃場I: <0.02
					56日	圃場J: <0.02
					71日	圃場K: <0.02
					36日	圃場L: 0.04
					83日	圃場M: <0.02
					73日	圃場N: <0.02
57日	圃場O: <0.02					
58日	圃場P: <0.02					

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、プロチオコナゾール及び代謝物M17の和。

最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、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。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小麦	0.4	0.07	IT	0.1	0.35	アメリカ	【<0.02,<0.02(#)(n=17)(米国) <0.02-0.05(n=16)(カナダ)】 【<0.02-0.09(n=10)(米国)】 【<0.02-0.15(n=10)(カナダ)】 【米国及びカナダ小麦、 大麦、とうもろこし参照】 【<0.02-0.07(n=20)(米国)】 【米国及びカナダ小麦、 大麦、とうもろこし参照】 【米国及びカナダ小麦、 大麦、とうもろこし参照】
大麦	0.4	0.35		0.2	0.35	アメリカ	
ライ麦	0.4	0.05	IT	0.05	0.35	アメリカ	
とうもろこし	0.4		IT		0.35	アメリカ	
そば	0.4		IT		0.35	アメリカ	
その他の穀類	0.4	0.05	IT	0.05	0.35	アメリカ	
大豆	0.2	0.15			0.15	アメリカ	【<0.05-0.12(n=20)(米国) <0.05(n=1)(カナダ)】
小豆類	1	0.9	IT	1			
えんどう	1	0.9	IT	1			
そら豆	1		IT	1			
らっかせい	0.02	0.02		0.02			
その他の豆類	1	0.9	IT	1			
ばれいしょ	0.02		IT		0.02	アメリカ	【<0.02 (n=8)(米国)】
てんさい	0.3	0.25	IT	0.3			
なたね	0.2	0.15		0.1	0.15	アメリカ	【<0.02-0.09(n=6)(米国) <0.02-0.04(n=16)(カナダ)】
牛の筋肉	0.01	0.02		0.01	0.02	アメリカ	推:0.01
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01			【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.02		0.01	0.02	アメリカ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.05	0.1			0.1	アメリカ	推:0.02
豚の脂肪	0.05	0.01					【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	0.1			0.1	アメリカ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	推:0.23
豚の肝臓	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	推:0.15
豚の腎臓	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	【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	0.5	0.2		0.5	0.2	アメリカ	【牛の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.004	0.02		0.004	0.02	アメリカ	推:0.004
鶏の肝臓		0.02			0.02	アメリカ	
その他の家きんの肝臓		0.02			0.02	アメリカ	

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)

プロチオコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.4	46.7	32.9	49.4	33.4
大麦	0.4	2.4	0.0	0.1	1.4
ライ麦	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.4	1.0	1.7	1.1	0.3
そば	0.4	1.5	0.3	0.6	1.9
その他の穀類	0.4	0.1	0.1	0.2	0.1
大豆	0.2	11.2	6.7	9.1	11.8
小豆類	1	1.4	0.5	0.1	2.7
えんどう	1	0.3	0.1	0.3	0.4
そら豆	1	0.2	0.1	0.1	0.4
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ	0.02	0.7	0.4	0.8	0.5
てんさい	0.3	1.4	1.1	1.0	1.2
なたね	0.2	1.7	1.0	1.6	1.1
陸棲哺乳類の肉類	0.5	28.8	16.5	30.3	28.8
陸棲哺乳類の乳類	0.004	0.6	0.8	0.7	0.6
計		98.0	62.4	95.5	84.7
ADI比 (%)		16.7	35.9	15.6	14.2

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。
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20年 5月28日	インポートトレランス申請 (小麦、大麦等)
平成20年 6月 2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21年 7月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年11月 9日	残留農薬基準告示
平成25年 2月15日	インポートトレランス申請 (小麦、ばれいしょ等)
平成25年 6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25年 8月 5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11月22日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成25年11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
鰐淵 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)

プロチオコナゾール

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.4
大麦	0.4
ライ麦	0.4
とうもろこし	0.4
そば	0.4
その他の穀類 ^{注1)}	0.4
大豆	0.2
小豆類 ^{注2)}	1
えんどう	1
そら豆	1
らっかせい	0.02
その他の豆類 ^{注3)}	1
ばれいしょ	0.02
てんさい	0.3
なたね	0.2
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
豚の腎臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5
牛の食用部分 ^{注5)}	0.5
豚の食用部分	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5
乳	0.004

※今回基準値を設定するプロチオコナゾールとは、農産物にあってはプロチオコナゾール及び代謝物M17【2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール】をプロチオコナゾールに換算したものの和をいい、畜産物にあっては代謝物M17及びその抱合体をプロチオコナゾールに換算したものの和をいう。

※鶏の肝臓及びその他の家きんの肝臓については、現行基準が削除される。

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

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

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

注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

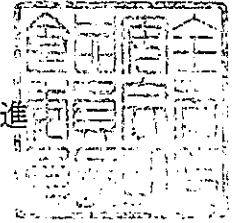
注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第641号
平成25年8月5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25年6月11日付け厚生労働省発食安0611第9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プロチオ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

プロチオコナゾールの一日摂取許容量を0.011 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プロチオコナゾール (第2版)

2013年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 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	7
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(i)	8
(2) ラット(ii)	12
(3) ラット(代謝物 M17)	12
(4) ヤギ([phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール)	15
(5) ヤギ([tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール)	16
(6) ヤギ(代謝物 M17)	18
2. 植物体内運命試験	20
(1) 小麦①	20
(2) 小麦②	21
(3) 小麦③	22
(4) らっかせい①	23
(5) らっかせい②	24
(6) てんさい①	25
(7) てんさい②	26
3. 土壌中運命試験	26
(1) 好氣的土壌中運命試験①	26
(2) 好氣的土壌中運命試験②	27
4. 水中運命試験	28
(1) 加水分解試験	28
(2) 水中光分解試験	28

5. 土壤残留試験	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. 原体を用いた毒性試験	30
(1) 一般薬理試験	30
(2) 急性毒性試験	30
(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
(4) 亜急性毒性試験	31
(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(6) 生殖発生毒性試験	37
(7) 遺伝毒性試験	40
9. 代謝物 M17 を用いた毒性試験	41
(1) 急性毒性試験	41
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
(3) 亜急性毒性試験	42
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(5) 生殖発生毒性試験	47
(6) 遺伝毒性試験	53
10. 代謝物 M07 のカリウム塩を用いた毒性試験	54
(1) 急性毒性試験	54
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	54
(3) 発生毒性試験 (ラット)	55
(4) 遺伝毒性試験	55
11. その他の代謝物	55
(1) 急性毒性試験	55
(2) 変異原性試験	56
III. 食品健康影響評価	57
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	62
・ 別紙 2 : 検査値等略称	66
・ 別紙 3 : 作物残留試験	68
・ 別紙 4 : 畜産物残留試験	84
・ 参照	86

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2008年 5月 28日 インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
2008年 6月 2日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0602004号）
2008年 6月 3日 関係書類の接受（参照1～86）
2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 8月 20日 第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会
2009年 5月 28日 第287回食品安全委員会（報告）
2009年 5月 28日 から6月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年 7月 22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
2009年 7月 23日 第295回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照87）
2010年 11月 9日 残留農薬基準告示（参照88）

－第2版関係－

- 2013年 2月 15日 インポートトレランス設定の要請（小麦、ばれいしょ等）
2013年 6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0611第9号）（参照89）
2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照90、91）
2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年7月1日から)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
本間清一	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士 (座長)	代田眞理子	細川正清
林 真 (座長代理)	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉 啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田 清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田 緑
大谷 浩	西川秋佳	若栗 忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	
三枝順三***	平塚 明	
佐々木有	藤本成明	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「プロチオコナゾール」(CAS No. 178928-70-6)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。なお、今回、作物残留試験(とうもろこし及びばれいしょ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(小麦、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(ラット及びイヌ)、発がん性(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。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(慢性腎症増悪化等)及び甲状腺(T_4 低下)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物M17投与による影響は主に肝臓に認められ、次世代への影響がプロチオコナゾールよりも明らかに認められた。

農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール及び代謝物M17とした。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、代謝物M17のラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロチオコナゾール

英名：prothioconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：(RS)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione

CAS (No.178928-70-6)

和名：2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

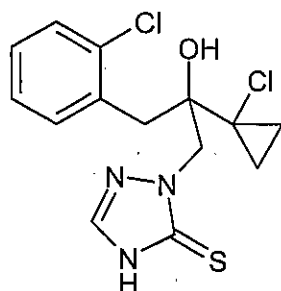
4. 分子式

$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$

5. 分子量

344.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロチオコナゾールは、バイエルクロップサイエンス社が開発したトリアゾール系殺菌剤である。麦類の赤かび病及びその赤かび病の産生するかび毒抑制に、種子処理あるいは散布処理で効果を示す。病原菌に対する作用機構は、他のトリアゾール系殺菌剤と同様にエルゴステロールの生合成の過程において2,4-メチレンジヒドロラノステロールのC14位の脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

プロチオコナゾールは、2004年にヨーロッパ諸国、2005年に豪州、2007年に米国及びカナダで登録されている。我が国においてはプロチオコナゾールの登録申請はされていないが、米国において、日本の輸入依存率の高い麦類、だいで、なたね等の作物に登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（小麦、ばれいしょ等）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、プロチオコナゾールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]プロチオコナゾール)、トリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri- ^{14}C]プロチオコナゾール) 又は主要代謝物 M17 のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]M17) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からプロチオコナゾールに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(1)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[tri- ^{14}C]プロチオコナゾールを 2 mg/kg 体重 (以下[1. (1)]において「低用量」という。) 又は 150 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、低用量の非標識体を 14 日間 (雄) 又は 15 日間 (雌) 反復経口投与した後、[phe- ^{14}C]プロチオコナゾールを単回経口投与並びに雄ラット (5 匹) に [phe- ^{14}C]プロチオコナゾールを 5 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。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

投与後の血漿中放射能濃度の経時変化は投与用量、投与回数によらず類似していた。いずれの試験群でも血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後 1 時間以内に C_{max} に達し、その後 1~2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。この血漿中放射能濃度の挙動は雌でより顕著であった。放射能の消失は速やかで、 β 相の $T_{1/2}$ は 8~19 時間であった。

(参照 2)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメーター	[tri- ^{14}C]プロチオコナゾール				[phe- ^{14}C]プロチオコナゾール		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T_{max} (hr)	0.43	0.52	0.71	0.63	0.18	0.21	0.38
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.43	0.92	69.8	45.0	0.65	0.47	0.35
$T_{1/2}$ [α 相] (hr)	0.926	0.499	0.404	0.350	0.446	0.597	0.424
$T_{1/2}$ [β 相] (hr)	16.8	18.7	9.83	9.16	8.08	11.9	8.91
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/mL}$)	6.31	8.43	358	249	5.84	1.77	1.67

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] の胆汁及び尿中排泄率並びに動物体内 (約 1% TAR) の放射能の合計から得られた吸収率は少なくとも 93% であった。
(参照 2)

② 分布

血中濃度推移検討試験 [1. (1) ①a.] で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

と殺時の動物体における放射能の残留量は、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾール投与 168 時間後で 0.1~1.5% TAR、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール投与 48 時間後で 1~6% TAR と少なかった。大部分の臓器及び組織における残留放射能濃度は低かったが、肝臓では比較的高濃度が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球で高かった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は雌に比べて雄で高かったが、高用量投与群及び反復投与群の雌の甲状腺における濃度は雄より高かった。低用量単回投与群の雌雄、高用量投与群の雄及び反復投与群の雄では、甲状腺の残留放射能濃度は検出限界未満であった。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与条件	性別	投与 168 時間後
[tri- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.248)、腎臓(0.020)、胃腸管(0.013)、赤血球(0.013)、肺(0.009)、脾臓(0.004)、心臓(0.004)、皮膚(0.004)、大腿骨(0.003)、カーカス ¹ (0.003)、血漿(0.002)
		雌	腎臓(0.020)、肺(0.017)、肝臓(0.013)、赤血球(0.007)、胃腸管(0.007)、脾臓(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.003)、血漿(0.003)
	150 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.017)、赤血球(0.005)、腎臓(0.004)、肺(0.002)、心臓(0.002)、脾臓(0.002)、胃腸管(0.002)、血漿(0.001)
		雌	甲状腺(0.057)、副腎(0.008)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、肝臓(0.004)、肺(0.004)、腎臓(0.003)、子宮(0.003)、胃腸管(0.002)、赤血球(0.002)、カーカス(0.002)、脾臓(0.002)、骨格筋(0.002)、血漿(0.0004)
標識体	投与量	性別	投与 48 時間後
[phe- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.596)、胃腸管(0.425)、腎臓(0.050)、甲状腺(0.025)、赤血球(0.012)、肺(0.012)、副腎(0.008)、血漿(0.007)
		雌	肝臓(0.605)、胃腸管(0.076)、腎臓(0.048)、肺(0.015)、赤血球(0.014)、脾臓(0.006)、血漿(0.005)
	5 mg/kg 体重 (反復)	雌	甲状腺(0.057)、胃腸管(0.043)、肝臓(0.030)、腎臓(0.018)、副腎(0.007)、肺(0.006)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、赤血球(0.004)、子宮(0.004)、カーカス(0.004)、脾臓(0.003)、心臓(0.002)、血漿(0.002)

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)。

③ 代謝物同定・定量

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表3に示されている。

代謝物の組成には標識位置の違いによる明確な差異は認められなかった。尿、糞及び胆汁から未変化のプロチオコナゾールを含む18成分が同定され、未変化のプロチオコナゾール、代謝物M03又はM04及びM17が10%TARを超える量で認められた。

尿中では10%TARを超える代謝物は認められず、少量の代謝物として雌では主にM03又はM04が、雄ではM34及びM35が検出された。糞中における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及びM17であった。胆汁中における主要成分はグルクロン酸抱合された代謝物M03及びM04であったが、糞中では抱合化された代謝物はほとんど検出されなかった。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合によるM03又はM04の生成、②脱イオウによるM17の生成、③M17のフェニル基の酸化的水酸化によるM20、M21、M26又はM30、M31の生成とその後のグルクロン酸との抱合化によるM27、M32の生成と考えられた。(参照2)

表3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与条件	性別	試料	プロチオコナゾール	代謝物
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	M40(2.3)、M34(0.8)、M35(0.8)
			糞	1.4	M21(5.3)、M30(5.0)、M31(3.6)、M17(3.5)、M20(1.4)、M02(1.3)、M09(0.4)、M08(0.3)
		雌	尿	0.5	M03 又は M04(4.5)、M34(1.4)、M40(0.8)、M35(0.2)、M17(0.1)
			糞	21.1	M17(13.2)、M02(4.4)、M21(2.6)、M06(1.6)、M09(1.5)、M31(1.2)、M30(1.1)M20(1.1)、M08(0.6)
	150 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	0.04	M40(0.9)、M34(0.3)、M35(0.2)、M03 又は M04(0.1)、M17(0.02)
			糞	22.3	M17(13.5)、M02(7.7)、M09(2.6)、M21(2.4)、M20(1.8)、M30(1.2)、M31(0.8)、M08(0.7)、M06(0.4)
		雌	尿	1.0	M03 又は M04(7.7)、M34(0.6)
			糞	19.4	M17(17.7)、M02(8.2)、M09(2.7)、M21(2.0)、M20(1.8)、M31(1.2)、M30(0.9)
[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	M34(0.7)、M35(0.5)
			糞	10.6	M17(6.7)、M30(2.9)、M21(2.3)、M02(2.0)、M31(2.0)、M20(1.1)、M06(0.7)、M09(0.7)、M08(0.4)

	5 mg/kg 体重 (反復)	雄	尿	—	M34(0.5)、M35(0.2)
			糞	13.1	M21(5.5)、M30(5.1)、M17(3.7)、M02(3.0)、 M31(2.7)、M20(2.2)、M06(1.0)、M09(1.0)、 M08(0.5)
		雌	尿	0.9	M03 又は M04(3.9)、M34(1.0)
			糞	9.9	M17(15.5)、M02(3.0)、M08(0.6)、M09(1.0)、 M20(1.4)、M21(3.6)、M30(4.5)、M31(1.8)、
[tri- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	4.6	M03 又は M04(45.5)、M27+M32+M38(9.5)、 M02(1.9)、M17(0.4)
[phe- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	3.4	M03 又は M04(46.6)、M27+M32+M38(7.9)、 M02(2.2)、M17(0.5)

—：検出されなかった

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]で得られた尿、糞及び呼気を用いて排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

性別、投与量及び投与回数によらず、放射能の回収は 90~108%TAR であった。総排泄量は 90~100%TAR であり、投与放射能は定量的に糞尿中に排泄されることが示された。主要排泄経路は糞中であり、尿中排泄量は雌の方が雄より僅かに多かった。呼気への排泄はほとんど認められなかった（投与後 48 時間で 0.06%TAR）。（参照 2）

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 168 時間)				[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 48 時間)		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
尿	10.5	16.0	3.7	11.8	4.6	5.1	10.2
糞	84.5	78.4	95.9	87.8	85.4	93.2	86.8
総排泄量	95.0	94.4	99.6	99.6	90.0	98.3	97.0

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 8 匹) に [tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回十二指腸内投与又は胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 20 匹) に [phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能の 80~90%TAR が胆汁から回収され、排泄試験[1. (1)②]にお

ける糞中排泄量の大部分が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 2)

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 48 時間)	[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 6 時間)
胆汁	90.2	82.2
尿	2.0	1.2
糞	1.3	1.5
総排泄量	93.5	84.9

(2) ラット(ii)

Wistar ラット (雌雄各 9 匹) に [tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 4 mg/kg 体重で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

雄では投与 1 時間後にほとんどの臓器及び組織で放射能濃度が最大となり、雌では雄より吸収が遅延し、投与 8 時間後に最大となった。最高濃度は肝臓で認められ、次いで腎臓 (腎髄質又は腎皮質) 及び脂肪 (褐色脂肪又は腎周囲の脂肪) で高濃度の残留が認められた。甲状腺及び副腎における残留放射能濃度も比較的高かった。いずれの臓器及び組織においても、放射能の消失は速やかであり、ほとんどの臓器及び組織の投与 24 時間後における残留放射能濃度は最高濃度の 1/2 未満まで減少し、投与 168 時間後では定量限界に近く、最高濃度の約 10% 未満まで減少した。(参照 3)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	雄：投与 1 時間後 / 雌：投与 8 時間後	投与 168 時間後
雄	肝臓(1.78)、腎髄質(0.64)、褐色脂肪(0.36)、腎皮質(0.3)、腎周囲脂肪(0.29)、副腎(0.27)、甲状腺(0.23)、膀胱(0.11)、血液(0.11)	肝臓(0.17)、腎髄質(0.02)、腎皮質(0.02)、皮膚(0.01)、血液(0.01)
雌	肝臓(0.86)、膀胱(0.63)、甲状腺(0.29)、褐色脂肪(0.25)、腎髄質(0.21)、副腎(0.14)、腎周囲脂肪(0.13)、血液(0.13)	甲状腺(0.02)、肝臓(0.01)、腎髄質(0.01)、副腎(0.01)、腎皮質(0.01)、肺(0.01)、皮膚(0.01)、血液(0.01)

(3) ラット (代謝物 M17)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与 1.49 時間後に C_{max} に達した。その後 2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。放射能の消失は速やかで、 $T_{1/2}$ は 44.3 時間であった。（参照 4）

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメーター	[phe- ¹⁴ C]M17
T_{max} (hr)	1.49
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.052
$T_{1/2}$ (hr)	44.3
AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$)	1.54

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (3) ④b.] の胆汁及び尿中排泄率の合計から得られた吸収率は少なくとも 91% であった。（参照 4）

② 分布

排泄試験 [1. (3) ④a.] で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット（雄 10 匹）に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 48 時間後の動物体における放射能の残留量は約 5% TAR と少なかった。肝臓で最も高濃度の放射能が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球、肺であった。それ以外の臓器及び組織における残留放射能濃度は 0.002 ~ 0.009 $\mu\text{g}/\text{g}$ と低く、M17 の関連成分が臓器及び組織中に蓄積する可能性は示唆されなかった。（参照 4）

表 8 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)

投与 48 時間後
肝臓(0.68)、胃腸管(0.16)、腎臓(0.06)、赤血球(0.03)、肺(0.01)、血漿(0.01)

③ 代謝物同定・定量

胆汁中排泄試験 [1. (3) ④b.] で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中の代謝物は表 9 に示されている。

胆汁中に最も多く検出された代謝物は、M34 及び M35 と推定されたが、水酸化の位置は特定されなかった。その他に M27、M38、M51、M52 及び M53 が検出された。

主要代謝経路は、①フェニル基の酸化的水酸化による M26 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M38 の生成、②フェニル基の水酸化による M33 及び M51 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M35 及び M52 の生成と考えられた。(参照 4)

表 9 投与後 48 時間における胆汁中の代謝物 (%TAR)

試料	プロチオコナ ゾール	代謝物
胆汁	-	M34+M35 ^a (14.5)、M53+M38(9.3)、 M51+M52(8.9)、M27(3.8)、M34+M35(3.1)

- : 検出されなかった a : M34 と M35 の異性体

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験及び呼気排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 10 に示されている。

排泄は速やかで、投与後 48 時間で投与放射能の大部分が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中で、呼気中排泄はほとんど認められなかった。(参照 4)

表 10 投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	排泄試験	呼気排泄試験
呼気		0.2
尿	11.2	9.8
糞	67.9	74.4
総排泄率	79.1	84.4

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

投与後 48 時間で 85%TAR が胆汁から回収され、排泄試験 [1. (3)④a.] における糞中排泄量の大部分が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 4)

表 11 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]M17
胆汁	85.0
尿	5.6
糞	2.0
総排泄率	92.6

(4) ヤギ ([phe-¹⁴C]プロチオコナゾール)

泌乳ヤギ (品種 : Bunte Deutsche Edelziege 種、1 頭) に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} (1.70 $\mu\text{g/mL}$) に達し、その後は速やかに減少した。 $T_{1/2}$ は 5.3 時間で、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.1 $\mu\text{g/mL}$ まで減少した。(参照 5)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.042 及び 0.071 $\mu\text{g/mL}$ であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.02 及び 0.026 $\mu\text{g/mL}$ に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。(参照 5)

③ 可食部における残留量

と殺時 (最終投与 5 時間後) の可食部 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) では、腎臓 (6.76 $\mu\text{g/g}$) 及び肝臓 (6.09 $\mu\text{g/g}$) で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.15~0.17 及び 0.08~0.10 $\mu\text{g/g}$ であった。可食部における残留量は約 1%TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 5)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪) を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部中の代謝物は表 12 に示されている。

乳汁中からは未変化のプロチオコナゾールを含め 12 成分が同定された。

乳汁中の主要成分は M03 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の分布は比較的類似し、主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M03 であった。その他に肝臓では M09、脂肪では M17 が多く検出された。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M11 の生成、③脱イオウによる M17 の生成、④M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M21 及び M31 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M22 又は M32 の生成、⑤プロチオコナゾール又は M21 のフェニル基の酸化による M14 又は M34 の生成と推定された。(参照 5)

表 12 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	0.9	M03 ^a (12.0)、M22+M32+M38(3.8)、M17(2.8)、M34(2.4)、M09(2.1)、M18(2.0)、M14(2.0)、M02(1.3)
肝臓	12.9	M09(11.2)、M03 ^a (10.0)、M11(5.1)、M35(5.0)、M02(2.8)、M10(2.4)、M21(1.5)、M32(1.5)、M17(1.2)
筋肉	13.4	M03 ^a (14.8)、M11(5.4)、M09(4.9)、M17(3.0)、M10(2.1)、M02(1.1)
腎臓	18.0	M03 ^a (34.3)、M11(7.4)、M10(4.0)、M09(3.1)、M02(2.6)、M17(1.3)
脂肪	13.3	M17(19.0)、M03 ^a (10.1)、M09(3.6)、M11(3.2)、M10(2.5)、M02(0.8)

a : M20 が<0.7~1.8%含まれると推定された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時(最終投与 5 時間後)までに、66.6% TAR が尿、糞及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 42.4% TAR、糞中排泄率は 24.2% TAR で、主要排泄経路は尿中であつた。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.02% TAR であつた。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16~17% TAR (単回投与量の約 50%) が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。(参照 5)

(5) ヤギ ([tri-¹⁴C]プロチオコナゾール)

泌乳ヤギ(品種: Bunte Deutsche Edelziege 種、1 頭)に、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} (2.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、その後は速やかに減少した。血中曲線のカーブフィットによると、 T_{max} は 0.57 時間、 C_{max} は 2.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 7.7 時間と算出され、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで減少した。(参照 6)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.127 及び 0.242 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.080 及び 0.151 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。(参照 6)

③ 可食部における残留量

と殺時(最終投与 5 時間後)の可食部(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)では、肝臓 (6.25 $\mu\text{g}/\text{g}$) 及び腎臓 (4.51 $\mu\text{g}/\text{g}$) で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.11~0.21 及び 0.12~0.14 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。可食部における残留量は約 1% TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 6)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部(肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪)を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部の代謝物は表 13 に示されている。

乳汁中からは未変化のプロチオコナゾールを含む 7 成分が同定された。乳汁中の主要成分は M48 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出された。主要成分は未変化のプロチオコナゾール、M03 及び M11 であった。その他に筋肉では M48、脂肪では M17 が多く検出された。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M11 の生成、③脱イオウによる M17 の生成、④M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M21 及び M31 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M22 又は M32 の生成ならびに硫酸抱合体 (M54) の生成、⑤トリアゾール環の開裂による M48 の生成と推定された。(参照 6)

表 13 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	3.2	M48(41.1)、M03 ^a (4.4)、M01(4.4)、M11(3.6)、M09(3.3)、M17(1.4)
肝臓	16.8	M09(11.0)、M54(6.5)、M03 ^a (6.1)、M11(5.0)、M17(4.9)、M02(4.6)、その他の代謝物の硫酸抱合体(3.9)、M21(2.9)、M48(2.0)、M06(0.6)
筋肉	7.2	M48(29.6)、M03 ^a (13.6)、M11 ^b (8.0)、M02+M09 ^c (5.3)、M17(0.9)
腎臓	19.5	M03 ^a (33.9)、M11 ^b (11.6)、M48(9.0)、M09(3.6)、M02(3.4)、M17(3.0)
脂肪	16.1	M17(15.1)、M48(12.4)、M03 ^a (11.9)、M11(11.2)、M02+M09 ^c (8.3)

a: M20 が少量含まれると推定された。

b: M09 のグルクロニド (M10) 及びその他のプロチオコナゾール・ヒドロキシのグルクロニドと推定された。

c: M02 と M09 の混合画分、両者が明確に分離されなかった。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、58.8%TAR が尿、糞及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 34.5%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR で、主要排泄経路は尿中であつた。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.03%TAR であつた。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16～17%TAR（単回投与量の約 50%）が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 6）

(6) ヤギ（代謝物 M17）

泌乳ヤギ（品種：Bunte Deutsche Edelziege、1 頭）に、[phe-¹⁴C]M17 を 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

1 回目の投与の 0.25～24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max} (2.0 µg/mL) に達した後、速やかに減少した (T_{1/2}: 8.3 時間)。投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.144 µg/mL まで減少した。（参照 7）

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.270 及び 0.282 µg/mL であつたが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.074 及び 0.084 µg/mL に減少した。したがって、M17 及びその関連成分が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。（参照 7）

③ 可食部における残留量

と殺時（最終投与 5 時間後）の可食部（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）では、肝臓（18.4 µg/g）及び腎臓（19.0 µg/g）で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.22~0.24 及び 0.23~0.28 µg/g であった。可食部における残留量は 1.9% TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。（参照 7）

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部（肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部中の代謝物は表 14 に示されている。

乳汁中から未変化の M17 は検出されなかった。乳汁中の主要成分は、M59、M60 と M61 の混合物であった。その他に M55、M56 及び M18 も比較的多く検出された。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出されたが、定量的分布は異なっていた。各試料中の主要成分は、肝臓では M17、腎臓では M18 及び M55、筋肉中では M55 及び M56、脂肪中では M17、M21 及び M55 であった。（参照 7）

表 14 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	M17	代謝物
乳汁	—	M59+M60+M61(44.0)、M18(6.2)、M56(5.5)、M55(5.4)、M38/M22(5.1)、M32+M57+M58(2.6)、M31(1.6)、M30(1.4)
肝臓	31.2	M21(8.4)、M55 ^c (5.8)、M30 ^a (4.8)、M38/M22(2.8)、M32+M57+M58(2.7)、M31 ^b (2.2)、M56(1.2)、M20(1.0)
腎臓	7.7	M18(24.1)、M55(21.0)、M38/M22(7.3)、M32+M57+M58(4.9)、M21(4.1)、M56(1.6)、M20(1.2)
筋肉	1.8	M55(20.9)、M56(10.8)、M32 ^e (5.9)、M22(5.8)、M38(5.2)、M20(4.8)、M18 ^d (3.6)、M21(3.0)、M30(2.8)、M31 ^e (1.7)
脂肪	13.9	M55(22.9)、M21(14.6)、M31(5.4)、M32+M57+M58(5.3)、M22(4.7)、M56(4.3)、M18/M38(4.2)

—：検出されず。

a：M18 が含まれることが示唆された。

b：M24 が含まれることが示唆された。

c：脱チオ-4,5-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニドも含まれることが示唆された。

d：M32 及び M57 も含まれることが示唆された。

e：M20 が微量含まれることが示唆された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、73.9% TAR が尿、糞

及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 53.1%TAR、糞中排泄率は 20.7%TAR で、主要排泄経路は尿中であつた。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.05%TAR であつた。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 21～23%TAR が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。(参照 7)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

春小麦 (品種名: Kadett) の種子に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールをアセトニトリルに溶解し、7.97 µg/種子 (通常量) 又は 39.9 µg/種子 (5 倍量) の用量で処理し、処理当日に播種して、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理 57 日後に青刈り茎葉が、110 日後に飼料用茎葉が、処理 153 日後に麦わら及び玄麦が採取された。

種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 15 に示されている。

通常量処理区では、いずれの試料においても残留放射能濃度は 0.03 mg/kg 以下と低かつたので詳細な分析は実施されなかつた。5 倍量処理区では、青刈り茎葉、飼料用茎葉及び収穫期の麦わらの残留放射能 (0.07～0.028 mg/kg) の 75～85%が抽出されたが、その約 50%が水相に留まり、有機溶媒に移行した放射性成分のみの同定を行った。青刈り茎葉及び飼料用茎葉の抽出液からそれぞれ 8 成分、麦わらから 10 成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は青刈り茎葉では M20+M21 及び M17、飼料用茎葉では M17、麦わらでは M28 及び M17 であつた。玄麦中の残留放射能量は少なかつたため分析は実施されなかつた。水溶性画分の残留放射能の同定は実施されていないので全体の同定率は 33%以下であつた。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成と推定された。

(参照 8)

表 15 種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

処理区	試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常量	青刈り茎葉	0.02		
	飼料用茎葉	0.02		
	麦わら	0.03		
	玄麦	0.008		

5 倍量	青刈り茎葉	0.07	0.4	M20+M21(12.0)、M17(10.9)、M05 ^a (2.1)、M23(1.5)、M24(1.5)、M08(1.3)、M07(0.6)
	飼料用茎葉	0.09	0.8	M17(6.4)、M20+M21(3.8)、M24(2.5)、M23(1.8)、M05 ^a (1.5)、M47(0.8)、M07(0.2)、M25(0.2)
	麦わら	0.28	0.6	M28 ^a (10.6)、M17(6.6)、M21(3.8)、M24(3.3)、M23(2.9)、M20(2.4)、M47(1.4)、M25(0.8)、M07(0.4)
	玄麦	0.01		

a : 仮同定

(2) 小麦②

春小麦（品種名：Kadett）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量（200 g ai/ha）の10%過剰量（220 g ai/ha）の用量で分けつ初期及び開花期の2回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、2回目処理6日後に青刈り茎葉が、26日後に飼料用茎葉が、処理48日後に麦わら及び玄麦が採取された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表16に示されている。

青刈り茎葉、飼料用茎葉及び麦わらから13成分が、玄麦からは8成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物としてM17が、いずれの部位からも10%TRRを越えて検出された。その他にM08、M20、M21、M24又はM28が比較的多く検出されたが、いずれも10%TRR未満であった。玄麦中の残留放射能の約40%の非抽出残留物をジアスターゼで処理して14.7%が可溶化されたが、ジクロロメタン層には分配されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化によるM07の生成とその後のイオウの脱離によるM17の生成、②M17のフェニル基の酸化的水酸化によるM20又はM21の生成とM28の生成、③M17のクロロベンジルメチレンの水酸化によるM24の生成とその後のアセチル化によるM25の生成、④未変化のプロチオコナゾール又はM17のトリアゾールの脱離によるベンジルプロピルジオールの生成及びM47の生成と推定された。（参照9）

表 16 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
青刈り茎葉	10.5	3.3	M17(35.4)、M28(8.6)、M07(7.1)、M08(6.9)、M24(4.5)、M05(2.5)、M20(2.4)、M21(1.2)、M23(1.1)、M26(0.1)
飼料用茎葉	8.9	2.6	M17(18.5)、M24(9.4)、M20(8.5)、M21(6.7)、M08(5.1)、M25(4.6)、M07(3.3)、M28(2.6)、M23(1.2)、M05(0.9)、M47(0.7)、M26(0.5)
麦わら	26.7	3.7	M17(22.3)、M07(8.4)、M28(7.3)、M08(6.1)、M24(5.8)、M20(2.9)、M21(2.7)、M25 ^a (2.0)、M47(1.8)、M05(1.3)、M23(1.2)、M26(0.7)
玄麦	0.08	1.0	M17(15.9)、M28(8.4)、M24(2.8)、M05(1.3)、M08(1.3)、M20+M21 ^b (1.1)

a: ベンジルプロピオジオールと明確に分離せず、個別の定量ができなかった。

b: M20 と M21 の含量、明確に分離できなかった。

(3) 小麦③

春小麦 (品種名: Butte) に、フロアブル剤に調製した [tri-¹⁴C] プロチオコナゾールを推奨使用量の 1.4 倍量に相当する量として合計 470 g ai/ha (1 回目: 178 g ai/ha、2 回目: 292 g ai/ha) の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉が、2 回目処理 26 日後に飼料用茎葉が、2 回目処理 64 日後に麦わら及び玄麦が採取された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 17 に示されている。

[phe-¹⁴C] プロチオコナゾール処理 [2. (2)] と比べて著量の放射能が玄麦から検出された。

青刈り飼料、飼料用茎葉及び麦わらのいずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は M17、M41 又は M42 であった。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び M17 は検出されず、主要代謝物として M41 及び M43 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは作物のいずれの部位からも検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後の糖との抱合化による M28 の生成、③M17 のクロロベンジルメチレンの水酸化による M24 の生成とその後のアセチル化による M25 の生成、④プロチオコナゾール又は M17 のトリアゾールの脱離と M41 の生成、⑤M41 の M42 又は M43 への変換と推定された。(参照 10)

表 17 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
青刈り茎葉	7.96	5.0	M17(18.8)、M41(12.0)、M28 ^a (3.4)、M25(2.9)、M42(2.8)、M39 ^a (2.2)、M26(2.0)M08(2.0)、M32 ^a (1.9)、M43(1.4)、M45(1.0)、M19/M12 の混合画分(0.7)、M42/M43 の混合画分(0.4)
飼料用茎葉	11.2	2.9	M41(24.8)、M17(11.8)、M42(7.6)、M24(6.8)、M28 ^a (6.3)、M43(4.5)、M45(2.0)、M19/M12 の混合画分(2.0)、M42/M43 の混合画分(1.7)、複数成分 ^c (1.7)、M08(1.0)
麦わら	7.94	6.1	M17(8.8)、M42(7.7)、M24(6.2)、M26 ^b (5.5)、M28 ^{a,b} (5.0)、M43(4.6)、M41(4.0)、複数成分 ^c (2.2)、M45(2.1)、M25(2.1)、M44(1.6)、M42/M43 の混合画分(0.7)、M08(0.6)
玄麦	4.97	—	M41(71.1)、M43(19.0)、M42(0.4)

— : 検出されず。

a : 複数の異性体を含む。

b : 酸加水分解抽出液から検出された M26 の量を M28 に加えた。

c : 熱水抽出画分に認められ、明確に分離できなかった親化合物、M08、M17、M25、M40、M41 及び M42 の総量。

(4) らっかせい①

らっかせい (品種名 : Georgia Green) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量 (812 g ai/ha) の 10%過剰量 (893 g ai/ha) の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20~22 日間隔で計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期 (最終処理 21 日後) に子実及び茎葉部が採取された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 12 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M37 であり、その他に M15、M16 及び M20 も比較的多く検出された。子実では親化合物は検出されず、約 50%TRR が脂肪酸中に取り込まれた。子実における主要代謝物は M36 及び M37 であった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とその後のイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③M17 のフェニル基の水酸化及びその後のグルコースとの抱合化による M37 の生成、④M07 のフェニル基の水酸化による M15 の生成及びその後の M16 の生成と推定された。(参照 11)

表 18 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	108	1.8	M17(28.2)、M37(14.1)、M15+M16(7.4)、M20(7.3)、M36(5.2)、M05 ^a (3.2)、M07(2.1)、M21(2.0)、M08(1.6)、M28 ^{a,b} (1.2)
子実 (ヘキサソ 還流抽出)	0.30	—	脂肪酸(42.6)、M37(12.2)、M36(5.4)、M28 ^{a,b} (3.4)、M07(1.5)
子実 (MSPD 法)	0.29	—	脂肪酸(47.8)、M36(9.0)、M37(7.6)、M28(1.0)

—：検出されず。

a：仮同定成分。

b：酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

(5) らっかせい②

らっかせい (品種名: Georgia Green) に、乳剤に調製した [tri-¹⁴C] プロチオコナゾールを推奨使用量 (812 g ai/ha) の 10% 過剰量 (893 g ai/ha) の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20~22 日間隔で計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期 (最終処理 14 日後) に子実及び茎葉部が採取された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 19 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 18 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 であり、その他に M20 も比較的多く検出された。子実では未変化のプロチオコナゾールは検出されず、主要代謝物として M41 及び M42 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは茎葉部及び子実からは検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③プロチオコナゾール又は M17 からのトリアゾールの脱離と M41 の生成、④M41 の M42 又は M43 への変換と推定された。(参照 12)

表 19 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	47.4	6.6	M17(23.6)、M28 ^{a,b,c} (7.6)、M20(6.6)、M29 ^{a,c} (6.0)、M05 ^a (5.4)、M37(4.2)、M08(3.6)、M21(3.0)、M07(2.7)、M39(1.7)、M15+M16 ^c (1.5)、M45(1.5)、M41(1.2)、M43(0.7)、M42(0.6)、M44 ^a (0.5)
子実 (MSPD 法)	1.40	—	M41(47.8)、M42(24.5)、M17(6.2)、脂肪酸(3.0)、M43(1.2)

—：検出されず。

a：仮同定成分。

b：酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

c：複数の異性体の含量。

(6) てんさい①

てんさい (品種名：Holly Hybrids) に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量 (単回推奨使用量：200 g ai/ha) の 1.44 倍量 (4 回合計で 1,150 g ai/ha) の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日目の計 4 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期 (最終処理 7 日後) に茎葉部及び根部を採取した。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 20 示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 8 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、その他に M12 及び M13 が比較的多く (含量で 10%TRR) 検出された。根部からは親化合物は検出されず、2 種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物は M17 (57.3%TRR) であった。

主要代謝経路は、①イオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の水酸化による M26 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③M26 から M36 への代謝と推定された。(参照 13)

表 20 てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	4.33	7.5	M17(28.8)、M36 ^a (10.5)、M12 ^a (8.1)、M28 ^a (5.1)、M08(2.0)、M13 ^a (1.9)、M24(1.6)
根部	0.12	—	M17(57.3)、M08(2.5)

—：検出されず。

a：仮同定成分、複数の異性体を含む。

(7) てんさい②

てんさい(品種名: Holly Hybrids)に、フロアブル剤に調製した[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量(単回推奨使用量: 200 g ai/ha)の1.45倍量(4回合計で1,160 g ai/ha)の用量で収穫49、35、21及び7日目の計4回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期(最終処理7日後)に茎葉部及び根部が採取された。

散布処理後のてんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表21に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む13成分が同定された。茎葉部の主要代謝物はM17及びM36であり、その他にM12及びM28が比較的多く検出された。根部からは未変化のプロチオコナゾールは検出されず、4種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物はM17及びM41が10%TRRを越えて検出された。遊離のトリアゾールは検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化によるM07の生成とイオウの脱離によるM17の生成、②M17のフェニル基又はベンジルの水酸化によるM26の生成とその後のグルコースとの抱合化によるM28の生成、③M26からM36への代謝、④M41のM42への変換と推定された。(参照14)

表21 散布処理後のてんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	5.15	5.1	M17(19.2)、M36 ^{a,b} (9.9)、M28 ^a (6.5)、M12 ^{a,b} (6.1)、M45+M46(5.1)、M07(4.0)、M42(4.0)、M44 ^b (3.8)、M08(2.0)、M41(1.6)、M26(1.2)
根部	0.13	—	M41(29.3)、M17(25.5)、M36 ^{a,b} (5.4)、M08(1.5)

—: 検出されず。

a: 仮同定成分。

b: 複数の異性体を含む。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、砂壤土(ドイツ)及びシルト質埴壤土(米国)に、0.267 mg/kgとなるように添加し、暗条件下、20°Cで最長120日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表22に示されている。

いずれの土壌においても、抽出放射能は経時的に減少した。それに伴い、未抽出残留物及び¹⁴CO₂が増加した。未抽出残留物は処理14日後に最大(約41~45%TAR)となった後、試験終了時には減少したことから、未抽出残留

物も分解を受ける可能性が示唆された。

未変化のプロチオコナゾールは、処理直後の約 82%TAR から速やかに減少し、1 日後には 40%未満まで減少した。好氣的土壤中における主要分解物は M17 であった。M17 は親化合物の減少に伴って速やかに増加し、処理 3 日後には最大約 20~40%TAR まで増加した。未変化のプロチオコナゾールは処理 3 日後以降も減少したが、M17 の量は増加しなかったことから、M17 も土壤中で徐々に分解を受けることが推定された。少量分解物として M06、M07 及び M08 が同定された。これらの分解物も試験期間中のいずれかの時点まで増加後、120 日後には減少した。

プロチオコナゾールの推定半減期は、砂壤土で 1.2 日、シルト質埴壤土で 21 日と算出された。(参照 15)

表 22 好氣的土壤中における放射能分布 (%TAR)

土壌	砂壤土		シルト質埴壤土	
	1	120	1	120
総抽出放射能	62.0	57.3	64.6	44.9
親化合物	15.2	3.1	38.8	10.5
M06	3.8	1.7	3.4	1.5
M07	—	3.0	—	3.8
M08	<0.1	1.7	0.5	2.4
M17	38.6	42.3	15.0	18.5
M26	—	1.4	—	2.2
¹⁴ CO ₂	0.4	4.1	<0.1	5.5
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.6	35.6	30.7	46.2

— : 検出されず

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、シルト(ドイツ)及び壤質砂土(米国)に 0.267 mg/kg となるように添加し、暗条件下、20℃で最長 365 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤中における放射能分布は表 23 に示されている。

いずれの土壌においても、抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って未抽出残留物及び ¹⁴CO₂ が増加した。¹⁴CO₂ の生成量は、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区の方が[tri-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区より多かった。

未変化のプロチオコナゾールは、いずれの土壌でも処理直後の 73~96%TAR から速やかに減少し、1 日後にはシルト土壌で 10%TAR 未満まで、壤質砂土では約 50%TAR まで減少した。好氣的土壤中における主要分解物は M17 及び M06 であった。M17 は未変化のプロチオコナゾールの減少に伴って速やかに増加し、処理 7 日後にはシルト土壌で約 50%TAR、壤質砂土で

約 30%TAR まで増加した。その後は徐々に分解を受け、処理 365 日後にはシルト土壌で 10%TAR 未満、壤質砂土で約 5%TAR 程度まで減少した。M06 はシルト土壌で処理 1 日後 (11~13%TAR)、壤質砂土で処理 7 日後 (14~15%TAR) に最大となったが、処理 365 日後には 10%TAR 未満まで減少した。少量分解物として M07 及び M08 も同定された。

プロチオコナゾールの推定半減期は、シルト土壌で約 0.3 日、壤質砂土で約 1 日と算出された。(参照 16)

表 23 好氣的土壌における放射能分布 (%TAR)

土壌 標識体	シルト				壤質砂土			
	[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	
処理後日数 (日)	1	365	1	365	1	365	1	365
総抽出放射能	68.4	25.0	68.7	33.4	74.3	47.9	76.3	54.1
親化合物	7.9	<2.0	9.0	5.9	46.3	2.3	52.1	4.6
M06	11.3	2.8	12.8	3.1	6.6	7.1	6.4	7.6
M07	—	3.1	—	3.3	—	<2.0	—	2.3
M08	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0
M17	39.8	6.3	38.8	6.1	14.3	21.9	11.7	23.7
M20	<2.0	<2.0	<2.0	—	—	<2.0	—	<2.0
M23	<2.0	2.9	<2.0	2.3	—	<2.0	—	<2.0
M40	—	—	—	—	—	—	—	<2.0
M50	—	<2.0	—	—	—	<2.0	—	—
¹⁴ CO ₂	0.2	17.9	<0.1	5.3	0.1	6.1	<0.1	0.7
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.2	47.3	30.3	56.4	20.6	38.2	22.1	42.8

— : 検出されず

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 4 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25°C で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは 7 日間の試験期間中ほとんど分解せず、いずれの pH でも試験終了時の残存量は 90%TAR 以上であり、加水分解に対して安定であった。pH 4 の酢酸緩衝液では M17 が僅かに増加した (処理 0 日で 2.2%TAR、処理 7 日後で 5.3%TAR)。(参照 17)

(2) 水中光分解試験

pH 7 のリン酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は [tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、4.5 mg/L となるように添加した後、25°C で 18 日間キセノ

ン光（平均光強度：750 W/m²、波長：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは人工光照射で比較的速やかに分解し、照射 11 日後には 1% TAR 未満まで減少した。プロチオコナゾールの分解と共に M17 が増加し、照射 11 日後に最大（54～56% TAR）となり、その量は試験終了時までほとんど変わらなかった。M49 も照射 11 日後に最大（10～13% TAR）となり、その後減少した。その他に [tri-¹⁴C] プロチオコナゾールに特有な分解物として、M40 が照射 18 日後に最大 11.9% TAR 検出された。いずれの標識体処理においても、少量の ¹⁴CO₂（0.5～3% TAR）が生成された。

プロチオコナゾールの水中光分解における推定半減期は 47 時間と算出された。（参照 18）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、穀類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、プロチオコナゾールを代謝物 M17（脱チオ）に変換した後に分析しており、残留値を両成分の合量で示した。

結果は別紙 3 に示されている。プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の合量の最大残留値は、最終散布 8 日後に収穫したえんどうまめ（種子）の 0.68 mg/kg であった。（参照 19、90、91）

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛①

乳牛 10 頭（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に、プロチオコナゾールを飼料中濃度 9.9、29.5 及び 99.8 ppm に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 0、4、8、12、16、18、20、22、24、26 及び 28 日後に乳汁を、と殺時に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して残留試験が実施された。泌乳ヤギを用いた代謝試験の結果を考慮し、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 を分析対象化合物とした。

乳汁中残留放射能濃度の推移及び臓器・組織における残留値は別紙 4 (1) に示されている。（参照 20）

② 乳牛②

乳牛 10 頭（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に代謝物 M17 を飼料中濃度 4、

25 及び 100 ppm に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 3、5、7、10、12、14、17、19、21、24、26、27 及び 28 日後に乳汁を採取し、最終投与 15～17 時間後にと殺して、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、残留試験が実施された。泌乳ヤギを用いた代謝試験の結果を考慮し、M17、M20 及び M21、並びにそれらのグルクロン酸及び硫酸抱合体を分析対象化合物とした。

乳汁中残留放射能濃度の推移及び臓器・組織における残留値は別紙 4 (2) に示されている。(参照 21)

7. 原体を用いた毒性試験

(1) 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

プロチオコナゾール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 22～24)

表 24 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	下痢、活動性低下 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	皮膚発赤、痂皮 (雌) 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		粗毛、立毛、呼吸緩徐、負荷呼吸、 鼻汁、活動性低下 死亡例なし
		>4.99	>4.99	

*：溶媒として 2% Cremophor EL 水溶液を用いた。

② 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、200、750 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5% MC+0.4% Tween80 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

一般状態及び機能観察総合検査 (FOB) において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄において、軟便とそれに関連したと思われる肛門周囲の汚れが認められた。また、750 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌において、自発運動量及び移動運動量の減少が認められた。

死亡率、体重変化、剖検及び病理組織学的検査（神経組織）においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で軟便及び肛門周囲の汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 25）

(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Himalayan ウサギ（一群雄 3 匹）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 26、27）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 28）

(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 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。また、各群雌雄各 5 匹を衛星群とし、投与開始 4 週後に免疫学的検査に供された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

肝薬物代謝酵素の測定において、ALD が雄の全投与群で、ECOD 及び EH が雄の 20 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、毒性学的意義は不明であった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大等、雌で肝絶対及び比重量²増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25）

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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加 ・ T.Chol 増加 ・ 尿中蛋白濃度増加 ・ EH、ECOD 及び UDP-GT 増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大 ・ 腎好塩基性尿細管（増悪化） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加 ・ T.Chol 増加、TG 減少 ・ 尿中蛋白濃度増加 ・ EH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
100 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

② 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

肝薬物代謝酵素測定において、雌では 25 mg/kg 体重/日投与群においても、ECOD、EROD、ALD 及び GST の増加が認められたが、肝臓の病理組織学的検査で形態学的な変化を伴っていないことから、その毒性学的意義は不明であった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 30）

表 26 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
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> TP 及び Alb 減少 肝絶対重量増加 肝小葉構造明瞭化、肝腫大 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死 	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol 減少 GST 及び UDP-GT 増加 肝絶対重量増加 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死、門脈周囲性肝細胞脂肪化
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ECOD、EROD 及び EH 増加 肝比重量増加 肝細胞質細胞質好酸性化、肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ECOD、EROD 及び GST 増加 肝比重量増加 肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100、及び 300 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 300 mg/kg 体重/日投与群はさらに雌雄各 4 匹を回復群とし、90 日間投与した後、8 週間の休薬期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

肝臓及び腎臓中の薬物代謝酵素測定において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓中の ALD 活性、同群の雌で腎臓中の EH 活性の減少が認められたが、毒性学的意義は不明であった。

病理組織検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群及び回復群に認められた腎臓の病変は、腎皮質、時に髄質にかけて限局性から多発性の間質の線維化を伴う慢性的な炎症像を示した。多くの病巣には炎症性細胞浸潤がみられ、隣接する尿細管に時として代償性と考えられる過形成様の変化を呈した。

被膜に隣接する病巣は肉眼的にはのう胞として観察された。

回復群においては、主群で認められたほとんどの変化は回復したが、腎臓の形態学的変化については回復が認められなかった（腎のう胞：雄1例、慢性間質性腎炎：雄2例、雌1例）。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で間質性腎炎（急性及び慢性）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

表 27 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 及び GGT 増加、T₄ 減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 腎のう胞（主群 1 例、回復群 2 例） ・ 腎のう胞（皮質）、腎尿細管上皮変性（上皮細胞肥大及び核濃縮を伴う融解） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT、ALP 及び GGT 増加、T₄ 減少 ・ 肝、腎及び胸腺比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 間質性腎炎（急性及び慢性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝 EH 増加 ・ 間質性腎炎（急性及び慢性）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 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）を用いた強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で着色尿、自発運動量及び移動運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 32）

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
1,000 mg/kg 体重/日	・ 口腔周囲着色	・ 口腔周囲着色
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 着色尿、腹部表面汚れ ・ 体重増加抑制 ・ 自発運動量及び移動運動量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 着色尿、腹部表面汚れ ・ 自発運動量及び移動運動量減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

⑤ 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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週（投与 3 週間後まで）及び 7 日

/週（投与第4週）] 投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。いずれの検査項目においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照33）

（5）慢性毒性試験及び発がん性試験

① 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各20匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50及び750 mg/kg 体重/日、7日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）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、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞細胞質好酸性化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34）

表29 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加、流涎 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・Hb 減少 ・ALP、T.Bil、T.Chol、BUN、及び Cre 増加、TP 及び Alb 減少、T₄ 減少 ・尿量増加、尿比重、尿中蛋白濃度及び尿 pH 減少 ・肝及び腎比重量増加 ・盲腸拡張、胃漿膜肥厚、腸間膜リンパ節のう胞、腎表面粗造 ・肝細胞細胞質好酸性化、慢性腎症増悪化、膀胱上皮過形成、限局性膀胱炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加、流涎 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・ALP、T.Bil、T.Chol、BUN、及び Cre 増加、Glu 及び T₄ 減少 ・尿量増加、尿 pH 減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・盲腸拡張、胃漿膜肥厚、腸間膜リンパ節のう胞、腎表面粗造 ・肝細胞細胞質好酸性化、慢性腎症増悪化、膀胱上皮過形成、限局性膀胱炎
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0、5、40及び125 mg/kg 体重/日、5日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）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30に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、腎慢性炎症等、雌で腎結晶様物質沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照35）

表 30 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
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び Cre 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 腎結晶様物質沈着（炎症部位）、肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来） ・ 肝クッパー細胞内色素沈着（鉄由来） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP 増加 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 腎慢性炎症、肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞内色素沈着（鉄由来）
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP 増加 ・ 腎慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎結晶様物質沈着（炎症部位）
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50 及び 750 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5% Tyrose 水溶液）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。750 mg/kg 体重/日投与群については、試験途中で毒性が強くとれたことから、雄では投与 84 週時から 500 mg/kg 体重/日、雌では投与 56 週時から 625 mg/kg 体重/日に用量が下げられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

眼検査において、750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で水晶体水性裂の発生頻度が増加し、雄においても有意差はないものの増加傾向が認められた。この変化は、白内障の前兆と考えられる変化であり、ラットの加齢に伴って発現しやすいことが知られているため、検体による特異的な毒性変化ではなく、同群に生じている全身的な毒性影響の二次的な変化と考えられた。

病理組織学的検査において、750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で、膀胱の移行上皮細胞過形成が認められた。この病変には炎症を伴う例が認められ、これは尿沈渣で観察された黄褐色の球状の結晶物に起因した刺激又は擦過に関連した変化の可能性が示唆された。

750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄では、鼻腔の炎症、肺の誤嚥性炎症、膵臓の血管周囲炎/動脈炎、精巣の精細管萎縮、精巣上体の乏精子症、前立腺萎縮の発生頻度が増加したが、これらは途中死亡例で多くみられており、全身状態の悪化に伴った変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞肥大等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 36）

表 31 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750/500(雄)、 750/625(雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・蒼白、消瘦、鼻口部血液付着、一般状態悪化 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・ALP 及び T.Bil 増加、BUN 及び Cre 増加、Glu、TP 及び Alb 減少、T.Chol 増加、カルシウム及び無機リン増加 ・尿量及び尿蛋白量増加、尿比重及び尿 pH 減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝比重量増加、腎比重量増加 ・肺退色（全体）、胃退色部、脾臓膨化、膀胱壁肥厚、精巣硬化又は脆弱、精囊萎縮、唾液腺浮腫 ・腎のう胞、退色、表面粗造 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・膀胱移行上皮細胞過形成 ・上皮小体び慢性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・蒼白、消瘦、鼻口部血液付着、一般状態悪化、排尿行動増加 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・T.Bil 増加、カルシウム増加 ・尿量増加、尿比重減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・腎表面粗造 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う）、変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・慢性腎症増悪化 ・膀胱移行上皮細胞過形成
50 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加 ・肝退色（全体） ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・慢性腎症増悪化 ・T₄低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺退色部 ・ALP 増加 ・T₄低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose.水溶液）投与による 18 か月間発がん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 32 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、70 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 10 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 37）

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・肝小葉構造明瞭化 ・腎表面粗造及び退色、被膜下尿管変性（間質線維化を伴う） 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・腎退色 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿管変性/再生、被膜下尿管変性（間質線維化を伴う）
70 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿管変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（6）生殖発生毒性試験

① 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（CrI:WI(HAN)BR、一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄（P 及び F₁）で肝絶対及び比重量増加又は体重増加抑制が、750 mg/kg 体重/日投与群の雌（P 及び F₁）で着床数減少、体重増加抑制等、児動物では 750 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、無毒性量は親動物の雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日、児動物は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 38）

表 33 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	750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制 ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿管 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制（妊娠期間） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿管 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制（妊娠期間） ・摂餌量減少（哺育期間） ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少
	100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	毒性所見なし
	10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（離乳後） ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（離乳後） ・体重増加抑制 ・膻開口日短縮 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少
	100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

② 発生毒性試験（ラット）（i）

Wistar ラット（Hsd Cpd:WU、一群雌 26 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、80、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する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 34 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。小眼球症の増加については、後述する発生毒性試験(ii)[8. (6)③]の結果、本検体の特異的な作用ではなく、検体の母動物に対する影響の結果、本系統のラットが有する自然発生病変が増強されたものと考えられた。また、全投与群で、第 14 肋骨が増加したが（出現頻度：対照群から順に 0.7%、7.1%、10.6%、25.2%）、そのほとんどが痕跡状のものであり、かつ 500 mg/kg 体重/日以下投与群では、背景データの範囲内（背景データ最高値：24.4%、1990～1994

年)であったことが、後述する発生毒性試験[8. (6)③及び9. (6)④]で確認されている。(参照 39)

表 34 発生毒性試験(ラット)(i)で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・ALT 及び ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重(雌雄) ・小眼球症 ・第 14 肋骨(痕跡又は点) ・第 6 胸骨体不完全骨化 ・第 4 尾椎骨体不完全骨化
500 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加 ・体重増加抑制* ・飲水量増加 ・T.Chol 増加、T₄ 減少 	500 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

*: 補正体重増加量 [= (妊娠 20 日の体重 - 妊娠 0 日の体重) - (妊娠子宮重量)] の減少として認められた。

③ 発生毒性試験(ラット)(ii)

Wistar Hannover ラット (CrI:WI(HAN)、一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口(原体: 0、20、80 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 水溶液)投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験(i)[8. (6)②]の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた、小眼球症及び第 14 肋骨(痕跡又は点)の増加について、これらが母動物の毒性に起因して、試験に用いた動物の系統に依存した自然発生性の変化を増加させたものであることを明らかにするために実施した。本試験では自然発生性の小眼球症が少ないとされる系統のラットを用いた。

各投与群において認められた毒性所見は表 35 に示されている。

胎児における外表検査では、小眼球症はいずれの試験群においても認められなかった。眼球に対する精査の結果、眼球の重量、角膜の直径及び面積、眼球の直径及び長さにおいて、対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

骨格検査では、750 mg/kg 体重/投与群で第 14 肋骨の痕跡の発生頻度が増加した。第 14 肋骨は骨格変異であり、骨格異常に分類される所見が発現していないことから、催奇形性を示唆するものではないと判断した。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等、胎児で第 14 肋骨(痕跡)の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 80 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 40)

表 35 発生毒性試験（ラット）（ii）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 飲水量増加 ・ BUN、T.Chol 及び ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 14 肋骨（痕跡）増加
80 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 発生毒性試験（ラット）（iii）

Wistar Hannover ラット（CrI:WI(HAN)、一群雌 29～30 匹）の妊娠 6～19 日に経皮 [I. 原体群（原体：1,000 mg/kg 体重/日、原体純度 98.8%、湿らせた原体のみ）、II. 乳剤群（プロチオコナゾール 25%、有効成分 250 mg/kg 相当）、III. 乳剤希釈群（乳剤を脱イオン水で 4 倍希釈、有効成分 62.5 mg/kg 相当）、IV. 対照群（0 mg/kg 体重/日、脱イオン水のみ）、6 時間/日] 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児でいずれの投与群においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 41）

⑤ 発生毒性試験（ウサギ）

チンチラウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、10、30、80 及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、350 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同群では、流産動物数及び全吸収胎動物が各 3 例に認められた結果として着床後死胚数（初期）及び率の増加、生存胎児数減少が認められ、母動物に対する毒性の結果によるものと考えられた。

胎児において、350 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に低体重が認められ、低体重に関連したと考えられる第 5 胸骨体及び後肢末節骨の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 80 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 42）

（7）遺伝毒性試験

プロチオコナゾール原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、

ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されている。その結果、染色体異常試験において、構造的染色体異常が増加し、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験では弱い DNA 損傷性が疑われた。しかし、*in vivo/in vitro* における UDS 試験、小核試験では全て陰性であったことを考慮すると、プロチオコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 43~49)

表 36 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	①16~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9) ②1.6~500µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	①1~40 µg/mL ②0.5~20 µg/mL	陽性*
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79)	4 時間処理 : 75~150 µg/mL (+/-S9) 4 時間処理 (追加試験) : 50~100 µg/mL (+/-S9)	陽性**
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 前進突然変異試験)	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79)	①25~175 µg/mL (-S9) ②5~150 µg/mL (-S9) ③75~200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500, 5,000 mg/kg (単回経口投与) 投与 4、16 時間後	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 投与 16、24、48 時間後	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	50、100、200 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与) 最終投与 24 時間後	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 用量相関性がないものの、修復期細胞の有意な増加 (1 回目試験 5 及び 10 µg/mL、2 回目試験 10 及び 15 µg/mL で有意に増加) が認められた。

** : 染色体の構造的異常が認められた (数的異常の増加はなし)。

9. 代謝物 M17 を用いた毒性試験

(1) 急性毒性試験

代謝物 M17 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 37 に示されている。(参照 50~52)

表 37 急性毒性試験結果概要 (代謝物 M17)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,806	2,506	雄 500 mg/kg 体重以上、雌 1,000 mg/kg 体重以上で、運動性低下、立毛、負過呼吸、反射の低下 雄 2,500 mg/kg 体重、雌 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.07	>5.07	

*: 溶媒として 1% Cremophor EL 水溶液を用いた。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ (一群雌 3 匹) を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 53、54)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 55)

(3) 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 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M17: 0、30、125、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 2,000 ppm 投与群 (一群雌雄各 10 匹) については別途回復群を設け、5 週間の回復期間を設定した。

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	9.7	37.2	162
	雌	3.0	12.4	50.9	212

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、N-DEM が雄の全投与群、O-DEM が雄の 30 及び 125 ppm 投与群及び雌の 30 ppm 投与群、また、P450 が雄の 30 ppm 投与群で減少したが、毒性学的意義は不明であった。さらに、P450 が雌の 125 ppm 投与群、肝臓中 TG が 125 及び 30 ppm 投与群で増加したが、肝重量の変動又は肝の形態学的変化が認められていないことから、これらの変化の毒性学的意義も不明であった。

本試験において、125 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大及び空胞化等、500 ppm 投与群の雌で肝比重量増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (2.2 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (12.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 56)

表 39 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ AST、ALT、ALP 及び GLDH 増加 ・ O-DEM 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALT 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝腫大 ・ 肝細胞空胞化 (3 例)、び慢性肝細胞脂肪化 (2 例)、小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化 (1 例)
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ P450 増加 ・ 肝臓中 TG 増加 ・ 肝腫大及び退色 	<ul style="list-style-type: none"> ・ N-DEM、O-DEM、P450 及び肝臓中 TG 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大、肝細胞空胞化、小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化 	125 ppm 以下毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

② 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いて混餌 (代謝物 M17 : 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.5	58.9	294
	雌	16.0	79.5	392

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄では、投与開始後うずくまり、活動低下、一般状態の悪化が認められ、投与開始 1 週間までに全動物が死亡又は切迫殺した。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、40 ppm 投与群の雄で EROD 及び ALD の増加が認められたが、同群においては、肝重量の変動又は肝の形態学的変化が伴っていないことから、毒性学的意義は不明であった。また、40 及び 200 ppm 投与群の雄において GST の減少が認められたが、この変化についても毒性学的意義は不明であった。

本試験において、200 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大等、40

ppm 投与群の雌で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (11.5 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (16.0 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 57)

表 41 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	<ul style="list-style-type: none"> ・全動物死亡又は切迫と殺 ・うずくまり、活動低下、一般状態悪化 ・肝細胞空胞化 (主に雄)、肝細胞壊死 ・脾ろ胞萎縮、赤脾髄細胞数減少、色素食食マクロファージ ・腺胃部多発性びらん (雄 1 例、雌 2 例) 	
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び MCV 減少、MCH 及び MCHC 増加 ・AST、ALT、GLDH 及び TG 増加、T.Chol 減少 ・肝小葉構造明瞭化 ・小葉中心性肝細胞空胞化 (脂肪化)、限局性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・AST、ALT、GLDH 及び BUN 増加、T.Chol 減少 ・GST 増加 ・肝小葉構造明瞭化 ・限局性肝細胞壊死 ・卵巣出血性変化
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加、Alb 減少 ・ECOD 及び EROD 増加 ・肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ECOD 及び EROD 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞単細胞壊死
40 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし ・肝細胞肥大 	

③ 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いて混餌 (代謝物 M17 : 0、40、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.58	7.81	37.8
	雌	1.62	8.53	42.8

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 7.81 mg/kg 体重/日、雌 : 8.53 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 58)

表 43 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 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ N-DEM、O-DEM、P450、TG、ECOD、EH 及び GST 増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ N-DEM、O-DEM、P450、TG、ECOD 及び EH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 30 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いて混餌（代謝物 M17：0、40、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与し、30 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 44 30 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.35	10.1	69.8
	雌	1.54	11.1	77.2

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：10.1 mg/kg 体重/日、雌：11.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 60）

表 45 30 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ N-DEM、O-DEM、P450 及び肝臓中 TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ T₄ 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ N-DEM、O-DEM、P450 及び肝臓中 TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ T₄ 減少
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験

① 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、20、140 及び 980 ppm：平均検体摂取量は表 46 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 46 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		20 ppm	140 ppm	980 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	8.0	57.6
	雌	1.6	11.2	77.4

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

病理組織学的検査において、980 ppm 投与群の雌で、卵巣のう胞の増加及び萎縮の発生頻度減少が認められ、卵巣の比重量増加と関連した変化であるが、加齢性変化の遅延に伴った所見と考えられた。また、同群の雌に認められた脳の側頭葉圧迫及び水頭症/脳室拡張の発生頻度減少は、下垂体腫瘍の発生頻度の減少に関連した変化と考えられた。この他に、980 ppm 投与群の雄で下垂体前葉のう胞の発生頻度増加が認められたが、その発生頻度は背景データの範囲内 (3/50~11/50 匹) であり、毒性変化ではないと考えられた。また、雌で脊髄の神経根神経症発生頻度増加が認められたが、その他の神経組織において増加した病変はないことから自然発生病変である可能性が高く、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 1.1 mg/kg 体重/日、雌: 1.6 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 59)

表 47 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
980 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化 ・ 変異肝細胞巣 (明細胞) 及び胆管過形成減少 ・ 甲状腺 C 細胞限局性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝小葉像明瞭化 (1 例)、肝のう胞 ・ 肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化 ・ 肺泡沫細胞集簇 ・ 甲状腺コロイド内鉍質沈着 ・ 副腎皮質限局性肥大
140 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝退色 (140 ppm 投与群では 2 例) ・ 肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化 (単細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化 (単細胞)
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

② 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 60 匹、うち、一群雌雄各 10 匹 : 12 か月と

殺群) を用いて混餌 (代謝物 M17 : 0、12.5、50 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 48 参照) 投与し、2 年間発がん性試験が実施された。

表 48 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	50 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	12.8	51.7
	雌	5.1	20.3	80.0

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

血液生化学的検査では、雄の全投与群において TG の減少が 12 及び 24 か月時に認められた。12 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び背景データに比べ対照群が高値を示していたことから、偶発的な変化であると考えられた。また、24 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び各投与群の個体値はいずれも背景データ値の範囲内にあることから、偶発的な変化であると考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 ppm (雄 : 3.1 mg/kg 体重/日、雌 : 5.1 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 61)

表 49 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝比重量増加	・肝細胞肥大 (12 カ月時のみ)
50 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞脂肪化	・小葉中心性肝細胞脂肪化
12.5 ppm	毒性所見なし	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)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (代謝物 M17 : 0、40、160 及び 640 ppm : 平均検体摂取量は表 50 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 50 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			40 ppm	160 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.7	10.4	42.6
		雌	3.0	12.0	49.5
	F ₁ 世代	雄	2.5	10.0	41.2
		雌	4.8	18.6	72.6

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

親動物では 640 ppm 投与群において難産が認められた (P 世代で 4 例、F₁ 世代で 3 例)。

児動物においては、640 ppm 投与群 F₁ 動物の剖検所見で、腎盂拡張、尿管拡張及び肝肥大の発生頻度が出生 0~4 日後の児動物で増加したが、哺乳 21 日後の児動物及び F₂ 動物には認められなかったので、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 160 ppm 投与群の雄 (P 及び F₁) で肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化)、640 ppm 投与群の雌 (P 及び F₁) で難産、肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化) 等、児動物では 640 ppm 投与群の雌雄で同腹児数減少、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 40 ppm (P 雄: 2.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.5 mg/kg 体重/日)、雌で 160 ppm (P 雌: 12.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 18.6 mg/kg 体重/日)、児動物は雌雄とも 160 ppm (P 雄: 10.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 10.0 mg/kg 体重/日、P 雌: 12.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 18.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 62)

表 51 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	640 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・難産、切迫と殺 (4 例) ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化) ・肝細胞壊死	・体重増加抑制	・難産、切迫と殺 (3 例) ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化) ・肝細胞壊死
	160 ppm 以上	・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化)	160 ppm 以下毒性所見なし	・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化)	160 ppm 以下毒性所見なし
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	640 ppm	・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制		・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制	
	160 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

② 発生毒性試験 (ラット) (i)

Wistar ラット (一群雌 25 匹: 妊娠 21 日帝王切開群、一群雌 10 匹: 妊娠 16 日帝王切開群) の妊娠 6~15 日に経口 (代謝物 M17: 0、10、30 及び 100 mg/kg

体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

妊娠 16 日で帝王切開した母動物については、肝機能検査 (ALT 及び AST 測定) 及び肝の病理組織学的検査を実施した、その結果、ALT 及び AST 活性に影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で第 14 肋骨の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 63)

表 52 発生毒性試験 (ラット) (i) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 a,b ・ 摂餌量減少 a,b ・ 肝絶対及び比重量増加 a ・ 肝炎症巣程度増加 a、小葉中心性肝細胞肥大 a、小葉中心性肝細胞脂肪化 a ・ 着床後死胚数及び率増加 b、生存胎児数減少 b 	
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胸骨体、第 1 頸椎体、四肢の基節骨の不完全骨化又は未骨
10 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 14 肋骨増加

a : 妊娠 16 日帝王切開群

b : 妊娠 21 日帝王切開群

③ 発生毒性試験 (ラット) (ii)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に経口 (代謝物 M17 : 0、1 及び 3 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験 (i) [9. (6) ②] で 10 mg/kg 体重/日投与群の胎児において第 14 肋骨増加が認められ、胎児の無毒性量が設定できなかつたので、無毒性量を得るために、さらに低用量を設定した。

母動物においては、検体投与の影響は認められなかった。

胎児における骨格検査で、3 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨の発生頻度が増加した (左側 25%、右側 26%)。しかし、この発生頻度は背景データ (左 : 5~32%、右 : 3~27%) の範囲内にあること、この変化を有する胎児をもつ母動物に有意差はなかつたことから、この発生頻度増加は検体投与に関連しない偶発的な所見と考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 64)

④ 発生毒性試験 (ラット) <第 14 肋骨の再評価>

先に実施されたラットを用いた発生毒性試験(i)[9. (6)②]及び(ii)[9. (6)③]において、第 14 肋骨の発生頻度増加が認められたが、その程度については検査されていなかった。したがって、この第 14 肋骨の程度を骨格標本から再度精査した。

過剰肋骨の長さから、正常肋骨の半分以上の長さのものを過剰肋骨、それに満たない長さの点状あるいはコンマ状のものを痕跡とした。

第 14 肋骨の再評価の結果は表 53 に示されている。

表に示されているように、第 14 肋骨は各群ともほとんどが痕跡に分類された。過剰肋骨に分類されたのは、各群で 0~2 例であり、低頻度であった。この発生頻度に用量相関性もみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。また、痕跡については 3 mg/kg 体重/日投与群で発生頻度が増加したが、本試験の対照群の発生頻度と同等であること、及び背景データ内であること、さらに第 14 肋骨を有する胎児をもつ母動物数に有意差はないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。(参照 65)

表 53 発生毒性試験における第 14 肋骨の再評価

試験	本試験	追加試験		
		0	1	3
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0	1	3
各試験における検査胎児数	156	146	133	155
第 14 肋骨を有した胎児数	38	17	19	43
痕跡	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43(27.7%)
過剰肋骨	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.75%)	2 (1.3%)
計	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43(27.7%)

⑤ 発生毒性試験 (ラット) (iii)

Wistar ラット(群構成は表 54 参照)の妊娠 6~15 日に経口(代謝物 M17: 0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Cremophor EL 水溶液)投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験(i)[9. (6)②]において 10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた第 14 肋骨が、出生後の発育過程でどのように推移するかを調べる目的で実施された。したがって、妊娠 20 日の胎児(帝王切開群)と生後 6 週児(生育群)について、第 14 肋骨の発現が精査された。

表 54 発生毒性(ラット)(iii)における群構成

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	30*
帝王切開群	15	16
生育群	15	23

*: 当初、各群 30 匹で開始したが死亡や十分な児動物が得られなかったことから 9 匹を追加した。

母動物においては、帝王切開群及び生育群ともに一般状態、体重変化、摂餌量、剖検所見、受胎率及び妊娠率に検体投与の影響は認められなかった。帝王切開群、生育群ともに哺育率が減少した。これは、生後 6 日以内に 21 匹中 5 匹の雌の同腹児が全て死亡したことによるものであった。そのほかに、帝王切開群では胎盤重量増加、数例に胎盤のうっ血及び壊死状の辺縁部、また、生育群では同腹児減少がみられ、その後も児動物の死亡が認められ、これらの児動物ではミルクスポットがみられなかったことから、母動物の哺育能への影響が示唆された。

児動物では、生育群の哺育 21 日の生存率が 30 mg/kg 体重/日投与群で減少した。

胎児における骨格検査で、30 mg/kg 体重/日投与群の帝王切開群で全ての胎児において、第 14 の位置に痕跡又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は有意に高かった(痕跡: 対照群 50.0%、投与群 57.1%、過剰肋骨: 対照群 7.1%、投与群 42.9%)。また、第 15 及び 16 位においても 30 mg/kg 体重/日投与群では低頻度に痕跡が認められた。第 14 肋骨の発生頻度増加以外にも、口蓋裂、前肢の骨異形成、胸骨や舌骨等での骨化遅延が認められた。生育群において、第 14 の位置に痕跡又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は有意に高かった(痕跡: 対照群 15.4%、投与群 18.8%、過剰肋骨: 対照群 0%、投与群 56.3%)。しかし、第 15 及び 16 位には痕跡はなかった。

生後 6 週時の結果と帝王切開時の結果を比較すると、過剰肋骨の頻度に差はみられなかったが、痕跡については、対照群及び投与群ともに生後 6 週時において発生頻度が減少した。また、投与群で低頻度ながら発現していた第 15 及び 16 位の痕跡も生後 6 週時には認められなかった。

本試験において、妊娠 20 日にみられる肋骨の痕跡(コンマ状及び点状)は生後の発育過程でその多くが消失することが示唆された。また、過剰肋骨は発育過程でほとんど消失しないと考えられた。(参照 66)

⑥ 発生毒性試験(ウサギ)

Himalayan ウサギ(一群雌 15 匹)の妊娠 6~18 日に経口(代謝物 M17: 0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Cremophor EL 水溶液)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物においては、50 mg/kg 体重/日投与群で3例に血液様排泄物（全吸収胚あるいはほとんどが吸収胚であったことに関連）、体重増加抑制、肝の病理組織学的検査において肝細胞肥大、受胎率減少、着床後死胚数及び死胚率増加及び生存胎児数の減少が認められた。

10 mg/kg 体重/日以上投与群において肝臓のクーパー細胞集簇、円形細胞浸潤（限局性）及び肝細胞細胞質の好酸性化が認められた。

2及び10 mg/kg 体重/日投与群においては、着床後死胚数及び死胚率の増加が認められたが、用量相関性がないこと及び背景データ内であることから、これらの変化については検体投与の影響とは考えられなかった。

胎児においては、50 mg/kg 体重/日投与群で5例（2腹）に口蓋裂、10 mg/kg 体重/日投与群で2例に重複奇形（2腹）及び5例（3腹）に関節彎曲が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で奇形を有する1腹当たりの胎児数が増加した（対照群：0.13、10 mg/kg 体重/日投与群：0.54、50 mg/kg 体重/日投与群：0.70）。関節彎曲については、10 mg/kg 体重/日投与群で5例、50 mg/kg 体重/日投与群で1例の発生であり、用量相関性がないこと、及び背景データとの比較により、胎児単位では僅かに高値（背景データ最高値：5.6%、本試験：7.6%）を示したが、腹単位では背景データ以下であった（背景データ最高値：31.3%、本試験：23.1%）ことから、検体投与との関連性は低いものと考えられた。口蓋裂については、胎児単位及び腹単位とも背景データより高値を示した。口蓋裂の認められた50 mg/kg 体重/日投与群においては、母動物に体重増加抑制、肝細胞肥大等の母毒性が認められた。また、口蓋裂は、ラットよりウサギの方が発生率が高く、母動物に毒性的影響を与える投与量でその発生が増加しやすい奇形の1つであると考えられている。したがって、本試験で認められた口蓋裂の増加は、自然発生性の奇形が検体投与に起因した母毒性によって増幅されたものと考えられた。

その他の奇形及び変異の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 67）

⑦ 発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～哺育 21 日に混餌（代謝物 M17：0、40、160 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 55 を参照）投与する発達神経毒性試験が実施された。

表 55 発達神経毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		40 ppm	160 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	3.6	15.1	43.3
	哺乳期間	8.1	35.7	105

母動物において、500 ppm 投与群では、繁殖率の低下、妊娠期間の延長及び 3 例に難産（死亡胎児を有していた。妊娠 22 日にと殺。）が認められた。妊娠 13 及び 20 日に実施した FOB では検体投与の影響は認められなかった。

児動物において、500 ppm 投与群の 3 母動物で各 1 例の死産児が認められた。160 ppm 以上投与群において不正咬合（腹側切歯）、500 mg/kg 体重/日投与群において吻合部（鼻口部）の変位が認められた。しかし、これらの異常の発生頻度増加については、代謝物 M17[9. (5)①]及び親化合物[8. (6)①]の 2 つの繁殖試験において再現性がみられなかったこと及び認められた不正咬合の発生頻度の状況から、遺伝的なバリエーションが原因で発現した可能性が高いことから、これらの所見は検体投与に起因したものではないと考えられた。その他の検査項目（体重変化、性成熟指標、FOB、自発運動量及び移動運動量、聴覚性驚愕反応、受動的回避、水迷路、眼科学的検査、剖検、脳の肉眼的及び組織学的形態計測ならびに病理組織検査）に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 500 ppm 投与群で繁殖率の低下及び難産動物が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 160 ppm (15.1 mg/kg 体重/日)、児動物で 500 ppm (43.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 68）

(6) 遺伝毒性試験

代謝物 M17 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由来卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 56 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 69～73）

表 56 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M17)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	8~5,000 µg/7° レト (+/-S9) 150~2,400 µg/7° レト (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	5~60 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 由来卵巣細胞 (CHO)	4 時間処理 : 5~125 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 前進 突然変異試験)	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79)	5 時間処理 : 12.5~250 µg/mL (-S9) 50~500 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	350 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 投与後 16、24、48 時間後	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

10. 代謝物 M07 のカリウム塩を用いた毒性試験

(1) 急性毒性試験

代謝物 M07 のカリウム塩の Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた急性経口毒性試験が実施された。代謝物 M07 のカリウム塩の LD₅₀ は雄で >200 mg/kg 体重、雌で 200~2,000 mg/kg 体重であった。2,000 mg/kg 体重投与群の雌で不調歩行、負荷呼吸、活動性及び反応性低下が認められ、3 例全例が投与翌日までに死亡した。200 mg/kg 体重投与群では雌雄とも死亡例は認められなかった。(参照 74)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M07 のカリウム塩 : 0、30、125、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 57 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 57 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	8.7	34.3	136
	雌	2.6	9.7	40.4	163

雌においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。雄においては、2,000 ppm 投与群において膀胱の移行上皮過形成の発生頻度増加が認められた。また、2,000 ppm 投与群で EH 及び UDP-GT、500 ppm 以上投与群で GST の増加が認められたが、肝重量の変動又は肝の形態

学的変化が認められていないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験における無毒性量は、雄で 500 ppm (34.3 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (163 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 75)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (代謝物 M07 のカリウム塩: 0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Cremophor EL 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、750 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、全吸収胎動物 (3 例)、着床後死胚数及び死胚率増加が認められた。

児動物において、750 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び四肢の指骨の未骨化の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 76)

(4) 遺伝毒性試験

代謝物 M07 のカリウム塩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 58 に示されているとおり、陰性であった。(参照 77)

表 58 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M07)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

11. その他の代謝物

(1) 急性毒性試験

代謝物 M08、M24、M25 及び M47 のアグリコン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 59 に示されている。(参照 78~81)

表 59 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

化合物	投与経路*	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M08	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び負荷呼吸 2,000 mg/kg 体重で雄 1 例死亡
代謝物 M24	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び負荷呼吸 死亡例なし
代謝物 M25	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	立毛、活動性低下、反応性低下及び不調和歩行 死亡例なし
代謝物 M47 のアグリコン	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌：流涎 雄：症状なし 死亡例なし

*：溶媒として 2% Cremophor EL 水溶液を用いた。

(2) 変異原性試験

プロチオコナゾールの代謝物 M08、M24、M25 及び M47 のアグリコン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 60 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 82~85)

表 60 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被検物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M08	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	16~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
代謝物 M24			1.6~500 µg/7 [°] レット (+/-S9)	
代謝物 M25			16~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
代謝物 M47 のアグリコン			16~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9) 4~256 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロチオコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（どうもろこし及びばれいしょ）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したプロチオコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたプロチオコナゾールの吸収及び排泄は速やかであり、投与放射能は定量的に糞尿中に排泄された。吸収率は少なくとも 93% と算出された。主要排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。臓器・組織への蓄積性は認められなかつた。主要代謝物は M03、M04（胆汁中）及び M17（糞中）であり、主要代謝経路は、グルクロン酸抱合による M03 及び M04 の生成、脱イオウによる M17 の生成、M17 のフェニル基の酸化的水酸化とそれに続く抱合化と推定された。

¹⁴C で標識したプロチオコナゾールの泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験において、主要排泄経路は尿中であり、乳汁中への排泄は極めて少なかつた。可食部の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高かつたが、脂肪及び筋肉では低かつた。乳汁中の残留放射能の主要成分は M03、可食部における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M03 であつた。

¹⁴C で標識したプロチオコナゾールの植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、茎葉部の主要代謝物は M17 であつた。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び M17 とも検出されず、主要成分は M41 及び M43 であつた。らっかせいの子実における主要代謝物は M41 及び M42 であつた。主要代謝経路は、脱イオウによる M17 の生成、M17 のフェニル基の酸化的水酸化又は水酸化とそれに続く抱合化と推定された。

穀類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 含量の最大残留値は、えんどうまめ（種子）の 0.68 mg/kg であつた。

畜産物残留試験の結果、プロチオコナゾール投与では、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 がそれぞれ腎臓で最大 0.551 µg/g、0.011 µg/g 及び 0.234 µg/g 検出され、M17 投与では、M17 及び M20 がいずれも腎臓で最大 0.28 µg/g、M21 が肝臓で最大 0.93 µg/g 検出された。いずれの成分も乳汁中の残留量は 0.007 µg/g 以下であつた。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与（原体）による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症増悪化等）及び甲状腺（T₄低下）に認められた。神経毒性、発がん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つた。発生毒性試験において、ラットでは小眼球症及び第 14 肋骨の増加が認められた。小眼球症は母体毒性の発現する用量での発生であり、第 14 肋骨の増加は、そのほとんどが痕跡に分類され、発生頻度は背景データの範囲

を僅かに上回る程度であった。また、ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、プロチオコナゾールに催奇形性はないと考えられた。

プロチオコナゾールの代謝物 M17 においても、各種毒性試験が実施され、M17 投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験において、母動物に難産及び死産児数増加が、発生毒性試験においてラットでは第 14 肋骨の増加、ウサギでは口蓋裂の増加が認められた。ラットの第 14 肋骨の増加については、そのほとんどが痕跡に分類され、発生頻度は背景データの範囲内であった。ウサギの口蓋裂の増加については、ラットよりウサギの方が発生率が高く、母動物に毒性的影響を与える用量でその発生が増加しやすい奇形の 1 つであると考えられている。したがって、母動物に影響の認められない用量において閾値の設定が可能であった。

代謝物 M17 はプロチオコナゾール（親化合物）に比べて毒性が強く、作物への残留も多いと考えられたこと等から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物 M17 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 61 に、原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 のカリウム塩の無毒性量の比較は表 62 に示されている。

表 62 に示されているように、無毒性量の比較では代謝物 M17 の方が原体に比べて概して低く、最も低い無毒性量は慢性毒性/発がん性併合試験の雄ラットの 1.1 mg/kg 体重/日であった。植物体内運命試験では M17 の方が未変化のプロチオコナゾールよりも多く存在していること及び次世代への影響が M17 でより明らかに認められることを勘案して、M17 で得られた無毒性量を一日摂取許容量（ADI）設定の根拠にすることが妥当と考えられた。

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代謝物 M17 のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.011 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.011 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	代謝物 M17 の慢性毒性/ 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)	1.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 61 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90日間亜急性 毒性試験	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雄：肝細胞細胞質好酸性化、 肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	90日間亜急性 神経毒性試験	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雌雄：着色尿、自発運動量、 移動運動量減少等 (神経毒性は認められない)
	1年間 慢性毒性試験	雄：50 雌：50	雄：750 雌：750	雌雄：体重増加抑制、肝細胞 細胞質好酸性化等
	2年間 発がん性試験	雄：5 雌：5	雄：50 雌：50	雄：肝細胞肥大等 雌：ALP 増加等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物 P 雄：10 P 雌：100 F ₁ 雄：10 F ₁ 雌：100 児動物 P 雄：100 P 雌：100 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：100	親動物 P 雄：100 P 雌：750 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：750 児動物 P 雄：750 P 雌：750 F ₁ 雄：750 F ₁ 雌：750	親動物 雄：肝絶対及び比重量増加 又は体重増加抑制 雌：着床数減少、体重増加 抑制等 児動物： 雌雄：体重増加抑制等
	発生毒性試験 (i)	母動物：80 胎児：500	母動物：500 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等
	発生毒性試験 (ii)	母動物：80 胎児：80	母動物：750 胎児：750	母動物：体重増加抑制、摂餌 量減少等 胎児：第14肋骨発生頻度増加
	発生毒性試験 (iii)	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性毒性 試験	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：肝細胞肥大、肝細胞細 胞質好酸性化等
	18か月間 発がん性試験	雄：10 雌：10	雄：70 雌：70	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：80 胎児：80	母動物：350 胎児：350	母動物：体重増加抑制、摂餌 量減少等 胎児：低体重等

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
				(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：間質性腎炎等
	1年間 慢性毒性試験	雄：5 雌：5	雄：40 雌：40	雄：体重増加抑制、腎慢性炎 症等 雌：腎結晶様物質沈着

1)：備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

—：最小毒性量は設定できなかった。

表 62 原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 のカリウム塩の無毒性量の比較

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
		原体	M17	代謝物 M07 の カリウム塩
ラット	90日間亜急性 毒性試験	雄：100 雌：100	雄：2.2 雌：12.4	雄：34.3 雌：163
	90日亜急性 神経毒性試験	雄：100 雌：100		
	1年間 慢性毒性試験	雄：50 雌：50		
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試 験	雄：5 雌：5 (発がん性試験)	雄：1.1 雌：1.6 (併合試験)	
	2世代繁殖試験	親動物 P 雄：10 P 雌：100 F ₁ 雄：10 F ₁ 雌：100 児動物 P 雄：100 P 雌：100 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：100	親動物 P 雄：2.7 P 雌：12.0 F ₁ 雄：2.5 F ₁ 雌：18.6 児動物 P 雄：10.4 P 雌：12.0 F ₁ 雄：12.0 F ₁ 雌：18.6	
	発生毒性試験	母動物：80 胎児：80	母動物：30 胎児：3	親動物：150 胎児：150
	発達神経毒性 試験		親動物：15.1 児動物：43.3	

マウス	90日間 亜急性毒性試験	雄：25 雌：25	雄：11.5 雌：16.0未滿	
	18か月間 発がん性試験	雄：10 雌：10 (18カ月間)	雄：3.1 雌：5.1 (2年間)	
ウサギ	発生毒性試験	親動物：80 胎児：80	親動物：2 胎児：2	
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	雄：25 雌：25	雄：7.81 雌：8.53	
	1年慢性毒性 試験	雄：5 雌：5 (1年間)	雄：10.1 雌：11.1 (30週間)	

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称	化学名
M01	プロチオコナゾールのラクトシド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンのラクトシド
M02	<i>N</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>N</i> -グルクロニド
M03	<i>S</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>S</i> -グルクロニド
M04	<i>O</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>O</i> -グルクロニド
M05	ジスルフィド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-[5-({1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-イル}ジスルファニル)-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-(2-クロロフェニル)プロパン-2-オール
M06	<i>S</i> -メチル	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-[5-(メチルスルファニル)-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-オール
M07	スルホン酸	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M08	トリアゾリノン	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-オン
M09	4-ヒドロキシ	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M10	4-ヒドロキシのグルクロニド	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M11	ヒドロキシのグルクロニド	— (ヒドロキシのグルクロニド)
M12	ヒドロキシ-スルホン酸のグルコシド	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ- <i>n</i> -ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド (<i>n</i> = 3, 4, 5 又は 6)
M13	ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルコシド	— (ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルクロニド)
M14	ジヒドロキシ-ジエン	— (代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエンの化学

		名を以下に示す) 2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M15	ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸	- (代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M16	ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸	- (代表として 3,4-ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M17	脱チオ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール
M18	脱チオのグルクロニド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのグルクロニド
M19	脱チオマロニルグルコシド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのマロニルグルコシド
M20	脱チオ-3-ヒドロキシ	2-クロロ-3-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M21	脱チオ-4-ヒドロキシ	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M22	脱チオ-4-ヒドロキシのグルクロニド	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノールのグルクロニド
M23	脱チオ-6-ヒドロキシ	3-クロロ-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M24	脱チオ- α -ヒドロキシ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール
M25	脱チオ- α -アセトキシ	酢酸 2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル
M26	脱チオ-ヒドロキシ	<i>m</i> -クロロ- <i>n</i> -[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (<i>m</i> , <i>n</i>) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M27	脱チオ-ヒドロキシのグルクロニド	- ([M26]のグルクロニド)

M28	脱チオ・ヒドロキシの配糖体 (グルコシド又はマロニルグルコシド)	— ([M26]の配糖体 (グルコシド又はマロニルグルコシド))
M29	脱チオ・ヒドロキシのマロニルグルコシド	— ([M26]のマロニルグルコシド)
M30	脱チオ・4,5-ジヒドロキシ	4-クロロ-5-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]ベンゼン-1,2-ジオール
M31	脱チオ・ジヒドロキシ	— (脱チオ・ジヒドロキシ (水酸基の位置が特定されず))
M32	脱チオ・ジヒドロキシのグルクロニド	— ([M31]のグルクロニド)
M33	脱チオ・ジヒドロキシの配糖体 (マロニルグルコシド)	— ([M31]の配糖体 (マロニルグルコシド))
M34	脱チオ・ジヒドロキシ・ジエン	— (代表として脱チオ・3,4-ジヒドロキシ・ジエンの化学名を以下に示す) 3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M35	脱チオ・ジヒドロキシ・ジエンのグルクロニド	— ([M34]のグルクロニド)
M36	脱チオ・ヒドロキシジエニルシステイン	— (脱チオ・ヒドロキシジエニルシステイン)
M37	脱チオジヒドロキシオレフィンのグルコシド	— (脱チオ・ジヒドロキシ・オレフィンのグルコシド)
M38	脱チオ・ヒドロキシ・メトキシのグルクロニド	— (脱チオ・ヒドロキシ・メトキシのグルクロニド)
M39	脱チオ・フェニル・システイン	— $S\{m\text{-クロロ}\cdot n\text{-}[2\text{-}(1\text{-クロロシクロプロピル})\text{-}2\text{-ヒドロキシ}\text{-}3\text{-}(1H\text{-}1,2,4\text{-トリアゾール}\text{-}1\text{-イル})\text{プロピル}]\text{フェニル}\}$ システイン (m, n) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M40	1,2,4-トリアゾール	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
M41	トリアゾリルアラニン (TA)	3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)アラニン
M42	トリアゾリルヒドロキシプロピオン酸 (THPA)	2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸
M43	トリアゾリル酢酸 (TAA)	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸
M44	トリアゾリルエタノール	1-(1-クロロシクロプロピル)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
M45	トリアゾリルエタノールグルコシド	— ([M44]のグルコシド)
M46	トリアゾリルスルホン酸エタノールのグルコシド	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシエチル]-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド
M47	ベンジルプロピルジオールのグルコシド	2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオールのグルコシド
M48	チオシアネート	チオシアネート
M49	チアゾシン	6-(1-クロロシクロプロピル)-6,7-ジヒドロ-5 <i>H</i> -[1,2,4]トリアゾロ[5,1- <i>b</i>][1,3]ベンゾチア

		ゾシン・6-オール
M50	2-クロロ安息香酸	2-クロロ安息香酸
M51	脱チオテトラヒドロキシオレフィン	5-クロロ-6-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-5-エン-1,2,3,4-テトラオール
M52	脱チオテトラヒドロキシオレフィンのグルクロニド	— ([M51]のグルクロニド)
M53	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ	— (脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ)
M54	プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体	— (プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体)
M55	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエン	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M56	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニド	— ([M55]のグルクロニド)
M57	脱チオ-3-ヒドロキシのグルクロニド	— ([M20]のグルクロニド)
M58	脱チオ-4,5-ジヒドロキシのグルクロニド	— ([M30]のグルクロニド)
M59	脱チオ-ヒドロキシの硫酸抱合体	— ([M26]の硫酸抱合体)
M60	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシの硫酸抱合体	— ([M53]の硫酸抱合体)
M61	脱チオ-ジヒドロキシの硫酸抱合体	— ([M31]の硫酸抱合体)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
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
BUN	血液尿素窒素
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
ECOD	7-エトキシクマリンデエチラーゼ
EH	エポキシド水酸化酵素
EROD	7-エトキシレゾルフィンデエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ)
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
N-DEM	アミノピリン-N脱メチル酵素活性
Neu	好中球
O-DEM	p-ニトロアニソール-O脱メチル酵素活性
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	テトラヨードサイロニン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

WBC	白血球数
-----	------

<別紙3：作物残留試験>

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.123- 0.203	0.0438- 0.0720	36	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						40	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
						46	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
						50	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.202	0.0778- 0.126	35	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						39	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
						44	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
						49	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1350- 0.2110	0.06136- 0.1005	42	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.206	0.0446- 0.0706	42	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.130- 0.196	0.0691- 0.116	42	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.128- 0.207	0.0647- 0.103	41	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.123- 0.203	0.0991- 0.158	38	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.120- 0.198	0.0644- 0.102	10	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.201	0.0836- 0.135	35	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.201	0.0454- 0.0720	33	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.202	0.0670- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦]	1	2	0.126- 0.202	0.0678- 0.108	39	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0710- 0.112	46	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.03 <0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1440- 0.2000	0.06122- 0.1005	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.196	0.0900- 0.138	32	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.129- 0.202	0.0679- 0.106	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.130- 0.203	0.0933- 0.147	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1260- 0.2110	0.04314- 0.07029	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2020	0.03151- 0.05143	30	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.05
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.123- 0.205	0.0794- 0.120	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.199	0.0395- 0.0622	37	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1330- 0.2100	0.03167- 0.05059	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1319- 0.2070	0.0319- 0.05038	49	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1290- 0.1970	0.1181- 0.1826	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1250- 0.2010	0.03168- 0.05076	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1260- 0.1950	0.03166- 0.05039	53	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 「玄麦」 2000年	1	2	0.1280- 0.2040	0.1141- 0.1835	43	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1260- 0.2010	0.04242- 0.06738	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2000	0.03185- 0.05037	38	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1260- 0.2000	0.03165- 0.05099	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1240- 0.2050	0.03151- 0.05044	31	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1250- 0.1980	0.03181- 0.04979	35	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02 <0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1260- 0.2000	0.03154- 0.05070	30	1	0.03
						2	0.06
						平均	0.05
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.131- 0.198	0.0467- 0.0702	32	1	0.04
						2	0.04
						平均	0.04
					37	1	0.04
						2	0.05
						平均	0.04
					44	1	0.04
						2	0.05
						平均	0.05
					47	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.03 <0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1280- 0.2020	0.06214- 0.09726	36	1	0.03
						2	0.02
						平均	0.03
					39	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.04
					45	1	0.03
						2	0.03
						平均	0.03
					49	1	0.04
						2	0.02
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.206	0.0460- 0.0700	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.131- 0.206	0.0461- 0.0732	48	1	0.09
						2	0.08
						平均	0.09
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.195	0.0452- 0.0724	71	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.203	0.0455- 0.0723	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.212	0.0444- 0.0750	36	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.202	0.0676- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.204	0.0452- 0.0727	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0450- 0.0715	44	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.03
大麦 [玄麦]	1	2	0.131- 0.197	0.0384- 0.0653	57	1	0.02
						2	<0.02
						平均	0.02 <0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1260- 0.2060	0.03190- 0.05066	36	1	0.14
						2	0.13
						平均	0.14
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1280- 0.1940	0.03206- 0.05075	32	1	0.14
						2	0.16
						平均	0.15
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1310- 0.2020	0.1152- 0.1833	43	1	0.05
						2	0.06
						平均	0.06
大麦 [玄麦]	1	2	0.1270- 0.2040	0.1158- 0.1826	65	1	0.02
						2	0.03
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1240- 0.2010	0.03156- 0.05085	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2010	0.03154- 0.05012	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2000	0.1162- 0.1838	34	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.1390- 0.2110	0.1383- 0.2110	71	1	<0.02
						2	n.a.
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.1330- 0.2120	0.1325- 0.2109	71	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1240- 0.2052	0.1150- 0.1832	52	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2090	0.06331- 0.1016	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1290- 0.2090	0.1130- 0.1833	33	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2010	0.03201- 0.05109	30	1	0.05
						2	0.09
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1390- 0.2090	0.281- 0.465	36	1	0.10
						2	0.11
						平均	0.11
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.203- 0.210	0.111- 0.112	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.201	0.142- 0.161	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.202	0.149- 0.150	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.209	0.115- 0.143	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.152- 0.154	11	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.152- 0.155	12	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.205	0.112- 0.118	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.205	0.107- 0.131	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.200	0.128- 0.142	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.204- 0.205	0.126- 0.143	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.199- 0.203	0.110- 0.120	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.202	0.114	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.107- 0.108	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.109- 0.119	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.204	0.109- 0.167	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.201- 0.205	0.133- 0.136	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.203	0.123- 0.125	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.201	0.146- 0.153	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.192- 0.202	0.160- 0.179	0	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					20	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
27	1	<0.02					
	2	<0.02					
	平均	<0.02					
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.201	0.110- 0.119	0	1	0.053
						2	0.040
						平均	0.05
					7	1	0.075
						2	0.049
						平均	0.06
					14	1	0.055
						2	0.069
						平均	0.06
21	1	0.031					

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
						2	0.038
						平均	0.04
					28	1	0.065
						2	0.066
						平均	0.07
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					122	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					118	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					110	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					128	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					124	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					133	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					136	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎]	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
2005年					148	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
だいず [種子] 2004年	1	3	0.145- 0.151	0.100- 0.103	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					28	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
35	1	<0.05					
	2	<0.05					
	平均	<0.05					
だいず [種子] 2004年	1	3	0.151- 0.154	0.115- 0.117	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					13	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					27	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
34	1	<0.05					
	2	<0.05					
	平均	<0.05					
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1421- 0.1499	0.1006- 0.1053	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1496- 0.1569	0.0972- 0.1020	20	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.06
							<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1497- 0.1573	0.0767- 0.0957	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1493- 0.1503	0.1069- 0.1082	21	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.06
							<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1493- 0.1525	0.1030- 0.1085	23	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.07

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
							<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1499- 0.1504	0.1092- 0.1106	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1490- 0.1491	0.159- 0.159	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子]	1	3	0.1501- 0.1508	0.0847- 0.0852	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1506- 0.1554	0.0999- 0.1045	20	1	0.14
						2	0.10
						平均	0.12
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1478- 0.1512	0.1102- 0.1176	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1488- 0.1500	0.0798- 0.0802	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子]	1	3	0.1464- 0.1477	0.0940- 0.0954	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1497- 0.1520	0.0927- 0.1178	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1496- 0.1521	0.0935- 0.0972	20	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1489- 0.1503	0.0877- 0.0887	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1503- 0.1510	0.155- 0.161	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1481- 0.1499	0.09297- 0.09875	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.205	0.0928- 0.105	0	1	0.32
						2	0.29
						平均	0.31
					4	1	0.43
						2	0.40
						平均	0.42
					7	1	0.29
						2	0.33
						平均	0.31
					14	1	0.28
						2	0.29

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
						平均	0.29
					21	1	0.31
						2	0.37
						平均	0.34
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.205	0.191- 0.209	0	1	0.12
						2	0.10
						平均	0.11
					3	1	0.06
						2	0.06
						平均	0.06
					7	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05 <0.05
					15	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.06 <0.05
					22	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.06 <0.05
					えんどうまめ [種子] 2002年	1	3
2	0.12						
平均	0.12						
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199-0.202	0.105- 0.106	7	1	0.10
						2	0.12
						平均	0.11
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.210	0.0715- 0.0719	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.201	0.0766- 0.0768	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.202	0.108- 0.108	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199- 0.206	0.0927- 0.0958	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.206	0.201- 0.202	7	1	<0.05
						2	0.08
						平均	0.08 <0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.197- 0.205	0.181- 0.203	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ	1	3	0.195-	0.0848-	7	1	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
[種子] 2002年			0.201	0.177		2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199- 0.202	0.179- 0.183	7	1	0.66
						2	0.52
						平均	0.59
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.203	0.182- 0.183	8	1	0.64
						2	0.68
						平均	0.66
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.211	0.106- 0.108	0	1	0.16
						2	0.11
						平均	0.14
					7	1	0.10
						2	0.05
						平均	0.08
					14	1	0.09
						2	0.05
						平均	0.07
					21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.240	0.0667- 0.0767	8	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.206	0.115- 0.214	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.197- 0.210	0.138- 0.142	8	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.204	0.0719- 0.0720	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.194- 0.204	0.199- 0.200	7	1	0.14
						2	0.12
						平均	0.13
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.204	0.102- 0.139	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.204	0.0846- 0.200	7	1	0.20
						2	0.29
						平均	0.25
小豆類	1	3	0.198-	0.0796-	7	1	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
(乾燥子実) [種子] 2002年			0.205	0.0873		2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.202	0.0714- 0.0866	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202	0.137- 0.148	7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					21	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					28	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.203- 0.208	0.0962- 0.107	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.203	0.0702- 0.0776	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.199	0.0707- 0.0778	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.203	0.148- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.204	0.158- 0.165	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.154- 0.171	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.207	0.0601- 0.0670	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.204	0.133- 0.141	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい	1	4	0.201-	0.0576-	14	1	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
[子実] 2000年			0.206	0.0645		2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.0575- 0.0643	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.211	0.154- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.201- 0.204	0.147- 0.149	0	1	0.07
						2	0.07
						平均	0.07
					7	1	0.08
						2	0.24
						平均	0.16
					13	1	0.13
						2	<0.05
						平均	0.13 <0.05
					20	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.07 <0.05
27	1	<0.05					
	2	0.06					
	平均	0.06 <0.05					
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.203- 0.208	0.197- 0.204	6	1	0.12
						2	0.22
						平均	0.17
					14	1	0.14
						平均	0.08 0.11
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.200- 0.214	0.210- 0.235	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.199	0.212	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.201	0.177	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.196- 0.201	0.138- 0.143	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.202- 0.208	0.136- 0.140	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.199- 0.203	0.108- 0.110	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.200- 0.202	0.112- 0.143	7	1	0.13
						2	0.07
						平均	0.10
					14	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.194- 0.208	0.114- 0.118	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	0.07
						2	<0.05
						平均	0.07 <0.05
てんさい [根部]	1	3	0.199- 0.202	0.192- 0.201	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.198- 0.202	0.108- 0.115	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
						平均	<0.05	
なたね [種子] 2000年	1	2	0.201- 0.202	0.0717- 0.0762	50	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						54	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
					59	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					64	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2020- 0.2080	0.1005- 0.1018	41*	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						56	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
54	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
55	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
59	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
61	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
63	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
69	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
48	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2060- 0.2110	0.1828- 0.1836	56	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1930- 0.2030	0.1822- 0.1832	71	1	0.03
						2	<0.02
						平均	0.03 <0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.197	0.1003- 0.1004	36	1	0.02
						2	0.05
						平均	0.04
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2010- 0.2030	0.1835- 0.1839	83	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1970- 0.1990	0.1819- 0.1841	73	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1960- 0.2000	0.1832- 0.1842	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2001年	1	2	0.201- 0.202	0.0746- 0.0809	78	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.203- 0.214	0.0717- 0.0728	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.204- 0.210	0.0734- 0.0752	36	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.198- 0.202	0.123- 0.130	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.194- 0.205	0.114- 0.117	37	1	0.07
						2	0.10
						平均	0.09
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2000- 0.2030	0.1813- 0.1829	58	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

・処理製剤はフロアブル剤使用

<別紙4：畜産物残留試験>

(1)乳牛①

表1 乳汁中残留放射能濃度の推移

投与量	投与日数	残留値 (μg/g)			
		プロチオ コナゾール	M09	M17	合計
99.8 ppm	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	4	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	10	0.003	<0.003	<0.001	<0.005
	12	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	16	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	18	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	20	0.003	<0.003	<0.001	<0.005
	22	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	24	0.006	<0.003	<0.001	<0.005
	26	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	28	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
29.5 ppm	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	4	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	10	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	12	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	16	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	18	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	20	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	22	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	24	0.002	<0.003	<0.001	<0.005
	26	0.002	<0.003	<0.001	<0.005
	28	0.001	<0.003	<0.001	<0.005

表2 臓器・組織中における残留値 (μg/g)

臓器・組織	投与量	プロチオ コナゾール	M09	M17	合計
筋肉	9.9 ppm	-	-	-	-
	29.8 ppm	0.002	0.001	0.001	<0.01
	99.5 ppm	0.006	0.001	0.002	0.01
肝臓	9.9 ppm	0.047	0.005	0.047	0.10
	29.8 ppm	0.107	0.010	0.162	0.28
	99.5 ppm	0.047	0.005	0.047	0.80
腎臓	9.9 ppm	0.053	0.003	0.015	0.07
	29.8 ppm	0.148	0.005	0.054	0.21
	99.5 ppm	0.551	0.011	0.234	0.80
脂肪	9.9 ppm	<0.012	<0.005	<0.008	<0.05
	29.8 ppm	0.014	<0.005	<0.008	<0.05
	99.5 ppm	0.029	0.006	0.013	<0.05

(2) 乳牛②

表1 乳汁中残留放射能濃度の推移

投与量	投与日数	残留値 (μg/g)			
		M17	M20	M21	合量
100 ppm	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	3	<0.004	0.006	<0.004	0.010
	5	<0.004	0.005	<0.004	0.010
	7	<0.004	0.006	<0.004	0.012
	10	<0.004	0.005	<0.004	0.009
	12	<0.004	0.005	<0.004	0.010
	14	<0.004	0.005	<0.004	0.011
	17	<0.004	0.006	<0.004	0.009
	19	<0.004	0.006	<0.004	0.010
	21	<0.004	0.005	<0.004	0.008
	24	<0.004	0.005	<0.004	0.009
	26	<0.004	0.005	<0.004	0.009
	27	<0.004	0.005	<0.004	0.009
28	<0.004	0.007	<0.004	0.012	

注) 4 及び 25 ppm 投与群の乳汁では全て定量限界未満 (<0.004 μg/g) であった。

表2 臓器・組織中における残留値 (μg/g)

臓器・組織	投与量	M17	M20	M21	合量
筋肉	4 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	25 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	100 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
肝臓	4 ppm	0.01	0.01	0.02	0.04
	25 ppm	0.05	0.03	0.15	0.22
	100 ppm	0.18	0.11	0.93	0.95
腎臓	4 ppm	0.01	0.01	0.01	0.01
	25 ppm	0.06	0.06	0.06	0.06
	100 ppm	0.28	0.28	0.28	0.28
脂肪	4 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	25 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	100 ppm	0.01	0.01	0.01	0.01

<参照>

- 1 プロチオコナゾール（殺菌剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、一部公表
- 2 ラットにおける薬物動態及び代謝研究（ADME）（GLP 対応）：Bayer 社（ドイツ）、2001年、未公表
- 3 ラットにおける分布（雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA））（GLP 対応）：Bayer 社（ドイツ）、2001年、未公表
- 4 脱チオ[M17]のラットにおける薬物動態及び代謝研究（ADME）（GLP 対応）：Bayer 社（ドイツ）、2001年、未公表
- 5 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）：Bayer 社（ドイツ）、2001年、未公表
- 6 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（トリアゾール環標識）（GLP 対応）：Bayer 社（ドイツ）、2003年、未公表
- 7 脱チオ[M17]の家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（フェニル環標識）（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2002年、未公表
- 8 種子処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、未公表
- 9 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2000年、未公表
- 10 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝（トリアゾール環標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス社（米国）、2004年、未公表
- 11 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、未公表
- 12 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝（トリアゾール環標識）（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2003年、未公表
- 13 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス社（米国）、2004年、未公表
- 14 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝（トリアゾール環標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス社（米国）、2004年、未公表
- 15 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解（20℃）（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2000年、未公表
- 16 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解（20℃）（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、未公表
- 17 滅菌緩衝液中における加水分解（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、1998年、未公表
- 18 滅菌緩衝液中における水中分解（GLP 対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、

未公表

- 19 作物残留試験成績：米国及びカナダ、2000～2001年、未公表
- 20 プロチオコナゾールの乳牛における残留試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（米国）、2006年、未公表
- 21 脱チオ[M17]の乳牛における残留試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（米国）、2001年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1998年、未公表
- 23 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
- 24 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
- 25 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corporation（米国）、2000年、未公表
- 26 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology（ドイツ）、1999年、未公表
- 27 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology（ドイツ）、1999年、未公表
- 28 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
- 29 ラットに対する90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
- 30 マウスに対する90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
- 31 イヌに対する90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corporation（米国）、2001年、未公表
- 32 ラットを用いた13週間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corporation（アメリカ）、2001年、未公表
- 33 ラットを用いた28日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000年、未公表
- 34 ラットに対する慢性（1年反復経口投与）毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000年、未公表
- 35 イヌに対する慢性（1年反復経口投与）毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corporation（米国）、2001年、未公表
- 36 ラットに対する発がん性試験（2年反復経口投与）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2001年、未公表
- 37 マウスに対する発がん性試験（18ヶ月反復経口投与）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2001年、未公表

- 38 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 39 ラットにおける催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1997 年、未公表
- 40 ラット (Wistar Hanover strain) における催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2004 年、未公表
- 41 ラットにおける催奇形性試験 (経皮投与) (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 42 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : RCC (スイス)、1998 年、未公表
- 43 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996 年、未公表
- 44 チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996 年、未公表
- 45 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996 年、未公表
- 46 ラット肝臓初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1998 年、未公表
- 47 ラット肝細胞を用いた in vivo 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 48 マウスを用いた小核試験 (その 1) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996 年、未公表
- 49 マウスを用いた小核試験 (その 2) (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2003 年、未公表
- 50 代謝物 M17 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991 年、未公表
- 51 代謝物 M17 のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991 年、未公表
- 52 代謝物 M17 のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992 年、未公表
- 53 代謝物 M17 のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991 年、未公表
- 54 代謝物 M17 のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991 年、未公表
- 55 代謝物 M17 のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991 年、未公表
- 56 代謝物 M17 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 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 57 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

- (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999年、未公表
- 58 代謝物 M17 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 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
- 59 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による 1年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999年、未公表
- 60 代謝物 M17 のイヌを用いた飼料混入投与による 30 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001年、未公表
- 61 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 2 年間発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
- 62 代謝物 M17 のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001年、未公表
- 63 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : RCC (スイス)、1991年、未公表
- 64 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験 (経口投与) - 追加試験 - (GLP 対応) : RCC (スイス)、1991年、未公表
- 65 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の再評価 (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2004年、未公表
- 66 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の出生後の消長 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992年、未公表
- 67 代謝物 M17 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992年、未公表
- 68 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2004年、未公表
- 69 代謝物 M17 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1990年、未公表
- 70 代謝物 M17 の哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999年、未公表
- 71 代謝物 M17 のチャイニーズハムスター由来卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1995年、未公表
- 72 代謝物 M17 のラット肝臓初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992年、未公表
- 73 代謝物 M17 のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1993年、未公表
- 74 代謝物 M07 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
- 75 代謝物 M07 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 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001年、未公表
- 76 代謝物 M07 のラットにおける催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : RCC (ス

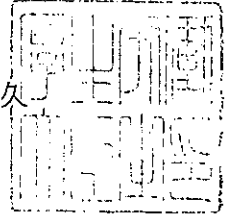
- イス)、2001年、未公表
- 77 代謝物 M07 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 78 代謝物 M08 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 79 代謝物 M24 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 80 代謝物 M25 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 81 代謝物 M47 のアグリコンのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 82 代謝物 M08 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 83 代謝物 M24 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 84 代謝物 M25 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 85 代謝物 M47 のアグリコンの細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000年、未公表
 - 86 食品健康影響評価について (平成 20 年 6 月 2 日厚生労働省発食安第 0602004 号)
 - 87 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21 年 7 月 23 日付け府食第 700 号)
 - 88 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 22 年 11 月 9 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 381 号)
 - 89 食品健康影響評価について (平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 9 号)
 - 90 プロチオコナゾール (殺菌剤) 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、一部公表予定
 - 91 海外における使用法及び残留試験、バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、未公表



厚生労働省発食安1122第1号
平成25年11月22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

ブロンポール

平成25年12月26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11月22日付け厚生労働省発食安1122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項の規定に基づくプロノポールに係る食品規格（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。

ブロナポール

今般の残留基準の検討については、本成分を有効成分とする製剤に関する薬事法に基づく承認事項の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ブロナポール

商品名：パイセス

(2) 用途：殺菌剤

ブロナポールは殺菌剤である。作用機序については完全には解明されていないが、細菌のチオール基を含む酵素の活性を阻害し、菌体の細胞膜を変成・破壊させることにより静菌的又は殺菌的に作用すると考えられている。

国内では、動物用医薬品として、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒剤が承認されている。ヒト用としては、感染創用の外用薬として使用されるほか、化粧品の保存剤、冷却水塔消毒等の目的で広範囲に使用されている。海外では、1999年にデンマーク領フェロー諸島で動物用医薬品として承認されて以来、EU諸国、カナダ、チリ等の12か国で承認・販売されている。

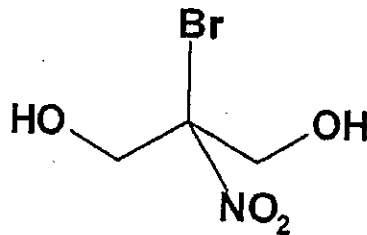
(3) 化学名：

ブロナポール

2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (IUPAC)

2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_3H_6BrNO_4$
分子量	199.99
水溶解度	280mg/mL (22~25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 1.3$

(5) 適用方法及び用量

対象動物及び使用方法となっているものについては、今回薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく承認事項の変更について意見聴取がなされたものを示している。

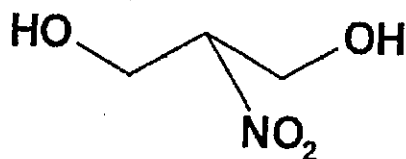
対象動物及び使用方法	
ニシン目魚類 (魚卵)	受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまでの間、プロノポールとして 50mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間連日薬浴する。
ニシン目魚類 (魚卵)	受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまでの間、プロノポールとして 100mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間で隔日又は 3 日に 1 度の頻度で薬浴する。
カレイ目魚類 (魚体重 50g 以下の稚魚)	プロノポールとして 40mg/L の濃度の薬液に、1 日 1 回 2 時間で 3 日間薬浴する。

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

- ・ 2-ニトロプロパン-1, 3-ジオール (以下、代謝物Aという)



薬物動態試験の結果、プロノポールは速やかに代謝され組織中から検出されないことを踏まえ、組織中の主要な残留物である代謝物Aを指標残留とした。

② 分析法の概要

試料から水で抽出し、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル及びベンゼンスルホン酸シリル化シリカゲル混合カラム (SAX・SCX混合カラム) 並びに水酸化ポリスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

検出限界 : 0.0015 μ g/g

定量限界 : 0.005 μ g/g

(2) 組織における残留

- ① 養殖ヒラメ（投与開始前体重：平均46.8g、24尾/時点/群）を海水1t当たり本製剤を80mL溶解させた人工海水（プロノポールとして40mg/L）中に3日間薬浴（1日1回2時間）させ、薬浴終了14日後までの筋肉、肝臓及び腎臓中の代謝物AをLC-MS/MSにより測定した。結果を表1に示した。

表1: ヒラメ稚魚におけるプロノポール製剤3日間薬浴後の組織中代謝物A濃度及び半減期*

($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	残留濃度		
	筋肉	肝臓	腎臓
6時間	0.827 \pm 0.2055	0.761 \pm 0.0488	1.074 \pm 0.1301
12時間	0.833 \pm 0.0965	0.598 \pm 0.0221	1.066 \pm 0.1801
1日	0.611 \pm 0.0540	0.483 \pm 0.0224	0.951 \pm 0.0603
2日	0.436 \pm 0.0229	0.405 \pm 0.0454	0.644 \pm 0.0235
4日	0.235 \pm 0.0224	0.200 \pm 0.0303	0.287 \pm 0.0247
7日	0.0811 \pm 0.0081	0.0638 \pm 0.0062	0.0732 \pm 0.0068
14日	0.0064 \pm 0.0008	0.0059 \pm 0.0004	0.0062 \pm 0.0008
半減期 (日)	1.96	1.99	1.80

数値(n=8)は平均値 \pm 標準偏差で示した。

検出限界：0.0015 $\mu\text{g/g}$ 、定量限界：0.005 $\mu\text{g/g}$

*：3試料の平均濃度、1試料は8尾分をプールしたもの。

② 養殖ヒラメ（投与開始前体重：平均47.9g、24尾/時点/群）を海水1t当たり本製剤を80mL溶解させた人工海水（プロノポールとして40mg/L）中に3日間薬浴（1日1回2時間）させ、薬浴終了14日後までの筋肉、肝臓及び腎臓中の代謝物A濃度をLC-MS/MSにより測定した。結果を表2に示した。

表2: ヒラメ稚魚におけるプロノポール製剤3日間薬浴後の組織中代謝物A濃度及び半減期*

($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	残留濃度		
	筋肉	肝臓	腎臓
6時間	0.852±0.0630	0.745±0.0493	0.737±0.1184
12時間	0.762±0.0963	0.609±0.1413	0.566±0.0279
1日	0.768±0.0760	0.580±0.0756	0.495±0.0658
2日	0.526±0.0673	0.460±0.0377	0.385±0.0569
4日	0.270±0.0265	0.227±0.0350	0.239±0.0128
7日	0.0911±0.0081	0.0643±0.0057	0.0979±0.0062
14日	0.0084±0.0024	0.0101±0.0026	0.0092±0.0008
半減期(日)	2.04	2.19	2.26

数値(n=8)は平均値±標準偏差で示した。

検出限界：0.0015 $\mu\text{g/g}$ 、定量限界：0.005 $\mu\text{g/g}$

*：3試料の平均濃度、1試料は8尾分をプールしたもの。

以上の試験結果から、代謝物Aの半減期は約2日であり、薬浴終了14日後に0.0059～0.01 $\mu\text{g/g}$ の代謝物Aが検出されているものの、薬物動態学的解析を行ったところ、ヒラメの主要臓器において0.01 $\mu\text{g/g}$ 以下となる期間は最長で薬浴終了17日後（肝臓）と推定された。また、本製剤を使用するヒラメは体重50g以下の稚魚であり、成魚として食用に供されるまでに、一般的に数か月から1年以上（体重500g以上）を要することから、本製剤を所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるプロノポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられる。

3. 食品健康影響評価

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プロノポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤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。

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤として使用する場合、本製剤は魚卵が発眼するまでの間の消毒に、1日1回30分間で連日又は隔日若しくは3日に1度、薬浴されるの

みである。また、カレイ目魚類の稚魚の滑走細菌症による死亡率の低下を目的として使用する場合、本製剤の使用対象となるヒラメは体重50g以下の稚魚である。魚卵中にブロンポールが蓄積される可能性は低く、たとえ薬浴中に薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても魚卵の容積が小さいこと、成魚による薬浴試験及びヒラメ稚魚における残留試験の結果から魚体における蓄積性が認められていないこと、また、いずれも食品として供されるまでには少なくとも数か月を要することから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロンポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられる。

溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されているが、これについてもSIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILEにおいて遺伝毒性、発がん性、発生毒性及び蓄積性のいずれもないと評価されている。

これらのことから、ブロンポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤（パイセス）が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

4. 基準値の取扱い

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年 9月 3日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の輸入の承認及び使用基準の設定について意見聴取
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16年12月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
厚生労働大臣から農林水産大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について回答
- 平成19年10月12日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売承認事項の変更の承認について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成20年 1月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成20年 4月24日 厚生労働大臣から農林水産大臣あてに動物用医薬品の製造販売承認事項の変更の承認について回答
- 平成25年 8月 5日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売承認事項の変更について意見聴取
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10月 7日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年11月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年11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 |
| 鰐淵 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）

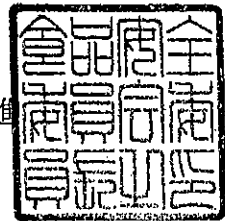
ブロンポールについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第834号
平成25年10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25年8月5日付け厚生労働省発食安0805第1号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたプロノポールを有効成分とするカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤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

プロノポールを有効成分とするカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

動物用医薬品評価書

ブロナポールを有効成分とする
孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤
(パイセス)

(第4版)

2013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	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
○要 約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 主剤	7
(1) 有効成分の一般名	7
(2) 化学名	7
(3) 分子式	7
(4) 分子量	7
(5) 構造式	7
2. 効能・効果	7
3. 用法・用量	8
(1) ニシン目魚類の魚卵	8
(2) カレイ目魚類の稚魚（魚体重 50 g 以下）	8
4. 添加剤等	8
5. 開発の経緯及び使用状況	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. ヒトに対する安全性	10
2. 薬物動態及び残留性について	10
(1) 成魚における薬浴試験	10
(2) にじますにおける薬物動態試験	11
(3) 魚卵における残留について	11
(4) ひらめ稚魚における薬物動態及び残留試験	11
(5) 実験動物における薬物動態（ラット、イヌ及びウサギ）〈参考試験〉	14
(6) ブロノポールの水中における分解について〈参考試験〉	15
3. 魚類に対する安全性	16
(1) にじます卵における安全性試験	16
(2) 大西洋さけ（Atlantic salmon）卵における安全性試験	16
(3) ひらめ稚魚における安全性試験	16
(4) ひらめ稚魚における臨床試験	17
4. 魚卵消毒用途における再審査期間の安全性に関する研究報告	17
5. 魚卵消毒用途における再審査期間の承認後の副作用報告	17
III. 食品健康影響評価	18

▪ 別紙：検査値等略称	19
▪ 参照	20

〈審議の経緯〉

第1版関係：承認関係

- 2004年 9月 3日 農林水産大臣から輸入承認に係る食品健康影響評価について要請
(16 消安第 4650 号)、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品
健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0903001 号)、関
係資料の接受 (参照 1~14)
- 2004年 9月 9日 第 61 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2004年 9月 21日 第 18 回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 10月 20日 第 19 回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 11月 4日 第 68 回食品安全委員会 (報告)
- 2004年 11月 4日 から 2004年 12月 1日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2004年 12月 8日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 12月 9日 第 73 回食品安全委員会
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)
- 2004年 12月 9日 厚生労働大臣から農林水産大臣へ動物用医薬品の承認に係る意見
について回答 (残留基準は設定は不要)
- 2005年 2月 14日 動物用医薬品輸入承認

第2版関係：承認事項変更関係

- 2007年 10月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請 (厚生労働省発食安第 1012005 号)、関係資料の接受 (参照
15~21)
- 2007年 10月 18日 第 211 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2007年 11月 27日 第 85 回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 1月 8日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月 10日 第 221 回食品安全委員会
(同日付で厚生労働大臣に通知)

第3版関係：再審査関係

- 2012年 11月 20日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請
(24 消安第 3932 号)、関係資料の接受 (参照 22~24)
- 2012年 11月 26日 第 455 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 1月 7日 第 459 回食品安全委員会 (審議)
(同日付で農林水産大臣に通知)

第4版関係：承認事項変更関係

2013年 8月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安0805第1号）、関係資料の接受（参照25
～34、36～38）

2013年 8月 19日 第485回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 9月 4日 第157回動物用医薬品専門調査会

2013年 9月 30日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2013年 10月 7日 第490回食品安全委員会（審議）
（同日付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

（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

（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〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 林 眞
菅野 純 藤田 正一
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸

(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 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2012年7月1日から)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子 松尾 三郎
石川 整 山口 成夫
寺本 昭二 山崎 浩史
天間 恭介 吉田 敏則**
頭金 正博 渡邊 敏明
能美 健彦
福所 秋雄
舞田 正志

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

要 約

「ブロナポール」(CAS No.52-51-7)を有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤(パイセス)について動物用医薬品承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

主剤であるブロナポールは、十分高用量まで試験された *in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験で陰性であることから、ブロナポールは生体にとって問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。ラットを用いた2年間の飲水投与試験において発がん性は認められていない。魚卵中にブロナポールが蓄積される可能性は低く、たとえ薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても魚卵の容積が小さいこと、成魚による薬浴試験及びひらめ稚魚における残留試験の結果から魚体における蓄積性が認められないこと、また、いずれも食品として供されるまでには少なくとも数か月を要することから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロナポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられる。

溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されているが、これについても SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE において、遺伝毒性、発がん性、発生毒性及び蓄積性のいずれもないと評価されている。

これらのことから、本薬剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1~4、15、22、25)

主剤は、ブロンポールである。本製剤 1 L 中にブロンポールが 500 g 含まれている。

(1) 有効成分の一般名

和名：ブロンポール

英名：Bronopol

(2) 化学名

IUPAC

和名：2-ブロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール

英名：2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol

CAS(No. 52-51-7)

和名：2-ブロモ-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール

英名：2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol

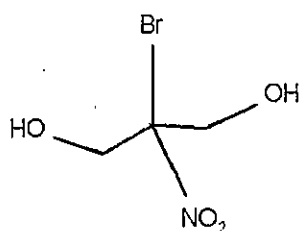
(3) 分子式

$C_3H_6BrNO_4$

(4) 分子量

199.99

(5) 構造式



2. 効能・効果 (参照 1、15、22、25)

(1) ニシン目魚類：孵化を目的とした魚卵消毒（ミズカビ類(*Saprolegnia diclina*) の寄生繁茂の蔓延抑制）である。

(2) カレイ目魚類：稚魚（魚体重 50 g 以下）の *Tenacibaculum maritimum* に起因する滑走細菌症による死亡率の低下である。

3. 用法・用量 (参照 1、15、22、25)

(1) ニシン目魚類の魚卵

①連日薬浴

受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまで飼育水 1 L 当たり本製剤 0.1 mL を均一に混ぜ (プロノポールとして 50 mg/L)、1 日 1 回 30 分間連日薬浴する。²

②間歇薬浴

受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまで飼育水 1 L 当たり本製剤 0.2 mL を均一に混ぜ (プロノポールとして 100 mg/L)、1 日 1 回 30 分間で隔日若しくは 3 日に 1 度の頻度で薬浴する。³

(2) カレイ目魚類の稚魚 (魚体重 50 g 以下)

海水 1 t 当たり本製剤 80 mL を均一に混ぜ (プロノポールとして 40 mg/L)、1 日 1 回 2 時間で 3 日間薬浴する。⁴

4. 添加剤等 (参照 1、15、22、25)

溶解補助剤として、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルが使用されている。

5. 開発の経緯及び使用状況 (参照 5~9、15、23、25、26)

プロノポールは 1960 年代にイギリスで開発され、シャンプーや化粧品等の保存剤、レジオネラ対策としての冷却水塔消毒、さらには様々な工業用途等でも消毒や保存の目的で広範囲に使用されてきている。医薬品分野では感染創用の外用薬として使用されている。プロノポールは細菌に対して広域の抗菌スペクトルを有する。糸状菌や酵母に対しての効果はそれよりやや弱いとされる。(参照 5)

¹ 受精卵が育ち、黒い粒の形をした目がある卵をさす。

² 流水下 (滴下式) で使用する場合には、以下の計算式によって投薬時間及び本製剤必要量を算出すること。なお、本製剤はあらかじめ飼育水で十分に希釈してから薬浴に用いることとし、使用後は 30 分以内に飼育水槽中の飼育水が完全に入れ替わるように飼育水槽への流量を調整することとされている。

$$\text{投薬時間 (分)} = \frac{\text{飼育水槽容量 (L)}}{\text{流量 (L/分)}} + 30$$

$$\text{本製剤必要量 (mL)} = \frac{\{\text{流量 (L/分)} \times \text{投薬時間 (分)}\} + \text{滴下用水槽及び配管容量 (L)}}{10}$$

³ 本製剤はあらかじめ飼育水で十分に希釈してから薬浴に用いることとし、使用後は 30 分以内に飼育水槽中の飼育水が完全に入れ替わるように飼育水槽への流量を調整することとされている。

⁴ 薬浴の際には、本製剤を添付のメジャーカップを用いて少なくとも 10 L 以上の海水の入ったバケツ内に加え、十分攪拌する。水槽に注入されている海水を止め、水位を下げた後、希釈液が均一になるように複数の場所からバケツ内の薬液を飼育水面に向けて緩やかに流布し、エアレーション装置等により速やかに水槽内の本製剤の濃度を均一にするとされている。

プロノポールの作用は静菌的であるが、高濃度では殺菌的に作用する。作用機作について完全には解明されていないが、プロノポールがチオール基と触媒的に反応してジスルフィドを生成させることにより、生体内に広く存在するグルタチオンやチオール基を活性の発揮に必要とする酵素を阻害するとする仮説が提唱されている。微生物の細胞膜に存在するチオール基を有する脱水素酵素が阻害されると細胞膜構造が変化し、細胞内容物が溶出し、場合によっては溶菌するとされている。(参照 6~8) また、この過程で生じる酸素ラジカルが抗菌活性に関与するとする報告もある。(参照 9)

ニシン目魚類の養殖においては卵の採取、受精、孵化、育成を養殖場の管理下で行っているが、受精から孵化までの過程で発生した死卵にミズカビが寄生し、周囲の生卵に蔓延して発眼率・孵化率に大きな影響を及ぼす。このため、定期的に魚卵を消毒し、ミズカビの発生を抑制する操作が行われている。これまで消毒剤としてマラカイトグリーンが汎用されてきたが、毒性が強く、発がん性や催奇形性が指摘されているため、世界的に食用動物への使用を制限する方向にある。これに代わる薬剤が探索された結果、近年になってプロノポールが効果、安全性ともに高いとして、欧州を中心に切り替えが進んでいる。(参照 5)

T. maritimum に起因する滑走細菌症は、我が国ではまだい、くろだい、ひらめ等の海水魚の種苗生産場や養殖場で発生する主要な細菌病の一つである。*T. maritimum* は環境条件の悪化(水質の悪化、過密養殖等)により発症が惹起される条件性病原菌と考えられている。本症は、種苗導入後の3月から6月にかけて体長3から10 cmの稚魚に多発し、尾びれ、背びれの崩壊、欠損、皮膚のびらん及び壊死が発現し、悪化すると皮膚の潰瘍化を呈する。ひらめにおける滑走細菌症のほとんどは導入間もない稚魚に発生すると報告⁵もある。現在、カレイ目魚類の稚魚の滑走細菌症には、ニトロフラン系の合成抗菌剤であるニフルスチレン酸ナトリウムが用いられているが、発がん性や変異原性が懸念されている。そのため、これに代わる医薬品が探索された結果、浸漬による生残状況及び対象病原体に対する MIC が検討され、本薬剤の有効性及び安全性が確認された。(参照 25、26)

本薬剤は、1999年にデンマーク領フェロー諸島で承認されて以来、EU諸国、カナダ、チリ等の12か国で承認・販売されている。(参照 23)

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒を効能効果として2005年2月に初めて我が国で動物用医薬品として輸入承認された。(参照 15)その後、2008年5月に用法・用量の追加による事項変更が承認され、2013年1月に輸入承認取得から所定(6年間⁶)の期間が経過したため、再審査が行われた。(参照 23)今般、カレイ目魚類の稚魚への適用拡大に基づく効能・効果及び用法・用量の追加による事項変更の承認申請が行われたため食品健康影響評価の要請がなされたものである。(参照 25)

⁵ 大分県海洋水産研究センター調査研究報告 No.2 (1999) : 1980年から1997年にかけて大分県で発生した養殖海産魚介類の疾病の報告による。

⁶ プロノポールを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新有効成分含有動物用医薬品として再審査期間は6年とされた。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 3、8、10、11、16)

ブロノポールについては、*in vitro* の培養ヒトリンパ球を用いた試験で弱い染色体異常誘発性が認められたが、十分高用量まで試験された *in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験で陰性であることから、ブロノポールは生体にとって問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。また、ラットを用いた2年間の飲水投与試験において発がん性は認められていない。(参照 3、8、10) EUにおいては1998年にサケ科の魚卵の殺菌に限定して使用が認められ(参照 8)、その後2001年には魚卵だけでなく魚類全般に適用範囲が拡大されている。なお、国内に輸入される魚の中ではさけがブロノポールの使用対象となるが、使用は幼魚の期間だけであり、成魚に残留する可能性は少ない。EMEAではADIを20 µg/kg 体重/日と評価しているが、いずれの場合も使用法と残留性を考慮してMRLの設定は不要としている。(参照 10) 一方、米国では家畜や飼料作物に対する使用実態はないが、EPAが評価を行っており、RfDとして0.1 mg/kg 体重/日を設定している。(参照 3) JECFA及びJMPRにおいては評価されていない。

また、溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されているが、これについてもSIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE (参照 11)において、遺伝毒性、発がん性、発生毒性及び蓄積性のいずれもないと評価されている。

2. 薬物動態及び残留性について

(1) 成魚における薬浴試験 (参照 10、12、27)

大西洋さけ (Atlantic salmon) ⁷ (稚魚 60尾、平均体重 32.4 g) を 21.91 mg/L の ¹⁴C 標識ブロノポールに30分間薬浴させ、その後0、6、12、24時間後及び3、7日後の放射活性を測定した。測定サンプルには切り身(頭部、尾部及びひれを除去し、皮を含め筋肉を骨から切り離したもの)を均質化して用いた。サンプル中の放射活性は0、6及び12時間後ではそれぞれ0.259、0.266及び0.255 µg eq/gであった。その後減少し、24時間後に0.194 µg eq/g、3日後に0.102 µg eq/g及び7日後には0.039 µg eq/gとなった。

2-ブロモ-2-ニトロエタノール、2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンの標準品を用いてブロノポールの代謝物について検討が行われた。各時点の組織抽出物をHPLCで測定したところブロノポール及び2-ブロモ-2-ニトロエタノールは検出されなかった。主要代謝物は2-ニトロプロパン-1,3-ジオール又はトリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンである可能性が示唆された。

⁷ ニシン目に属する。(参照 28)

(2) にじますにおける薬物動態試験 (参照 25、27)

にじます⁸(10尾/時点/群)を5又は15°Cの水温のブロナポール製剤の溶液(20 mg/L)に1日1回30分間14日間薬浴させ、薬浴終了0、6及び24時間後の可食組織中の2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンの濃度を測定した。

2-ニトロプロパン-1,3-ジオールの測定結果を表1に示した。

トリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンは、いずれの時点においても定量限界(0.05 mg/kg)未満の痕跡程度検出されるのみか、または検出されなかったことから、ブロナポールの主要な代謝物は2-ニトロプロパン-1,3-ジオールと考えられた(検出限界: 0.002 mg/kg)。

表1 にじますにおけるブロナポール製剤14日間薬浴後の可食部組織中
2-ニトロプロパン-1,3-ジオール濃度(mg/kg)

水温(°C)	薬浴終了後時間(時間)		
	0	6	24
5	0.154	0.168	0.161
15	0.238	0.223	0.184

(3) 魚卵における残留について (参照 3、13~15、17、18)

魚卵におけるブロナポールの残留性試験は実施されていない。

一般に魚卵の卵膜は物質透過性が低く、ブロナポールのn-オクタノール/水分配係数が1.3であることを考慮すると、薬浴中に卵中へのブロナポールの分配が起こったとしても、これが高度に濃縮・蓄積される可能性は低い。さらに、ブロナポールで消毒された魚卵を孵化・育成させ、これが成魚として食品に供されるまでには少なくとも数か月⁹を要することから、成魚の薬浴試験で認められた魚体可食部におけるブロナポールの減衰を考慮すると、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵の消毒に用いる限りにおいて、ブロナポールが食品中に残留することはないと考えられる。(参照13)

なお、ブロナポールの水溶液は通常的环境条件下では2日程度の半減期で光分解を受けると考えられており、n-オクタノール/水分配係数からも、適切に希釈される限りにおいて、食用魚介類が二次汚染される恐れはないと考えられる。(参照3、14)さらに、活性炭による吸着除去の有効な方法が注意事項に付記されている。(参照15、17、18)

(4) ひらめ稚魚における薬物動態及び残留試験 (参照 25、31、32)

試験[II.2.(1)及び(2)]の結果から、ニシン目魚類とカレイ目魚類の違いはあるが、いずれも投与経路が同じであることから、ひらめにおいてもブロナポールは代謝され

⁸ ニシン目に属する。(参照28)

⁹ ニシン目魚類の魚卵消毒を目的として本製剤を使用した場合、本製剤使用後から出荷に適した大きさとなるには、通常、最短でも6か月程度を要するとされている。(参照29、30)

て 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールを生成していると考えられたため、ひらめの筋肉を用いた確認試験が実施された。

ひらめの筋肉に既知濃度のプロノポールを添加し、11種の抽出溶媒で抽出法の検討を行ったところ、いずれの溶媒においても抽出物中にプロノポールは検出されなかった。また、プロノポールを添加していない試料を水で希釈し上澄みにプロノポール(0.1 ppm)を添加した場合でも、プロノポールは検出されなかった。同様の条件で添加量を10 ppmとした場合ではわずかに検出されたが、生体由来物質を含まない水にプロノポールを添加した場合に添加量に応じたプロノポールが検出されていることから、プロノポールが生体由来物質と接触することで何らかの変化が起こることが考えられ、生体においてプロノポールは残留しないと考えられた。

① 薬物動態試験 (参照 25、31)

養殖ひらめ(投与開始前体重:平均 42.0 g、12尾/時点/群)を海水 1 t 当たり本製剤を 80 mL 溶解させた人工海水中に 2 時間、単回薬浴させ、薬浴終了 24 時間後までの血漿、筋肉、肝臓及び腎臓中の 2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンの濃度を LC/MS/MS により測定した。

結果を表 2 に示した。2-ニトロプロパン-1,3-ジオールは、薬浴終了 24 時間後までの全時点で検出され、筋肉、肝臓及び血漿ではいずれの時点においても大きな変動はみられず、腎臓では薬浴終了後 24 時間で減少する傾向がみられた。一方、トリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンは薬浴終了 30 分後までのいずれの試料からも検出されなかった。

以上のことから、プロノポールの主要代謝物は 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールと考えられた。

表 2 ひらめ稚魚におけるプロノポール製剤の単回薬浴後の組織中 2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタン濃度(μg/g)

測定対象物質	試料*	投与後時間(時間)					
		15分	30分	1	3	6	24
2-ニトロプロパン-1,3-ジオール	肝臓	0.179	0.165	0.167	0.160	0.190	0.243
	腎臓	0.447	0.399	0.420	0.419	0.355	0.162
	筋肉	0.275	0.266	0.311	0.300	0.263	0.293
	血漿	0.237	0.225	0.243	0.293	0.248	0.255
トリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタン	肝臓	<0.005	<0.005	—	—	—	—
	腎臓	<0.005	<0.005	—	—	—	—
	筋肉	<0.005	<0.005	—	—	—	—
	血漿	<0.005	<0.005	—	—	—	—

定量限界: 0.005 μg/g —: 分析せず

*: 筋肉、肝臓及び血漿は各時点 6 尾ずつプールして 2 試料、腎臓は 12 尾すべてをプールして 1 試料とした。

② 残留試験 (参照 25、32)

養殖ひらめ (投与開始前体重：平均 46.8 g、24 尾/時点/群) を海水 1 t 当たり本製剤を 80 mL 溶解させた人工海水 (プロノポールとして 40 mg/L) 中に 3 日間薬浴 (1 日 1 回 2 時間) させ、薬浴終了 14 日後までの筋肉、肝臓及び腎臓中の指標残留物 (2-ニトロプロパン-1,3-ジオール) 濃度を LC/MS/MS により測定した。

結果を表 3 に示した。薬浴終了 14 日後にはいずれの組織中濃度も定量限界近傍となった。

表 3 ひらめ稚魚におけるプロノポール製剤 3 日間薬浴後の組織中
指標残留物濃度及び半減期* (µg/g)

試料	薬浴終了後経過日数 (日)							半減期 (日)
	6 時間	12 時間	1	2	4	7	14	
肝臓	0.761	0.598	0.483	0.405	0.200	0.064	0.006	1.99
腎臓	1.074	1.066	0.951	0.644	0.287	0.073	0.006	1.80
筋肉	0.827	0.833	0.611	0.436	0.235	0.081	0.006	1.96

検出限界：0.0015 µg/g 定量限界：0.005 µg/g

*：3 試料の平均濃度、1 試料は 8 尾分をプールしたもの。

③ 残留試験 (参照 25、32)

養殖ひらめ (投与開始前体重：平均 47.9 g、24 尾/時点/群) を海水 1 t 当たり本製剤を 80 mL 溶解させた人工海水中に 3 日間薬浴 (1 日 1 回 2 時間) させ、薬浴終了 14 日後まで計 8 時点における筋肉、肝臓及び腎臓中の指標残留物 (2-ニトロプロパン-1,3-ジオール) 濃度を LC/MS/MS により測定した。

結果を表 4 に示した。

表 4 ひらめ稚魚におけるプロノポール製剤 3 日間薬浴後の組織中
指標残留物濃度及び半減期* (µg/g)

試料	薬浴終了後経過日数 (日)							半減期 (日)
	6 時間	12 時間	1	2	4	7	14	
肝臓	0.754	0.609	0.580	0.460	0.227	0.064	0.010	2.19
腎臓	0.737	0.566	0.495	0.385	0.239	0.098	0.009	2.26
筋肉	0.852	0.762	0.768	0.526	0.270	0.091	0.008	2.04

*：3 試料の平均濃度、1 試料は 8 尾分をプールしたもの。

検出限界：0.0015 µg/g 定量限界：0.005 µg/g

以上の試験 [Ⅱ.2.(4) ②及び③] 結果から、指標残留物の半減期は約 2 日であり、薬浴終了 14 日後に定量限界近傍から 0.01 µg/g のプロノポールの指標残留物が検出されているものの、統計学的な解析を行った結果では、0.01 µg/g 以下となる期間は最長で薬浴終了 17 日後 (肝臓) と推定された。また、本製剤を使用するひらめは体重 50 g 以下の稚魚であり、成魚として食用に供されるまでに、一般的に数か月から 1 年以上 (体

重 500 g 以上)¹⁰を要することから、本製剤を所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロンポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられる。

(5) 実験動物における薬物動態(ラット、イヌ及びウサギ) <参考試験> (参照 34、35)

ラット (CFY 系、雌雄) に ¹⁴C 標識ブロンポールを胃挿管による単回強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。また、別の試験ではイヌ (ビーグル種、雌雄、体重 8~10 kg) に ¹⁴C 標識ブロンポール (2 mg/匹) 及び非標識ブロンポール (6~8 mg/匹) を混じてゼラチンカプセルにより単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

両被験動物において、放射活性は速やかに吸収、排泄され、主要な排泄経路は尿中であつた。ラットでは、放射活性濃度は投与後 2 時間以内に C_{max} に達し、 α 相の $T_{1/2}$ は 5 時間であつた。投与後 24 時間で、尿中に 80.9% が、糞 (投与後 48 時間) 中に 5.2% が、呼気中に 8.4% が排泄された。¹⁴C 標識ブロンポール及びその代謝物は均一に分布した。イヌでは、血漿中放射活性濃度は投与後 0.5~2 時間に C_{max} に達し、 α 相の $T_{1/2}$ は約 4 時間であつた。放射活性は、投与後 12 時間で 63.9% までが尿中に排泄された。投与後 5 日間で尿中に 81.1% が、糞中に 3.1% が排泄された。放射活性は、投与 1.5 時間後及び投与 6 時間後の両時点とも腎臓に最も多く分布した。

両被験動物において、投与後 24 時間の尿中からは 5 種類の代謝物が検出され、主要代謝物は 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールであつた。この主要代謝物は血漿中から検出された唯一の放射活性物質であり、投与 4 時間後までの血漿中放射活性の 45~65% を占めたが、投与 24 時間後には 10~20% に減少した。血漿中からは未変化体は検出されなかつた。(参照 34)

ラット (SD 系、雌雄各 4~5 匹) に ¹⁴C 標識ブロンポールを単回強制経口投与 (10 又は 50 mg/kg 体重) 又は、非標識ブロンポールを 14 日間強制経口投与後に ¹⁴C 標識ブロンポールを単回強制経口投与し、薬物動態試験が実施された。

被験物質はよく吸収され、速やかに尿中経路で排泄された。投与 (最終投与) 168 時間後のカーカス及び組織中放射活性は投与量の 3% 未満であつた。吸収及び排泄の結果を表 5 に示した。雌雄に大きな違いはみられなかつた。ブロンポールは代謝されており、尿中に未変化体はみられなかつた。尿中には多種の極性代謝物がみられ、主要代謝物は 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールであつた。一部の放射活性は呼気中の炭酸ガスとして排泄された。(参照 34)

¹⁰ カレイ目魚類稚魚の薬浴消毒を目的として本製剤を使用した場合、本製剤使用後から出荷に適した大きさとなるには、通常、最短でも 6 か月程度を要するとされている。(参照 29、30、33)

表 5 ラットにおける ¹⁴C 標識プロノポール経口投与後の吸収、排泄及び分布 (%)

項目	投与量 (mg/kg 体重)					
	10*		50*		10**	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
吸収	76.6	75.4	76.0	85.6	94.8	92.4
尿中排泄 (0~24 時間)	68.2	70.1	64.2	74.7	73.5	64.3
尿中排泄 (0~168 時間)	71.6	73.1	67.6	78.6	83.2	80.9
糞中排泄	11.4	10.2	14.4	11.7	3.1	3.5
呼気中 CO ₂	4.1	1.8	7.4	6.2	8.8	9.0
カーカス及び組織中残留	0.9	0.5	1.0	0.8	2.9	2.6

* : 単回経口投与

** : 非標識プロノポールを 14 日間経口投与 (10 mg/kg 体重) 後、翌日に ¹⁴C 標識プロノポールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重)。

ラット (Wistar 系、6~7 匹) に ¹⁴C 標識プロノポールを経皮又は静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

経皮投与では、投与放射活性の約 40% が吸収され、約 19% が尿、糞及び呼気中に排泄された。投与後 24 時間に尿及び呼気中から回収された放射活性は、経皮投与でそれぞれ 15% 及び 2%、静脈内投与でそれぞれ 74% 及び 9% であった。TLC により調べた結果、尿中には 3 種の代謝物がみられた。両投与経路において未変化体プロノポールは検出されなかった。(参照 35)

ラット (CFY 系、6 匹) 及びウサギ (NZW 種、4 匹) の剃毛した背部に ¹⁴C 標識プロノポールのアセトン溶液を経皮投与 (ラット : 1.2 mg/kg 体重、ウサギ : 0.72 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

ラットでは、放射活性は経皮的にいくらか吸収され、投与後 24 時間の尿中に約 11% が排泄された。大部分の放射活性は投与部位に残留し、カーカス中の放射活性は、投与 6、12、24、48、72 及び 96 時間後で 3% 未満であった。ウサギでは、大部分の放射活性は投与部位に残留し、カーカス中の放射活性は、投与 6、12、24 及び 48 時間後のいずれの時点においても 5% 未満であった。(参照 34)

(6) プロノポールの水中における分解について<参考試験> (参照 6、8、36)

プロノポールの加水分解の速度は濃度依存性を示し、pH 7 及び 9 で迅速に分解し、濃度が低くなるにつれて加水分解速度が増加した。0.01~0.1% のプロノポール濃度では、加水分解半減期は 25°C で 1 日以内であった。pH 4 ではプロノポールは安定であるが、時間経過に伴い一定の速度で加水分解を示し、加水分解速度の濃度依存性は大きくなかった。

プロノポールは、塩基性水溶液中で四つの分解経路が同定されている。そのうち三つの経路では、ホルムアルデヒドの脱離反応を初発とし、2-ブロモ-2-ニトロエタノールを経て分解した。これらの反応において、2-ブロモ-2-ニトロエタノールの生成過程は可逆的であることが示された。一方、残り一つの分解経路は不可逆反応であり、臭化水素の β 脱離後、ホルムアルデヒドとの縮合と水素化を経て、トリス (ヒドロキシメ

チル) ニトロメタンを生成した。

【Ⅱ.2.(1)～(6)】から、プロノポールは酵素的及び非酵素的に分解されることが示唆された。

3. 魚類に対する安全性

(1) にじます卵における安全性試験 (参照 19、21)

にじます卵 (200 個/群) を用いて連日薬浴試験 (プロノポールとしての濃度: 0、50、150 又は 250 mg/L、時間: 1 時間) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。(参照 19) 2 箇所の試験場でにじます卵 (10,000 個/群、9,680 個/群) を用いて間歇薬浴試験 (プロノポールとして 100 mg/L の濃度で 1 日 30 分間、2～3 日毎の薬浴) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。(参照 21)

(2) 大西洋さけ (Atlantic salmon) 卵における安全性試験 (参照 20)

大西洋さけ (Atlantic salmon) 卵 (200 個/群) を用いて連日薬浴試験 (プロノポールとしての濃度: 0、50、150 又は 250 mg/L、時間: 50 mg/L 投与群は 30 分又は 1 時間、150 及び 250 mg/L 投与群は 1 時間) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。

(3) ひらめ稚魚における安全性試験 (参照 25、37)

養殖ひらめ (当歳魚、投与開始時体重: 12.4～12.8 g、55 尾/群) を、本製剤を溶解させた人工海水中に 3 日間薬浴 (1 日 1 回 2 時間) させ、安全性試験が実施された。薬浴させる人工海水は、1 t 当たりで、常用量投与群では本製剤を 80 mL、3 倍量投与群では本製剤を 240 mL 溶解したものを、対照群では蒸留水を 80 mL 混合したものをを用いた。

その結果、試験期間中の死亡例はみられなかった。

一般状態では、両投与群において薬浴直後から遊泳活発状態がみられたが、常用量投与群では第 1 から 3 回薬浴開始のそれぞれ 25 分後、10 分後及び 15 分後に、3 倍量投与群では第 1 から 3 回薬浴開始のそれぞれ 36 分後、30 分後及び 20 分後には回復した。3 倍量投与群では一部の供試魚に体色の黒化が観察されたが、最終薬浴終了 2 日後にはみられなかった。

両投与群で、最終薬浴終了後 1 から 4 日間にわたり一過性の摂餌量低下がみられたものの、体重に有意差はみられなかった。

剖検では、3 倍量投与群で最終薬浴終了 1 日後の 5 例中 2 例で体表に軽度の点状赤色斑が、病理組織学的検査では、3 倍量投与群で最終薬浴終了 1 日後の 5 例中 2 例で軽度の炎症性細胞浸潤及びびらんがみられたのみであった。最終薬浴終了 14 日後には異常はみられなかった。

以上より、本製剤の常用量の使用において、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。

(4) ひらめ稚魚における臨床試験 (参照 25、38)

養魚場 2 施設 (A 及び B) で滑走細菌症と診断されたひらめ計 1,400 尾を用いて、本製剤の 3 日間薬浴による臨床試験が実施された。各施設における試験方法を表 6 に示した。

表 6 ひらめ稚魚における臨床試験方法

施設	群	使用薬剤	薬浴用量	薬浴期間	供試数 (尾)
A	対照薬	ニフルスチレン酸 ナトリウム製剤	海水 1 t 当たり対照薬を 100 g 溶解する	2 時間/日で 3 日間	400
	被験薬	本製剤	海水 1 t 当たり被験薬を 80 mL 溶解する	2 時間/日で 3 日間	400
B	対照	なし			300
	被験薬	本製剤	海水 1 t 当たり被験薬を 80 mL 溶解する	2 時間/日で 3 日間	300

被験薬投与群において、最終薬浴終了後 4 日間の摂餌状況がやや悪かったが、最終薬浴終了 5 日後より回復した。死亡率及び体重に本製剤投与に起因する影響はみられず、安全性に問題はないと考えられた。

4. 魚卵消毒用途における再審査期間の安全性に関する研究報告 (参照 24)

調査期間 (2005 年 1 月～2010 年 12 月) 中に、MEDLINE を含むデータベース検索の結果、本製剤及びブロナポールの安全性に関して 6 文献が検索された。1 文献を除き化粧品及び化学製品の保存料のヒトへの接触アレルギー性皮膚炎に関する報告で、保存料の 1 品目としてブロナポールがあげられた。当該 1 文献は本製剤を使用した場合の魚卵の細菌数及び生存率に関するものであった。いずれも本製剤の安全性を否定するものではなかった。

5. 魚卵消毒用途における再審査期間の承認後の副作用報告 (参照 24)

さけ及びにじますの卵に対する本製剤の安全性について、調査期間 (2005 年 2 月～2011 年 2 月) 中に全国 4 施設、34 群の調査が実施された結果、本製剤の投与に起因する有害事象は認められなかった。

また、使用成績以外の有害事象報告のうち本製剤の投与との因果関係がある可能性のあるものは 1 症例 1 件で、その内容は使用者のアレルギー反応、湿疹及び結膜炎であった。この有害事象については、本製剤の使用上の注意に記載されている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

ブロナポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤（パイセス）について食品健康影響評価を実施した。

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤として使用する場合、本製剤は魚卵が発眼するまでの間の消毒に、1日1回30分間で連日又は隔日若しくは3日に1度、薬浴されるのみである。また、カレイ目魚類の稚魚の滑走細菌症による死亡率の低下を目的として使用する場合、本製剤の使用対象となるひらめは体重50g以下の稚魚である。魚卵中にブロナポールが蓄積される可能性は低く、たとえ薬浴中に薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても魚卵の容積が小さいこと、成魚による薬浴試験及びひらめ稚魚における残留試験の結果から魚体における蓄積性が認められていないこと、また、いずれも食品として供されるまでには少なくとも数か月を要することから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロナポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられる。

溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されているが、これについても SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE において遺伝毒性、発がん性、発生毒性及び蓄積性のいずれもないと評価されている。

これらのことから、ブロナポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤（パイセス）が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
EPA	米国環境保護庁
HPLC	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
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
MIC	最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
RfD	参照用量
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー

〈参照〉

1. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス (未公表)
2. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: 物理的・化学的試験に関する資料 (未公表)
3. US-EPA: REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION BRONOPOL
4. ILO: International Chemical Safety Cards 0415 2-BROMO-2-NITRO-1,3-PROPANEDIOL
5. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
6. The activity and safety of the antimicrobial agent bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol); Bryce DM et al., (1978) J. Soc. Cosmet. Chem. 29, p.3-24
7. Some aspects of the mode of action of antibacterial compound bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol). ; Stretton RJ et al., (1973) J. Appl. Bacteriol. 36,p.61-76
8. EMEA: BRONOPOL SUMMARY REPORT(1), 1998
9. Antibacterial Action of 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol (Bronopol); Shepherd JA et. al., (1988) Antimicrob. Agents Chemother. 32(11), p.1693-1698
10. EMEA: BRONOPOL SUMMARY REPORT(2), 2001
11. OECD: SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE Dipropylene Glycol Methyl Ether
12. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: (¹⁴C)-ブロンポール: サケ (Salmo salar) における残留漸減試験 (未公表)
13. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: 残留試験に関する資料 (未公表)
14. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: パイセス®としてのブロンポールの環境毒性に関する資料 (未公表)
15. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 パイセス (未公表)
16. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 パイセス 添付資料: 残留性試験 (未公表)
17. 独立行政法人さけ・ます資源管理センター, 活性炭によるパイセス溶液中ブロンポール除去に関する検討, 2006
18. 独立行政法人さけ・ます資源管理センター, 活性炭によるパイセス溶液中ブロンポールの除去効果に関する検討, 2006
19. UNIVERSITY OF STIRING MARINE ENVIRONMENTAL RESEARCH LABORATORY, TOLERANCE OF EGGS OF THE RAINBOW TROUT, ONCORHYNCHUS MYKISS, TO BRONOPOL (2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL) FORMULATED AS PYCEZE, 2000
20. UNIVERSITY OF STIRING MARINE ENVIRONMENTAL RESEARCH LABORATORY, TOLERANCE OF EGGS OF THE ATLANTIC SALMON,

SALMO SALAR L., TOBRONOPOL(2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL)
FORMULATED AS PYCEZE®, 2001

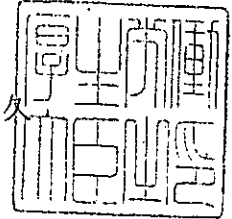
21. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, NV-03-05 のニシン目魚類卵に寄生するミズカビに対する臨床試験・追加用法用量の検討 (試験番号 NAH0601) , 2007
22. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品再審査申請書 パイセス (未公表)
23. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品再審査申請書 パイセス 添付資料: 使用成績等の調査概要 (未公表)
24. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品再審査申請書 パイセス 添付資料: 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)
25. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品承認事項変更承認申請書 パイセス (未公表)
26. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品承認事項変更承認申請書パイセス 添付資料: 起源又は開発の経緯 (未公表)
27. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品承認事項変更承認申請書パイセス 添付資料: 参考資料 (未公表)
28. 農林水産省: 水産用医薬品の使用について, 第 26 報, 平成 25 年 2 月 28 日現在
29. 水産海洋ハンドブック, 竹内俊郎, 中田英明ら編, 株式会社生物研究社 2008 年, p.302~307, p.310~313
30. 最新水産ハンドブック, 島一雄, 關 文威ら編, 株式会社講談社 2012 年, p.177~179, p.196~200, p.284~294
31. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品承認事項変更承認申請書パイセス 添付資料: 吸収等試験 (未公表)
32. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品承認事項変更承認申請書パイセス 添付資料: 残留試験 (未公表)
33. 栽培漁業, 文部科学省著, 実教出版株式会社 2003 年, p.245~250
34. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 孵化を目的としたニシン目魚類のプロノゴールを有効成分とする魚卵用消毒剤 (追加資料①)
35. The biotransformation and disposition of bronopol following topical and intravenous administration to rats. ; H.S.Buttar and R.H.Downie, (1980) Toxicology Letters. 6, p.101-107
36. The Reaction of Geminal Bromonitroalkanes with Nucleophiles. Part1. The Decomposition of 2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol ('Bronopol') in Aqueous Base. ; Brian C. Challis and Taher I. Yousaf, (1991) J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. p.283-286
37. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品承認事項変更承認申請書パイセス 添付資料: 安全性試験 (未公表)
38. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品承認事項変更承認申請書パイセス 添付資料: 臨床試験 (未公表)

天

厚生労働省発食安1011第5号
平成25年10月11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

マンジプロパミド

平成25年12月26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10月11日付け厚生労働省発食安1011第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくマンジプロパ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。

マンジプロパミド

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：マンジプロパミド [Mandipropamid (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

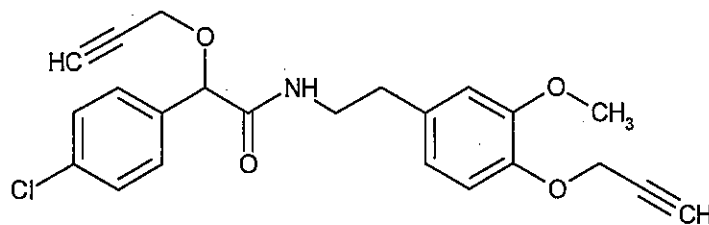
マンデルアミド系殺菌剤である。被嚢胞子からの発芽管伸長、または孢子嚢からの直接的な発芽管伸長を強く阻害し、病原菌の菌糸伸長及び孢子形成を抑制すると考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-*N*-[3-methoxy-4-(prop-2-ynyloxy)phenethyl]-2-(prop-2-ynyloxy)acetamide (IUPAC)

4-chloro-*N*-[2-[3-methoxy-4-(2-propynyloxy)phenyl]ethyl]- α -(2-propynyloxy)benzeneacetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{23}H_{22}ClNO_4$
分子量	411.88
水溶解度	4.2 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.2$ (25°C)

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】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。

(1) 国内での使用方法

①23.3%マンジプロパミドフロアブル

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	マンジプロパミド を含む農薬の 総使用回数	
ぶどう	べと病	2000～3000 倍	200～ 700L/10a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内	
ばれいしょ	疫病	375～500倍	25L/10a		2回以内		2回以内	
		1500～ 2000倍	60～ 200L/10a		3回以内		3回以内	
だいず	べと病	1500～ 3000倍						茎疫病
あずき	茎疫病	1500～ 2000倍						
キャベツ はくさい	べと病	2000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内		2回以内	
ブロッコリー				収穫3日前 まで	3回以内		3回以内	
ほうれんそう				収穫7日前 まで	2回以内		2回以内	
レタス 非結球レタス ねぎ				収穫前日 まで	3回以内		3回以内	
たまねぎ				白色疫病 べと病	2回以内		2回以内	
すいか	褐色腐敗病	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	3回以内			
なす								
かんきつ								
トマト	疫病	1500～ 2000倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	3回以内	3回以内		
ミニトマト		2000倍					2回以内	2回以内
ピーマン								
いちご		生育期、 ただし収穫 前日まで		2回以内				
		いちじく		200～ 700L/10a	収穫14日 前まで	3回以内	3回以内	

(2) 海外での使用方法

①23.3%マンジプロパミド水和剤 (米国)

作物名	使用量	栽培期間中の 総使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
あぶらな科野菜類	0.13 lb ai/A	0.52 lb ai/A	4回以内	収穫前日まで	散布
たまねぎ にんにく				収穫7日前まで	
ねぎ		0.39 lb ai/A	3回以内		
うり科野菜		0.52 lb ai/A	4回以内	収穫前日まで	
なす科野菜					
葉菜類 (あぶらな科野菜を 除く)					
塊茎及び球茎状野菜				収穫14日前まで	
ホップ		0.39 lb ai/A	3回以内	収穫7日前まで	

ai:active ingredient (有効成分)

②23.3%マンジプロパミド水和剤 (EU)

作物名	使用量	栽培期間中の 総使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
ホップ	400 g ai/ha (0.357 lb ai/A)	800 g ai/ha (0.714 lb ai/A)	2回以内	収穫14日前まで	散布

③21.8%マンジプロパミド水和剤 (韓国)

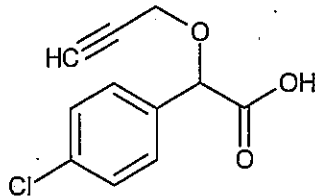
作物名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうがらし	2000倍	収穫3日前まで	3回以内	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・マンジプロパミド
- ・2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシ酢酸 (以下、代謝物 S という。)



代謝物 S

②分析法の概要

<マンジプロパミド及び代謝物 S>

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、C₁₈、シリカゲル、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) 等のカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、酢酸エチルに転溶後、アセトニトリル/ヘキサン分配を行う。フロリジル、エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) 及びシリカゲルの各カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

<マンジプロパミド>

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、酢酸エチル・ヘキサン (1 : 1) 混液に転溶後、グラファイトカーボン・トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル、SAX・PSA 積層カラムを用いて精製し、LC-MS で定量する。

定量限界:マンジプロパミド	0.005 ~ 0.05 ppm
代謝物 S	0.005 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 を参照。

4. 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マンジプロパ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：5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

2008年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はブロッコリー、きゅうり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、米国においてキャベツ、オクラ等に、カナダにおいてブロッコリー、オクラ等に、EUにおいてぶどう、ホップ等に、オーストラリアにおいてぶどう、畜産物等に、ニュージーランドにおいてたまねぎ、ばれいしょ等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

マンジプロパミドとする。

一部の作物残留試験において代謝物Sの分析が行われているが、定量限界未満であることから、代謝物Sは残留の規制対象には含めないこととした。

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、農産物中の暴露評価対象物質としてマンジプロパミド(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

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マンジプロパミド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取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	20.2
幼小児 (1~6歳)	32.4
妊婦	15.6
高齢者 (65歳以上)	21.6

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

マンジプロパ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) 【マンジプロパミド/代謝物S】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 200, 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.005/<0.005(3回, 7日) (#) ^{注2)} 圃場B: <0.005/<0.005(3回, 7日) (#)
ばれいしょ (塊茎)	2	23.3%フロアブル	375倍散布 25L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
だいず (乾燥子実)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 150, 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.028(3回, 14日)/- 圃場B: 0.030/-
あずき (乾燥子実)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 150, 100L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.014/- 圃場B: 0.018/-
大粒種ぶどう (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.516/-
小粒種ぶどう (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 1.24/-
はくさい (茎葉)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 250~280, 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 2.49(3回, 7日) (#)/- 圃場B: 0.741(3回, 7日) (#)/-
ブロッコリー (花蕾)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A: 2.46/- 圃場B: 0.78/-
ねぎ (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.50/- 圃場B: 0.13/-
レタス (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 2.64/- 圃場B: 3.90/-
キャベツ (葉球)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 300, 206.6L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.275(3回, 7日) (#)/- 圃場B: 0.078(3回, 7日) (#)/-
ほうれんそう (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 150, 200L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: 13.9/- 圃場B: 16.6/-
たまねぎ (鱗茎)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200, 167L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
すいか (果肉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A: 0.03/- 圃場B: 0.01(2回, 7日)/-
ミニトマト (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 300, 200L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A: 0.47(3回, 7日)/- 圃場B: 0.38/-
トマト (果実)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 200, 300L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A: 0.390(3回, 7日)/- 圃場B: 0.655/-
ピーマン (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200, 300L/10a	2回	1, 7, 21日	圃場A: 0.90/- 圃場B: 0.66/-
なす (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A: 0.81/- 圃場B: 0.30/-
リーフレタス (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 193.3, 200L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 3.36/- 圃場B: 9.92/-
サラダ菜 (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 150, 193.3L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 2.65/- 圃場B: 8.55/-
温州みかん (果肉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 667L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.10(3回, 3日)/- 圃場B: 0.06(3回, 3日)/-
温州みかん (果皮)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 667L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 3.28/- 圃場B: 4.36/-
なつみかん (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 616, 625L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 1.12/- 圃場B: 1.07/-
すだち (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.41/-
かぼず (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 666L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.28(3回, 3日)/-
いちご (果実)	1	23.3%フロアブル	育苗期: 2000倍散布 50mL/株	2回	151, 157, 164日	圃場A: <0.01/-
いちご (果実)	1	23.3%フロアブル	育苗期: 2000倍散布 50mL/株	2回	78, 84, 91日	圃場A: <0.01/-
いちご (果実)	2	23.3%フロアブル	育苗期: 2000倍散布, 50mL/株 生育期: 2000倍散布, 300L/10a	4回	1, 7, 14, 21日	圃場A: 1.92/- 圃場B: 0.53/-
いちじく (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 357, 397L/10a	3回	14日	圃場A: 0.42/- 圃場B: 0.28/-

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。

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。

マンジプロパミド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) (ppm) 【マンジプロパミド】		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
トマト (果実)	11	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 3日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.06		
					1, 2, 3, 4日	圃場C: 0.10		
					1, 3日	圃場D: 0.18 圃場E: 0.08 圃場F: 0.03 圃場G: 0.05 圃場H: 0.03 圃場I: 0.05		
						圃場J: 0.07(4回, 3日)		
						1, 2, 3, 4日	圃場K: 0.03	
						1, 3日	圃場A: 0.04 圃場B: 0.06 圃場C: 0.13 圃場D: 0.33 圃場E: 0.09	
							1, 2, 3, 4日	圃場F: 0.06(4回, 2日)
							1, 3日	圃場A: 0.38 圃場B: 0.09 圃場C: 0.17
					1, 7日			圃場A: 2.6 圃場B: 8.3
								1, 3, 5, 7, 9日
1, 7日	圃場A: 0.93 圃場B: 0.16 圃場C: 0.08 圃場D: 0.07 圃場E: 0.05							
	1, 7日	圃場A: 8.4 圃場B: 6.4(4回, 7日)						
		1, 3, 5, 7, 9日	圃場C: 11.8 圃場D: 6.5 圃場E: 8.9(4回, 7日)					
リーフレタス (葉)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 3, 7, 9日	圃場A: 7.9 圃場B: 3.8 圃場C: 5.2 圃場D: 6.8 圃場E: 1.5 圃場F: 5.1		
					1, 7日	圃場A: 5.7 圃場B: 1.6 圃場C: 3.5 圃場D: 0.56 圃場E: 1.4 圃場F: 4.4		
					1, 7日	圃場A: 10.5 圃場B: 10.7		
						圃場C: 7.8 圃場D: 9.7 圃場E: 9.5 圃場F: 5.4		
					1, 7日	圃場A: 0.38 圃場B: 0.09 圃場C: 0.17		
						1, 7日	圃場A: 2.6 圃場B: 8.3	
1, 3, 5, 7, 9日	圃場C: 5.1 圃場D: 1.29 圃場E: 2.6(4回, 7日)							
1, 7日	圃場A: 0.93 圃場B: 0.16 圃場C: 0.08 圃場D: 0.07 圃場E: 0.05							
	1, 7日	圃場A: 8.4 圃場B: 6.4(4回, 7日)						
		1, 3, 5, 7, 9日	圃場C: 11.8 圃場D: 6.5 圃場E: 8.9(4回, 7日)					
セロリ (茎葉)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 7日	圃場A: 5.7 圃場B: 1.6 圃場C: 3.5 圃場D: 0.56 圃場E: 1.4 圃場F: 4.4		
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場A: 10.5 圃場B: 10.7		
					1, 7日	圃場C: 7.8 圃場D: 9.7 圃場E: 9.5 圃場F: 5.4		
						圃場A: 0.38 圃場B: 0.09 圃場C: 0.17		
					1, 7日	圃場A: 2.6 圃場B: 8.3		
						1, 3, 5, 7, 9日	圃場C: 5.1 圃場D: 1.29 圃場E: 2.6(4回, 7日)	
1, 7日	圃場A: 0.93 圃場B: 0.16 圃場C: 0.08 圃場D: 0.07 圃場E: 0.05							
	1, 7日	圃場A: 8.4 圃場B: 6.4(4回, 7日)						
		1, 3, 5, 7, 9日	圃場C: 11.8 圃場D: 6.5 圃場E: 8.9(4回, 7日)					
ほうれんそう (葉)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 7日	圃場A: 5.7 圃場B: 1.6 圃場C: 3.5 圃場D: 0.56 圃場E: 1.4 圃場F: 4.4		
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場A: 10.5 圃場B: 10.7		
					1, 7日	圃場C: 7.8 圃場D: 9.7 圃場E: 9.5 圃場F: 5.4		
						圃場A: 0.38 圃場B: 0.09 圃場C: 0.17		
					1, 7日	圃場A: 2.6 圃場B: 8.3		
						1, 3, 5, 7, 9日	圃場C: 5.1 圃場D: 1.29 圃場E: 2.6(4回, 7日)	
1, 7日	圃場A: 0.93 圃場B: 0.16 圃場C: 0.08 圃場D: 0.07 圃場E: 0.05							
	1, 7日	圃場A: 8.4 圃場B: 6.4(4回, 7日)						
		1, 3, 5, 7, 9日	圃場C: 11.8 圃場D: 6.5 圃場E: 8.9(4回, 7日)					

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm) 【マンジプロバミド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ブロッコリー (花蕾)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 7日	圃場A: 0.30
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場B: 0.39
					1, 7日	圃場C: 0.46
						圃場D: 0.33
						圃場E: 0.29
						圃場F: 0.59
キャベツ (葉球) 外葉あり	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 7日	圃場A: 1.2
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場B: 1.1
					1, 7日	圃場C: 1.5
						圃場D: 1.5
						圃場E: 0.93
						圃場F: 0.66
キャベツ (葉球) 外葉なし	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 7日	圃場A: <0.01
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場B: <0.01
					1, 7日	圃場C: 0.05
						圃場D: 0.25
						圃場E: 0.01
						圃場F: <0.01
キャベツ (葉球) 外葉	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 7日	圃場A: 4.8
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場B: 1.9
					1, 7日	圃場C: 2.9
						圃場D: 3.9
						圃場E: 2.3
						圃場F: 5.0
からし菜 (葉)	5	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	1, 7日	圃場A: 3.9
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場B: 1.1
					1, 7日	圃場C: 3.6
						圃場D: 3.6(4回, 7日)
						圃場E: 11.3
ねぎ (葉)	3	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	3回	7日	圃場A: 0.40
					7, 9日	圃場B: 1.45
						圃場C: 0.23
たまねぎ (鱗茎)	8	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	7, 9, 14, 16日	圃場A: <0.01
					7, 14日	圃場B: <0.01
						圃場C: 0.03
						圃場D: <0.01
						圃場E: 0.01
						圃場F: <0.01
						圃場G: 0.02
						圃場H: <0.01
きゅうり (果実)	7	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	7日	圃場A: 0.02
					3, 5, 7, 9日	圃場B: <0.01
						圃場C: <0.01
						圃場D: 0.01
						圃場E: <0.01
						圃場F: <0.01
						圃場G: 0.03(4回, 3日)
カンタロープ (果実)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	7日	圃場A: 0.02
					3, 5, 7, 9日	圃場B: 0.07
						圃場C: 0.06
						圃場D: 0.07(4回, 3日)
						圃場E: 0.06
サマースカッシュ (果実)	5	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	7日	圃場F: 0.05
					3, 5, 7, 9日	圃場A: <0.01
						圃場B: 0.01
						圃場C: <0.01
						圃場D: <0.01
	圃場E: 0.02(4回, 3日)					

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm) 【マンジプロパミド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	15	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4回	14, 21, 28, 35 日	圃場 A : <0.01
					14, 28 日	圃場 B : <0.01
						圃場 C : <0.01
						圃場 D : <0.01
						圃場 E : <0.01
						圃場 F : <0.01
						圃場 G : <0.01
						圃場 H : <0.01
						圃場 I : <0.01
						圃場 J : <0.01
						圃場 K : <0.01
						圃場 L : <0.01
						圃場 M : <0.01
						圃場 N : <0.01
ホップ (乾花)	3	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布 (合計 0.405 lb ai/A)	3回	14, 21, 28, 35 日	圃場 O : <0.01
					3, 5, 7, 9, 14, 16 日	圃場 A : 6.2
					7, 14 日	圃場 B : 4.6
					7, 14 日	圃場 C : 11.2

(韓国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm) 【マンジプロパミド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうがらし (果実)	1	21.8%水和剤	0.25 kg ai/ha 散布	3回	3, 5, 7 日	圃場 A : 2.49

(EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm) 【マンジプロパミド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ホップ (乾花)	6	25%水和剤	400 g ai/A (0.357 lb ai/A) 散布	2回	7, 10, 14 日	圃場 A : 26.0 圃場 B : 19.6 圃場 C : 14 圃場 D : 26 圃場 E : 32 圃場 F : 34

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
大豆	0.2	0.2	○			0.028, 0.030	
小豆類	0.1	0.1	○			0.014, 0.018	
ばれいしょ	0.02	0.02	○	0.01	0.01	アメリカ	<0.005(#), <0.005(#) 【<0.01(n=15)(米国)】 【米国のばれいしょを参照】
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01	0.01			0.01	アメリカ	【米国のばれいしょを参照】
かんしょ	0.01	0.01			0.01	アメリカ	【米国のばれいしょを参照】
やまいも(長いもをいう。)	0.01	0.01			0.01	アメリカ	【米国のばれいしょを参照】
その他のいも類	0.01	0.01			0.01	アメリカ	【米国のばれいしょを参照】
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	25	25		25			
かぶ類の葉	25	25		25			
クレンソ	25	25		25			
はくさい	25	5	○	25			
キャベツ	3	3	○	3	3	アメリカ	【0.66~1.5(n=6)(外葉あり)(米国)】
芽キャベツ	3	3			3	アメリカ	【米国のキャベツ及びブロッコリー参照】
ケール	25	25		25			
こまつな	25	25		25			
きょうな	25	25		25			
チンゲンサイ	25	20		25			
カリフラワー	3	3			3	アメリカ	【米国のキャベツ及びブロッコリー参照】
ブロッコリー	5	3	○・申	2	3	アメリカ	2.46, 0.78 【0.29~0.59(n=6)(米国)】
その他のあぶらな科野菜	25	25		25			
チコリ	25	25		25			
エンダイブ	25	25		25			
しゅんぎく	25	25		25			
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	25	25	○	25	20	アメリカ	【1.29~8.3(n=5)(外葉あり), 0.05~0.93(n=5)(外葉なし)(結球レタス) /1.5~7.9(n=6)(リーフレタス)(米国)】
その他のさく科野菜	25	25		25			
たまねぎ	0.1	0.1	○	0.1	0.05	アメリカ	【<0.01~0.03(n=8)(米国)】
ねぎ(リーキを含む。)	7	7	○				
にんにく	0.05	0.05					
その他のゆり科野菜	7	3		7			
パセリ	20	20			20	アメリカ	【米国のレタス及びほうれんそう参照】
セロリ	20	20		20			
トマト	2	2	○	0.3	1.0	アメリカ	0.390, 0.655/ 【0.02~0.18(n=11)(米国)】
ピーマン	2	2	○	1	1.0	アメリカ	0.90, 0.66/ 【0.04~0.33(n=6)(米国)】
なす	2	2	○				
その他のなす科野菜	25	25		25			
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	0.3		0.2	0.6	アメリカ	【<0.01~0.03(n=7)(米国)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	0.3		0.2	0.6	アメリカ	【<0.01~0.02(n=5)(米国)】
しろり	0.3	0.3					
すいか	0.3	0.3	○				
メロン類果実	0.3	0.3					
まくわうり	0.3	0.3					
その他のうり科野菜	25	25		25			
ほうれんそう	25	25	○	25	20	アメリカ	【5.4~10.7(n=6)(米国)】
オクラ	1	1			1.0	アメリカ	【米国のトマト及びピーマン参照】
しょうが	0.01	0.01			0.01	アメリカ	【米国のばれいしょ参照】
その他の野菜	25	25		25			
みかん	0.3		申				0.10, 0.06
なつみかんの果実全体	3		申				1.12, 1.07
レモン	3		申				(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	3		申				(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	3		申				(なつみかんの果実全体参照)
ライム	3		申				(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	3		申				(なつみかんの果実全体参照)
いちご	5		申				1.92(\$), 0.53
ぶどう	3	3	○	2			0.516, 1.24(\$)
その他の果実	1	1	○				0.42, 0.28(いちじく)
ホップ	50	50			50	アメリカ	【6.2~11.2(n=3)(米国)】 【14~34(n=6)(EU)】
その他のスパイス	10		申				3.28, 4.36(みかんの果皮)
その他のハーブ	25	20		25			
干しぶどう	5	5		5			
とうがらし(乾燥させたもの)	10	10		10			

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。
 「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。
 (※)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。

マンジプロパミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	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
大豆	0.2	0.029	11.2	1.6	6.7	1.0	9.1	1.3	11.8	1.7
小豆類	0.1	0.016	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0
ばれいしょ	0.02	0.005	0.7	0.2	0.4	0.1	0.8	0.2	0.5	0.1
さといも類 (やつがしらを含む)	0.01	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2
かんしょ	0.01	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2
やまいも (長いも)	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のいも類	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む) の葉	25	5.65	55.0	12.4	12.5	2.8	22.5	5.1	85.0	19.2
かぶ類の葉	25	5.65	12.5	2.8	2.5	0.6	7.5	1.7	27.5	6.2
クレソン	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
はくさい	25	5.65	735.0	165.1	257.5	58.2	547.5	123.7	792.5	179.1
キャベツ	3	1.148	68.4	26.2	29.4	11.3	68.7	26.3	59.7	22.8
芽キャベツ	3	1.266	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
ケール	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
こまつな	25	5.65	107.5	24.3	50.0	11.3	40.0	9.0	147.5	33.3
きょうな	25	5.65	7.5	1.7	2.5	0.6	2.5	0.6	7.5	1.7
チンゲンサイ	25	5.65	35.0	7.9	7.5	1.7	25.0	5.7	47.5	10.7
カリフラワー	3	1.266	1.2	0.5	0.3	0.1	0.3	0.1	1.2	0.5
ブロッコリー	5	1.62	22.5	7.3	14.0	4.5	23.5	7.6	20.5	6.6
その他のあぶらな科野菜	25	5.65	52.5	11.9	7.5	1.7	5.0	1.1	77.5	17.5
チョコリ	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
エンダイブ	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
しゅんぎく	25	5.65	62.5	14.1	15.0	3.4	47.5	10.7	92.5	20.9
レタス (サラダ菜及びちしやを含む)	25	5.65	152.5	34.5	62.5	14.1	160.0	36.2	105.0	23.7
その他のきく科野菜	25	5.65	10.0	2.3	2.5	0.6	12.5	2.8	17.5	4.0
たまねぎ	0.1	0.01	3.0	0.3	1.9	0.2	3.3	0.3	2.3	0.2
ねぎ (リーキを含む)	7	0.48	79.1	5.4	31.5	2.2	57.4	3.9	94.5	6.5
にんにく	0.05	0.014	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	7	0.48	6.3	0.4	0.7	0.0	0.7	0.0	12.6	0.9
パセリ	20	5.447	2.0	0.5	2.0	0.5	2.0	0.5	2.0	0.5
セロリ	20	2.70	8.0	1.1	2.0	0.3	6.0	0.8	8.0	1.1
トマト	2	0.523	48.6	12.7	33.8	8.8	49.0	12.8	37.8	9.9
ピーマン	2	0.78	8.8	3.4	4.0	1.6	3.8	1.5	7.4	2.9
なす	2	0.555	8.0	2.2	1.8	0.5	6.6	1.8	11.4	3.2
その他のなす科野菜	25	5.65	5.0	1.1	2.5	0.6	2.5	0.6	7.5	1.7
きゅうり (ガーキンを含む)	0.3	0.014	4.9	0.2	2.5	0.1	3.0	0.1	5.0	0.2
かぼちゃ (スカッシュを含む)	0.3	0.012	2.8	0.1	1.7	0.1	2.1	0.1	3.5	0.1
しろりり	0.3	0.013	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
ずいか	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1
まくわうり	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	25	5.65	12.5	2.8	2.5	0.6	57.5	13.0	17.5	4.0
ほうれんそう	25	5.65	467.5	105.7	252.5	57.1	435.0	98.3	542.5	122.6
オクラ	1	0.083	0.3	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0
しょうが	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	25	5.65	315.0	71.2	242.5	54.8	240.0	54.2	305.0	68.9
みかん	0.3	0.08	12.5	3.3	10.6	2.8	13.7	3.7	12.8	3.4
なつみかんの果実全体	3	1.095	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
レモン	3	0.72	0.9	0.2	0.6	0.1	0.9	0.2	0.9	0.2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	3	0.72	1.2	0.3	1.8	0.4	2.4	0.6	0.6	0.1
グレープフルーツ	3	0.72	3.6	0.9	1.2	0.3	6.3	1.5	2.4	0.6
ライム	3	0.72	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
その他のかんきつ類果実	3	0.72	1.2	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1	1.8	0.4
いちご	5	1.225	1.5	0.4	2.0	0.5	0.5	0.1	0.5	0.1
ぶどう	3	0.878	17.4	5.1	13.2	3.9	4.8	1.4	11.4	3.3
その他の果実	1	0.35	3.9	1.4	5.9	2.1	1.4	0.5	1.7	0.6
ホップ	50	19.289	5.0	1.9	5.0	1.9	5.0	1.9	5.0	1.9
その他のスパイス	10	3.82	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4
その他のハーブ	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
計			2368.2	539.4	1108.4	255.8	1891.6	434.7	2603.4	586.4
ADI比 (%)			88.9	20.2	140.3	32.4	68.0	15.6	96.1	21.6

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

EDI: 推定一日摂取量 (Estimated Daily Intake)

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

だいこん類の葉、かぶ類の葉、クレソン、はくさい、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、その他のあぶらな科野菜、チョコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス、その他のきく科野菜、たまねぎ、その他のゆり科野菜、セロリ、その他のなす科野菜、その他のうり科野菜、ほうれんそう、その他の野菜及びその他のハーブについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDIを試算した。

(参考)

これまでの経緯

平成19年	7月23日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：大豆、ばれいしょ、ぶどう等）
平成19年	8月6日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	7月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年	6月4日	残留農薬基準告示
平成22年	2月12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（適用拡大：はくさい、ピーマン、なす及びぶどう）
平成22年	2月22日	インポートトレランス設定の要請（ホップ）
平成23年	3月1日	厚生労働大臣から食品安全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	2月10日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年	6月14日	残留農薬基準告示
平成25年	4月17日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、かんきつ類等）
平成25年	6月11日	厚生労働大臣から食品安全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	8月5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	10月11日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	10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

● 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 |
| 鰐淵 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)

マンジプロパミド

食品名	残留基準値
	ppm
大豆	0.2
小豆類 ^{注1)}	0.1
ばれいしょ	0.02
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01
かんしょ	0.01
やまいも(長いもをいう。)	0.01
その他のいも類 ^{注2)}	0.01
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	25
かぶ類の葉	25
クレソン	25
はくさい	25
キャベツ	3
芽キャベツ	3
ケール	25
こまつな	25
きょうな	25
チンゲンサイ	25
カリフラワー	3
ブロッコリー	5
その他のあぶらな科野菜 ^{注3)}	25
チコリ	25
エンダイブ	25
しゅんぎく	25
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	25
その他のきく科野菜 ^{注4)}	25
たまねぎ	0.1
ねぎ(リーキを含む。)	7
にんにく	0.05
その他のゆり科野菜 ^{注5)}	7
パセリ	20
セロリ	20
トマト	2
ピーマン	2
なす	2
その他のなす科野菜 ^{注6)}	25
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3
しろりり	0.3
すいか	0.3
メロン類果実	0.3
まくわうり	0.3
その他のうり科野菜 ^{注7)}	25
ほうれんそう	25
オクラ	1
しょうが	0.01
その他の野菜 ^{注8)}	25

注1) いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。

注3)「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4)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注8)「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。

マンジプロパミド

食品名	残留基準値
	ppm
みかん	0.3
なつみかんの果実全体	3
レモン	3
オレンジ(含ネーブルオレンジ)	3
グレープフルーツ	3
ライム	3
その他のかんきつ ^{注9)}	3
いちご	5
ぶどう	3
その他の果実 ^{注10)}	1
ホップ	50
その他のスパイス ^{注11)}	10
その他のハーブ ^{注12)}	25
干しぶどう	5
とうがらし(乾燥させたもの)	10

注9)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注10)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注11)「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。

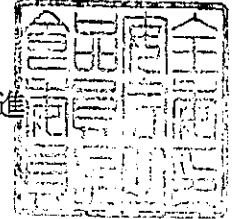
注12)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府食第 642 号
平成 25 年 8 月 5 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 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 10 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マンジプロパ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

マンジプロパミドの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

マンジプロパミド

(第3版)

2013年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	11
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) ぶどう.....	13
(2) トマト.....	14
(3) レタス.....	14
(4) ばれいしょ.....	15
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的、好氣的/嫌氣的及び好氣的滅菌土壌中運命試験.....	15
(2) 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	16
(3) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(4) 土壌吸脱着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液).....	18
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水).....	19
5. 土壌残留試験.....	19

6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 後作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21
(1) 急性毒性試験.....	21
(2) 急性神経毒性試験.....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	26
(3) 80週間発がん性試験(マウス).....	27
12. 生殖発生毒性試験.....	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	28
(2) 発生毒性試験(ラット).....	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	29
13. 遺伝毒性試験.....	29
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	31
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	35
・別紙2: 検査値等略称.....	36
・別紙3: 作物残留試験成績.....	37
・別紙4: 推定摂取量.....	41
・参照.....	42

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2007年 7月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：大豆、ばれいしょ、ぶどう等）
- 2007年 8月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0806012号）、関係書類の接受（参照1～46）
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 2月 15日 第19回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2008年 6月 3日 第39回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 6月 12日 第242回食品安全委員会（報告）
- 2008年 6月 12日 から7月11日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 7月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 7月 17日 第247回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照47）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準値告示（参照48）

－第2版関係－

- 2010年 2月 12日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：はくさい、ピーマン、なす及びぶどう）
- 2010年 2月 22日 インポートトレランス設定の要請
- 2010年 3月 1日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0301第1号）、関係書類の接受（参照49～54）
- 2010年 3月 4日 第322回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 2月 1日 第70回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 2月 4日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 2月 10日 第366回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照58）
- 2012年 6月 14日 残留農薬基準値告示（参照59）

－第3版関係－

- 2013年 4月 17日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、かんきつ類等）
- 2013年 6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0611第10号）、関係書類の接受（参照60～62）

2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（審議）

（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（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

（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

（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

*：2009年7月9日から

*：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
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

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

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

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

小林裕子

西川秋佳

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

要 約

マンデリック酸アミド構造をもつ殺菌剤である「マンジプロパミド」(CAS No.374726-62-2)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。なお、今回、作物残留試験(ブロッコリー、かんきつ類等)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、トマト等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス等)、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、マンジプロパミド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞好酸性変化等)に認められた。神経毒性、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、農産物中の暴露評価対象物質をマンジプロパミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 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：マンジプロパミド

英名：mandipropamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-(4-クロロフェニル)-*N*[3-メトキシ-4-(プロパ-2-イニルオキシ)フェネチル]-2-(プロパ-2-イニルオキシ)アセトアミド

英名：2-(4-chlorophenyl)-*N*[3-methoxy-4-(prop-2-ynyloxy)phenethyl]-2-(prop-2-ynyloxy)acetamide

CAS (No. 374726-62-2)

和名：4-クロロ-*N*[2-[3-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]エチル]- α -(2-プロピニルオキシ)ベンゼンアセトアミド

英名：4-chloro-*N*[2-[3-methoxy-4-(2-propynyloxy)phenyl]ethyl]- α -(2-propynyloxy)benzeneacetamide

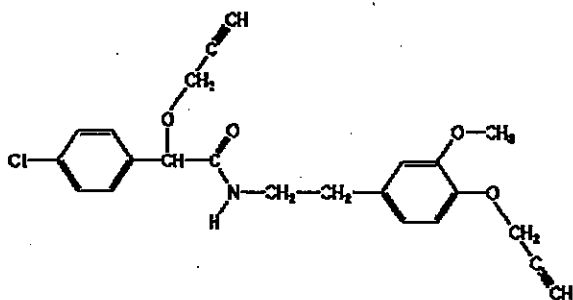
4. 分子式

$C_{23}H_{22}ClNO_4$

5. 分子量

411.88

6. 構造式



7. 開発の経緯

マンジプロパミドは、ノバルティス社 (現 シンジェンタ社) により開発されたマン

デリック酸アミド構造をもつ殺菌剤である。本剤は卵菌類に対する高い活性を有し、被嚢孢子又は孢子嚢からの発芽管伸長を阻害し、病原菌の菌糸伸長及び孢子形成の抑制により、各種作物の疫病、べと病、褐色腐敗病等に対して高い防除効果を示すことが確認されている。海外では、オーストリア等で農薬登録されている。

国内ではだいた、トマト等に登録がなされている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブロッコリー、かんきつ類等）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、マンジプロパミドのメトキシフェニル基のフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下[met- ^{14}C]マンジプロパミドという。）、クロロフェニル基のフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下[chl- ^{14}C]マンジプロパミドという。）及びエチレン基の1位炭素を ^{14}C で標識したもの（以下[eth- ^{14}C]マンジプロパミドという。）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、比放射能（質量放射能）からマンジプロパミドに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各9匹）に[met- ^{14}C]マンジプロパミドを3 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。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

T_{\max} は、低用量群の雄で8.5時間、雌で4.5時間、高用量群の雄で24時間、雌で10時間であり、雌より雄の方が長い傾向がみられた。（参照2）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	3		300	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	8.5	4.5	24	10
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.055	0.064	2.16	1.81
$T_{1/2}$ (hr)	18.4	20.2	32.7	24.8
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$)	2.41	1.18	86.9	43.0

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4)②] で得られた総放射能回収率から糞中、消化管及び内容物中の残留放射能を減じて算出された投与後48時間における吸収率は、低用量で67~74%、高用量で30~45%であり、用量による吸収率の差が認められた。高用量では20~27%が胃腸内に残留していたことから、投与後に吸収量が飽和状態に達したため、吸収率が低下したものと考えられた。（参照4）

(2) 分布

Wistar ラット（一群雌雄各15匹）に[met- ^{14}C]マンジプロパミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又はWistar ラット（雄30匹）に[met- ^{14}C]マン

ジプロパミドを低用量で14日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (4)①] で得られた単回経口投与群の動物を用いて、投与168時間後の臓器及び組織中放射能が測定された。

主要臓器及び組織中の残留放射能は表2に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能は肝及び腎で比較的高濃度で認められた。反復投与群では、投与終了直後から放射能濃度は急速に減少し、試験終了時には検出限界近くまで減少した。(参照2~4)

表2 主要臓器及び組織中の残留放射能

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg体重)	性別	残留放射能濃度 (µg/g)	
				投与8時間後	投与96時間後
[met- ¹⁴ C] マンジブ ロパミド	単回 経口	3	雄	肝臓(1.250)、脾臓(0.278)、 腎臓(0.264)、血漿(0.126)、 全血(0.072)	肝臓(0.094)、腎臓(0.024)、 脾臓(0.011)、脂肪(0.007)、 血漿(0.007)、全血(0.006)
			雌	肝臓(0.643)、腎臓(0.248)、 血漿(0.103)、全血(0.05)	肝臓(0.056)、腎臓(0.017)、 脾臓(0.005)、全血(0.005)、 脾臓(0.004)、血漿(0.003)
		300	雄	肝臓(46.4)、腎臓(10.4)、脾 臓(5.81)、血漿(5.12)、全血 (2.97)	肝臓(2.95)、腎臓(0.640)、脂 肪(0.287)、全血(0.257)、脾 臓(0.226)、血漿(0.169)
			雌	肝臓(27.1)、腎臓(6.95)、脾 臓(2.57)、血漿(2.65)、全血 (1.46)	肝臓(1.00)、腎臓(0.189)、脾 臓(0.052)、子宮(0.035)
				最終投与1日後	最終投与28日後
[met- ¹⁴ C] マンジブ ロパミド	14日間 反復 経口	3	雄	肝臓(0.727)、腎臓(0.234)、 血漿(0.104)、甲状腺(0.089)、 全血(0.075)	腎臓(0.014) その他定量限界以下
				投与168時間後の残留放射能 (%TAR)	
[met- ¹⁴ C] マンジブ ロパミド	単回 経口	3	雄	肝臓(0.16)、カーカス ¹ (0.10)、その他 0.01未満	
			雌	肝臓(0.15)、カーカス(0.08)、その他 0.01未満	
		300	雄	肝臓(0.03)、カーカス(0.01)、その他 0.01未満	
			雌	カーカス(0.11)、肝臓(0.02)、その他 0.01未満	
[chl- ¹⁴ C] マンジブ ロパミド	単回 経口	3	雄	肝臓(0.11)、カーカス(0.08)、その他 0.01未満	
			雌	カーカス(0.19)、肝臓(0.06)、その他 0.01未満	
		300	雄	肝臓(0.02)、カーカス(0.02)、その他 0.01未満	
			雌	カーカス(0.02)、肝臓(0.01)、その他 0.01未満	

(3) 代謝

排泄試験 [1. (4)] で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表3に示されている。

尿中における主要代謝物はCのグルクロン酸抱合体(最大40.1%TAR)及び

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)。

遊離体（最大 4.8%TAR）であり、未変化のマンジプロパミドは検出されなかった。

糞中における主要成分は未変化のマンジプロパミド（最大 79.0%TAR）であり、その他、代謝物として B 及び C（抱合体を含む。）が検出された。

胆汁中における主要代謝物は C の抱合体（最大 41.3%TAR）及び遊離体（最大 62.2%TAR）であり、未変化のマンジプロパミドは検出されなかった。

ラットにおけるマンジプロパミドの主要代謝経路は、1つ又は2つの脱プロパギル化により B、C を生成し、最終的にグルクロン酸抱合体を生成する経路と考えられた。（参照 5）

表 3 尿、糞及び胆汁中における代謝物（%TAR）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	マンジプロパミド	代謝物
[met- ¹⁴ C] マンジプロパミド	3	雄	尿	n.d.	G(10.0)、C 抱合体(3.8)
			糞	21.3	C(29.2)、C 抱合体(12.9)
		雌	尿	n.d.	C 抱合体(40.1)、G(5.9)
			糞	11.7	C(19.0)、C 抱合体(6.0)
	300	雄	尿	n.d.	G(2.2)、F 抱合体(0.4)、C 抱合体(0.3)
			糞	73.4	C(9.3)、B(7.0)
		雌	尿	n.d.	C 抱合体(7.3)、C(1.5)、E 抱合体(0.9)、G(0.8)、B(0.3)、F 抱合体(0.2)
			糞	70.9	B(6.7)、C(4.9)
	3	雄	尿	n.d.	C 抱合体(0.7)、C(0.6)、G(0.1)
			糞	13.0	C 抱合体(1.4)
			胆汁	n.d.	C(62.2)、G(4.6)、C 抱合体(2.5)
		雌	尿	n.d.	C 抱合体(9.6)、C(4.8)、G(0.1)
			糞	22.3	C(0.1)
			胆汁	n.d.	C 抱合体(41.3)、C(4.4)
	300	雄	尿	n.d.	C 抱合体(0.5)、C(0.3)
			糞	38.6	n.d.
			胆汁	n.d.	C 抱合体(22.5)、C(2.0)、G(1.8)
		雌	尿	n.d.	C 抱合体(24.8)、C(2.4)、G(0.9)
糞			37.2	n.d.	
胆汁			n.d.	C 抱合体(10.4)、C(1.0)	
[chl- ¹⁴ C] マンジプロパミド	300	雄	尿	n.d.	C 抱合体(3.7)、C(1.2)、G(0.5)、E 抱合体(0.2)、B(0.2)
			糞	75.1	B(4.5)、C(1.4)
		雌	尿	n.d.	G(1.0)、F 抱合体(0.4)、C 抱合体(0.2)
			糞	79.0	B(4.7)、C(2.3)

注) 抱合体はグルクロン酸抱合体を指す。 n.d. : 検出されない

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[met-¹⁴C]マンジプロパミド若しくは[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar ラット（雄 30 匹）に[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、Wistar ラット（一群雌雄各 1 匹）に[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量若しくは高用量で、又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量で単回経口投与して、呼気中排泄についても検討された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

主要排泄経路は糞中（低用量群の雌を除く。）であり、投与後 168 時間で糞尿中に 88.1%TAR 以上が排泄された。呼気中には ¹⁴CO₂ が投与後 48 時間で 0.2%TAR 以下排泄され、揮発性物質として排泄された放射能は検出限界以下であった。（参照 3、4）

表 4 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口								反復経口
	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド				[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド				[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド
標識体									
投与量 (mg/kg 体重)	3		300		3		300		3
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
糞	76.5	42.9	91.0	83.5	80.5	54.8	87.0	81.6	66.4
尿	16.8	55.2	3.3	11.9	17.8	41.3	2.3	6.5	7.2
合計	93.3	98.1	94.4	95.4	98.3	96.1	89.4	88.1	73.6

注) 単回投与群では投与後 168 時間、反復投与群では投与開始後 15 日間における排泄率を示す。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

胆汁中排泄率は低用量群で 55.0～72.8%TAR、高用量群で 22.0～28.1%TAR であった。（参照 4）

表5 投与後48時間における胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	3		300	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	72.8	55.0	28.1	22.0
尿 (ケージ洗浄液を含む)	1.5	9.6	0.9	22.2
糞	14.5	21.9	38.6	25.7
総排泄率	88.8	86.5	67.6	69.8
消化管及び内容物	0.18	4.7	26.6	20.3
カーカス	0.17	2.03	0.61	0.59
総回収率	89.1	93.2	94.8	90.7

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

[met-¹⁴C]マンジプロパミド又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドのフロアブル剤を水で希釈し、ぶどう (品種名: Blauburgubder) に1回当たり146~151 g ai/ha (高用量散布区では411~464 g ai/ha) を10~12日の間隔で6回散布 (総散布量876~894 g ai/ha又は2,560~2,650 g ai/ha) し、最終散布直後、14及び28日後に果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

標準散布区における果実及び葉部の残留放射能濃度は表6に示されている。

果実では、いずれの採取時期においても79~89%TRRが表面上に分布していた。

各採取時期の残留放射能の主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、果実では散布直後で約80%TRR、散布28日後で約56%TRRを占めた。葉部では未変化のマンジプロパミドは散布直後で約73%TRR、28日後で約58%TRRを占めた。散布28日後の果実中から多数の代謝物が検出されたが、両標識体に共通の代謝物としてB、C、D、Q、I及びRが4%TRR未満であるが検出された。また、[chl-¹⁴C]マンジプロパミド散布区からはクロロフェニル環のみを有する代謝物M及びTが検出された。葉部でも同様の代謝物が検出された。

ぶどうにおけるマンジプロパミドの主要代謝経路として、2つのプロパギル基の一方又は両方が脱離した後の水酸基が糖と抱合体を形成する経路、副経路として、メトキシフェニル環のメチル基が脱離する経路、アミド結合が加水分解されてメトキシフェニル環側とクロロフェニル環側に開裂してクロロフェニル環側のプロパギル基が脱離した後の水酸基が糖との抱合体を形成する経路等が考えられた。(参照6)

表6 標準散布区における果実及び葉部の残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 試料	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド		[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド	
	果実	葉部	果実	葉部
最終散布直後	2.12	67.0	1.32	59.3
最終散布14日後	1.03	59.0	1.33	48.6
最終散布28日後	1.08	35.6	0.91	29.5

(2) トマト

[eth-¹⁴C]マンジプロパミドのフロアブル剤を水で希釈し、移植したトマト（品種名：Cristal F1）に移植 37 日後から 1～2 週間間隔で 4 回散布（総散布量 867 g ai/ha）し、最終散布直後、3、7、14 及び 28 日後に果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実及び葉部における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

成熟果実では、69.0～87.0%TRR が表面に残留し、果実中に浸透移行した放射能は抽出性放射能で最大 25.5%TRR、非抽出性放射能で最大 5.6%TRR であった。

また、葉 1 枚あたりに 7.5 µg ai 散布し、散布直後、3、7、14 及び 28 日後に採取した葉では、60.7～98.9%TRR が表面に残留し、葉中に浸透移行した放射能は最大 17.0%TRR であった。

果実及び葉部における主要成分として、未変化のマンジプロパミドがいずれの採取時期においても 53.0%TRR 以上検出された。代謝物として、B、C、D、K 及び L が同定されたが、いずれも 4%TRR 未満であった。

トマトにおける主要代謝経路は、1 つ又は 2 つの脱プロパギル化による B、C、D の生成、さらに C の糖抱合等による K、L の生成と考えられた。（参照 7）

表 7 果実及び葉部における残留放射能濃度 (mg/kg)

試料	果実		葉部
最終散布直後	0.945 (0.760)		18.2 (13.9)
最終散布 3 日後	0.813 (0.637)		18.7 (13.9)
最終散布 7 日後	0.608 (0.455)		23.0 (17.4)
最終散布 14 日後	0.465 (0.356)		22.2 (17.4)
最終散布 28 日後	果実	未成熟果実	9.29 (6.08)
	0.328 (0.200)	0.033 (0.018)	

() 内は未変化のマンジプロパミドの濃度

(3) レタス

[met-¹⁴C]マンジプロパミド又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドのフロアブル剤を水で希釈し、レタス（品種名：Little Gem）に発芽 44 及び 51 日後の 2 回散布（総散布量 274～315 g ai/ha）し、最終散布 3 及び 14 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料中における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

散布 3 及び 14 日後の試料中の未変化のマンジプロパミドはそれぞれ 93 及び 86%TRR を占めた。代謝物として B (0.3～1.1%TRR) 及び C (0.3～1.0%TRR) が同定された。未同定画分を酵素（ドリセラゼ）処理したところ、B、C、D 及び H がそれぞれ 0.4%TRR 以下検出された。

レタスにおける主要代謝経路は、1 つ又は 2 つの脱プロパギル化による B、C、D

の生成、メトキシ基の開裂による H の生成、さらに糖抱合による抱合体の生成と考えられた。(参照 8)

表 8 レタス試料中における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド	[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド
最終散布 3 日後	4.44 (4.16)	3.09 (2.86)
最終散布 14 日後	2.70 (2.41)	1.39 (1.15)

() 内は未変化のマンジプロパミドの濃度

(4) ばれいしょ

[met-¹⁴C]マンジプロパミド又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドのフロアブル剤を水で希釈し、移植したばれいしょ (品種名: Appell) に 10~12 日間隔で 6 回散布 (標準散布区: 総散布量 891~912 g ai/ha) した後、最終散布 7 及び 21 日後に塊茎、葉部及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。このほか、代謝物の同定のために高用量散布区 (総散布量 2,630~2,640 g ai/ha) が設けられた。

塊茎及び葉における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

標準散布区の塊茎 (外皮を含む。) からは未変化のマンジプロパミドが 3.5~12.8%TRR (0.002~0.008 mg/kg)、代謝物 B 及び C が 1%TRR 未満検出された。葉部では主要残留成分として未変化のマンジプロパミドが 40%TRR 以上検出された。その他の画分はいずれも 2%TRR 以下であった。各収穫期における土壌表層 10 cm までの残留放射能は 7 日後で 0.5~0.8 mg/kg であった。

高用量散布区の試料を用いて、代謝物同定及び代謝経路の詳細な検討が実施された結果、[chl-¹⁴C]マンジプロパミド処理区の塊茎 (外皮を含む。) において、代謝物 Q (1.6~2.1%TRR)、S (10.5~12.7%TRR) 及び T (6.2~7.2%TRR) が同定された。これらは葉部で生成した微量代謝物が塊茎に移行・分布したものと考えられた。また、未抽出残渣を過酷抽出した結果、放射能の大部分が遊離し、抽出液中の主要成分としてグルコースが同定された。

以上の結果から、マンジプロパミドはばれいしょにおいて広範に代謝され、放射能の多くが植物中天然成分に結合することが示唆された。(参照 9、10)

表 9 塊茎及び葉部における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド			[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド			
	試料	塊茎 (除外皮)	塊茎外皮	葉部	塊茎 (除外皮)	塊茎外皮	葉部
最終散布 7 日後		0.055	0.048	4.2	0.042	0.044	6.2
最終散布 21 日後		0.043	0.040	2.7	0.049	0.059	4.2

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的、好氣的/嫌氣的及び好氣的滅菌土壌中運命試験

[met-¹⁴C]マンジプロパミドのアセトニトリル溶液を、最大容水量の40%に調整したシルト質壤土（スイス）に0.4 mg ai/kg 乾土の処理量で添加し、20.3°Cの暗条件下でインキュベートして、好氣的、好氣的/嫌氣的及び好氣的滅菌条件での土壤中運命試験が実施された。好氣的/嫌氣的条件では、添加処理後30日間好氣的条件でインキュベートした後湛水条件とし、窒素ガスで換気した。

残留放射能の分布は表10に示されている。

好氣的条件では、マンジプロパミドは急速に分解し、推定半減期は19.2日であった。主要分解物は¹⁴CO₂で、120日間の累積発生率は37.1%TARに達した。その他分解物としてBが検出され、試験開始14日後に2.9%TARに達した後、120日後に0.7%TARに減衰した。未同定画分には13種類の微量分解物（合計で最大2.4%TAR）が検出された。120日後の非抽出放射能は45.4%TARに達し、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ10.3、12.7及び20.6%TAR分布していた。

好氣的/嫌氣的条件では、試験開始から30日間の好氣的条件下で未変化のマンジプロパミドは42.4%TARまで減少し、嫌氣的湛水条件下で120日後に21.5%TARまで減衰した。嫌氣的条件下でのマンジプロパミドは緩慢に分解し、推定半減期は158日であった。主要分解物は¹⁴CO₂（累積16.5%TAR）で、その他分解物としてBのみが同定され、試験終了時点で4.6%TAR検出された。未同定画分には15種類の微量分解物（合計で最大9.8%TAR）が検出された。試験終了時点での非抽出放射能は37.1%TARに達し、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ8.5、10.8及び16.7%TAR分布していた。

好氣的滅菌条件では、マンジプロパミドの分解はほとんど認められなかった。（参照11）

表10 残留放射能の分布(%TAR)

試験条件	マンジプロパミド	¹⁴ CO ₂	分解物B	未同定画分*	土壤残渣
好氣的	4.1 (120日後)	最大37.1 (120日後)	最大2.9 (14日後)	最大2.4 (30日後)	45.4 (120日後)
好氣的/嫌氣的	21.5 (120日後)	最大16.5 (62日後)	最大4.6 (120日後)	最大9.8 (120日後)	37.1 (120日後)
好氣的滅菌	92.7 (120日後)	最大0.03 (30日後)		最大0.7 (7、120日後)	2.57 (120日後)

*：未同定画分は、未同定分解物の合計。

(2) 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

[chl-¹⁴C]マンジプロパミドのアセトニトリル溶液をシルト質壤土（スイス）に0.4 mg ai/kg 乾土の処理量で添加し、20.3°Cの暗条件下でインキュベートして、好氣的及び好氣的/嫌氣的条件での土壤中運命試験が実施された。好氣的/嫌氣的条件では、添加処理後30日間好氣的条件でインキュベートした後湛水条件とし、

窒素ガスで換気した。

残留放射能の分布は表 11 に示されている。

好氣的条件では、マンジプロパミドは急速に分解し、推定半減期は 26.1 日であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ で、試験終了時点で 35.9%TAR に達し、その他の分解物は B、W 及び X (各 3.2%TAR 以下) であった。未同定画分には 7 種類の微量分解物 (各 1.1%TAR 以下) が検出された。120 日後の非抽出放射能は 40.1%TAR に達し、うちフルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ 5.4、4.6 及び 28%TAR が分布していた。

好氣的/嫌氣的条件では、試験開始から 30 日間の好氣的条件下で未変化のマンジプロパミドは 35.9%TAR まで減少し、湛水嫌氣的条件下で 120 日後に 28.4%TAR まで減衰した。嫌氣的条件下でのマンジプロパミドは緩慢に分解し、推定半減期は 179 日であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ (処理 120 日後で 17.4%TAR) で、土壤中分解物 B は嫌氣的条件下の 4 日後に 3.8%TAR、120 日後に 2.0%TAR 検出された。W は 14 日後に 0.3%TAR 検出され、120 日後に 1.1%TAR に達した。X は 7 日後に 1.2%TAR、120 日後に 0.8%TAR 検出された。未同定画分には 7 種類の微量分解物 (各 0.9%TAR 以下) が検出された。過酷抽出後の土壤残渣について分画したところ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ 4.8、3.5 及び 21%TAR 分布していた。(参照 12)

表 11 残留放射能の分布 (%TAR)

試験条件	マンジプロパミド	$^{14}\text{CO}_2$	分解物 B	未同定画分*	土壤残渣
好氣的	7.2 (120 日後)	35.9 (120 日後)	最大 3.2 (14 日後)	最大 3.0 (90 日後)	40.1 (120 日後)
好氣的/嫌氣的	28.4 (120 日後)	17.4 (120 日後)	最大 3.8 (4 日後)	最大 6.0 (120 日後)	34.6 (120 日後)

* : 未同定画分は、未同定分解物の合計。

(3) 好氣的土壤中運命試験

[eth- ^{14}C]マンジプロパミドのアセトニトリル溶液を最大容水量の 40%に調整したシルト質壤土 (スイス) 及び壤質砂土 (ドイツ) に 0.2~1.5 mg ai/kg 乾土の処理量で添加し、20°C の暗条件下でインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

シルト質壤土及び壤質砂土でのマンジプロパミドの推定半減期は、最低用量区 (0.2 mg ai/kg 処理区) で 12.6 及び 38.9 日、最高用量区 (1.5 mg ai/kg 処理区) で 36.5 及び 131 日を示し、両土壤でのマンジプロパミドの分解速度は、低用量では速やかで、高用量では緩慢であった。両土壤ともに鏡像異性体の選択的な分解が認められ、R 体/S 体比の経時変化は最低用量区で最も著しく、最高用量区で少なかった。いずれの処理区においても処理直後の比はほぼ 1.0 であったが、120

日後にシルト質壤土で 0.78~0.90 及び壤質砂土で 0.59~0.89 を示した。

$^{14}\text{CO}_2$ の累積発生率は低用量区ほど高く、高用量区で低くなった(シルト質壤土で 30.3~44.2%TAR、壤質砂土で 9.0~15.5%TAR)。同様に 120 日後の非抽出放射能も低用量区で高く、高用量区で低くなった(シルト質壤土で 34.3~43.6%TAR、壤質砂土で 19.4~40.6%TAR)。

土壤抽出物中には未変化のマンジプロパミドのほかにも主要な分解物は認められなかった。分解物 B 及び C のほか、いくつかの未同定分解物が生成したが、いずれもシルト質壤土で 6%TAR 未満、壤質砂土で 4%TAR 未満であった。(参照 13)

(4) 土壤吸脱着試験

[met- ^{14}C]マンジプロパミドを用いて、1 種類の国内土壤(火山灰砂壤土:群馬)及び 4 種類の海外土壤(壤土:スイス、壤質砂土:ドイツ、シルト質埴壤土:フランス及びシルト質壤土:スイス)における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 12.6~53.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は 535~1,290、脱着係数 K_{des} は 17.0~86.8、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 829~2,080 であった。

以上の結果から、マンジプロパミドの吸着性は中~強程度であると考えられた。(参照 14、15)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[eth- ^{14}C]マンジプロパミドを pH 5 (クエン酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液)、9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 0.98 mg/L の濃度で添加し、25 °C で 32 日間インキュベートして、マンジプロパミドの加水分解試験が実施された。予備試験では pH 4 のクエン酸緩衝液も使い、50 °C で最長 5 日間インキュベートした。

回収放射能は未変化のマンジプロパミドとして検出され、試験期間を通じて 10%TAR 以上の分解は認められなかった。マンジプロパミドは、加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 16)

(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)

[met- ^{14}C]マンジプロパミドを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 1.0 mg/L の濃度で添加し、キセノンアークランプ(光強度: 29.9 W/m²、波長範囲: 300~400 nm)を 25 °C で 336 時間照射し、マンジプロパミドの水中光分解試験が実施された。

照射 48 時間後に残存していた未変化のマンジプロパミドは 36.6%TAR であり、推定半減期は 33.5 時間(東京春季太陽光換算で 5.4 日)であった。

光分解により $^{14}\text{CO}_2$ が 16.2%TAR (照射終了時) 生成したほか、多数の未同定分解物が生成したが、試験期間を通じて 5%TAR を超える分解物は認められなかった。さらに少なくとも 10 種類の高極性分解物が生成したが、いずれも濃度が

低く同定できなかつた。(参照 17)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを滅菌自然水 (池水: 英国, pH 7.02) に 1.01 mg/L の濃度で添加し、キセノンアークランプ (光強度: 47.8 W/m², 波長範囲: 300 ~ 400 nm) を 24.0~24.8°C で 168 時間照射し、マンジプロパミドの水中光分解試験が実施された。

照射 24 時間後に残存していた未変化のマンジプロパミドは 44.9% TAR であり、推定半減期は 20.4 時間 (東京春季太陽光換算で 4.9 日) であった。

光分解により ¹⁴CO₂ が 7.8% TAR (照射終了時) 生成したほか、多数の分解物が生成した。分解物 B は最大 4.3% TAR、C は最大 4.5% TAR (いずれも照射 16 時間後) 生成したが、照射終了時には検出限界未満であった。

水中光分解における主要分解経路は、脱プロパギル化と考えられた。(参照 18)

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土 (茨城) 及び沖積・埴壤土 (高知) を用いて、マンジプロパミド及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 19)

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度 *	土壌	推定半減期 (日)	
			マンジプロパミド	マンジプロパミド+B
容器内試験	1.0 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 78	約 102
		沖積・埴壤土	約 219	約 241
圃場試験	1,000 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約 101	約 98
		沖積・埴壤土	約 27	約 27

*: 容器内試験では純品、圃場試験では 23.3%(w/w)フロアブル剤が使用された。

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いて、マンジプロパ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。ばれいしょについては、代謝物 S も分析対象化合物とされた。

結果は別紙 3 に示されている。マンジプロパミドの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したほうれんそうの 16.8 mg/kg であった。代謝物 S は定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。(参照 20、52、61、62)

海外において、ホップを用い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。マンジプロパミドの最大残留値は、散布 7 日後に収穫した乾花の 11.2

mg/kg であった。(参照 52)

国内の作物残留試験成績に基づき、マンジプロパミドを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている(別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からマンジプロパミドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 13 食品中から摂取されるマンジプロパミドの推定摂取量

	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)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	675	403	647	711

(2) 後作物残留試験

かぶ及びほうれんそう(前作物:トマト)を用いて、マンジプロパミド及び代謝物 B を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

マンジプロパミド及び代謝物 B の残留値は、いずれも定量限界未満($<0.01\text{mg}/\text{kg}$)であった。(参照 21)

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 22)

表 14 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/FOB)	Wistar ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	体温				2,000	—	影響なし
呼吸器系	呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量	Wistar ラット	雄 6	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	血圧、 心拍数、 心電図	ビーグル 犬	雄 4	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量、pH、 ナトリウム、 カリウム	Wistar ラット	雄 6	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 全ての試験において溶媒は0.5%MC水溶液が用いられた。

— : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

マンジプロパミド (原体) のラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験並びに代謝物 S のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。(参照 23~25、49)

表 15 急性毒性試験結果概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
マンジプロパミド (原体)	経口	SD ラット 雌 3 匹	/		肛門生殖器部位の汚れ 死亡例なし
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	皮膚刺激性が認められたが、その後回復した。 死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		流涎及び上部気道に刺激性徴候が認められたが、その後回復した。 死亡例なし
		>5.19	>5.19		
代謝物 S	経口	SD ラット 雌 11 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		円背位、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、下痢、呼吸数減少、呼吸困難、運動失調、四肢蒼白、排尿過多、脱水症状、削瘦、腹部膨満、つま先歩行 2,000 mg/kg 体重で死亡例
			/		

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（原体：0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 26）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌雄）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。眼及び皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

CBA マウス（雌雄、局所リンパ節試験法）及び Dunkin-Hartley モルモット（雌雄、Maximization 法）を用いた皮膚感作性試験が実施された。結果はいずれも陰性であった。（参照 27～30）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、3,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 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	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.2	41.1	260	435
	雌	8.9	44.7	260	444

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄で自発運動量に一過性の有意な変化がみられたが、全体的に見て差がなかったため偶発的な変化と考えられた。

5,000 ppm 投与群の雄で Neu 及び Mon の減少がみられたが、総白血球数又は他の白血球型に投与の影響がなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

500 ppm 投与群の雄で肝比重量増加がみられたが、同群では肝臓に関連する血液生化学的及び病理組織学的な変化が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。腎臓の尿細管好塩基性変化が全ての投与量群の雌雄で用量依存性の増加傾向を示した。毒性影響は通常両側性であり、片側での発現は毒性影響ではないと判断されることから、両側に観察された同変化を頻度で比較した結果、増加が観察された 5,000 ppm 投与群の雄の変化のみが毒性影響と考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm（雄：41.1 mg/kg 体重/日、雌：44.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進を伴う肝細胞肥大 ・ 尿細管好塩基性変化増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低値、体重増加抑制、食餌効率低下 ・ MCV、MCH、MCHC 減少 ・ Alb、TP 増加 ・ 肝絶対及び比重量、腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少 ・ Alb、T.Chol、GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進を伴う肝細胞肥大
500 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（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、800、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	800 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37.2	98.0	248	624
	雌	47.3	128	316	801

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄、300 ppm 及び 800 ppm 投与群の雌で MCV 及び MCH の減少がみられたが、その他の赤血球関連項目に影響が認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

2,000 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量増加がみられたが、病理組織学的検査で関連する所見が認められないことから、毒性影響ではないと考えられた。

800 ppm 投与群の雌雄で観察された肝比重量増加については、肝障害を示唆する生化学的変化が観察されないこと及び比重量のみの増加であることから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 800 ppm（雄：98.0 mg/kg 体重/日、雌：128 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 19 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb、Ht、MCV、MCH 減少 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化 亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV、MCH 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化 亢進
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25、100 及び 400 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 20 に示されている。

400 ppm 投与群の雄で WBC 及び Neu 減少がみられた。そのほか、血液学的検査で統計学的に有意な変化がみられたが、用量相関性がみられないこと、一貫した経時的変化がみられないこと、及び関連する検査項目に変動がみられないことから、投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重/日であると考

えられた。(参照 33)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> WBC、Neu 減少 精巣絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 ALP 増加 小葉中心性肝細胞空胞化
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 Chol 及び ALP 増加 小葉中心性肝細胞及びクッパー細胞褐色色素(ポルフィリン)沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞及びクッパー細胞褐色色素(ポルフィリン)沈着 Chol 増加
25 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 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 (原体: 0、100、500 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 21 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 21 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		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	37.3	193
	雌	8.4	41.0	207

2,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び食餌効率低下、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。

FOB、中枢及び末梢神経系の神経病理学的検査において、投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄: 37.3 mg/kg 体重/日、雌: 41.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 34)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、40 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

40 mg/kg 体重/日投与群の雄で、対照群と比較して ALT 増加がみられたが、統計学的有意差はなかった。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められ

たので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 35)

表 22 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
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALT 増加 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALT 増加
40 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・肝色素(ポルフィリン)沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝色素(ポルフィリン)沈着
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 64 匹、うち中間と殺群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	15.2	61.3
	雌	3.5	17.6	69.7

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄では、慢性腎症の程度増強、大腿骨及び胸骨の線維性骨異栄養症、上皮小体過形成の発生頻度増加等が観察されたが、これらの変化を併発する個体が増加したことから、大腿骨及び胸骨の線維性骨異栄養症、上皮小体過形成の増加については、慢性腎症に伴う二次性上皮小体機能亢進による二次的な毒性変化である可能性が考えられた。

250 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加がみられたが、関連する病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

250 ppm 投与群の雌で中間と殺時に肝比重量が増加したが、門脈周囲性肝細胞好酸性変化の有意な増加がみられなかったこと、GGT の変化など肝障害に関連する変化がみられていないことから、毒性影響ではないと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雄で膵臓の腺房細胞腺癌が 2 例に観察された。しかし腺房細胞腺腫及び腺房細胞過形成の増加は観察されなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。したがって、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で門脈周囲性肝細胞好酸性変化等、雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 250 ppm (雄 : 15.2 mg/kg 体重/日、雌 : 17.6 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 36)

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率低下 ・ GGT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 腎腫大、蒼白化、嚢胞、表面粗造増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化 ・ 慢性腎症程度増強 ・ 大腿骨及び胸骨線維性骨異栄養症増加 ・ 上皮小体過形成増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

(3) 80週間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体:0、100、500 及び 2,000 ppm:平均検体摂取量は表 25 参照)投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 25 80 週間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	55.2	223
	雌	13.2	67.8	285

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加がみられたが、同群では肝臓に関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm(雄:55.2 mg/kg 体重/日、雌:67.8 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 37)

表 26 80 週間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率低下 ・ 肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.4	21.8	139
		雌	4.7	23.4	140
	F ₁ 世代	雄	4.9	23.9	154
		雌	5.2	25.6	156

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

親動物では、1,500 ppm 投与群の雄で摂餌量減少及び食餌効率低下 (P、F₁)、体重増加抑制 (F₁) がみられ、同投与群の雌雄 (P、F₁) に表 28 に示した臓器重量の変化が認められた。

児動物では、1,500 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ に体重増加抑制がみられ、F₂ の雌で肝絶対及び比重量増加が観察された。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄で 250 ppm (P 雄: 21.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 23.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 23.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 25.6 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 38)

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少、食餌効率低下 副腎、肝、腎、甲状腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 腎、卵巣絶対重量及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下 副腎、肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎、腎、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	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加 (雌) 	
	250 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体: 0、50、200

及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、投与に関連した変化は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で外表/内臓の異常所見を伴う胎児の発生率が増加したが、頻度は低く、腹発生率及び個別の異常を有する胎児数には統計学的有意差がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に投与による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 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 39)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体：0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物には投与の影響は認められなかった。

胎児では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で歯突起骨化不全及び第 5 胸骨分節骨化不全の発生率が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

1 3. 遺伝毒性試験

マンジプロパミド (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、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びラットを用いた小核試験、並びに代謝物 S 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 29 に示されているとおり、全て陰性であったことから、マンジプロパミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 41~45)

表 29 遺伝毒性試験結果概要

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
マンジブ ロパミド (原体)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然 変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK+/-)	1~4,120 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常 試験	ヒトリンパ球細胞	2.5~100 µg/mL (-S9) 5~100 µg/mL (+S9)	陰性
	<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
代謝物 S	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i>)	100~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性

注) +/-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「マンジプロパミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ブロッコリー、かんきつ類等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したマンジプロパミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたマンジプロパミドの投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量で 67～74%、高用量で 30～45%であった。臓器及び組織中の残留放射能は肝及び腎で比較的高濃度で認められたが、各組織における残留放射能は試験終了時までには検出限界近くまで減少した。投与後 168 時間における糞中排泄率は 43～91%TAR、尿中排泄率は 2～55%TAR であり、主要排泄経路は糞中であった。糞中放射能の主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、尿中では代謝物 C の抱合体であった。主要代謝経路は、脱プロパギル化し、最終的にグルクロン酸抱合体を生成する経路と考えられた。

¹⁴C で標識したマンジプロパミドを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、標準散布区においては 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。高用量散布区のばれいしょの塊茎（外皮を含む）では代謝物 S が 10.5～12.7%TRR 検出された。いずれの作物でも代謝パターン及び代謝物はほぼ類似していると考えられた。主要代謝物は B、C 及び D であり、一部は糖との抱合体を形成していた。主要代謝経路は、脱プロパギル化し、糖抱合体を生成する経路と考えられた。

野菜、果実等を用いて、マンジプロパ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。マンジプロパミドの最大残留値はほうれんそうの 16.8 mg/kg であった。ばれいしょでは代謝物 S についても分析対象化合物とされたが、全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、マンジプロパミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞好酸性変化等）に認められた。神経毒性、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。

代謝物 S は、急性経口毒性試験においてその毒性はマンジプロパミドより強かったが、作物残留試験において S の残留値は定量限界未満であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をマンジプロパミド（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 30 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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5・mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験

(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 30 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
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0,100,500,3,000, 5,000ppm ----- 雄：0,8.2,41.1, 260,435 雌：0,8.9,44.7, 260,444	雄：41.1 雌：44.7	雄：260 雌：260	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	0,100,500,2,500 ppm ----- 雄：0,7.4,37.3, 193 雌：0,8.4,41.0, 207	雄：37.3 雌：41.0	雄：193 雌：207	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0,50,250,1,000 ppm ----- 雄：0,3.0,15.2, 61.3 雌：0,3.5,17.6, 69.7	雄：15.2 雌：17.6	雄：61.3 雌：69.7	雄：門脈周囲性肝細胞好酸性変化等 雌：肝絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0,50,250,1,500 ppm ----- P雄：0,4.4,21.8, 139 P雌：0,4.7,23.4, 140 F ₁ 雄：0,4.9,23.9, 154 F ₁ 雌：0,5.2,25.6, 156	親動物及び児動物 P雄：21.8 P雌：23.4 F ₁ 雄：23.9 F ₁ 雌：25.6	親動物及び児動物 P雄：139 P雌：140 F ₁ 雄：154 F ₁ 雌：156	親動物：臓器重量変化等 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0,50,200,1,000	母動物及び 胎児：1,000	母動物及び 胎児：-	親動物及び児動物： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0,300,800,2,000, 5,000ppm ----- 雄：0,37.2,98.0, 248,624 雌：0,47.3,128, 316,801	雄：98.0 雌：128	雄：248 雌：316	雌雄：肝絶対及び比重量増加等

	80 週間 発がん性 試験	0,100,500,2,000, ppm ----- 雄：0,10.6,55.2, 223 雌：0,13.2,67.8, 285	雄：55.2 雌：67.8	雄：223 雌：285	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0,50,250,1,000	母動物：1,000 胎児：50	母動物：一 胎児：250	母動物：毒性所見なし 胎児：骨化不全増加 (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0,5,25,100,400	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：小葉中心性肝細 胞褐色色素沈着等
	1 年間 慢性毒性 試験	0,5,40,400	雄：5 雌：5	雄：40 雌：40	雌雄：ALP 増加等

ー：最小毒性量は設定できなかった。
備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(3-メトキシ-4-プロパ-2-イニルオキシフェニル)エチル]アセトアミド
C	2-(4-クロロフェニル)-N[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
D	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド
E	2-(4-クロロフェニル)-N[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
F	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド
G	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(4-グルクロニル-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド
H	2-(4-クロロフェニル)-N[2-(3-ヒドロキシ-4-プロパ-2-イニルオキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
I	(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシフェノキシ)酢酸
K	2-(4-クロロフェニル)-N{2-[3-メトキシ-4-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
L	2-(4-クロロフェニル)-N{2-[3-メトキシ-4-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-マロニルメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
M	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
Q	4-クロロ安息香酸
R	4-クロロフェニル-ヒドロキシ酢酸
S	2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシ酢酸
T	2-(4-クロロフェニル)-2-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)酢酸
W	3-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシ)フェノキシ-1-プロパノール
X	3-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシ)フェノキシ-1-プロペン-1-オール

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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 [=γ-グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
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
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>

—国内圃場の試験—

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
だいず (露地・乾燥子実) 2005年度	2	250~330	3	7	0.021	0.020	0.016	0.016
				14	0.028	0.028	0.021	0.021
				21	0.010	0.010	0.008	0.008
				7	0.031	0.030	0.027	0.027
				14	0.014	0.014	0.014	0.014
				21	0.006	0.006	0.009	0.008
あずき (露地・乾燥子実) 2005年度	2	107~250	3	7	0.014	0.014	0.012	0.012
				14	0.013	0.013	0.010	0.010
				21	0.010	0.010	0.006	0.006
				7	0.019	0.018	0.016	0.016
				14	0.011	0.010	0.009	0.009
				21	0.005	0.005	<0.005	<0.005
ばれいしょ (露地・塊茎) 2005年度	2	330~500 ^a	3 ^a	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ばれいしょ (露地・塊茎) 2007年度	2	167	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はくさい (露地・茎葉) 2005年度	2	417~500 ^a	3	7	2.49	2.49	1.98	1.96
				14	0.707	0.706	0.454	0.452
				21	0.255	0.253	0.165	0.161
				7	0.407	0.406	0.792	0.741
				14	0.440	0.434	0.282	0.278
				21	0.104	0.103	0.036	0.036
キャベツ (露地・葉球) 2004年度	2	344~500 ^a	3	7	0.278	0.275	0.275	0.272
				14	0.208	0.206	0.073	0.072
				21	0.087	0.084	0.006	0.006
				7	0.067	0.066	0.081	0.078
				14	0.035	0.034	0.083	0.077
				21	0.010	0.010	0.005	0.005
ブロッコリー (露地・花蕾) 2007~2008年度	2	312	2	7	2.50	2.46	1.96	1.94
				14	1.00	1.00	0.73	0.72
				21	0.49	0.48	0.42	0.42
				28	0.12	0.12	0.10	0.10
				7	0.78	0.78	0.67	0.66
				14	0.37	0.36	0.55	0.54
21	0.29	0.29	0.15	0.15				
28	0.17	0.17	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		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (施設・茎葉) 2005~2006年度	2	250	3	7	2.70	2.64	0.565	0.552
				14	0.155	0.154	0.125	0.120
				21	0.014	0.013	<0.005	<0.005
				7	3.99	3.90	3.19	3.16
				14	1.90	1.86	2.11	2.10
				21	0.364	0.362	0.228	0.222
リーフレタス (施設・茎葉) 2010年度	2	242~250	3	3 ^a	5.94	5.92		
				7	3.44	3.36		
				14	0.20	0.20		
				3 ^a	14.9	14.7		
				7	10.0	9.92		
				14	1.87	1.86		
サラダ菜 (施設・茎葉) 2010年度	2	188~242	3	3 ^a	9.29	8.92		
				7	2.68	2.65		
				14	0.35	0.34		
				3 ^a	17.1	16.9		
				7	8.67	8.55		
				14	1.61	1.60		
たまねぎ (露地・鱗茎) 2007~2008年度	2	209~250	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (露地・茎葉) 2007年度	2	250	2	7	0.50	0.50	0.28	0.28
				14	0.03	0.03	0.05	0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.13	0.13	0.10	0.10
				14	0.07	0.07	0.06	0.06
				21	0.03	0.03	0.02	0.02
トマト (施設・果実) 2005年度	2	330~500	3	1	0.308	0.306	0.325	0.324
				7	0.242	0.236	0.396	0.390
				14	0.294	0.280	0.160	0.153
				1	0.425	0.410	0.656	0.655
				7	0.497	0.477	0.367	0.364
				14	0.392	0.388	0.315	0.302
ミニトマト (施設・果実) 2006年度	2	250~375	3	1	0.38	0.38	0.39	0.38
				7	0.32	0.32	0.47	0.47
				14	0.23	0.22	0.37	0.37

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
				1	0.38	0.38	0.27	0.27
				7	0.31	0.30	0.25	0.24
				14	0.24	0.23	0.20	0.20
ピーマン (施設・果実) 2007年度	2	250~375	2	1	0.81	0.81	0.90	0.90
				7	0.33	0.32	0.39	0.38
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	0.68	0.66	0.64	0.62
				7	0.43	0.43	0.40	0.40
				21	0.22	0.22	0.19	0.18
なす (施設・果実) 2006年度	2	375	3	1	0.79	0.78	0.82	0.81
				7	0.241	0.21	0.27	0.26
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	0.30	0.30	0.28	0.28
				7	0.04	0.04	0.10	0.09
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すいか (施設・果実) 2007年度	2	375	2	1	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ほうれんそう (施設・茎葉) 2008年度	2	188~250	2	3	13.9	13.9	12.2	12.2
				7	7.77	7.74	9.54	9.40
				14	2.43	2.40	2.67	2.58
				3	14.9	14.9	16.8	16.6
				7	10.9	10.9	12.0	12.0
				14	7.54	7.48	5.20	5.19
温州みかん (施設・果肉) 2010年度	2	834	3	1	0.05	0.04	0.05	0.05
				3	0.04	0.04	0.10	0.10
				7	0.01	0.01	0.07	0.06
				1	0.05	0.05	0.02	0.02
				3	0.06	0.06	0.03	0.02
				7	0.05	0.05	0.02	0.02
温州みかん (施設・外果皮) 2010年度	2	834	3	1	2.98	2.94	3.35	3.28
				3	2.89	2.88	2.95	2.91
				7	2.79	2.74	2.34	2.30
				1	4.38	4.36	2.43	2.42
				3	3.53	3.49	3.04	3.03
				7	3.59	3.58	2.83	2.81
なつみかん (露地・果実) 2011年度	2	770~781	3	1			1.13	1.12
				3			0.73	0.72
				7			0.81	0.80
				14			0.85	0.84
				1			1.08	1.07
				3			1.06	1.04
7			0.80	0.79				
14			0.74	0.74				

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
すだち (露地、無袋・果実) 2011年度	1	625	3	1	/	/	0.41	0.41
				3			0.36	0.36
				7			0.28	0.28
かぼす (露地、無袋・果実) 2011年度	1	833	3	1	/	/	0.23	0.22
				3			0.28	0.28
				7			0.27	0.27
いちご (施設・果実) 2007~2009年度	2	育苗期; 0.00625 g ai/株	2	151	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				157	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				164	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	育苗期; 0.00145 g ai/株 生育期; 375	4 (育苗期 2回 散布)	1	2.00	1.92	1.57	1.53	
			7	1.16	1.14	1.21	1.20	
			14	0.45	0.44	0.38	0.38	
			21	0.13	0.12	0.20	0.20	
			1	0.49	0.49	0.54	0.53	
			7	0.19	0.19	0.21	0.21	
14	0.13	0.12	0.13	0.12				
21	0.05	0.05	0.05	0.05				
大粒種ぶどう (施設・果実) 2005年度	1	375	3	7	0.529	0.516	0.488	0.472
				14	0.455	0.452	0.445	0.440
				21	0.338	0.334	0.384	0.370
小粒種ぶどう (施設・果実) 2005年度	1	312	3	7	1.27	1.24	1.16	1.13
				14	0.921	0.888	0.728	0.704
				21	0.746	0.716	0.534	0.522

- 注) ・散布にはフロアブル剤が使用された。
・ばれいしよでは代謝物Sについても測定されたが、全ての試料で定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。
・希釈後の濃度、液量及び使用時期 (PHI) が登録又は申請された回数を上回る場合には、を付した。

—海外圃場の試験—

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)
ホップ (乾花) 2005~2006年	3	151 g ai/ha	3	7	6.2
				9	3.9
				14	0.03
				16	1.2
				7	4.6
				14	4.6
				7	11.2
				14	9.6

注) 散布には水和剤が使用された。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	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)
大豆	0.03	56.1	1.68	33.7	1.01	45.5	1.37	58.8	1.76
小豆類	0.018	1.4	0.03	0.5	0.01	0.1	0.00	2.7	0.05
はくさい	2.49	29.4	73.2	10.3	25.7	21.9	54.5	31.7	78.9
ブロッコリー	2.5	4.5	11.3	2.8	7.00	4.7	11.8	4.1	10.3
レタス	9.92	6.1	60.5	2.5	24.8	6.4	63.5	4.2	41.7
ねぎ	0.5	11.3	5.65	4.5	2.25	8.2	4.10	13.5	6.75
トマト	0.655	24.3	15.9	16.9	11.1	24.5	16.1	18.9	12.4
ピーマン	0.9	4.4	3.96	2	1.80	1.9	1.71	3.7	3.33
ナス	0.81	4	3.24	0.9	0.73	3.3	2.67	5.7	4.62
スイカ	0.03	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
ほうれん草	16.6	18.7	310	10.1	168	17.4	289	21.7	360
ブドウ	1.24	5.8	7.19	4.4	5.46	1.6	1.98	3.8	4.71
みかん	4.36	41.6	181	35.4	154	45.8	200	42.6	186
なつみかん	1.12	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11
その他のかんきつ	0.41	0.4	0.16	0.1	0.04	0.1	0.04	0.6	0.25
いちご	1.92	0.3	0.58	0.4	0.77	0.1	0.19	0.1	0.19
合計			675		403		647		711

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちマンジプロパミドの最大値を用いた (参照 別紙3)。
- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査 (参照 55~57) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)
 - ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたマンジプロパミドの推定摂取量 (μg/人/日)
 - ・レタスにはレタス、リーフレタス及びサラダ菜が含まれるが、残留値の最も高かったリーフレタスの 9.92 mg/kg を用いた。
 - ・トマトにはトマト及びミニトマトが含まれるが、残留値の最も高かったトマトの 0.655 mg/kg を用いた。
 - ・その他のかんきつにはすだち及びかぼすが含まれるが、残留値の最も高かったすだちの 0.41 mg/kg を用いた。
 - ・ばれいしょ、たまねぎは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
 - ・キャベツについては、登録された使用方法を逸脱した試験による成績のため、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 農薬抄録 マンジプロパミド (殺菌剤) : シンジェンタ ジャパン株式会社、2007年、一部公表
- 2 ラットにおける代謝試験 (血中濃度および組織内分布) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験 (組織内分布および排泄) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 4 ラットにおける代謝試験 (吸収、分布および排泄) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の検討) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 6 ぶどうにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 7 トマトにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 8 レタスにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2005年、未公表
- 9 ばれいしょにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 10 ばれいしょにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2005年、未公表
- 11 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌条件下における土壌代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 12 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌条件下における土壌代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 13 好氣的条件下における土壌代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2002年、未公表
- 14 土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 15 土壌吸脱着試験 (火山灰土壌) (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2005年、未公表
- 16 加水分解運命試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2002年、未公表
- 17 滅菌緩衝液中における光分解運命試験 (GLP 対応) : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2003年、未公表
- 18 滅菌自然水中における光分解運命試験 (GLP 対応) : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2003年、未公表
- 19 土壌残留性試験成績 : シンジェンタ ジャパン (株)、2004年、未公表

- 20 作物残留性試験：シンジェンタ ジャパン株式会社、2005年、未公表
- 21 後作物残留性試験：シンジェンタ ジャパン株式会社、2005年、未公表
- 22 マンジプロパミドにおける薬理試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Product Safety Laboratories（米国）、2004年、未公表
- 24 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 25 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2003年、未公表
- 26 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2005年、未公表
- 27 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 29 マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 31 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 32 マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 33 ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 34 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）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 35 ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 36 ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 37 マウスを用いた飼料混入投与による80週間発がん性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 38 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 39 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表

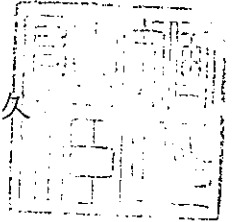
- 40 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 41 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 42 マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 43 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2002年、未公表
- 44 ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 45 ラットの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 46 食品健康影響評価について (平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806012 号)
- 47 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 7 月 17 日付け府食第 794 号)
- 48 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 21 年 6 月 4 日付け厚生労働省告示第 325 号)
- 49 農薬抄録 マンジプロパミド (殺菌剤) : シンジェンタ ジャパン株式会社、平成 21 年 12 月 18 日改訂、一部公表
- 50 SYN500003 (代謝物 S、植物における代謝物) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories (英国)、2006年、未公表
- 51 SYN500003 (代謝物 S、植物における代謝物) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
- 52 マンジプロパミドの作物残留試験成績 (国内)、シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 53 マンジプロパミドの作物残留試験成績 (海外)、シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 54 食品健康影響評価について (平成 22 年 3 月 1 日付け厚生労働省発食安 0301 第 1 号)
- 55 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 56 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 57 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 58 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 23 年 2 月 10 日付け府食第 127 号)
- 59 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 24 年 6 月 14 日付け厚生労働省告示第 390 号)
- 60 食品健康影響評価について (平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 10 号)
- 61 農薬抄録マンジプロパミド : シンジェンタ ジャパン株式会社、2013 年 2 月 15 日改訂、一部公表予定
- 62 マンジプロパミドの作物残留性試験成績 : シンジェンタ ジャパン株式会社、2013 年、未公表



厚生労働省発食安1122第10号
平成25年11月22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

ミルベメクチン

平成25年12月26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11月22日付け厚生労働省発食安1122第10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項の規定に基づくミルベメクチンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ミルベメクチン

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：ミルベメクチン [Milbemectin (ISO)]

[ミルベメクチン A₃ (M. A₃) とミルベメクチン A₄ (M. A₄) の混合物。存在比は M. A₃ (22~32%)、M. A₄ (60~70%) である。]

(2) 用途：殺虫剤

16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。ダニ、昆虫及び線虫の神経-筋接合部位の塩素イオンチャンネルにアゴニストとして作用し、殺虫活性を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

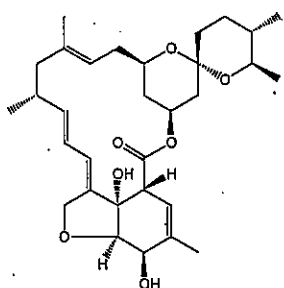
ミルベメクチン A₃ (M. A₃) :

(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 13*R*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-21, 24-dihydroxy-5', 6', 11, 13, 22-pentamethyl-3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one (IUPAC)
(6*R*, 25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6, 28-epoxy-25-methylmilbemycin B (CAS)

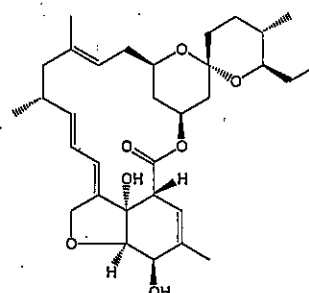
ミルベメクチン A₄ (M. A₄) :

(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 13*R*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6'-ethyl-21, 24-dihydroxy-5', 11, 13, 22-tetramethyl-3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one (IUPAC)
(6*R*, 25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6, 28-epoxy-25-ethylmilbemycin B (CAS)

(4) 構造式及び物性



M. A₃



M. A₄

分子式 $C_{31}H_{44}O_7$
分子量 528.68
水溶解度 0.88 mg/L (20°C)
分配係数 $\log_{10}Pow \geq 4.94$ (23±1°C)
M. A₃

分子式 $C_{32}H_{46}O_7$
分子量 542.70
水溶解度 7.2 mg/L (20°C)
分配係数 $\log_{10}Pow \geq 5.06$ (23±1°C)
M. A₄

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

【作物名】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。

(1) 国内での使用方法

①1%ミルベメクチン乳剤

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	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数
茶	カンザワハダニ チャノホリダニ チャノカサビダニ チャノホリガ	1000 倍	200~400 L/10a	摘採 14 日前まで	1 回	散布	1 回

②1%ミルベメクチン乳剤

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	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数
りんご	ハダニ類 キモンホリガ リンコサビダニ ユキヤギアブラムシ	1000 倍	200~700 L/10a	収穫前日まで	1 回	散布	1 回
もも ネクタリン	ハダニ類 モモサビダニ			収穫 7 日前まで			
【小粒核果類】 いちじく	ハダニ類 ニセナサビダニ	1000~ 1500 倍	200~700 L/10a	収穫前日まで	1 回	散布	1 回
なし		1000~ 1500 倍		収穫 7 日前まで			
おうとう パパイヤ	ハダニ類	1000 倍	100~300 L/10a	収穫 7 日前まで	2 回 以内	散布	2 回以内
かんしょ さといも やまのいも やまのいも(むかご)				100~500 L/10a			
だいず		1500 倍	100~300 L/10a	収穫 7 日前まで			
あずき		1000~ 2000 倍	100~150 L/10a	収穫 14 日前まで			
いんげんまめ		1500 倍	100~300 L/10a	収穫 7 日前まで			
豆類(未成熟)				収穫前日まで			
いちご(親株床)				仮植前まで			

②1%ミルベメクチン乳剤（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	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数	
なす	ハダニ類 ハモグリハエ類 コジラミ類 チャノホリダニ	1500倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	2回 以内	散布	2回以内	
トマト ミニトマト	ハモグリハエ類 トマトサビダニ コジラミ類							
ピーマン	ハダニ類 コジラミ類	1000倍						
ししとう 甘長とうがらし	コジラミ類	2000倍			1回			
きゅうり	ハダニ類	1000～ 1500倍						
	コジラミ類	1500倍						
	ハモグリハエ類	1000倍						
きゅうり(花) きゅうり(葉)	ハダニ類 コジラミ類	1500倍			収穫3日前まで			
食用へちま すいか	ハダニ類	1000倍			収穫前日まで 収穫7日前まで			2回 以内
メロン	ハモグリハエ類 コジラミ類				収穫前日まで			
アスパラガス セルリー	ハダニ類		収穫3日前まで 収穫3日前まで 但し、伏せ込み 栽培は伏せ込 み前まで					
みつば		2000倍						
せり科葉菜類 (みつば、 コリアンダー(葉)、 セルリーを除く)		1500倍	300L/10a	収穫3日前まで	1回			
モロヘイヤ	2000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	2回 以内	2回以内			
エンサイ	1500倍							
ふだんそう	1500倍							
さといも(葉柄) はすいも(葉柄)	1000倍							

②1%ミルベメクチン乳剤 (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	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数			
みょうが (花穂)	ハダニ類	1000 倍	100～ 400 L/10a	収穫前日まで	2 回 以内	散布、但し花 穂の発生期 にはマルチ フィルム被 覆により散 布液が直接 花穂に飛散 しない状態 で使用する	2回以内			
みょうが (茎葉)				みょうが(花穂) の収穫前日まで 但し、花穂を 収穫しない場合 にあつては開花 期終了まで		散布				
しそ	ハダニ類 サビダニ チャノホリダニ	2000 倍	100～ 300 L/10a	収穫前日まで	2 回 以内	散布	2回以内			
しそ科葉菜類 (えごま(葉)、 しそを除く) しそ(花穂) さんしょう(葉) コリアンダー(葉) なんてん(葉)	1 回				1回					
えごま(葉) 食用金魚草 食用なでしこ しよくようほおずき 食用ミニバラ	2 回 以内				2回以内					
食用プリムラ 食用カーネーション 食用エキザカム 食用せんいちこう 食用トレニア 食用パンジー	1 回				1回					
せんぶり	シラモンホリダニ				1000 倍		収穫 7 日前まで	2 回 以内		2回以内
きく(葉)	ハモグリバエ類 ハダニ類				1500 倍		収穫前日まで			

③2%ミルベメクチン水和剤

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	ミルベメクチンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ハダニ類 チャノホリダニ シカンギゾウミ	2000倍	500~700 L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内
	シカンサビダニ	2000~ 3000倍					
りんご	ハダニ類	2000倍	400~700 L/10a	収穫前日 まで	1回		1回
なし			200~700 L/10a	収穫7日 前まで	2回以内		2回以内
ぶどう							
すいか			100~300 L/10a	収穫前日 まで	2回以内		2回以内
メロン							
きゅうり なす							
いちご			シクラメンホリダニ				
食用ぎく	ハダニ類				1回	1回	

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ミルベメクチンを含む農薬の総使用回数
みかん	温室、ガラス	ハダニ類	200g/10a	20L/10a	収穫7日 前まで	2回 以内	常温煙霧	2回以内
大粒種 ぶどう	室等密閉で きる場所		150g/10a	15L/10a				

④0.001%ミルベメクチンエアゾル

作物名	適用病害虫名	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ミルベメクチンを含む農薬の総使用回数
なす	ハダニ類	収穫前日まで	2回 以内	噴霧液が均一に付着 するように約30cm離 れた所から数回断続 して噴射する。	2回以内

(2) 海外での使用方法

① 1%ミルベメクチン乳剤(ドイツ)

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	ミルベメクチンを含む農薬の総使用回数
ホップ	ハダニ類	2200倍	330L/10a	収穫21日前 まで	2回以内	散布	2回以内

② 1%ミルベメクチン乳剤(ニュージーランド)

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	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数
アボカド	コウノシロハダニ (six-spotted mite)	1333倍	—	収穫14日 前まで	3回以内	散布	3回以内

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ミルベメクチン (M. A₃及びM. A₄の合計量) とする。

②分析法の概要

試料から水・メタノール(3:7)混液で抽出し、ヘキサンに転溶、又はグラファイトカーボンカラム、多孔性ケイソウ土カラムあるいはシクロヘキシルシリル化シリカゲル(CH)カラム及びエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル(PSA)カラムで精製する。トリエチルアミン及び無水トリフルオロ酢酸で蛍光誘導体化し、高速液体クロマトグラフ(FL)で定量する。

定量限界: 0.008~0.4ppm

ホップは、試料から 1mol/L ギ酸アンモニウム溶液:水:メタノール(0.05:1:9)混液で抽出し、NH₂・C₁₈積層カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

定量限界: 0.20ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. 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ミルベメクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 3 mg/kg 体重/day
 (動物種) イヌ
 (投与方法) カプセル経口投与
 (試験の種類) 慢性毒性試験
 (期間) 1年間

安全係数: 100

ADI: 0.03 mg/kg 体重/day

5. 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、オーストラリアにおいていちご、もも等に、ニュージーランドにおいてアボカド、いちご等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ミルベメクチン(M. A₃及びM. A₄)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ミルベメクチン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までミルベメクチ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取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	5.0
幼小児 (1~6歳)	12.7
妊婦	4.0
高齢者 (65歳以上)	4.9

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。

ミルベメクチン 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1) 【ミルベメクチン(M. A ₃ +M. A ₄)】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
だいず (乾燥子実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02(2回, 7日) (#) (注2)
					7, 15, 22日	圃場B:<0.02(2回, 7日) (#)
あずき (乾燥子実)	2	1%乳剤	1000倍散布 150L/10a	2回	15, 21日	圃場A:<0.04(2回, 15日)
					14, 21日	圃場B:<0.04
いんげんまめ (乾燥子実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02(2回, 7日) (#)
						圃場B:<0.02(2回, 7日) (#)
さといも (塊茎)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
かんしょ (塊根)	2	1%乳剤	1000倍散布 189.4, 200L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
やまのいも (塊茎)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
やまのいも (むかご)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
食用ぎく (花器全体)	2	2%水和剤	2000倍散布 200, 300L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.96 圃場B:0.44
きく(葉) (葉)	2	1%乳剤	1500倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.37 圃場B:0.58
アスパラガス (若茎)	1	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:<0.1
		1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:<0.1
パセリ (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200, 250L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A:0.16 圃場B:0.22
セルリー (茎葉)	1	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A:<0.08
セルリー (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.2
みつば (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A:0.37 圃場B:0.46
コリアンダー (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.10 圃場B:0.64
トマト (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 230, 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.02(2回, 1日) (#) 圃場B:0.04(2回, 3日) (#)
ミニトマト (果実)	2	1%乳剤	1500倍散布 200, 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.03 圃場B:0.02
ピーマン (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.01 圃場B:0.050
なす (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3日	圃場A:<0.04(2回, 1日) (#) 圃場B:<0.04(2回, 1日) (#)
なす (果実)	2	0.001%+77 ^μ	原液 十分量噴射	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
ししとう (果実)	2	1%乳剤	1500倍散布 350L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.04(1回, 1日) (#) 圃場B:0.06(1回, 1日) (#)
ししとう (果実)	2	1%乳剤	2000倍散布 350L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.04(1回, 1日) (#) 圃場B:0.04(1回, 1日) (#)
食用ほおずき (果実)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
甘長とうがらし (果実)	1	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A:<0.02
		1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A:0.04
きゅうり (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
すいか (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 100, 250L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
メロン (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 250, 300L/10a	2回	1, 8日	圃場A:<0.04
					1, 7日	圃場B:<0.04

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^(注1) 【ミルベメクテン (M. A ₃ +M. A ₄)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
きゅうり (葉)	2	1%乳剤	1500倍散布 200L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
きゅうり (花)	2	1%乳剤	1500倍散布 200L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
食用へちま (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 8日 1, 3, 7日	圃場A:0.008 圃場B:0.010
さやえんどう (さや)	2	1%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.022(2回, 1日) (#) 圃場B:0.082(2回, 1日) (#)
さやいんげん (さや)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.02(2回, 1日) (#) 圃場B:0.08(2回, 1日) (#)
えだまめ (さや)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.03(2回, 1日) (#) 圃場B:0.03(2回, 1日) (#)
モロヘイヤ (莖葉)	2	1%乳剤	1500倍散布 300L/10a	1回	1, 3, 5, 7日	圃場A:0.38 圃場B:0.31
エンサイ (莖葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.42 圃場B:0.14
ふだんそう (莖葉)	2	1%乳剤	1500倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.09 圃場B:0.09
はすいも (葉柄)	2	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
さといも (葉柄)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.20 圃場B:<0.20
えごま (葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.46 圃場B:0.40
食用金魚草 (花器全体)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.63 圃場B:0.54
食用なでしこ (花器全体)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.79 圃場B:0.75
せんぶり (全葉)	2	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
なんてん (葉) (葉・葉柄)	2	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.09 圃場B:0.09
温州みかん (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 800L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04 (#) 圃場B:<0.04 (#)
温州みかん (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 800L/10a	2回	7日	圃場A:0.12 (#) 圃場B:<0.04 (#)
温州みかん (果肉)	2	2%水和剤	100倍常温煙霧 35L/10a	2回	7日	圃場A:<0.02 (#) 圃場B:<0.02 (#)
温州みかん (果皮)	2	2%水和剤	100倍常温煙霧 35L/10a	2回	7日	圃場A:0.16 (#) 圃場B:0.24 (#)
夏みかん (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04 (#) 圃場B:<0.04 (#)
夏みかん (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04 (#) 圃場B:<0.04 (#)
夏みかん (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04 (#) 圃場B:<0.04 (#)
ゆず (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7, 14日	圃場A:<0.02(2回, 7日) (#) 圃場B:<0.02(2回, 7日) (#)
りんご (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 600L/10a	1回	7, 14日 7, 13日	圃場A:<0.04(1回, 7日) 圃場B:<0.04(1回, 7日)
りんご (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 375, 694L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.03(2回, 1日) (#) 圃場B:<0.02(2回, 1日) (#)
なし (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200, 400L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.04(1回, 7日) 圃場B:<0.04(1回, 7日)
なし (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 300, 857L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.02(2回, 1日) (#) 圃場B:<0.02(2回, 1日) (#)
もも (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
もも (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	1回	7, 14日	圃場A:0.18 圃場B:<0.04
ネクタリン (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 300, 500L/10a	2回	7, 14日	圃場A:0.03(2回, 7日) (#) 圃場B:0.04(2回, 7日) (#)
すもも (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 329, 400L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
うめ (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 400L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.02 圃場B:0.14
おうとう (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 500, 700L/10a	1回	7, 14日	圃場A:0.08 圃場B:0.03
いちご (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 100, 120L/10a	2回	146, 156日 160, 169日	圃場A:<0.04(2回, 146日) 圃場B:<0.04(2回, 160日)
いちご (果実)	2	2%水和剤	2000倍散布 150L/10a	2回	1, 3日	圃場A:<0.02 圃場B:0.05

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^(注1) 【ミルベメクチン(M. A ₃ +M. A ₄)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ぶどう (果実)	2	2%水和剤	2000倍散布 400L/10a	2回	7, 14日	圃場A:0.02 圃場B:0.04
ぶどう (果実)	2	2%水和剤	100倍常温煙霧 15L/10a	2回	7, 14日	圃場A:0.023(2回, 14日) 圃場B:0.022(2回, 14日)
パパイヤ (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
いちじく (可食部)	2	1%乳剤	1000倍散布 300, 400L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.05 圃場B:0.05
茶 (荒茶)	2	1%乳剤	1000倍散布 400L/10a	1回	14日	圃場A:0.05 圃場B:0.21
茶 (浸出液)	2	1%乳剤	1000倍散布 400L/10a	1回	14日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
みょうが (花穂)	2	1%乳剤	1000倍散布 350L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
食用ミニバラ (花器全体)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.10 圃場B:0.09
しそ (葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.41(1回, 1日) 圃場B:1.44(1回, 1日)
しそ (葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.10(3回, 1日) (#) 圃場B:0.46(3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。

ミルベメクチン 海外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 (ppm) ^{注1)} 【ミルベメクチン(M. A ₃ +M. A ₄)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ホップ (毬花(生鮮))	2	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2回	21, 28日	圃場A : <0.20 圃場B : <0.20
ホップ (毬花(乾燥))	2	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2回	21, 28日	圃場A : <0.20 圃場B : <0.20
アボカド (果肉)	2	1%乳剤	1333倍散布 100L/10a	3回	14日	圃場A : <0.004
					14日	圃場B : <0.004
アボカド (果肉)	2	1%乳剤	667倍散布 100L/10a	3回	14日	圃場A : <0.004(#) ^{注2)}
					14日	圃場B : <0.004(#)

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。

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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆	0.1	0.1	○			<0.02(#), <0.02(#)
小豆類	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04(あずき)
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
かんしょ	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
やまいも(長いもをいう。)	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
その他のきく科野菜	2	2	○			0.96, 0.44(食用ぎく)
アスパラガス	0.3	0.3	○			<0.1, <0.1
パセリ	0.7	0.7	○			0.16, 0.22(\$)
セロリ	0.5	0.5	○			<0.08, <0.2
みつば	1	1	○			0.37, 0.46
その他のせり科野菜	1	1	○			0.10, 0.64(コリアンダー葉)
トマト	0.2	0.2	○			トマト: 0.04(#), 0.02(#) ミニトマト: 0.03, 0.02
ピーマン	0.2	0.2	○			<0.01, 0.050
なす	0.2	0.2	○			<0.04(#), <0.04(#)
その他のなす科野菜	0.2	0.2	○			0.04(#), 0.04(#)(ししとう)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04
すいか	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04
メロン類果実	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04
その他のうり科野菜	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02(きゅうり花・葉)
未成熟えんどう	0.3	0.3	○			0.022(#), 0.082(#)
未成熟いんげん	0.3	0.3	○			<0.02(#), 0.08(#)(\$)
えだまめ	0.2	0.2	○			0.03(#), 0.03(#)
その他の野菜	3	3	○			0.41, 1.44(\$)(しそ)
みかん	0.2	0.2	○			<0.04(#), <0.04(#)
なつみかんの果実全体	0.2	0.2	○			<0.04(#), <0.04(#)
レモン	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全体参照)
りんご	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04
日本なし	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04
西洋なし	0.2	0.2	○			(日本なし参照)
もも	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04
ネクタリン	0.2	0.2	○			0.03(#), 0.04(#)
あんず(アブリコットを含む。)	0.5		申			(うめ参照)
すもも(ブルーベリーを含む。)	0.05		申			<0.01, <0.01
うめ	0.5	0.5	○			0.14(\$), <0.02
おうとう(チェリーを含む。)	0.3	0.3	○			0.08, 0.03
いちご	0.2	0.2	○			<0.02, 0.05
ぶどう	0.2	0.2	○			0.02, 0.04
パパイヤ	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
アボカド	0.02	0.02			0.02(ニュージーランド)	【<0.004, <0.004 (ニュージーランド)】
その他の果実	0.2	0.2	○			0.05, 0.05(いちじく)
茶	0.7	0.7	○			0.05, 0.21(\$)
ホップ	0.1	0.1		0.10	EU	【<0.20, <0.20(EU)】
その他のスパイス	0.7	0.7	○			0.16(#), 0.24(#)(\$)
その他のハーブ	5	5	○			(みかんの果皮)

「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。

(\$)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。

(別紙3)

ミルベメクチン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.1	5.6	3.4	4.6	5.9
小豆類	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.05	0.6	0.3	0.4	0.9
かんしょ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
やまいも (長いもをいう。)	0.1	0.3	0.1	0.2	0.4
その他のきく科野菜	2	0.8	0.2	1.0	1.4
アスパラガス	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2
パセリ	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
セロリ	0.5	0.2	0.1	0.2	0.2
みつば	1	0.2	0.1	0.1	0.2
その他のせり科野菜	1	0.1	0.1	0.1	0.3
トマト	0.2	4.9	3.4	4.9	3.8
ピーマン	0.2	0.9	0.4	0.4	0.7
なす	0.2	0.8	0.2	0.7	1.1
その他のなす科野菜	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.2	3.3	1.6	2.0	3.3
すいか	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.2	0.1	0.1	0.02	0.1
その他のうり科野菜	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1
未成熟えんどう	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
未成熟いんげん	0.3	0.6	0.4	0.5	0.5
えだまめ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	3	37.8	29.1	28.8	36.6
みかん	0.2	8.3	7.1	9.2	8.5
なつみかんの果実全体	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.2	0.1	0.1	0.2	0.0
グレープフルーツ	0.2	0.2	0.1	0.4	0.2
ライム	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
りんご	0.2	7.1	7.2	6.0	7.1
日本なし	0.2	1.0	0.9	1.1	1.0
西洋なし	0.2	0.02	0.02	0.02	0.02
もも	0.2	0.1	0.1	0.8	0.0
ネクタリン	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず (アブリコットを含む。)	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも (プルーンを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.5	0.6	0.2	0.7	0.8
おうとう (チェリーを含む。)	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
ぶどう	0.2	1.2	0.9	0.3	0.8
パパイヤ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.2	0.8	1.2	0.3	0.3
茶	0.7	2.1	1.0	2.5	3.0
ホップ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のハーブ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
計		80.1	60.2	67.4	80.2
ADI比 (%)		5.0	12.7	4.0	4.9

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 2年11月 7日 初回農薬登録
- 平成15年 5月28日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、さやいんげん等）
- 平成17年11月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成18年 7月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成21年 4月 2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22年10月20日 残留農薬基準告示
- 平成23年 4月27日 インポートトレランス申請（ホップ、アボカド）
- 平成23年 8月 9日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さといも、いちじく等）
- 平成23年10月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年 5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15日 残留農薬基準告示
- 平成25年 3月19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：あんず及びすもも）
- 平成25年 6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25年 8月 5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11月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年11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 |
| 鰐淵 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)

ミルベメクチン

食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.1
小豆類 ^{注1)}	0.2
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05
かんしょ	0.05
やまいも(長いもをいう。)	0.1
その他のきく科野菜 ^{注2)}	2
アスパラガス	0.3
パセリ	0.7
セロリ	0.5
みつば	1
その他のせり科野菜 ^{注3)}	1
トマト	0.2
ピーマン	0.2
なす	0.2
その他のなす科野菜 ^{注4)}	0.2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2
すいか	0.2
メロン類果実	0.2
その他のうり科野菜 ^{注5)}	0.1
未成熟えんどう	0.3
未成熟いんげん	0.3
えだまめ	0.2
その他の野菜 ^{注6)}	3
みかん	0.2
なつみかんの果実全体	0.2
レモン	0.2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.2
グレープフルーツ	0.2
ライム	0.2
その他のかんきつ類果実 ^{注7)}	0.2
りんご	0.2
日本なし	0.2
西洋なし	0.2
もも	0.2
ネクタリン	0.2
あんず(アブリコットを含む。)	0.5
すもも(プルーンを含む。)	0.05
うめ	0.5
おうとう(チェリーを含む。)	0.3
いちご	0.2
ぶどう	0.2
パパイヤ	0.1
アボカド	0.02
その他の果実 ^{注8)}	0.2
茶	0.7
ホップ	0.1
その他のスパイス ^{注9)}	0.7
その他のハーブ ^{注10)}	5

※今回基準値を設定するミルベメクチンとは、ミルベメクチンA₃[(10E,14E,16E,22Z)-

(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,13R,20R,21R,24S)-21,24-ジヒドロキシ5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン]及びミルベメクチンA₄[(10E,14E,16E,22Z)-

(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,13R,20R,21R,24S)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン]の和をいう。

注1) いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ベギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2) 「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注3) 「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4) 「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注5) 「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注6) 「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7) 「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注8) 「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注9) 「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。

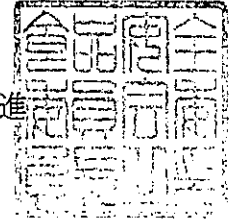
注10) 「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府食第643号
平成25年8月5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25年6月11日付け厚生労働省発食安0611第11号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたミルベメクチ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

ミルベメクチンの一日摂取許容量を0.03 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

ミルベメクチン (第3版)

2013年8月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット①.....	12
(2) ラット②.....	18
(3) ヤギ.....	23
2. 植物体内運命試験.....	23
(1) みかん.....	23
(2) オレンジ.....	25
(3) りんご.....	25
(4) なす.....	26
(5) 茶.....	27
(6) いちご.....	27
3. 土壌中運命試験.....	28
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	28
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	29
(3) 土壌溶脱試験.....	29
(4) 土壌吸着試験.....	30
4. 光分解試験.....	30
(1) 光分解性 (M. A ₃ 、M. A ₄ 及びミルベメクチン).....	30
(2) 光分解物の検索.....	30
(3) 光分解性 (光分解物).....	30
5. 水中運命試験.....	31
(1) 加水分解試験① (¹⁴ C-M. A ₃ 及び ¹⁴ C-M. A ₄).....	31

(2) 加水分解試験② (M. A ₃ 及び M. A ₄)	31
(3) 加水分解試験③ (M. A ₃ 及び M. A ₄)	31
(4) 水中光分解試験① (¹⁴ C-M. A ₃ 及び ¹⁴ C-M. A ₄)	31
(5) 水中光分解試験② (M. A ₃ 及び M. A ₄)	32
6. 土壌残留試験	32
7. 作物残留試験	32
8. 一般薬理試験	33
9. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験 (原体)	34
(2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)	35
(3) 急性毒性試験 (M. A ₃ 及び M. A ₄)	35
(4) 急性神経毒性試験 (ラット)	36
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	36
11. 亜急性毒性試験	37
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	37
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	38
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	38
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	39
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	39
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	39
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	40
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	40
13. 生殖発生毒性試験	41
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	41
(2) 発生毒性試験 (ラット)	42
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	42
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	43
14. 遺伝毒性試験	43
15. その他の試験	45
(1) ラットの切歯の伸長に及ぼす影響試験	45
(2) 神経作用機序検討試験	46
III. 食品健康影響評価	47
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	51
・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)	61
・別紙5: 推定摂取量	62

<審議の経緯>

○第1版関係

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 1990年 | 11月 | 7日 | 初回農薬登録 |
| 2003年 | 5月 | 28日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、さやいんげん等） |
| 2005年 | 11月 | 8日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1108002号）、関係書類の接受（参照1～62） |
| 2005年 | 11月 | 10日 | 第119回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照63） |
| 2006年 | 6月 | 7日 | 第1回農薬専門調査会総合評価第一部会 |
| 2006年 | 7月 | 18日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718033号）、関係書類の接受（参照64） |
| 2006年 | 7月 | 20日 | 第153回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2008年 | 5月 | 15日 | 追加資料受理（参照69） |
| 2008年 | 8月 | 1日 | 第23回農薬専門調査会総合評価第二部会 |
| 2008年 | 11月 | 18日 | 第45回農薬専門調査会幹事会 |
| 2009年 | 2月 | 19日 | 第274回食品安全委員会（報告） |
| 2009年 | 2月 | 19日 | から3月20日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2009年 | 4月 | 1日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2009年 | 4月 | 2日 | 第280回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照70） |
| 2010年 | 10月 | 20日 | 残留農薬基準告示（参照71） |

○第2版関係

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2011年 | 4月 | 27日 | インポートトレランス要請（ホップ及びアボカド） |
| 2011年 | 8月 | 9日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さといも、いちじく等） |
| 2011年 | 10月 | 6日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1006第19号） |
| 2011年 | 10月 | 11日 | 関係書類の接受（参照72～84） |
| 2011年 | 10月 | 13日 | 第403回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2012年 | 4月 | 18日 | 第82回農薬専門調査会幹事会 |
| 2012年 | 5月 | 8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 | 5月 | 10日 | 第430回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照85） |
| 2013年 | 5月 | 15日 | 残留農薬基準告示（参照86） |

○第3版関係

- 2013年 3月 19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：あんず及びすもも）
- 2013年 6月 11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0611第11号）
- 2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照87～89）
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(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	上安平冽子
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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明

太田敏博

津田洋幸

吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2012年3月31日まで)

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

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

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

代田真理子

玉井郁巳

根本信雄

森田 健

山手丈至

與語靖洋

<第 82 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「ミルベメクチン」[M.A₃ (CAS No. 51596-10-2)、M.A₄ (CAS No. 51596-11-3)]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。なお、今回、作物残留試験(すもも)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(みかん、なす等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ミルベメクチン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、腎臓(慢性腎症等)、副腎(重量増加等)、血液(小球性貧血)及び切歯(伸長:げっ歯類)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、農産物中の暴露評価対象物質をミルベメクチン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 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0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ミルベメクチン (M.A₃と M.A₄の混合物)

英名：milbemectin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

M.A₃

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-5',6',11,13,22-pentamethyl-3,7,19-trioxatetracyclo [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacos-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one

M.A₄

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-ethyl-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-3,7,19-trioxatetracyclo [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacos-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one

CAS

M.A₃ (No. 51596-10-2) M.A₄ (No. 51596-11-3)

和名：(6*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-25-エチルミルベマイシン B と (6*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-25-メチルミルベマイシン B の混合物

英名：(6*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-25-ethylmilbemycin B mixture with (6*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-25-methylmilbemycin B

4. 分子式

M.A₃ : C₃₁H₄₄O₇

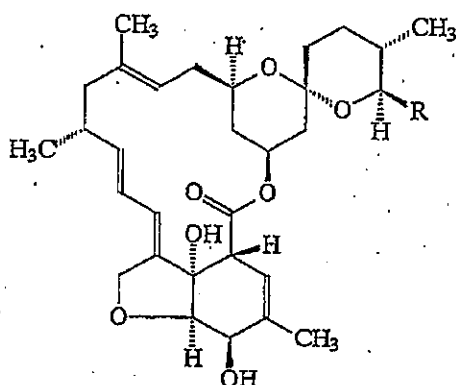
M.A₄ : C₃₂H₄₆O₇

5. 分子量

M.A₃ : 528.68

M.A₄ : 542.71

6. 構造式



M.A₃:R=CH₃

M.A₄:R=C₂H₅

7. 開発の経緯

ミルベメクチンは、1967年に北海三共株式会社により発見された16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。上記のとおり、M.A₃ (22~32%)とM.A₄ (60~70%)の混合物である。本剤は、ダニ、昆虫及び線虫の神経-筋接合部位の塩素イオンチャンネルに作用し、殺虫活性を示す。韓国、ニュージーランド、ブラジル等で農薬登録されている。我が国では、1990年11月に茶を対象に初めて登録されており、原体ベースで年間3.7トン(平成15農薬年度)生産されている。(参照68)

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大:あんず及びすもも)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

ミルベメクチンは M.A₃ と M.A₄ の混合物であり、以下単に「ミルベメクチン」と表した場合は M.A₃ と M.A₄ の混合物を指す。

各種運命試験（II.1~4）に用いたミルベメクチン（M.A₃、M.A₄）の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた（表1）。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からミルベメクチンに換算した値（mg/kg 又は µg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

表1 各種運命試験に用いた標識体一覧

略称	標識位置
¹⁴ C-M.A ₃	3,7,11,13,23位の炭素を ¹⁴ Cで標識した M.A ₃
¹⁴ C-M.A ₄	3,7,11,13,23,25位の炭素を ¹⁴ Cで標識した M.A ₄
[5- ³ H]M.A ₃	5位の水素を ³ Hで標識した M.A ₃
[5- ³ H]M.A ₄	5位の水素を ³ Hで標識した M.A ₄
[26- ³ H]M.A ₄	26位の水素を ³ Hで標識した M.A ₄
[29- ³ H]M.A ₄	29位の水素を ³ Hで標識した M.A ₄
[30- ³ H]M.A ₃	30位の水素を ³ Hで標識した M.A ₃
[30- ³ H]M.A ₄	30位の水素を ³ Hで標識した M.A ₄

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に、[5-³H]M.A₃ と ¹⁴C-M.A₄ の混合物（混合比3:7）を 2.5 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）又は 25 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。

血中放射能濃度推移は表2に示されている。

[5-³H]M.A₃ 及び ¹⁴C-M.A₄ のいずれも投与3時間後までに C_{max} に達し、その後、T_{1/2} は 7~8 時間と速やかに減少した。高用量群と低用量群間、雌雄間に大差は認められず、同じ減衰パターンを示した。（参照2）

表2 血中放射能濃度推移（µg/mL）

投与量	2.5 mg/kg 体重				25 mg/kg 体重			
	[5- ³ H]M.A ₃		¹⁴ C-M.A ₄		[5- ³ H]M.A ₃		¹⁴ C-M.A ₄	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与1時間後	0.082	0.070	0.31	0.26	0.24	0.35	0.6	1.0
投与3時間後	0.092	0.056	0.29	0.27	0.78	0.63	2.1	1.6

投与 9 時間後	0.027	0.014	0.11	0.10	0.17	0.26	1.0	1.2
投与 168 時間後	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.1	<0.1

② 分布

a. 単回投与

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に、 $[5-^3\text{H}]M.A_3$ と $^{14}\text{C}-M.A_4$ の混合物 (混合比 3:7) を低用量又は高用量で単回投与、 $[5-^3\text{H}]M.A_3$ を 250 mg/kg 体重で、 $^{14}\text{C}-M.A_3$ 又は $^{14}\text{C}-M.A_4$ を高用量でそれぞれ単独で単回経口投与¹し、分布試験が実施された。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与 6 時間後には脂肪及び肝臓において比較的高く、筋肉、骨、生殖器官、脳等においては比較的低かった。投与 168 時間後には肝臓、脂肪等の一部に放射能が僅かに検出されたが、その他ほとんどの組織では検出限界以下となった。臓器中の放射能濃度の減少は、 $M.A_3$ の方が $M.A_4$ よりやや早い傾向にあったが、雌雄又は 2 投与量の間には大差は認められなかった。(参照 2)

表 3 単回投与における主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	標識体	性別	6 時間後	168 時間後
2.5 mg/kg 体重 (混合投与)	$[5-^3\text{H}]$ $M.A_3$	雄	盲腸内容物 (15.3)、盲腸 (1.01)、胃 (0.30)、肝臓 (0.29)、小腸 (0.16)、腹腔脂肪 (0.14)、皮下脂肪 (0.11)、副腎 (0.072)、腎臓 (0.068)、血液 (0.040)、心臓 (0.035)、肺 (0.032)、脾臓 (0.027)	肝臓 (0.011)、腹腔脂肪 (0.008)、皮下脂肪 (0.007)、腎臓 (0.005)、盲腸内容物 (0.003)、脾臓、心臓、精囊、胃及び小腸 (いずれも 0.002)、脳下垂体 (0.02 未満)、その他 (0.002 未満)
		雌	盲腸内容物 (14.4)、盲腸 (1.14)、肝臓 (0.19)、腹腔脂肪 (0.18)、小腸 (0.17)、胃 (0.16)、皮下脂肪 (0.15)、副腎 (0.064)、腎臓 (0.060)、心臓 (0.036)、肺 (0.032)、卵巣 (0.031)、脾臓 (0.026)、輸卵管 (0.024)、筋肉及び胸腺 (いずれも 0.023)、脳下垂体 (0.02)、血液 (0.019)	肝臓 (0.007)、腹腔脂肪 (0.005)、皮下脂肪 (0.004)、腎臓 (0.003)、脾臓、胃、小腸及び盲腸内容物 (いずれも 0.002)、脳下垂体 (0.02 未満)、その他 (0.002 未満)

¹ $^{14}\text{C}-M.A_3$ の高用量群では、尿及び糞試料の採取のみ行われた。

	¹⁴ C-MA ₄	雄	盲腸内容物(47.0)、盲腸(3.42)、腹腔脂肪(1.99)、肝臓(1.74)、皮下脂肪及び胃(1.55)、小腸(1.16)、副腎(0.80)、腎臓(0.58)、心臓(0.30)、肺(0.29)、脾臓(0.26)、胸腺(0.21)、脳下垂体(0.2)、筋肉及び精嚢(いずれも 0.19)、血液(0.16)	肝臓(0.04)、腎臓(0.01)、脳下垂体(0.1未満)、その他(0.01未満)
		雌	盲腸内容物(43.7)、盲腸(3.50)、腹腔脂肪(2.13)、皮下脂肪(1.73)、肝臓(1.19)、小腸(1.07)、胃(0.77)、副腎(0.58)、腎臓(0.44)、卵巣(0.27)、心臓(0.26)、肺(0.24)、脾臓(0.21)、輸卵管(0.20)、脳下垂体(0.2)、胸腺(0.17)、筋肉(0.16)、骨(0.11)、血液(0.10)	肝臓(0.03)、腎臓(0.01)、脳下垂体(0.1未満)、その他(0.01未満)
25 mg/kg 体重 (混合投与)	[5- ³ H] M.A ₃	雄	盲腸内容物(82.4)、盲腸(6.14)、肝臓(3.23)、腹腔脂肪(2.35)、皮下脂肪(2.26)、副腎(1.34)、小腸(1.10)、胃(1.00)、腎臓(0.82)、心臓(0.52)、肺(0.50)、脾臓(0.40)、胸腺(0.38)、脳下垂体(0.35)、筋肉(0.32)、精嚢(0.30)、血液(0.22)	肝臓(0.08)、腹腔脂肪(0.06)、皮下脂肪(0.05)、副腎及び盲腸内容物(0.03)、胸腺、胃及び小腸(いずれも 0.02)、脳下垂体(0.2未満)、その他(0.02未満)
		雌	盲腸内容物(79.7)、腹腔脂肪(5.10)、盲腸(4.96)、皮下脂肪(4.30)、肝臓(3.93)、副腎(2.66)、小腸(2.31)、胃(1.70)、腎臓(1.60)、心臓(1.18)、肺(1.09)、卵巣(0.95)、脾臓(0.92)、胸腺(0.84)、筋肉(0.72)、輸卵管(0.63)、骨(0.59)、脳下垂体(0.49)、血液(0.37)	肝臓(0.08)、皮下脂肪(0.06)、腹腔脂肪(0.05)、腎臓及び副腎(いずれも 0.03)、胃(0.02)、脳下垂体(0.2未満)、その他(0.02未満)
	¹⁴ C-M.A ₄	雄	盲腸内容物(238)、腹腔脂肪(23.1)、皮下脂肪(22.3)、盲腸(18.9)、肝臓(16.4)、副腎(11.7)、小腸(7.0)、腎臓(5.7)、胃(5.1)、心臓(3.8)、肺(3.7)、胸腺(3.1)、脾臓(3.0)、脳下垂体(2.4)、筋肉(2.2)、精嚢(2.0)、骨(1.7)、血液(1.4)	肝臓(0.3)、皮下脂肪、腎臓及び盲腸内容物(いずれも 0.2)、腹腔脂肪(0.1)、脳下垂体(1未満)、その他(0.1未満)

		雌	盲腸内容物(221)、皮下脂肪(22.0)、腹腔脂肪(19.9)、肝臓(15.0)、盲腸(13.3)、副腎(12.9)、小腸(10.0)、腎臓(6.6)、胃(6.2)、心臓(5.6)、卵巣(5.0)、肺(4.7)、胸腺(4.1)、脾臓(3.8)、筋肉(2.9)、輸卵管(2.7)、骨(2.3)、脳下垂体(1.8)、血液(1.5)	皮下脂肪及び肝臓(いずれも 0.3)、腹腔脂肪、腎臓及び盲腸内容物(いずれも 0.2)、脳下垂体(1 未満)、その他(0.1 未満)
--	--	---	--	--

b. 反復投与

Fischer ラット（雌雄各 3 匹）に、 ^{14}C -M.A₄ を低用量で 10 日間反復経口投与し、分布試験が実施された。

反復投与における主要組織の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

最終投与 168 時間後では全ての組織で 0.4 $\mu\text{g/g}$ 未満であり、特定の組織への蓄積は認められなかった。（参照 2）

表 4 反復投与における主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	標識体	性別	24 時間後	168 時間後
2.5 mg/kg 体重 /日	^{14}C - M.A ₄	雄	盲腸内容物(17.5)、肝臓(1.12)、盲腸(0.93)、腹腔脂肪(0.61)、腎臓(0.47)、皮下脂肪(0.46)、脳下垂体(0.3)、副腎(0.29)、小腸(0.27)、胃(0.18)、心臓(0.16)、脾臓(0.13)、肺(0.12)、血液及び胸腺(いずれも 0.10)	肝臓(0.21)、腎臓及び盲腸内容物(いずれも 0.19)、小腸(0.09)、皮下脂肪及び脾臓(いずれも 0.07)、血液、腹腔脂肪、副腎及び盲腸(いずれも 0.05)、その他(0.05 未満)
		雌	盲腸内容物(18.5)、肝臓(0.87)、盲腸(0.74)、腹腔脂肪(0.55)、皮下脂肪(0.47)、腎臓(0.42)、小腸(0.36)、副腎(0.35)、脳下垂体(0.3)、胃(0.27)、卵巣(0.18)、脾臓(0.16)、心臓(0.15)、肺(0.13)、血液(0.12)	肝臓(0.30)、腎臓(0.19)、盲腸内容物(0.11)、副腎(0.09)、皮下脂肪及び脾臓(いずれも 0.08)、小腸(0.07)、血液、腹腔脂肪及び心臓(いずれも 0.06)、その他(0.06 未満)

③ 代謝物同定・定量

^{14}C -M.A₃ 又は ^{14}C -M.A₄ を用いた単独投与による排泄試験[1. (1)④a.]、胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]及び雄ラットを用いた高用量単回経口投与試験（血液及び肝臓中の放射能の性質を調べるために別途実施）で得られた尿、糞、胆汁、血液及び肝臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血液及び肝臓中代謝物は表 5 に示されている。

代謝反応としては水酸化、エポキシ化、脱水素などの酸化反応が、また、水酸化の位置としては 13、23、26、27、28、29、30 位が確認された。M.A₄ は

13位等の酸化、さらに引き続いての酸化でM.A₄-⑥、M.A₄-⑦へと代謝が進み、より極性の高い代謝物となって体外に排泄されると考えられた。一部の水酸化体はグルクロン酸抱合体となり、胆汁中排泄されることが示唆された。M.A₃も全く同様の代謝経路によって代謝を受けているものと考えられた。(参照2)

表5 尿、糞、胆汁、血液及び肝臓中代謝物

投与条件	標識体	試料	M.A ₃ 又は M.A ₄	代謝物
25 mg/kg 体重 単回経口 (単独投与)	¹⁴ C- M.A ₃	尿 (%TAR)	0.1	M.A ₃ -⑥(7.4~12.3)、M.A ₃ -⑤(0.4~0.6)
		糞 (%TAR)	5.0~9.0	M.A ₃ -⑥(11.9~12.7)、M.A ₃ -⑦(5.9~6.1)、 M.A ₃ -⑤(1.8~2.8)
25 mg/kg 体重 単回経口 (単独投与)	¹⁴ C- M.A ₄	尿 (%TAR)	0.1	M.A ₄ -⑥(4.4~6.7)、M.A ₄ -⑤(0.1~0.2)
		糞 (%TAR)	5.3~6.4	M.A ₄ -⑥(5.9~6.1)、M.A ₄ -⑦(3.9~4.9)、 M.A ₄ -⑤(1.6~2.4)
2.5 mg/kg 体重 単回経口 (胆汁中排泄試験)	¹⁴ C- M.A ₄	胆汁 (%TAR)	—	M.A ₄ -⑥(2.0)、M.A ₄ -⑦(1.5)、M.A ₄ -⑥の グルクロン酸抱合体(0.5)、M.A ₄ -⑤(0.4)
25 mg/kg 体重 単回経口 (排泄試験)	¹⁴ C- M.A ₄	血液 (%TRR)	3.0	M.A ₄ -⑤(53)、M.A ₄ -⑥(12)
		肝臓 (%TRR)	8.0	M.A ₄ -⑤(51)、M.A ₄ -⑥(5)、M.A ₄ -②(2)、 M.A ₄ -③(2)、M.A ₄ -⑧(1)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄(単回投与)

Fischer ラット(一群雌雄各3匹)に、[5-³H]M.A₃と¹⁴C-M.A₄の混合物(混合比3:7)を低用量又は高用量で単回投与、[5-³H]M.A₃を250 mg/kg体重で、¹⁴C-M.A₃又は¹⁴C-M.A₄を高用量でそれぞれ単独で単回経口投与²し、排泄試験が実施された。

単回投与における尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

混合投与において、低用量群、高用量群のいずれも放射能の排泄は³H、¹⁴Cともに速やかで、両群間で大きな違いは認められなかった。98%TAR以上が168時間までに糞尿中に排泄された。

糞中が主要排泄経路であったが、雄の方が雌に比べ尿中への放射能の排泄量がやや多かった。投与後168時間で、尿中にM.A₃は9~17%TAR、M.A₄は5~8%TAR、糞中にM.A₃は82~90%TAR、M.A₄は91~94%TARが排泄され、尿中への放射能の排泄率はM.A₃の方がM.A₄よりも多かった。(参照2)

² ¹⁴C-M.A₃の高用量群では、尿及び糞試料の採取のみ行われた。

表 6 単回投与における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重 (混合投与)							
標識体	[5- ³ H]M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	13.4	70.6	7.8	68.6	7.3	73.8	4.2	68.9
投与後 168 時間	14.5	84.2	8.8	89.5	7.8	91.4	4.7	93.7
投与量	25 mg/kg 体重 (混合投与)							
標識体	[5- ³ H]M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	16.0	58.8	11.3	48.6	7.5	60.4	5.1	43.8
投与後 168 時間	17.3	81.5	13.3	84.7	8.4	90.8	6.5	92.0
投与量	250 mg/kg 体重 (単独投与)				25 mg/kg 体重 (単独投与)			
標識体	[5- ³ H]M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	2.1	69.7	1.8	80.3	11.4	73.8	5.9	50.2
投与後 168 時間	3.0	95.9	2.6	96.2	12.3	86.3	6.7	91.7

b. 尿及び糞中排泄 (反復投与)

Fischer ラット (雌雄各 3 匹) に、¹⁴C-M.A₄ を低用量で 10 日間反復経口投与し、排泄試験が実施された。

1 回の投与量に対する放射能の尿及び糞への排泄率及び排泄バランスは、連続投与期間中 (投与 2 日後以降) ほとんど変化はみられず、蓄積性はないものと考えられた。(参照 2)

c. 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入した Fischer ラット (雄 2 匹) に、¹⁴C-M.A₄ を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

放射能の胆汁中への排泄量は、投与後 24 時間で 42%TAR であった。胆汁中と糞中のそれぞれの中性成分の代謝の組成が極めて類似していたことから、糞中代謝物の多くは胆汁中排泄によるものと考えられた。(参照 2)

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に、 ^{14}C -M.A₄ を低用量又は高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 7 に、薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

T_{\max} は投与 2~3 時間であった。血漿中濃度は、投与 24 時間後までに急速に減衰し、その後は徐々に減少した。各項目とも各群の雌雄でほぼ同様な値となり、性差は認められなかった。高用量群では、低用量群に対し C_{\max} が約 10 倍となり、 $T_{1/2}$ も延長されることが認められた。(参照 3)

表 7 血漿中放射能濃度推移 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与量	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
投与 1 時間後	0.240	0.233	1.25	1.80
投与 2 時間後	0.308	0.255	2.64	2.29
投与 3 時間後	0.313	0.244	1.99	2.00
投与 6 時間後	0.127	0.159	1.70	1.30
投与 24 時間後	0.007	0.018	0.139	0.226
投与 168 時間後	ND	ND	0.003	0.008

注) ND: 検出せず。

表 8 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	3.0	2.0	2.0	2.0
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.313	0.255	2.64	2.29
$T_{1/2}$ (hr)	10.9	13.0	27.4	31.7
$\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$)	2.48	3.14	27.1	37.9

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (2) ④c.] より得られた胆汁中排泄、尿中排泄及び体内残留放射能から吸収率を算出した。M.A₄ の吸収率は、低用量群で 49.1~49.6%、高用量群で 32.9~41.9%であった。

② 分布

a. 単回投与

Fischer ラット (一群雌雄各 9 匹) に、 ^{14}C -M.A₄ を低用量又は高用量で単回経口投与し、分布試験が実施された。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 9 に示されている。

単回投与では両投与群とも投与 2~6 時間後では、消化管及び肝の放射能濃度が最も高く、次いで副腎、腎臓、脾臓、リンパ節及び脂肪の放射能濃度が高かった。投与 24 時間後では、全ての組織器官で放射能濃度は急速に減少し、投与 168 時間後ではさらに減少が進み放射能が検出されない組織器官が認められた。(参照 3)

表 9 単回投与における主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	標識体	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
2.5 mg/kg 体重	¹⁴ C-M.A ₄	雄	胃(23.9)、腸管(6.72)、肝臓(4.09)、胃内容物(3.74)、副腎(1.88)、腸管内容物(1.60)、生殖器部位脂肪(1.55)、脾臓(1.14)、腸間膜リンパ節(1.13)、腎臓(0.894)、大腿骨骨髓(0.777)、心臓(0.722)、下垂体(0.699)、膀胱(0.669)、脾臓(0.608)、甲状腺+胸腺+上皮小体(0.543)、皮膚(0.522)、骨格筋筋肉(0.503)、血液(0.359)	肝臓(0.029)、腎臓(0.016)、生殖器部位脂肪(0.009)、皮膚(0.007)、カーカス ³ (0.006)、腸間膜リンパ節及び脾臓(いずれも 0.005)、血液(0.004)、その他(0.004 未満)
		雌	胃(38.4)、胃内容物(28.2)、腸管(6.07)、腸管内容物(2.78)、肝臓(2.59)、副腎(2.09)、腸間膜リンパ節(1.65)、生殖器部位脂肪(1.62)、脾臓(1.59)、大腿骨骨髓(1.46)、卵巣(0.856)、腎臓(0.778)、甲状腺+胸腺+上皮小体(0.760)、心臓(0.749)、下垂体(0.722)、皮膚(0.654)、脾臓(0.647)、骨格筋筋肉(0.529)、肺(0.489)、子宮(0.435)、膀胱(0.395)、大腿骨(0.353)、血液(0.297)	肝臓(0.040)、腎臓(0.028)、生殖器部位脂肪(0.019)、皮膚(0.016)、脾臓(0.013)、副腎、腸間膜リンパ節及びカーカス(いずれも 0.008)、血液及び脾臓(いずれも 0.007)、その他(0.007 未満)

³ 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)。

25 mg/kg 体重	¹⁴ C- M.A ₄	雄	胃(217)、腸管(59.3)、肝臓(48.5)、腸管内容物(45.1)、胃内容物(40.8)、副腎(22.4)、生殖器部位脂肪(20.4)、腸間膜リンパ節(20.2)、膵臓(19.5)、腎臓(15.1)、大腿骨骨髓(11.7)、心臓(9.94)、肺(9.64)、下垂体(9.35)、甲状腺+胸腺+上皮小体(7.82)、脾臓(6.95)、皮膚(5.90)、骨格筋筋肉(5.36)、膀胱(5.10)、大腿骨(3.26)、血漿(3.09)、血液(2.70)	肝臓(0.274)、腎臓(0.145)、生殖器部位脂肪(0.114)、腸間膜リンパ節(0.058)、副腎及び皮膚(いずれも0.056)、脾臓(0.049)、心臓(0.045)、膵臓(0.035)、血液及び肺(いずれも0.032)、その他(0.03 未満)
		雌	胃(164)、腸管(57.8)、肝臓(48.1)、腸管内容物(43.4)、胃内容物(41.0)、副腎(25.4)、膵臓(22.7)、大腿骨骨髓(18.9)、腸間膜リンパ節(17.5)、生殖器部位脂肪(14.4)、腎臓(13.7)、肺(10.2)、心臓(10.1)、卵巣(9.75)、下垂体(9.30)、甲状腺+胸腺+上皮小体(8.97)、脾臓(7.71)、骨格筋筋肉(4.87)、皮膚(4.42)、子宮(4.38)、膀胱(3.86)、大腿骨(3.43)、血漿(2.98)、血液(2.51)	肝臓(0.310)、生殖器部位脂肪(0.238)、皮膚(0.197)、腎臓(0.188)、脾臓(0.086)、大腿骨骨髓(0.072)、副腎(0.068)、腸間膜リンパ節(0.067)、膵臓(0.065)、卵巣(0.059)、心臓(0.057)、膀胱(0.052)、肺(0.048)、血液(0.047)、その他(0.040 未満)

※低用量群の雄は投与 3 時間後、低用量群の雌及び高用量群の雌雄は投与 2 時間後

b. 反復投与

Fischer ラット（雌雄各 5 匹）に、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後、15 日目に ¹⁴C-M.A₄ を低用量で単回経口投与し、分布試験が実施された。

最終投与 168 時間後に動物体内に残留する放射能は 0.44% TAR 以下であり、各組織器官の放射能濃度は単回投与群とほぼ同様であった。反復投与による蓄積性は認められないと考えられた。（参照 3）

③ 代謝物同定・定量

¹⁴C-M.A₄ を用いた単回投与による分布試験 [1. (2) ②a.] 及び排泄試験 [1. (2) ④a.]、反復投与による分布試験 [1. (2) ②b.] 及び排泄試験 [1. (2) ④b.] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (2) ④c.] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 10 に示されている。

尿中では M.A₄ は検出されず、主要代謝物として M.A₄-⑥が認められた。未

同定物については、10種以上の成分より構成されていることが認められた。

糞抽出物の放射能分布パターンは、低用量群の雌雄における単回投与と反復投与でほぼ同様であった。主要代謝物としてM.A₄-⑥及びM.A₄-⑦が認められ、M.A₄は検出されなかった。高用量投与群の糞ではM.A₄が主要成分で、31.0～37.4%TAR 検出された。

胆汁抽出物の放射能分布パターンは、投与量及び雌雄にかかわらず、採取した各時点でほぼ同様であった。主要代謝物としてM.A₄-⑥及びM.A₄-⑦が認められ、M.A₄は検出されなかった。

ラットにおけるM.A₄の代謝経路は、主に13位水酸化、それに続く30位等のさらなる水酸化であると推定された。胆汁抽出物のグルクロニダーゼ処理により、ジヒドロキシ化合物の生成を認めた。このことから、ジヒドロキシ体はグルクロン酸抱合されていると考えられた。(参照3)

表10 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

試験	投与条件	試料	M.A ₄	代謝物
分布・排泄試験	2.5 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	ND	M.A ₄ -⑥(2.62~6.20)
		糞	ND	M.A ₄ -⑥(6.81~9.97)、M.A ₄ -⑦(1.60~3.05)
	25 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	ND	M.A ₄ -⑥(2.04~4.20)
		糞	31.0~37.4	M.A ₄ -⑥(3.31~4.47)、M.A ₄ -⑦(0.89~1.00)
胆汁中排泄試験	2.5 mg/kg 体重 (単回経口)	胆汁	ND	M.A ₄ -⑥(1.17~2.10)、M.A ₄ -⑦(0.72~1.04)
	25 mg/kg 体重 (単回経口)		ND	M.A ₄ -⑥(0.48~0.94)、M.A ₄ -⑦(0.67~0.80)
分布・排泄試験	2.5 mg/kg 体重 (反復経口)	尿	ND	M.A ₄ -⑥(1.95~4.56)
		糞	ND	M.A ₄ -⑥(7.95~10.1)、M.A ₄ -⑦(2.73~2.91)

注) 胆汁中排泄試験の値は投与24時間後までのものを採用; ND: 検出せず。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (単回投与)

Fischer ラット (一群雌雄各5匹) に、¹⁴C-M.A₄ を低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

単回投与における尿及び糞中排泄率は表11に示されている。

投与した放射能の回収率は93.7~106%TAR であり、糞中には81.5~100%TAR、尿中には3.6~13.9%TAR の放射能が排泄された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後24時間以内に約80%TAR 以上が排泄された。(参照3)

表 11 単回投与における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重				25 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	7.9	78.3	4.1	77.2	5.7	73.5	2.8	74.8
投与後 168 時間	13.9	84.8	5.7	100	11.8	81.5	3.6	92.8

注) 投与後 168 時間の尿試料にはケージ洗浄液を含む。

b. 尿及び糞中排泄 (反復投与)

Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後、15 日目に $^{14}\text{C-M.A}_4$ を低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

反復投与における尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

大部分が糞中に排泄された。また、単回投与と比べ反復投与に排泄パターンの差は認められなかった。(参照 3)

表 12 反復投与における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞
最終投与後 24 時間	6.1	78.9	4.1	82.1
最終投与後 168 時間	9.4	84.7	5.3	91.6

注) 最終投与後 168 時間の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に、 $^{14}\text{C-M.A}_4$ 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 13 に示されている。

胆汁中には低用量群で約 40%TAR、高用量群で約 30%TAR が認められたことから、胆汁中排泄は本剤の主排泄経路であると考えられた。(参照 3)

表 13 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	41.0	43.8	35.7	27.6
尿	8.9	5.1	8.6	5.6
糞	36.2	44.7	55.3	64.8

注) 尿試料にはケージ洗浄液を含む。

(3) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種：アルパイン種、ヌビアン種及びトッケンブルグ種、各群雌1匹）に¹⁴C-M.A₄を飼料中濃度10又は51 ppmで5日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与24時間後の残留放射能濃度は表14に、乳汁及び各組織中の代謝物は表15に示されている。

残留放射能濃度は胆汁で高く、血中放射能濃度よりも高い残留放射能が肝臓、脂肪、腎臓及び筋肉で認められた。乳汁、脂肪及び筋肉において、主要代謝物はM.A₄-⑤であり、そのほかにM.A₄-⑥及びM.A₄-②が認められた。

投与開始後5日に乳汁中には0.21% TAR認められ、尿中へ3.73% TAR、糞中へ73.4% TAR排泄された。（参照74）

表14 最終投与24時間後の残留放射能濃度

試料	残留放射能濃度 (µg/g)
血液	0.015
脂肪	0.153
腎臓	0.091
肝臓	0.590
筋肉	0.021
胆汁	5.11

表15 乳汁及び各組織中の代謝物

試料	M.A ₄ (%TRR)	代謝物 (%TRR)
乳汁 ^a	16.5	M.A ₄ -⑥(6.17)、M.A ₄ -⑤(19.1)、M.A ₄ -②(4.30)
脂肪	33.0	M.A ₄ -⑤(14.4)、M.A ₄ -②(6.10)
腎臓	ND	—
肝臓	ND	—
筋肉	7.78	M.A ₄ -⑤(13.6)、M.A ₄ -⑥(7.07)

^a: 投与4及び5日目

ND: 検出せず —: 同定可能な代謝物は検出されなかった。

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

温州みかんの葉の表裏及び果実に、乳剤に調製した各種標識体を[5-³H]M.A₃又は[30-³H]M.A₃では3 µg/mL、[5-³H]M.A₄、[26-³H]M.A₄、[29-³H]M.A₄又は[30-³H]M.A₄では7 µg/mLとなるように水で希釈し塗布し、処理0、1、3、6、15、30、60及び90日後に葉を、処理0、15、30、60及び90日後に果実を採取した。また、乳剤に調製した¹⁴C-M.A₃を30 µg/mL又は¹⁴C-M.A₄を

70 µg/mLとなるように希釈して葉及び果実に塗布し、処理1及び3日後に葉及び果実試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各³H標識M.A₄を塗布した葉の残留放射能は、3日後で33.6~70.0%TARであり、15日後では22.5~54.8%TARに減少した。M.A₄本体は処理1日後で90%TAR以上が分解し、15日後には1%TAR程度しか残存していなかった。³H標識M.A₄は分解によりトリチウム水等の揮散物質となって消失した。葉の表面の³H標識M.A₄の半減期は1日以内であったが、葉に取り込まれたM.A₄は葉の表面のM.A₄に比べて安定で、処理1日後に1.1~3.1%TAR、15日後に0.3~1.2%TARが残存し、葉中M.A₄の半減期は10~20日であった。M.A₄の代謝曲線は2相性であり、処理直後の速やかな消失の原因は葉面での光分解が関与していると考えられた。

未処理葉及び未処理果実と処理直後の処理葉の放射能濃度比は、処理15~90日後のいずれの時点においても、最高でM.A₃の場合500分の1以下、M.A₄で200分の1以下、未処理果実ではいずれも1,000分の1以下であり、処理葉からの放射能の移行性はほとんどなかった。

また、M.A₃及びM.A₄の5-³H標識体と30-³H標識体を比較すると、いずれの経過日数においても5-³H標識体の全放射濃度が低く、これは5-³H標識体が30-³H標識体より速やかに系外に消失するためと考えられた。

果実表面に処理した³H標識のM.A₃及びM.A₄の果皮中の放射能は、処理15日後以降、ほとんどが果皮中に取り込まれており、表面洗浄液からは僅かに2%TARが検出された。90日後には果皮中の残留放射能濃度は5-³H標識体と30-³H標識体の間に消失速度の差は認められず、4分の1から5分の1に減少した。M.A₃及びM.A₄の代謝は、葉の場合と同様に処理直後は急速に進行し、15日後の移行はゆるやかに進行する2相性を示した。果肉中の残留放射能濃度は処理放射能の250分の1以下であり、M.A₃及びM.A₄そのものはいずれも検出限界の0.01 µg/kg以下で可食部への移行性はなかった。

¹⁴C-M.A₄を塗布した葉では、処理1日後に61.1%TARが洗浄液に、19.9%TARが抽出液に、4.7%TARが残渣中に分布し、14.3%TARが¹⁴CO₂として消失した。3日後には42.1%TARが洗浄液に、25.7%TARが抽出液に、7.0%TARが残渣に分布し、25.2%TARが¹⁴CO₂として消失した。また、葉の表面のM.A₄は、処理1日後に14.5%TAR、3日後に3.0%TAR残存した。葉に取り込まれたM.A₄は、1日後4.0%TAR、3日後1.3%TARとなった。

代謝物としてM.A₄-②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫が同定されたが、5%TARを超えるものはなく、多数の微量代謝物が検出された。

¹⁴C-M.A₄を処理した葉及び果実から処理1日後から15日後にかけて20~30%TARの酸性物質が分離された。環状ラク톤のエステル開裂や加水分解物から酸性物質が生成したものと推定された。これらは多数の微量成分を含み、成分相互の分離を行うことができなかった。¹⁴C-M.A₃の場合も¹⁴C-M.A₄と代

謝様式は同等であった。また、 $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ 及び $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ の葉及び果実における代謝物の生成は、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ と同様であった。(参照 4)

(2) オレンジ

オレンジに、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を、28.0 g ai/ha 又は 57.2 g ai/ha (標準量又は 2 倍量) の用量で散布処理し、処理 7 日後及び 14 日後に果実及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されている。

果実及び葉における主要な残留放射能成分は M.A_4 で、果皮において 0.007 ~ 0.039 mg/kg、葉において 0.167 ~ 0.878 mg/kg 検出された。代謝物として $\text{M.A}_4\text{-}\textcircled{10}$ 、 $\text{M.A}_4\text{-}\textcircled{4}$ が同定されたが、いずれも 10%TRR を超えなかった。(参照 75)

表 16 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	処理後日数	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)		M.A ₄		代謝物 (%TRR)
			抽出画分	抽出残渣	mg/kg	%TRR	
標準量	7 日	果皮	0.021	0.002	0.008	34.7	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (6.5)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (<4.6)
		果肉	0.003				
		葉	1.03	0.210	0.456	37.6	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (6.9)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (<6.9)
	14 日	果皮	0.031	0.005	0.007	19.2	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (4.7)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (<4.7)
		果肉	0.003				
		葉	0.989	0.252	0.258	23.1	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (4.8)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (<4.8)
2 倍量	7 日	果皮	0.066	0.006	0.039	55.3	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (8.5)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (3.3)
		果肉	0.005				
		葉	2.02	0.426	0.878	36.2	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (5.6)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (5.5)
	14 日	果皮	0.105	0.013	0.034	31.2	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (6.2)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (<4.8)
		果肉	0.009	0.002			
		葉	1.90	0.458	0.167	7.3	M.A ₄ - $\textcircled{10}$ (2.5)、M.A ₄ - $\textcircled{4}$ (<2.5)

斜線：分析せず

(3) りんご

りんご (品種：Granny Smith) に、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を、27.8 g ai/ha 又は 55.3 g ai/ha (標準量又は 2 倍量) の用量で散布処理し、処理 7 日後及び 14 日後に果実及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

果実及び葉において、残留放射能濃度は、経時的に減少する傾向を示した。

果実中の M.A_4 の残留放射能濃度はいずれの処理区においても 0.003 mg/kg 以下であった。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 76)

表 17 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	処理後日数	試料	試料内分布		総残留放射能濃度 (mg/kg)	M.A ₄		M.A ₄ -⑩ (%TRR)	抽出残渣 (mg/kg)		
						mg/kg	%TRR				
標準量	7日	果実	抽出画分	メタノール	0.015	<0.001	<3.7	<3.7	0.003		
				メタノール/水	0.001						
		果皮	抽出画分	メタノール	0.094	0.001	7.6	1.9		0.024	
				メタノール/水	0.008						
		果肉	抽出画分	メタノール	0.006	0.001	0.1	0.1			0.001
				メタノール/水	0.001						
	葉	抽出画分	メタノール	1.22	0.131	7.6	1.9	0.421			
			メタノール/水	0.125	0.001	0.1	0.1				
	14日	果実	抽出画分	メタノール	0.009	0.001	4.8		2.0	0.002	
				メタノール/水	0.001						
		果皮	抽出画分	メタノール	0.026	0.001	5.1		<4.6		0.010
				メタノール/水	0.004						
果肉			ND				0.249				
葉		抽出画分	メタノール	0.693	0.055	5.1		<4.6			
	メタノール/水		0.091	<0.002	<0.2	<0.2					
2倍量	7日	果実	抽出画分	メタノール	0.032	0.003		7.0	4.9	0.005	
				メタノール/水	0.002						
		果皮	抽出画分	メタノール	0.192	0.006		3.1	1.8		0.043
				メタノール/水	0.019						
		果肉	抽出画分	メタノール	0.015	0.001	0.2	<0.2	0.002		
				メタノール/水	0.001						
	葉	抽出画分	メタノール	2.28	0.095	3.1	1.8	0.626			
			メタノール/水	0.261	0.006	0.2	<0.2				
	14日	果実	抽出画分	メタノール	0.011	0.001	4.2			3.4	0.003
				メタノール/水	0.001						
		果皮	抽出画分	メタノール	0.113	0.001	4.4		1.2	0.037	
				メタノール/水	0.015						
果肉			0.007				0.528				
葉		抽出画分	メタノール	1.61	0.109	4.4		1.2			
	メタノール/水		0.233	<0.015	<0.6	<0.6					

斜線：分析せず

ND：検出せず

(4) なす

三葉期のなす（品種：千両2号）を[30-³H]M.A₄を0.5 mg/kgとなるように混和した土壌に定植し、処理1、3、6、9及び30日後に根部と茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は、処理 30 日後において茎葉部で 0.04%TAR、根部で 0.08%TAR であり、いずれも吸収、移行性は少なかった。茎葉部の放射能の性質を調べたところ、移行した 80%以上が水溶性物質あるいは酸性物質であり、M.A₄ が土壌あるいは根で代謝分解し、生成した高極性の代謝物が移行したものと考えられた。なお、土壌中の放射能は、処理 30 日後には 68.7%TAR に減衰し、土壌中で分解されて揮発性物質を生成して消失したと考えられた。(参照 4)

(5) 茶

茶(品種:やぶきた)葉の表裏に、乳剤に調製した[30-³H]M.A₃又は[30-³H]M.A₄を、M.A₃では 3 µg/mL、M.A₄では 7 µg/mL、¹⁴C-M.A₃又は¹⁴C-M.A₄では 100 µg/mLとなるように水で希釈して 0.4 mL 塗布し、処理 0、1、3、6 及び 15 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

4 種類の放射能標識ミルベメクチンの処理葉における残留放射能は、処理 1 日後で 82.9~84.9%TAR であり、15 日後で 62.8~63.1%TAR に減少した。処理葉における親化合物は、処理 1 日後で 12.6~13.9%TAR、15 日後では 1.9~2.1%TAR であり、処理葉からの消失は速やかであった。M.A₃ 及び M.A₄ の処理直後の減少速度は、半減期が 1 日以内と速やかであり、葉の表面での光分解が主原因であり、処理 6 日以降のゆるやかな分解には主として植物による代謝分解(半減期 10~15 日)が関与しているものと考えられた。

未処理葉と[30-³H]M.A₃の処理葉の処理 1~15 日後の放射能濃度比は 1,000 分の 3 以下であり、放射能の移行性はほとんどなかった。その他の M.A₃ 及び M.A₄ の場合も同様であった。

¹⁴C-M.A₃ 又は ¹⁴C-M.A₄ を処理した葉から同定された代謝物は、M.A₃ (同 M.A₄) -②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫であった。処理 1 日後では、これら代謝物の生成量はいずれも少なく、3 日後ではさらに代謝が進み、多数のより極性の高い代謝物が生成した。

[30-³H]M.A₃ 及び [30-³H]M.A₄ 処理葉における親化合物は、処理 1 日後でそれぞれ 13.9 及び 12.6%TAR であり、15 日後には 2.1 及び 1.9%TAR に減少した。処理 1 日後には既に多数の代謝物(M.A₃-及び M.A₄-②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫)が生成したが、5%TAR を超すものはなかった。また、酸性成分が 26.5 及び 24.0%TAR 生成したが、15 日後には 17.3 及び 15.5 %TAR に減少した。これらはラクトン環の加水分解によると考えられた。なお、処理 15 日後には代謝物の残留量はそれぞれ 0.1%TAR 以下となった。(参照 5)

(6) いちご

ポット栽培したいちご(品種:Tristar)に、乳剤に調製した¹⁴C-M.A₄を、22.3 g ai/ha (1 倍処理区)又は 88.0 g ai/ha (4 倍処理区)散布処理し、処理 1 日後に 1 倍処理区及び 4 倍処理区から、処理 3 日後に無処理区、1 倍処理区

及び4倍処理区から果実及び茎葉部(葉柄を含む)を採取して植物体内運命試験が実施された。

1倍処理区で認められた放射能濃度は、処理1及び3日後における果実で0.040及び0.037 mg/kg、茎葉部で1.17及び1.43 mg/kg、洗浄果実で0.025及び0.028 mg/kgであった。4倍処理区で認められた放射能濃度は、処理1及び3日後における果実で0.146及び0.168 mg/kg、茎葉部で4.31及び3.79 mg/kg、洗浄果実で0.102及び0.114 mg/kgであり、1倍処理区の値と比較して処理量に比例した濃度であった。

各試料の残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実、茎葉部及び洗浄果実で総残留放射能(TRR)の43.5~88.8%検出された。代謝物としてM.A₄-⑩のみが認められ、茎葉部試料から2.1~4.1%TRR、4倍処理区の洗浄果実から0.9%TRR検出された。(参照6)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

6種類の国内土壌を用いて、次の4条件で好氣的土壌運命試験が実施された。

- i) [5-³H]M.A₄を沖積土・砂壤土(滋賀:野洲土壌)、火山灰土・埴壤土(栃木:宇都宮土壌、静岡:静岡土壌)、沖積土・埴壤土(福岡:福岡土壌)、鉾質土・埴壤土(広島:広島土壌)及び火山灰土・軽埴土(茨城:牛久土壌)に0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗条件下で、野洲土壌及び宇都宮土壌は180日間、福岡土壌、広島土壌、静岡土壌及び牛久土壌は30日間インキュベート。
- ii) [5-³H]M.A₃を野洲土壌及び宇都宮土壌に0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗条件下で180日間インキュベート。
- iii) [5-³H]M.A₃と¹⁴C-M.A₄の3対7の混合物を、野洲土壌及び宇都宮土壌に0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗条件下で180日間インキュベート。
- iv) [5-³H]M.A₄を滅菌宇都宮土壌(120°Cで1時間オートクレーブ)に0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗条件下で60日間インキュベート。

好氣的条件下において、M.A₃及びM.A₄はいずれの土壌でも土性にかかわらず速やかに分解し、その推定半減期は10~15日であった。野洲土壌及び宇都宮土壌での処理180日後において、[5-³H]M.A₃は1.4~2.3% TAR、[5-³H]M.A₄は0.9~2.0% TARが認められるのみであった。

系外に消失する放射能(¹⁴CO₂又は水)は、15日後に[5-³H]M.A₃処理で19.7~25.2% TAR、[5-³H]M.A₄処理では16.8~19.0% TAR、180日後には[5-³H]M.A₃処理で70.6~89.5% TAR、[5-³H]M.A₄処理では59.0~83.3% TARであった。なお、無菌条件下では[5-³H]M.A₄は60日間の試験で分解は認められなかった。

主な分解物として、処理 30 日後に M.A₃(同 M.A₄)-③+⑫が最大 9.8% TAR、M.A₃(同 M.A₄)-④が最大 18.7% TAR に達したが、180 日後にはそれぞれ 2.3 及び 5.4% TAR に減少した。その他 M.A₃(同 M.A₄)-⑧及び②が生成したが、残留放射能はいずれも 3% TAR 以下であった。

[5-³H]M.A₃ と ¹⁴C-M.A₄ が混在した時の両者の分解性は、M.A₃ と M.A₄ を単独で処理した際とほぼ同様であった。¹⁴CO₂ 及び水が処理後 180 日で 58.3 ~ 76.7% TAR 及び 72.7 ~ 82.5% TAR 生成しており、³H の消失が ¹⁴CO₂ の発生とほぼ並行して認められた。(参照 7)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[5-³H]M.A₄ を沖積土・砂壤土 (滋賀：野洲土壤) 及び火山灰土・埴壤土 (栃木：宇都宮土壤) に 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベートし、M.A₄ の嫌氣的土壤運命試験が実施された。

M.A₄ は野洲土壤及び宇都宮土壤においてほとんど分解せず、180 日後においても 85 ~ 87% TAR が M.A₄ として認められた。分解物は全く検出されなかった。(参照 7)

(3) 土壤溶脱試験

火山灰土・埴壤土 (岩手：東北土壤) 及び沖積土・砂壤土 (滋賀：大中土壤) の土壤薄層を用いた移動試験、並びに沖積土・砂壤土 (滋賀：野洲土壤) 及び火山灰土・埴壤土 (栃木：宇都宮土壤) の土壤カラムを用いた溶脱試験が実施された。土壤薄層試験では、¹⁴C-M.A₃ 及び ¹⁴C-M.A₄ を用い、¹⁴C-2,4-D 及び ¹⁴C-シマジン を対照化合物とした。土壤カラム溶脱試験では、[30-³H]M.A₃ 又は [30-³H]M.A₄ を 5 mg/kg 乾土となるように添加し、処理直後又は 20 日間放置した後、カラム試験に供した。土壤カラムには 1 週間水を 120 ~ 130 mL/日流した後、分割して放射能の分布を調べた。

土壤薄層上では、2,4-D とシマジンは原点から移動したが、M.A₃ 及び M.A₄ は原点から移動しなかった。土壤カラムによる溶脱試験では、[30-³H]M.A₃ 及び [30-³H]M.A₄ 処理土壤のいずれにおいても、処理直後では表層 4 cm までの土壤中にほとんどの放射能が存在しており、77.5 ~ 95.5% TAR が残存していた。そのうち、M.A₃ は 55.5 ~ 57.0% TAR、M.A₄ は 52.3 ~ 62.6% TAR が残存し、分解物として M.A₃(同 M.A₄)-②、③+⑫、④が検出されたが、いずれも 10% TAR 以下であった。

[30-³H]M.A₄ 処理の 20 日間放置後土壤においても、表層 4 cm までの土壤中に大部分の放射能 (53.1 ~ 54.7% TAR) が残存し、分解物プロファイルは処理直後土壤と類似していた。

これらの試験の結果から、分解物を含め M.A₃ 及び M.A₄ には溶脱性がないと考えられた。(参照 7)

(4) 土壤吸着試験

4種類の国内土壌〔埴壤土（北海道）、埴壤土（福島）、砂質埴壤土（岡山）、砂土（宮崎）〕を用いてミルベメクチン（M.A₃ 22.8%、M.A₄ 73.0%含有）の土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は 7.49~37.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 438~3,850 であった。（参照 8）

4. 光分解試験

(1) 光分解性（M.A₃、M.A₄ 及びミルベメクチン）

M.A₃、M.A₄ 又はミルベメクチンのアセトニトリル溶液をシャーレに 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 塗布し、溶媒を留去後、太陽光、ブラックランプ又は殺菌灯を照射し、M.A₃、M.A₄ 及びミルベメクチンの光分解試験が実施された。また、石英三角フラスコを用い、酸素を遮断した区における光分解性を別途確認した。

薄膜状態での M.A₃ 及び M.A₄ の太陽光による光分解推定半減期は、日本の5月の晴天下で 2~3 時間であった。ミルベメクチン中の M.A₃ 及び M.A₄ の推定半減期は単独で処理した場合と同じであった。

酸素を遮断した区では、太陽光による分解は抑えられた。

M.A₃、M.A₄ 及びミルベメクチンの分解は、ブラックランプ、殺菌灯下においても分解速度は光源の波長特性により異なったが、速やかに進行した。（参照 9）

(2) 光分解物の検索

¹⁴C-M.A₃ 又は ¹⁴C-M.A₄ のアセトニトリル溶液をシャーレに 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 塗布し、溶媒を留去後、太陽光を照射し、M.A₃、M.A₄ の光分解物の検索が実施された。

同定された分解物は、M.A₃（同 M.A₄）-②、③、④、⑧、⑩及び⑫であった。M.A₃ 及び M.A₄ は速やかに分解し、5日後には M.A₄ 以外 2次元 TLC 上でスポットとしてまとまるものはなく、テーリング状となり多数の微量分解物となった。（参照 9）

(3) 光分解性（光分解物）

M.A₄ の光分解物である M.A₄-②、③、⑧又は⑩のアセトニトリル溶液をシャーレに 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 塗布し、溶媒を留去後、太陽光を照射し、M.A₄ 分解物の光分解試験が実施された。

分解物 M.A₄-②、③、⑧及び⑩の光分解推定半減期は 0.2~2.4 時間であり、速やかに分解した。（参照 9）

5. 水中運命試験

(1) 加水分解試験① ($^{14}\text{C-M.A}_3$ 及び $^{14}\text{C-M.A}_4$)

$^{14}\text{C-M.A}_3$ 又は $^{14}\text{C-M.A}_4$ を、pH 9.0 のリン酸塩緩衝液にそれぞれ約 400 $\mu\text{g/L}$ となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で 31 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A₃ 及び M.A₄ の減少は緩やかで、処理後 31 日の放射エネルギーはそれぞれ 94.5 及び 95.9% TAR であった。M.A₃ 及び M.A₄ の推定半減期は、それぞれ 385 及び 365 日であった。

分解物として M.A₃ (同 M.A₄) -⑩が認められたが、生成量は微量であり定量はできなかった。(参照 10、11)

(2) 加水分解試験② (M.A₃ 及び M.A₄)

M.A₃ 又は M.A₄ を pH 4.0 及び 7.0 (ともにリン酸塩緩衝液) 並びに pH 9.0 (ホウ酸塩緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 12 $\mu\text{g/L}$ となるように添加し、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 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。

M.A₃ 及び M.A₄ は、pH 4.0 及び 7.0 の緩衝液において 83~95% TAR、pH 9.0 の緩衝液では 60~69% TAR となり、減少が認められた。(参照 12、13)

(3) 加水分解試験③ (M.A₃ 及び M.A₄)

M.A₃ あるいは M.A₄ を pH 1.2 (塩酸緩衝液)、pH 4.0 (クエン酸塩緩衝液)、pH 7.0 (リン酸塩緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸塩緩衝液) の滅菌緩衝液にそれぞれ 400 $\mu\text{g/L}$ となるように添加し、pH 1.2 では 37°C の暗条件下で 30 日間、pH 4.0、7.0 及び 9.0 では 25 及び 40°C で 60 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A₃ 及び M.A₄ の推定半減期は、pH 4.0 及び 7.0 で 1 年以上と安定であったが、pH 9.0 では、 25°C で 270~340 日、 40°C で 43~45 日であった。また、pH 1.2 での推定半減期は 35~40 日であった。(参照 14、15)

(4) 水中光分解試験① ($^{14}\text{C-M.A}_3$ 及び $^{14}\text{C-M.A}_4$)

$^{14}\text{C-M.A}_3$ 又は $^{14}\text{C-M.A}_4$ のメタノール溶液を、蒸留水 (pH 7.44)、自然水 (河川水、滋賀、pH 7.19) に加えて約 400 $\mu\text{g/L}$ の溶液を調製し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ でキセノンランプ (光強度: 99~102 W/m^2 、測定波長: 300~700 nm) を 3 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

両供試水において M.A₃ 及び M.A₄ の分解は速やかで、照射 3 日後の放射エネルギーは蒸留水及び自然水で、M.A₃ が 15.0 及び 27.6% TAR、M.A₄ が 16.9 及び 24.0% TAR であった。光分解物として M.A₃ (同 M.A₄) -⑩が照射 3 日後に 4.0~8.0% TAR 認められた。他に、M.A₃ (同 M.A₄) -②、③及び⑤を同定したが、生成量は微量であった。照射 3 日後には $^{14}\text{CO}_2$ が 0.3~1.8% TAR 検出された。

推定半減期は M.A₃ で 22.9～35.5 時間、M.A₄ で 26.5～31.9 時間であった。太陽光（北緯 35°、春）照射に換算した推定半減期は、M.A₃ で 28.6～44.4 時間、M.A₄ で 33.1～39.9 時間であった。また、主分解物 M.A₃（同 M.A₄）⑩の推定半減期も 26.6～45.0 時間と短かった。（参照 16、17）

（5）水中光分解試験②（M.A₃ 及び M.A₄）

M.A₃ 又は M.A₄ を滅菌した蒸留水（pH 6.75）及び自然水（河川水、滋賀、pH 7.03）に約 400 µg/L となるように加えた後、25.2℃でキセノンランプ（光強度：100 W/m²、測定波長：300～700 nm）を 7 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

両供試水において M.A₃ 及び M.A₄ の分解は速やかで、照射 7 日後の残存率は極めて小さかった（0.6% TAR 以下）。推定半減期は、蒸留水及び自然水いずれも M.A₃ で 16.8～19.2 時間（0.7～0.8 日）、M.A₄ で 14.4 時間（0.6 日）であった。（参照 18、19）

6. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（茨城）及び沖積土・砂壤土（滋賀）を用いて、ミルベメクチン（M.A₃ 及び M.A₄）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 18 に示されている。（参照 20）

表 18 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			ミルベメクチン
容器内試験	0.8 mg/kg	火山灰土・埴壤土	12
		沖積土・砂壤土	18
圃場試験	150 g ai/ha ×2	火山灰土・埴壤土	33
		沖積土・砂壤土	16

※容器内試験で純品、圃場試験で乳剤を使用

7. 作物残留試験

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、ミルベメクチン（M.A₃ 及び M.A₄）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。国内で実施された試験におけるミルベメクチン（M.A₃+M.A₄）の最大残留値は、しそ（葉）の最終散布 1 日後における 1.46 mg/kg であった。海外の試験における最大残留値は、アボカド（果肉）の最終散布 1 日後における 0.021 mg/kg であった。（参照 21～23、77、78、88、89）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ミルベメクチンを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 19 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からミルベメクチンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 19 食品中から摂取されるミルベメクチンの推定摂取量

	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)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	20.6	16.5	18.9	20.6

8. 一般薬理試験

マウス、ラット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 20 に示されている。（参照 24）

表 20 一般薬理試験

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	ddY マウス	雄 12	0, 1, 10, 100 (経口) ^a	100	—	ほとんど影響なし
		チオペンタール 麻酔		10	100	100 mg/kg 体重で麻酔 持続時間延長
		最大電撃痙攣		10	100	100 mg/kg 体重で軽度 の抑制
		ペンチレンテト ラゾール痙攣		10	100	100 mg/kg 体重で軽度 の抑制
		筋弛緩		100	—	ほとんど影響なし
呼吸循環器系	SD ラット	雄 5	0, 100 (十二指腸) ^a	100	—	ほとんど影響なし
平滑筋	日本 白色種 ウサギ	雄 5	10^6 、 10^5 、 10^4 g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10^5 g/mL	10^4 g/mL	10^4 g/mL で、摘出ウ サギ回腸自発運動に対 して軽度の抑制

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	
消化器系	腸管内輸送能	ddY マウス	雄 10	0, 1, 10, 100 (経口) ^a	100	—	ほとんど影響なし
骨格筋	神経-筋	SD ラット	雄 5	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL 投与群で、 軽度の収縮力抑制
血液	血液凝固	SD ラット	雄 10	0, 1, 10, 100 (経口) ^a	100	—	ほとんど影響なし

注) 溶媒として^aは1%Tween80を、^bは10%DMSOを用いた。
—: 最小作用量が設定できない。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

ミルベメクチン原体のマウス、ラット及びイヌを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 25~29)

表 21 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	324	313	鎮静、歩行異常及び歩行困難
	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	762	456	呼吸不整、うずくまり、ふらつき歩行、歩行不能若しくは正向反射消失、体温低下及び流涙、体重減少又は増加抑制
	ビーグル犬 雌雄各 2 匹	確実中毒量		嘔吐、流涎、鎮静、振戦、体重減少、摂餌量減少、肺暗赤色化及び水腫、胃粘膜の赤色化及び偽膜様物附着
	400	400		
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		閉眼及び遅くて深い呼吸、口鼻及び眼周囲の赤褐色の汚れ、異常姿勢、自発運動低下、陰部及び口鼻周囲の濡れ、よろめき歩行、眼球色の暗調化、流涙、陰部周囲の被毛の汚れ及び眼周囲の脱毛、体重減少又は増加抑制、途中死亡動物で鼻吻部・陰部

		1.90	2.80	周囲の被毛の汚れ、喉頭・気管内白色内容物、眼脂又は流涙
--	--	------	------	-----------------------------

(2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)

ミルベメクチンの代謝物及び原体混在物の ddY マウス (雌雄各 6~10 匹) を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 30)

表 22 急性経口毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
M.A ₃ -②	>5,000	>5,000	行動不活発、腹位の姿勢及び立毛
M.A ₄ -②	>5,000	>5,000	自発行動の抑制、腹位の姿勢、失禁及び下痢
M.A ₃ -④	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M.A ₄ -④	3,880	3,550	行動不活発、ふらつき及び脱力
M.A ₃ -⑧	>2,000	≥2,000	自発行動抑制、腹這い、呼吸数減少及び異常鼻音
M.A ₄ -⑧	204	176	自発行動抑制、腹這い、呼吸数減少及び異常鼻音
M.A ₃ -⑩	490	520	自発行動抑制、ふらつき歩行、脱力及び呼吸数減少
M.A ₄ -⑩	1,570	1,520	行動停止、脱力、腹這い及び呼吸数減少
A	>5,000	>5,000	軽度の行動不活発、腹這い及び呼吸数減少
B	>5,000	>5,000	行動不活発、呼吸数減少及び脱力症状

(3) 急性毒性試験 (M.A₃ 及び M.A₄)

M.A₃ 及び M.A₄ のマウス及びラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 31~32)

表 23 急性毒性試験結果概要 (M.A₃ 及び M.A₄)

投与経路	動物種	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	M.A ₃	3,100	1,650	鎮静、伏臥位、流涙、尿失禁、呼吸微弱、体温降下及び体重増加抑制
		M.A ₄	340	390	鎮静、呼吸微弱及び体温降下
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	M.A ₃	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
		M.A ₄	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

(4) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5~10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、20、60、100 及び 500 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。なお、最初の日に 500 mg/kg 体重を投与した雌 5 匹が死亡したため、500 mg/kg 体重投与群の残りの雌 5 匹への投与量を変更し、これら 5 匹と代替用の 3 匹に 60 mg/kg 体重の用量で投与した。

本試験での死亡率は表 24 に示されている。500 mg/kg 体重投与群の雌で死亡率が 100% となった。

表 24 急性神経毒性試験 (ラット) における死亡率

投与量 (mg/kg 体重)		0	20	60	100	500
死亡数 /供試動物数	雄	0/10	0/10	—	0/10	0/10
	雌	0/10	0/10	0/8	1/10	5/5

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

500 mg/kg 体重投与群の雄で、投与 1 日に握力の低下がみられ、これは同群の全体的な自発運動の減少と関連していた。20 mg/kg 体重以上投与群の雌雄では投与 1 日に自発運動量の低下が認められた。

本試験において、20 mg/kg 体重以上投与群の雌雄に自発運動量低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 33)

表 25 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
500 mg/kg 体重	・握力低下	・うずくまり姿勢 ・活動不活発 ・角膜反応の欠如を伴う接近 又は接触に対する無反応及び空中正向反射の欠如
100 mg/kg 体重以上	・運動失調、活動低下	・死亡
60 mg/kg 体重以上		・振戦、運動失調、活動低下、横臥及び呼吸不整
20 mg/kg 体重以上	・自発運動量低下	・自発運動量低下

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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、ミルベメクチン原体にウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 34、35)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization

法)が実施され、ミルベメクチン原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 36、37)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、375、750、1,500 及び 3,000 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(ラット)の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25.0	49.1	101	213
	雌	27.8	55.7	116	231

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌雄で全例に投与開始 3 週目頃より、上下の切歯が異常に伸びる現象が認められたが、その原因については明らかでなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 375 ppm(雄:25.0 mg/kg 体重/日、雌:27.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 38)

表 27 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	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼の汚れ、過敏、歩行のふらつき及び上下切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・リンパ球百分率減少、好中球百分率増加 ・AST、ALT、T.Bil、TP、カルシウム減少 ・ALP、カリウム、リン増加 ・脾造血活性亢進 ・胸腺退縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼の汚れ、過敏、歩行のふらつき及び上下切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・網状赤血球数増加 ・A/G 比、カルシウム減少 ・ALP、カリウム増加 ・子宮比重量減少 ・脾造血活性亢進 ・胸腺退縮
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht 減少 ・WBC、好中球実数、PLT 増加 ・副腎比重量⁴増加 ・肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞肥大 ・骨髓造血活性亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ナトリウム減少 ・肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞肥大 ・骨髓造血活性亢進

⁴ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH、MCV 減少 ・ Fib 増加 ・ T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCHC 減少 ・ RBC 増加 ・ T.Chol 増加
375 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、1,000、2,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 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	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56.8	113	226	439
	雌	68.1	138	286	499

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄 1 例及び 1,000 ppm 投与群の雌 1 例に死亡が確認されたのみで、死亡率に投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で Hb、MCH 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 113 mg/kg 体重/日、雌 : 138 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

表 29 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌効率低下 ・ 腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切歯の伸長 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ Ht、MCV 減少 ・ 副腎比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、MCH 減少 ・ 腎比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で T.Bil の増加が認められたが、一時的増加であり、30 mg/kg 体重/日投与群ではみられなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で飼料嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

表 30 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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、よろめき歩行、 ・頭部の震え、眼漏 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、よろめき歩行、 ・頭部の震え、流涎、眼漏 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・飼料嘔吐、流涎 	<ul style="list-style-type: none"> ・飼料嘔吐
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、375 及び 750 ppm : 平均検体摂取量は表 31 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 31 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		150 ppm	375 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.3	32.0	59.4
	雌	13.4	35.6	72.4

軸索変性及びミエリン変性が時に認められたが、対照群、投与群ともに同程度に認められ、本系統及び週齢のラットに一般的にみられる所見であることから、投与に関連しない変化であると考えられた。

本試験において、最高用量投与群においても投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 750 ppm (雄 : 59.4 mg/kg 体重/日、雌 : 72.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 41)

12. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雄でよろめき歩行等、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 42)

表 32 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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、よろめき歩行 ・T.Chol、カルシウム増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・泡沫液嘔吐、飼料嘔吐、鎮静、よろめき歩行、振戦、流涎 ・摂餌量減少
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下	・体重増加抑制
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、15、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 33 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。なお、750 ppm 投与群については、投与当初は 1,500 ppm とされていたが、雌で切歯の伸長が認められ摂餌が困難となったため、7 週から雌雄とも 750 ppm とされた。

表 33 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		15 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	6.81	32.6
	雌	0.92	8.77	44.4

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

死亡率及び腫瘍性病変の発生頻度には、対照群と各投与群の間で有意な差は認められなかった。

本試験において、750 ppm 投与群の雌雄で腎比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：6.81 mg/kg 体重/日、雌：8.77 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 43）

表 34 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
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・摂餌量増加 ・MCH、MCV 減少 ・AST 減少、T.Chol 増加 ・肝、腎比重量増加 ・毛嚢拡張 ・慢性腎症（中等度）増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・切歯伸長（1,500 ppm 投与時） ・体重増加抑制 ・摂餌量増加 ・MCH、MCV 減少、RBC 増加 ・AST、ALT 減少、T.Chol 増加 ・腎、副腎、子宮比重量増加 ・毛嚢拡張
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000

ppm：平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 35 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.95	18.9	193
	雌	1.97	19.6	231

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変については、各投与群の雌雄において種々の病変が有意に増減したが、いずれも偶発的なものと判断された。腫瘍性病変の発生頻度には、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 18.9 mg/kg 体重/日、雌: 19.6 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 44)

表 36 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯伸長 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・消瘦、小型化 ・肝、腎、副腎比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

13. 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 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200 及び 800 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		50 ppm	200 ppm	800 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.3	13.4	53.3
		雌	3.7	14.8	60.5
	F ₁ 世代	雄	4.2	17.4	65.6
		雌	4.7	18.8	75.7

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

親動物では、200 及び 800 ppm 投与群の雌で背側腰部の被毛汚染が認めら

れたが、毒性学的意味は明らかでなかった。

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群の F₁ 世代の雄で摂餌量減少、P 及び F₁ 世代の雌で体重増加抑制等が、児動物では 800 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 200 ppm (P 雄: 13.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 14.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 17.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 18.8 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 45)

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	800 ppm	800 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	200 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	・体重増加抑制		・産児数減少 ・体重増加抑制 ・生存率低下	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 又は 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、6、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、20mg/kg 体重/日以上投与群において腎盂拡張の出現頻度が対照群と比較して上昇したが、この変異はこの系統のラットで好発することが知られており、対照群における発生頻度 (0.62%) が当該試験機関における背景データの平均値 (2.4%) より低かったために偶発的に有意差がついたものと考えられた。また、20 mg/kg 体重/日以上投与群における発生頻度 (20 mg/kg 体重/日投与群で 7.9%、60 mg/kg 体重/日投与群で 6.3%) は、ほぼ背景データの範囲 (0~6.2%) 内であったこと、また、用量相関性が認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児で検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 46)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

日本白色種ウサギ (一群雌 14~19 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体:

0、160、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、160 mg/kg 体重/日以上投与群で体重及び摂餌量減少、動作緩慢、立毛が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群では流産がやや増加した。また、これらの所見が認められた個体では、胃内容物に毛球の混入あるいは肝の退色が観察された。

本試験において、160 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少等が認められ、胎児で検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 160 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 47)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

日本白色種ウサギ (一群雌 15~20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、5、50 及び 500 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、500 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量減少、動作緩慢、立毛が認められ、死亡、死産及び流産を認める例もあった。また、これらの所見が認められた個体では、胃内容物に毛球の混入あるいは肝の退色が観察された。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が認められ、胎児で検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 500 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 48)

1.4. 遺伝毒性試験

ミルベメクチンの細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 修復試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスターの肺由来培養細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 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。

試験結果は、表 39 に示されているとおり全て陰性であり、ミルベメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 49~53)

表 39 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~5,000 µg/7 ⁺ イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/7 ⁺ ヴート (+/-S9)	陰性
	遺伝子	マウスリンパ腫細胞	1.88~30 µg/mL (-S9)	陰性

	突然変異試験	(L5178Y)	3.13~75 µg/mL (+S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	1.8~54 µg/mL (-S9)	陰性
			5.4~540 µg/mL (+S9)	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 25, 50, 100 mg/kg 体重 雌 : 37.5, 75, 150 mg/kg 体重 (2 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 M.A₃ (同 M.A₄) -②及び⑧ (動物、植物、土壌及び光由来)、④ (植物、土壌及び光由来)、⑩ (植物及び光由来)、原体混在物 (A、B、C、D 及び E)、M.A₃ 及び M.A₄ の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験並びに代謝物 [M.A₃ (同 M.A₄) -⑩] のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施された。

試験結果は、表 40 に示されているとおり全て陰性であった。(参照 54~59)

表 40 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物等)

試験	被験物質	対象	処理濃度	結果
DNA 修復試験	代謝物 [M.A ₃ (同 M.A ₄) -②、④、⑧ 及び⑩] 原体混在物 (A、B、C、D 及び E)	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性
	M.A ₃ 及び M.A ₄		100~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	
復帰突然変異試験	代謝物 [M.A ₃ (同 M.A ₄) -②、④、⑧ 及び⑩] 原体混在物 (A、B、C、D 及び E)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	8~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性
	M.A ₃		39~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	
	M.A ₄		78~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	
	M.A ₃ -⑩		① 15.8~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9) ② 39.1~2,500 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性
	M.A ₄ -⑩		① 15.8~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9) ② 39.1~2,500 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性
染色体異	M.A ₃ -⑩	ヒト末梢血リンパ球	① 21.1~33.0 µg/mL (-S9) 26.4~80.5 µg/mL (+S9) ② 17.7~33.9 µg/mL (-S9)	陰性

常試験			57.4~78.7 µg/mL (+S9)	
	M.A ₄ -⑩		①26.4~41.2 µg/mL (-S9) 62.8~77.5 µg/mL (+S9) ②13.4~32.8 µg/mL (-S9) 59.3~81.3 µg/mL (+S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	M.A ₃ -⑩	マウスリンパ腫 (L5178Y) 細胞 (<i>tk</i> 遺伝子座)	①2.5~35 µg/mL (-S9) 10~90 µg/mL (+S9) ②5~45 µg/mL (-S9) ¹⁾ 20~100 µg/mL (+S9) ²⁾ ③20~90 µg/mL (+S9)	陰性
	M.A ₄ -⑩		①5~35 µg/mL (-S9) 10~90 µg/mL (+S9) ②10~40 µg/mL (-S9) ³⁾ 20~90 µg/mL (+S9) ⁴⁾	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 45 µg/mL は強い細胞毒性のため統計解析から除外された

2) 70 及び 85 µg/mL は 2 連のうち 1 連、80 µg/mL 及び 90~100 µg/mL の 2 連が強い細胞毒性のため統計解析から除外された

3) 37.5 µg/mL 以上は強い細胞毒性のため統計解析から除外された

4) 85 µg/mL 以上は強い細胞毒性のため統計解析から除外された

15. その他の試験

(1) ラットの切歯の伸長に及ぼす影響試験

Fischer ラットを用いて 14 日間混餌 (原体 : 3,000 ppm) 投与を行い、ミルベメクチンの切歯伸長に及ぼす影響試験が実施された。なお、対照群には基礎飼料をそのまま摂食させた。

投与群では投与後 3~4 日から自発運動減少、全身脱力状態が観察され、日増しに進行した。また、投与後 5~6 日頃から切歯の伸長が肉眼的に観察された。体重及び摂餌量には、対照群に比べいずれも顕著な低下が認められた。

ラワン木片の咬害を検査したところ、投与群では投与後 7 日までは対照群と同程度木片をかじったが、7 日以降はラワン材にしがみつ、かじろうとする行動がみられるものの、実際にはほとんど木片をかじらなかった。

投与期間中、対照群ではほぼ一定の速さで切歯は摩耗したが、投与群では著しく摩耗が減少し、全く摩耗しなかった個体も観察された。また、試験終了時での切歯長は、投与群では対照群に対し上顎で 23~28%、下顎で 25~38%長かった。

投与終了後 1 週間休薬させたところ、投与群で観察されていた全身脱力等の症状は全て消失し、行動は対照群より活発になった。体重、摂餌量は著しく回復し、切歯長も対照群とほぼ同じ長さとなった。

以上の結果から、ミルベメクチンの混餌投与によるラット切歯の異常な伸長

は、原因は不明であるものの、ラット特有の切歯の研磨行動ができなくなったことによるものと考えられた。また、この変化は休薬により回復するものと考えられた。(参照 60)

(2) 神経作用機序検討試験

一般薬理試験及び各種毒性試験の高用量投与群において、神経毒性を示唆する所見がみられたため、ミルベメクチンの作用機序を確認する目的でメカニズム試験が実施された。

イエバエのGABAレセプター遺伝子及び抑制性グルタミン酸レセプター遺伝子を、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、ミルベメクチン処理後にこれらのレセプターの塩素チャンネル開口によって生じる卵母細胞膜の塩素イオン透過性の上昇を測定した。

ミルベメクチンは極めて低濃度でグルタミン酸レセプター-塩素イオンチャンネルの非可逆性の開口を引き起こしたが、GABAレセプターに対する作用は極めて弱かった。この結果から、ミルベメクチンはダニ/昆虫体内において、GABAレセプター-塩素イオンチャンネルではなく、主にグルタミン酸-塩素イオンチャンネルを介して作用することが明らかとなった。そのため、ミルベメクチンの昆虫に対する殺虫作用は、抑制性グルタミン酸レセプターを介するものであると推定され、一方で、この抑制性グルタミン酸レセプターは哺乳動物の神経系には存在しないため、ミルベメクチンの塩素イオンチャンネルに対する作用は、昆虫においてより強く作用するものと推察された。

ミルベメクチンの脊椎動物神経内における作用点については、文献からGABAレセプター又は塩素イオンチャンネルを有するグリシンレセプターが示唆されているが、神経毒性の発生にどの程度関与しているのかは明らかでない。ミルベメクチンの一般薬理試験及び各種毒性試験において、神経毒性が示唆される症状がみられた用量では体重減少又は体重増加抑制が認められており、特に単回投与試験では体重が増加に転じた時点と症状が回復した時点がよく一致していた。各種毒性試験において認められた症状については、機序的に塩素イオンチャンネルへの影響は否定できないが、全身状態の悪化を反映するもので、塩素イオンチャンネルへの影響を介した特異的な神経作用に起因するものではない可能性が高いと推察された。(参照69)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ミルベメクチン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（すもも）の成績等が新たに提出された。

³H又は¹⁴Cで標識したM.A₃及びM.A₄のラットを用いた動物体内運命試験の結果、M.A₃及びM.A₄は速やかに吸収され、投与3時間後までにC_{max}に達した。M.A₄の吸収率は低用量群で49.1～49.6%、高用量群で32.9～41.9%と算出された。主要排泄経路は糞中で、投与後168時間で投与量の大部分が糞尿中に排泄された。主要代謝物として、尿中ではM.A₃（同M.A₄）-⑥、糞中ではM.A₃（同M.A₄）-⑥及び⑦が検出された。

¹⁴Cで標識したM.A₄の畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超えて検出された代謝物はM.A₄-⑤であった。

植物体内運命試験の結果、葉に塗布処理したみかん及び茶ではM.A₃及びM.A₄は速やかに消失し、代謝物としてM.A₃（同M.A₄）-②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫が確認された。M.A₄の散布処理を行ったいちご及びりんごでは、代謝物としてM.A₄-⑩が、オレンジではM.A₄-④及び⑩が確認されたが、10%TARを超える代謝物は認められなかった。

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、ミルベメクチン（M.A₃+M.A₄）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ミルベメクチン（M.A₃+M.A₄）の最大残留値は、国内ではしそ（葉）の1.46 mg/kg、海外ではアボカド（果肉）の0.021 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、ミルベメクチン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、腎臓（慢性腎症等）、副腎（重量増加等）、血液（小球性貧血）及び切歯（伸長：げっ歯類）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは胎児に腎盂拡張が認められたが、この変異は試験に用いた系統のラットで好発することが知られており、発生頻度（6.3～7.9%）は背景データ（0～21.6%）の範囲内であったことから、投与の影響とは考えなかった。また、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に異常は認められなかった。これらのことから、ミルベメクチンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をミルベメクチン（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41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イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 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0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 41 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、375、750、1,500、 3,000 ppm 雄：0、25.0、49.1、 101、213 雌：0、27.8、55.7、 116、231	雄：25.0 雌：27.8	雄：49.1 雌：55.7	雌雄：T.Chol 増加等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、150、375、750 ppm 雄：0、12.3、32.0、 59.4 雌：0、13.4、35.6、 72.4	雄：59.4 雌：72.4	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認めら れない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合毒性試 験	0、15、150、750 ppm 雄：0、0.71、6.81、 32.6 雌：0、0.92、8.77、 44.4	雄：6.81 雌：8.77	雄：32.6 雌：44.4	雌雄：腎比重量増加等 (発がん性は認めら れない)
	2世代 繁殖試験	0、50、200、800 ppm P雄：0、3.3、13.4、 53.3 P雌：0、3.7、14.8、 60.5 F ₁ 雄：0、4.2、17.4、 65.6 F ₁ 雌：0、4.7、18.8、 75.7	親動物、児動 物 P雄：13.4 P雌：14.8 F ₁ 雄：17.4 F ₁ 雌：18.8	親動物、児動 物 P雄：53.3 P雌：60.5 F ₁ 雄：65.6 F ₁ 雌：75.7	親動物 雄：摂餌量減少 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験	0、6、20、60	母動物：20 胎児：60	母動物：60 胎児：－	母動物：体重増加抑制 等 児動物：毒性所見なし
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、2,000、 4,000 ppm 雄：0、56.8、113、226、 439 雌：0、68.1、138、286、 499	雄：113 雌：138	雄：226 雌：286	雄：体重増加抑制等 雌：Hb、MCH 減少等
	2年間 発がん性試 験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、1.95、18.9、 193 雌：0、1.97、19.6、 231	雄：18.9 雌：19.6	雄：193 雌：231	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、160、400、1,000	母動物：－ 胎児：1,000	母動物：160 胎児：－	母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)

	発生毒性試験②	0、5、50、500	母動物：50 胎児：500	母動物：500 胎児：－	母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、3、10、30	雄：3 雌：3	雄：10 雌：10	雌雄：飼料嘔吐等
	1年間 慢性毒性 試験	0、3、10、30	雄：10 雌：3	雄：30 雌：10	雄：よろめき歩行等 雌：体重増加抑制

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
②	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-24-ヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,21-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-24-ヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,21-ジオン
③	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>RS</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5',6',11,13,22-ペンタメチル-18,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>RS</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-18,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
④	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑤	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-5',6',11,13,22-ペンタメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-5',6',11,13,22-ペンタメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

記号	化学名
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-22-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-13-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',11,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-13-ヒドロキシメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11-ヒドロキシメチル-12,21,24-5',6',13,22-テトラメチル-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-11-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5'-ヒドロキシメチル-6',11,13,22-テトラメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5'-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-11,13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-22-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',6',11,13-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-22-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',6',13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.14.8.0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

記号	化学名
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11,22-ツ [*] (ヒドロキシメチル)-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11,22-ツ [*] (ヒドロキシメチル)-5',13-デメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5',22-ツ [*] (ヒドロキシメチル)-12,21,24-トリヒドロキシ-6',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5',22-ジ(ヒドロキシメチル)-11,13-デメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑧	(14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-10,11-エポキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,16,22-トリエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-21,24-ジヒドロキシ-10,11-エポキシ-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,16,22-トリエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑨	(14 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-10,11,16,17-ジエポキシ-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(14 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-10,11,16,17-ジエポキシ-21,24-ジヒドロキシ-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑩	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑪	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-10,11,16,17,22,23-トリエポキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14-エン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

記号	化学名
	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-21,24-ジヒドロキシ-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-10,11,16,17,22,23-トリエポキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑫	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,21 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,19 <i>S</i> ,20 <i>R</i>)-7-ホルミル-5',6',11,13,22-ペンタメチル-18,19,20-トリヒドロキシ-3,7-ジオキサトリシクロ [16.4.1 ^{4,8} .0 ^{1,18}]トリコサ-10,14,16,21-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,21 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,19 <i>S</i> ,20 <i>R</i>)-6'-エチル-7-ホルミル-5',11,13,21-テトラメチル-18,19,20-トリヒドロキシ-3,7-ジオキサトリシクロ [16.4.1 ^{4,8} .0 ^{1,18}]トリコサ-10,14,16,21-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
M.A ₄ ⁻ ⑬	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>SR</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-12,18,21,24-テトラヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑭	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
A	(原体混在物)
B	(原体混在物)
C	(原体混在物)
D	(原体混在物)
E	(原体混在物)

注1) ⑫~⑭及び⑭について、上段 : M.A₃⁻、下段 : M.A₄⁻

注2) ⑥及び⑦について、混在物でありそれぞれを記載

<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
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
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
Fib	フィブリン
GABA	γ-アミノ酪酸
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白
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 (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)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14~15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				21~22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
あずき (乾燥子実) 1993年度	2	15 ^{EC}	2	14~15	<0.02	<0.015	<0.02	<0.015	<0.04	<0.03
				21	<0.02	<0.015	<0.02	<0.015	<0.04	<0.03
いんげんまめ (乾燥子実) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
さといも (塊茎) 2006年度	2	20 ^{EC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
かんしょ (塊根) 2004年度	2	18.9~20 ^{EC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010
やまのいも (塊茎) 1998年度	2	50 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.0075	<0.01	<0.0075	<0.02	<0.015
				14	<0.01	<0.0075	<0.01	<0.0075	<0.02	<0.015
				21	<0.01	<0.0075	<0.01	<0.0075	<0.02	<0.015
やまのいも (むかご) 2004年度	2	50 ^{EC}	2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
食用ぎく (花卉全体) 1999年度	2	20~30 ^{WP}	1	1	0.32	0.185	0.65	0.315	0.97	0.50
				3	0.24	0.115	0.49	0.188	0.73	0.303
				7	0.06	0.04	0.12	0.06	0.18	0.10
きく (葉) 2004年度	2	13.3 ^{EC}	2	1	0.18	0.15	0.40	0.33	0.58	0.48
				3	0.06	0.06*	0.13	0.11	0.19	0.16
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10
アスパラガス (茎葉) 2003年度、2005 年度	1	30 ^{EC}	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1
パセリ (茎葉) 2003年度	2	10~12.5 ^{EC}	2 ^a	3	0.07	0.07	0.15	0.13	0.22	0.19
				7	0.03	0.03*	0.06	0.04	0.09	0.07
				14	<0.02	<0.02	0.04	0.03*	0.06	0.05*
セルリー (茎葉) 2003年度	1	15 ^{EC}	2	3	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
				7	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
セルリー (茎葉) 2004年度	2	15 ^{EC}	2	3	<0.1	0.055*	<0.1	0.055*	<0.2	0.11*
				7	<0.1	0.055*	<0.1	0.055*	<0.2	0.11*
				14	<0.1	0.055*	<0.1	0.055*	<0.2	0.11*
コリアンダー (茎葉) 2004年度	2	10 ^{EC}	1	1	0.18	0.11	0.47	0.27	0.65	0.37
				3	0.10	0.06	0.29	0.16	0.39	0.21
				7	0.03	0.02	0.10	0.06*	0.13	0.08*
みつば (茎葉) 2003年度	2	7.5 ^{EC}	2	3	0.128	0.114	0.349	0.294	0.48	0.405
				7	0.038	0.026	0.093	0.0685	0.13	0.09
				14	0.029	0.0155	0.083	0.0405	0.11	0.055
トマト (果実) 1999年度	2	23~25 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	0.02	0.015*	0.03*	0.025*
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.0125*	0.04*	0.0225*
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.03*	0.02*
ミニトマト (果実) 2004年度	2	13.3~16.7 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	0.02	0.0125*	0.03*	0.0225*
				3	<0.01	<0.01	0.02	0.0125*	0.03*	0.0225*
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.03*	0.02*
ピーマン (果実) 2005年度	2	20 ^{EC}	2	1	0.016	0.019*	0.034	0.018*	0.05	0.028*
				3	0.009	0.007*	0.018	0.011*	0.03	0.019*
				7	0.006	0.005*	0.013	0.008*	0.02	0.015*
なす	2	20 ^{EC}	1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 1988年度			2	1 3	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
なす (果実) 1998年度	2	原液十分量 噴射 ^{earo}	1 2	1 3 7 1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02
ししとう (果実) 2005年度	1	17.5~23.3 ^{EC}	1	1 3 7	0.01 0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01	0.03 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	0.04 0.03 0.02	0.04 0.03 0.02
ししとう (果実) 2006年度	1	17.5~23.3 ^{EC}	1	1 3 7	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.04 0.02 <0.01	0.04 0.02 <0.01	0.06 0.03 <0.02	0.05 0.03 <0.02
食用ほおずき (果実) 2005年度	2	10 ^{EC}	2	1 3 7	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
甘長とうがらし (果実) 2008年度	1	15 ^{EC}	1	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
甘長とうがらし (果実) 2009年度	1	15 ^{EC}	1	1 3 7 14	0.01 0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01 <0.01	0.04 0.03 0.02 <0.01	0.03 0.03 0.01 <0.01	0.05 0.04 0.03 <0.02	0.04 0.04 0.02 <0.02
きゅうり (果実) 1992年度	2	25 ^{EC}	1 2	1 3 1 3	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04
すいか (果実) 1989年度	2	10~25 ^{EC}	1 2	1 7 7	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
メロン (果実) 1990年度	2	25~30 ^{EC}	1 2	1 7~8 1 7~8	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04
きゅうり (葉) 2007年度	2	13.3 ^{EC}	2	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
きゅうり (花) 2007年度	2	13.3 ^{EC}	2	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
食用へちま (果実) 2007年度	2	20 ^{EC}	2	1 3 7~8	0.004 <0.004 <0.004	0.004* <0.004 <0.004	0.006 0.004 <0.004	0.005 0.004* <0.004	0.010 0.008 <0.008	0.009 0.008* <0.008
さやえんどう (さや) 2005年度	2	25 ^{EC}	2	1 3 7	0.027 0.017 0.009	0.017 0.011* 0.007*	0.057 0.034 0.019	0.036 0.021 0.012*	0.084 0.051 0.028	0.052 0.031 0.019*
さやいんげん (さや) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	1 3 7	0.02 0.01 <0.01	0.015* 0.01* <0.01	0.06 0.03 0.01	0.0275* 0.0175* 0.01*	0.08 0.04 0.02*	0.0425* 0.0275* 0.02*
えだまめ (さや) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01	0.015 0.01* <0.01	0.03* 0.02* <0.01	0.025* 0.02* <0.02
モロヘイヤ (茎葉) 1995年度	2	20 ^{EC}	1	1 3 5 7	0.11 0.05 0.02 <0.01	0.08 0.0275 0.0125* <0.01	0.27 0.09 0.03 <0.01	0.20 0.0625 0.02* <0.01	0.38 0.14 0.05 <0.02	0.28 0.09 0.0325* <0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
エンサイ (茎葉) 2004年度	2	10 ^{EC}	1	1	0.12	0.08	0.31	0.195	0.43	0.275
				3	0.09	0.045	0.23	0.135	0.32	0.18
				7	0.04	0.025*	0.11	0.065	0.15	0.09
ふだんそう (茎葉) 2003年度	2	13.3 ^{EC}	2	1	0.03	0.03	0.06	0.06	0.09	0.09
				3	0.02	0.015*	0.04	0.025*	0.06	0.04*
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.03*	0.02*
はすいも (葉柄) 2004年度	2	30 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
さといも (葉柄) 2004年度	2	20 ^{EC}	2	1	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.20	<0.20
				3	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.20	<0.20
				7	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.20	<0.20
えごま (葉) 2005年度	2	10 ^{EC}	2	1	<0.20	<0.20	0.27	0.23	0.47	0.43
				3	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.40	<0.40
				7	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.40	<0.40
食用金魚草 (花器全体) 2004年度	2	7.5 ^{EC}	2	1	0.18	0.17	0.45	0.42	0.63	0.59
				3	0.10	0.10	0.27	0.25	0.37	0.34
				7	<0.05	<0.05	0.09	0.09	0.14	0.14
食用なでしこ (花器全体) 2005年度	2	7.5 ^{EC}	2	1	0.25	0.25	0.54	0.53	0.79	0.77
				3	0.24	0.22*	0.50	0.35*	0.74	0.57*
				7	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.40	<0.40
せんぶり (全葉) 2008年度	2	30 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
なんてん (葉・葉柄) 2008年度	2	15 ^{EC}	1	1	0.03	0.03	0.07	0.06	0.10	0.09
				3	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03
				7	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
みょうが (花穂) 2003年度	2	35 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
食用ミニバラ (花卉全体) 2009年度	2	10 ^{EC}	2	1	0.03	0.03	0.07	0.07	0.10	0.10
				3	0.01	0.01	0.03	0.03	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
しそ (葉) 1997年度	2	7.5 ^{EC}	1	1	0.45	0.268	1.01	0.58	1.46	0.848
				3	0.21	0.11	0.54	0.255	0.75	0.365
				7	0.13	0.055	0.29	0.115	0.42	0.17
しそ (葉) 2003年度	2	10 ^{EC}	3 ^a	1	0.15	0.09	0.31	0.185	0.46	0.275
				3	0.07	0.04	0.13	0.075	0.20	0.115
				7	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.05*	0.04*
温州みかん (果肉) 1988年度	2	40~80 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
温州みかん (果肉) 2000年度	2	70 ^{WF}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
温州みかん (果皮) 1998年度	2	40~80 ^{EC}	1	7	0.02	0.02*	0.07	0.035*	0.09	0.055*
			2	14	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.05*	0.04*
温州みかん (果皮) 2000年度	2	70 ^{WF}	2	7	0.03	0.0225*	0.10	0.04*	0.13	0.0625*
夏みかん (果肉) 1988年度	2	40~50 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			2	13~14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
夏みかん (果皮) 1988年度	2	40~50 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			2	13~14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
夏みかん (果実) 1988年度	2	40~50 ^{EC}	1	7 13~14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04		
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04		
ゆず (果実) 1996年度	2	40~50 ^{EC}	1	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
			2	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
りんご (果実) 1988年度	2	60 ^{EC}	1	7 13~14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04		
			2 ^a	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04		
りんご (果実) 2006年度	2	37.5~69.4 ^{EC}	2 ^a	1 3 7	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	0.02 0.01 0.01	0.015* 0.01* 0.01*	0.03 0.02 0.02	0.025* 0.02* 0.02*		
			なし (果実) 1989年度	2	20~40 ^{EC}	1	7 14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04
						2 ^a	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
なし (果実) 1999年度	2	30~85.7 ^{EC}	2 ^a	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
			もも (果肉) 1991年度	2	50 ^{EC}	1	7 14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04
						2 ^a	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
もも (果皮) 1991年度	2	50 ^{EC}	1	7 14	0.05 0.04	0.0275* 0.0225*	0.14 0.09	0.0675* 0.0475*	0.19 0.13	0.095* 0.07*		
			2 ^a	7	0.07	0.04*	0.20	0.095*	0.27	0.135*		
			ネクタリン (果実) 2004年度	2	30~50 ^{EC}	2 ^a	1 7 14	0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01* <0.01	0.05 0.03 <0.01	0.045 0.025 <0.01	0.07 0.04 <0.02
すもも (果実) 2011年度	2	32.9~40 ^{EC}				1	7 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.01 <0.01 <0.01
						うめ (果実) 2007年度	2	40 ^{EC}	1	7 3 7	0.04 0.04 0.02	0.02* 0.018* 0.013*
			おうとう (果実)	2	50~70 ^{EC}				1	7 14	0.02 0.02	0.0125* 0.0125*
2 ^a	7 14	0.03 0.02							0.02* 0.0125*	0.10 0.07	0.05 0.0325*	0.13 0.09
いちご (果実) 1989年度	2	10~12 ^{EC}				2	146~15 6 160~16 9	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04
			いちご (果実) 1996年度	2	15 ^{WP}	1	1 3	0.01 <0.01	0.01* <0.01	0.02 0.02	0.0125* 0.0125*	0.03 0.03*
						2	1 3	0.02 0.01	0.0125* 0.01*	0.03 0.03	0.0175* 0.015*	0.05 0.04
ぶどう (果実) 1996年度	2	40 ^{WP}				1	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.01* <0.01	0.02* <0.02
			2	7 14	0.02 0.01	0.01* 0.01*	0.03 0.02	0.015* 0.015*	0.05 0.03			
			ぶどう (果実) 1999年度	2	30 ^{WP}	3 ^a	7 7 14	0.009 0.006 0.008	0.007 0.0055 0.00625	0.021 0.016 0.018	0.0168 0.013 0.0142	0.029 0.022 0.025
パパイヤ (果実) 2003年度	2	30 ^{EC}				7	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02
						1	1 3 7	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.03 0.01 <0.01	0.03 0.01* <0.01	0.05 0.02 0.02
			2007年度	7								

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (荒茶) 1988年度	2	40EC	1	7 ^a 14	0.12 0.06	0.0825 0.035*	0.36 0.17	0.23 0.0825*	0.48 0.22	0.312 0.118*
			2 ^a	7 ^a	0.19	0.118	0.52	0.318	0.71	0.435
茶 (浸出液) 1988年度	2	40EC	1	7 ^a 14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2 ^a	7 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

- 注) ・散布にはEC:乳剤、WP:水和剤、earo:エアゾルを使用した。
 ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
 ・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に^a印を付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ホップ (毬花(生鮮)) 2007年度	2	15 ^{EC}	2	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
ホップ (毬花(乾燥)) 2007年度	2	15 ^{EC}	2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
アボカド (果肉) 2001年度	1	7.5 ^{EC}	3	1	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
				3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
				7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
				14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
	1	7.5 ^{EC}	3	1	0.002	0.002	0.005	0.005	0.007	0.007
				3	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
				8	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
				10	<0.001	<0.001	0.002	0.002	<0.003	<0.003
	1	15 ^{EC}	3	14	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
				1	0.002	0.002	0.006	0.006	0.008	0.008
				3	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
				7	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
	1	15 ^{EC}	3	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
				1	0.007	0.007	0.014	0.014	0.021	0.021
				3	0.003	0.003	0.007	0.007	0.010	0.010
				8	0.002	0.002	0.005	0.005	0.007	0.007
1	15 ^{EC}	3	10	0.002	0.002	0.006	0.006	0.008	0.008	
			14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	

<別紙5：推定摂取量>

作物名	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)
その他のきく科野菜 (食用ぎく)	0.5	0.4	0.20	0.1	0.05	0.5	0.25	0.7	0.35
パセリ	0.19	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
セロリ	0.11	0.4	0.04	0.1	0.01	0.3	0.03	0.4	0.04
みつば	0.405	0.2	0.08	0.1	0.04	0.1	0.04	0.2	0.08
トマト	0.025	24.3	0.61	16.9	0.42	24.5	0.61	18.9	0.47
ピーマン	0.028	4.4	0.12	2	0.06	1.9	0.05	3.7	0.10
その他のなす科野菜 (ししとう)	0.05	0.2	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.3	0.02
その他のうり科野菜 (食用へちま)	0.009	0.5	0.00	0.1	0.00	2.3	0.02	0.7	0.01
未成熟えんどう (さやえんどう)	0.052	0.6	0.03	0.2	0.01	0.7	0.04	0.6	0.03
未成熟インゲン (さやいんげん)	0.0425	1.9	0.08	1.2	0.05	1.8	0.08	1.8	0.08
えだまめ	0.025	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他の野菜 (食 用なでしこ)	0.77	12.6	9.70	9.7	7.47	9.6	7.39	12.2	9.39
りんご	0.04	35.3	0.88	36.2	0.91	30	0.75	35.6	0.89
ネクタリン	0.065	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
うめ	0.06	1.1	0.07	0.3	0.02	1.4	0.08	1.6	0.10
おうとう	0.07	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
イチゴ	0.03	0.3	0.01	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00
ブドウ	0.025	5.8	0.15	4.4	0.11	1.6	0.04	3.8	0.10
その他の果実 (い ちじく)	0.05	3.9	0.20	5.9	0.30	1.4	0.07	1.7	0.09
茶	0.118	3	0.35	1.4	0.17	3.5	0.41	4.3	0.51
その他のハーブ (しそ)	0.848	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
合計			20.6		16.5		18.9		20.6

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた
(別紙3参照)。

- ・ff:平成10~12年の国民栄養調査(参照66~68)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたミルベメクチンの推定摂取量(μg/人/日)
- ・だいず、あずき、いんげんまめ、さといも、かんしょ、やまのいも、アスパラガス、なす、食用ほおずき、きゅうり、すいか、メロン、はすいも、せんぶり、みょうが、温州みかん(果肉)、夏みかん、ゆず、なし、もも、すもも及びパパイヤは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
- ・その他のきく科野菜については、食用ぎく及びきくのうち、残留値の高い食用ぎくの値を用いた。
- ・その他のなす科野菜については、ししとう及び甘長とうがらしのうち、残留値の高いししとうの値を用いた。
- ・その他の野菜については、モロヘイヤ、エンサイ、ふだんそう、えごま、食用金魚草、食用なでしこ及びなんてんのうち、残留値の高い食用なでしこの値を用いた。
- ・その他のハーブについては、コリアンダー、食用ミニバラ、しそ及び温州みかん(果皮)のうち、残留値の高いしそ値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録ミルベメクチン（殺虫剤）（平成 17 年 9 月 22 日改訂）：三共アグロ株式会社、2005 年、一部公表
- 2 ラット体内における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 3 ラット体内における代謝試験（¹⁴C-M.A₄）：コーヴァンス ラボラトリーズ、2000 年、未公表
- 4 みかん及びびなすにおける代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 5 茶における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1990 年、未公表
- 6 いちごにおける代謝試験：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
- 7 土壌における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 8 土壌吸着性試験：（財）日本食品分析センター、2003 年、未公表
- 9 光分解試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 10 M.A₃の加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 11 M.A₄の加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 12 M.A₃の加水分解性予備試験：（財）化学品検査協会、1989 年、未公表
- 13 M.A₄の加水分解性予備試験：（財）化学品検査協会、1989 年、未公表
- 14 M.A₃の加水分解性試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2003 年、未公表
- 15 M.A₄の加水分解性試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2003 年、未公表
- 16 M.A₃の水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 17 M.A₄の水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 18 M.A₃の水中光分解試験（GLP 対応）：三共（株）農業科学研究所、2001 年、未公表
- 19 M.A₄の水中光分解試験（GLP 対応）：三共（株）農業科学研究所、2001 年、未公表
- 20 ミルベメクチンの土壌残留試験成績：三共（株）農薬研究所、2005 年、未公表
- 21 ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅰ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
- 22 ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅱ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
- 23 ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅲ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
- 24 ミルベメクチンにおける薬理試験：（株）科学技術研究所、1988 年、未公表
- 25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1986 年、未公表
- 26 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1988 年、未公表
- 27 イヌにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1987 年、未公表
- 28 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1988 年、未公表
- 29 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表
- 30 マウスにおける急性経口毒性試験：三共（株）農薬研究所、1990 年、未公表
- 31 M.A₃のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）アニマルリサーチ、1989 年、未公表
- 32 M.A₄のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）アニマルリサーチ、1989 年、未公表
- 33 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、

- 未公表
- 34 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
 - 35 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
 - 36 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
 - 37 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、2001 年、未公表
 - 38 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1986 年、未公表
 - 39 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1987 年、未公表
 - 40 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) : (財) 残留農薬研究所、1988 年、未公表
 - 41 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
 - 42 イヌを用いたカプセル投与による 2 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表
 - 43 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1989 年、未公表
 - 44 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表
 - 45 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1988 年、未公表
 - 46 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1988 年、未公表
 - 47 ウサギにおける催奇形性試験 [I] (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1988 年、未公表
 - 48 ウサギにおける催奇形性試験 [II] (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1989 年、未公表
 - 49 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1986 年、未公表
 - 50 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1986 年、未公表
 - 51 マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
 - 52 チャイニーズ ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1986 年、未公表
 - 53 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
 - 54 細菌を用いた復帰突然変異性試験 : 三共 (株) 農薬研究所、1989 年、未公表
 - 55 M.A₃ の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表

未公表

- 56 M.A₄の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989年、未公表
- 57 細菌を用いた DNA 修復試験 : 三共 (株) 農薬研究所、1989年、未公表
- 58 M.A₃の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989年、未公表
- 59 M.A₄の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989年、未公表
- 60 ミルベメクチンのラットの切歯の伸長に及ぼす影響 : 三共 (株) 農薬研究所、1988年、未公表
- 61 コメント回答資料ミルベメクチン : 三共アグロ株式会社、2005年、未公表
- 62 食品健康影響評価について (平成 17年 11月 8日付け厚生労働省発食安第 1108002号)
- 63 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34年厚生省告示第 370号) の一部を改正する件 (平成 17年厚生労働省告示第 499号)
- 64 食品健康影響評価について (平成 18年 7月 18日付け厚生労働省発食安第 0718033号)
- 65 農薬要覧 : 日本植物防疫協会、2004年
- 66 国民栄養の現状—平成 10年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000年
- 67 国民栄養の現状—平成 11年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001年
- 68 国民栄養の現状—平成 12年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002年
- 69 安全性評価資料コメント回答書 ミルベメクチン : 三共アグロ株式会社、2008年、未公表
- 70 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21年 4月 2日付け府食第 313号)
- 71 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 22年厚生労働省告示第 372号)
- 72 食品健康影響評価について (平成 23年 10月 6日付け厚生労働省発食安 1006 第 19号)
- 73 農薬抄録ミルベメクチン (殺虫剤) (平成 22年 12月 24日改訂) : 三井化学アグロ株式会社、一部公表
- 74 ¹⁴C-M.A₄の泌乳ヤギにおける代謝試験 : コーヴァンス ラボラトリーズ、2000年、未公表
- 75 オレンジにおける代謝試験 : コーヴァンス ラボラトリーズ、1998年、未公表
- 76 りんごにおける代謝試験 : コーヴァンス ラボラトリーズ、1999年、未公表
- 77 ミルベメクチンの作物残留試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、未公表
- 78 ミルベメクチンの海外作物残留試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、未公表
- 79 8,9Z-M.A₃ : ヒスヒジン要求性のネズミチフス菌 4 菌株及びトリプトファン要求性の大腸菌 1 菌株を用いた復帰突然変異試験
- 80 8,9Z-M.A₄ : ヒスヒジン要求性のネズミチフス菌 4 菌株及びトリプトファン要求性の大腸菌 1 菌株を用いた復帰突然変異試験
- 81 8,9Z-M.A₃ : 培養ヒト末梢血リンパ球における染色体異常の誘発
- 82 8,9Z-M.A₄ : 培養ヒト末梢血リンパ球における染色体異常の誘発
- 83 8,9Z-M.A₃ : Microtitre Fluction Technique を用いたマウスリンフォーマ L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座における突然変異試験
- 84 8,9Z-M.A₄ : Microtitre Fluction Technique を用いたマウスリンフォーマ L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座における突然変異試験

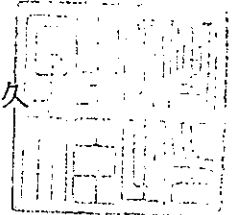
- 85 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 5 月 10 日付け府食第 494 号）
- 86 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 5 月 15 日付け、厚生労働省告示第 170 号）
- 87 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 11 号）
- 88 農薬抄録ミルベメクチン（殺虫剤）（平成 25 年 2 月 14 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、2013 年、一部公表予定
- 89 ミルベメクチンの作物残留性試験成績（すもも）：三井化学アグロ株式会社、2011 年、未公表



厚生労働省発食安0912第11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

ルフェヌロン

平成25年12月26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11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項の規定に基づくルフェヌロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ルフェヌロン

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：ルフェヌロン [Lufenuron (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

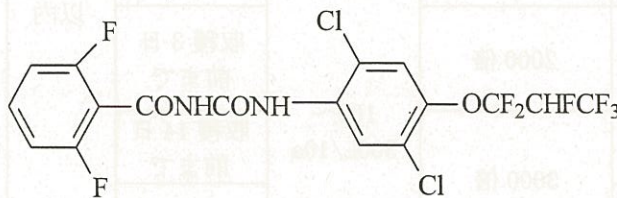
ベンゾイルフェニル尿素系の昆虫成長制御物質である。昆虫表皮の主成分であるキチン質の合成を阻害し、幼虫の脱皮阻害を引き起こすことで殺虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-1-[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea (IUPAC)

N-[[[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{17}H_8Cl_2F_8N_2O_3$

分子量 511.15

水溶解度 < 0.060 mg/L (25°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow}=5.12$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

【作物名】、【適用病害虫名】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。

(1) 国内での使用方法

① 5%ルフェヌロン乳剤

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	ルフェヌロンを含む農薬の総使用回数
りんご	ハマキムシ類	2000倍	200～700L/10a	収穫14日前まで	3回以内		3回以内
	キンモンホガ	2000～3000倍					
【ばれいしょ】	ハスモンヨトウ	3000倍	100～300L/10a	収穫7日前まで	2回以内		2回以内
かんしょ	ハスモンヨトウ ナガシロシバ	2000～3000倍		収穫14日前まで			
えだまめ	ハスモンヨトウ	3000倍		収穫7日前まで			
だいず							
【非結球あぶらな科葉菜類】	アオムシ コガ	2000倍	100～300L/10a	収穫3日前まで	3回以内	散布	3回以内
キャベツ	コガ アオムシ ヨウムシ	2000～3000倍		収穫7日前まで			
	ハスモンヨトウ ハイマダラメイガ	3000倍					
はくさい	コガ アオムシ	2000～3000倍		収穫3日前まで			
レタス	オオタバコガ	2000倍					
【非結球レタス】							
だいこん	コガ アオムシ	3000倍		収穫14日前まで			
ブロッコリー	ハスモンヨトウ			収穫7日前まで			
ねぎ	シロイモシヨトウ	2000倍		収穫21日前まで			
わけぎ							
なす	オオタバコガ	2000～3000倍					
トマト	ハスモンヨトウ						
	ミカンキイロアザミウマ	1000～2000倍					
	トマトヒゲダニ コナジラミ類	2000倍					
	ハマクダリハエ類	1000倍					

① 5%ルフェヌロン乳剤 (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	ルフェヌロンを含む農薬の総使用回数	
ミニトマト	オオタバコガ	2000～3000倍	100～300L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内	
	ハスモンヨトウ	3000倍						
ピーマン	ミカンキイロアサギミウマ トマサビダニ コジラミ類	2000倍						
	オオタバコガ							
ししとう	ウリノメイガ コジラミ類							3回以内
きゅうり	ミカンキイロアサギミウマ ハスモンヨトウ							4回以内
いちご	カメノコハムシ アシガロモガリハエ シロヒメメイガ	1000～2000倍	100～150L/10a	収穫14日前まで	2回以内	2回以内		
	ヨウムシ	750倍					25L/10a	
みかん	チャノキイロアサギミウマ ミカンハモクダカ ミカンサビダニ アゲハ類 ヨモギエダシヤク	2000～3000倍	200～700L/10a	収穫21日前まで	3回以内	3回以内		
かんきつ (みかんを除く)	チャハマキ チャノコカクモンハマキ ヨモギエダシヤク チャノキイロアサギミウマ チャノホソガ							
茶			200～400L/10a	摘採7日前まで	1回	1回		

② 5.0%ルフェヌロン・10.0%チアメトキサム顆粒水和剤

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	ルフェヌロンを含む農薬の総使用回数
りんご	クロカバラムシ ハマキムシ類 シクイムシ類 ヨモギエダシヤク	2000倍	200～ 700L/10a	収穫14日前 まで	2回以内	散布	3回以内
	キンモンハモグリガ キンモンホソガ アブラムシ類 リンゴサビダニ	2000～ 3000倍			3回以内		
みかん	チャノキイロアザミウマ アゲハ類 ミカンハモグリガ ミカンサビダニ ゴマダラカミキリ成虫			1回	1回		
かんきつ (みかんを 除く)	チャノキイロアザミウマ アゲハ類 ミカンハモグリガ ゴマダラカミキリ 成虫 ミカンサビダニ			1回			
茶	チャノホソガ チャノミドリヒメヨコバイ チャノキイロアザミウマ ヨモギエダシヤク チャハマキ チャノコカクモンハマキ	2000倍	200～ 400L/10a	摘採7日前 まで	1回		1回

③ 2.5%ルフェヌロン・0.7%エマメクチン安息香酸塩顆粒水和剤

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	ルフェヌロンを含む農薬の総使用回数	
のざわな チンゲンサイ	コガ ハモグリバエ類	1000倍	100～ 300L/10a	収穫3日前まで	3回以内	散布	3回以内	
キャベツ	コガ アオムシ ハスモンヨトウ ヨトウムシ ハマダラメカ タマキソウリハ	1000～ 1500倍		収穫7日前まで				
	ネアザミマ	1000倍						
	アオムシ コガ ハスモンヨトウ ハマダラメカ	1000～ 1500倍						
レタス	オタバコガ	1000倍		収穫3日前まで				
	ハモグリバエ							
はくさい	コガ アオムシ ハスモンヨトウ オタバコガ	1000～ 1500倍		収穫7日前まで				
だいこん	コガ アオムシ ハマダラメカ	1500倍		収穫14日前まで				
ねぎ	シロイモシヨトウ	1000～ 1500倍		収穫7日前まで				
	ネアザミマ ネハモグリバエ	1000倍						
ピーマン	ハスモンヨトウ オタバコガ	1500倍		収穫前日まで	2回以内			4回以内
なす	オタバコガ							
トマト	オタバコガ							
ミニトマト	ハモグリバエ類				2回以内			
きゅうり	ミキイアザミマ ウリメカ		3回以内					
すいか	ミキイアザミマ	1000倍	2回以内	2回以内				
メロン	アザミマ類 ウリメカ							

(2) 海外での使用方法 (韓国)

5%ルフェヌロン乳剤

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
とうがらし	タバコガ	2000倍	200 L/10a	収穫3日前まで	3回以内	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ルフェヌロン

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶した後、フロリジルカラム、中性アルミナカラム、シリカゲルカラム等で精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界：0.005～0.05 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 を参照。

4. 畜産物の推定残留量

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、農林水産省から畜産物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、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と、動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留量を算出した。

(1) 飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号）に定める飼料一般の成分規格等と飼料の最大給与割合等から、飼料の摂取によって家畜が暴露されうる飼料中の残留農薬濃度を算出した。

成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中の最大残留濃度 (MDB:Maximum Dietary Burden) を算出したところ、乳牛において 0.125ppm、肉牛において 0.056ppm、採卵鶏において 0.056ppm、肉用鶏において 0.056ppm と推定された。

(2) 動物飼養試験（家畜残留試験）

畜産物中の推定残留量を算出するにあたっては、EU において評価された際に用いられた飼養試験等の結果を参照した。

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度としてルフェヌロンが 0、0.82、4.3 及び 8.6 ppm 含有するトウモロコシ飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、腎臓、肝臓及び脂肪に含まれるルフェヌロン含量を測定した（定量限界：0.01 ppm）。

また、牛乳については、投与開始 4 及び 3 日前、投与開始後 1、4、7、10、14、17、

21、24 及び 28 日後に搾取したものを測定した（定量限界：0.001 ppm）。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量 (ppm)

	0.82 ppm 投与群	4.3 ppm 投与群	8.6 ppm 投与群
筋肉	0.05 (最大)	0.35 (最大)	0.62 (最大)
	0.03 (平均)	0.16 (平均)	0.36 (平均)
脂肪	1.2 (最大)	5.3 (最大)	10.1 (最大)
	0.687 (平均)	4.1 (平均)	7.7 (平均)
肝臓	0.07 (最大)	0.39 (最大)	0.99 (最大)
	0.06 (平均)	0.367 (平均)	0.767 (平均)
腎臓	0.04 (最大)	0.23 (最大)	0.42 (最大)
	0.033 (平均)	0.217 (平均)	0.363 (平均)
乳	0.156 (平均)	0.987 (平均)	2.46 (平均)

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における移行性試験は実施されていないが、別途、代謝試験が実施されている。

産卵鶏に対して、 $[U-^{14}C]$ ジフルオロフェニル標識ルフェヌロン 3.4ppm 及び $[U-^{14}C]$ ジクロロフェニル標識ルフェヌロンが 5.2 ppm に相当する量をそれぞれ含有する飼料を 14 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ルフェヌロン含量を測定した（定量限界： $[U-^{14}C]$ ジフルオロフェニル標識体：0.5ppb～3ppb、 $[U-^{14}C]$ ジクロロフェニル標識体：0.08ppb～0.4ppb）。

また、鶏卵については、投与期間中に 1 日毎に採卵してルフェヌロンについて測定した（定量限界： $[U-^{14}C]$ ジフルオロフェニル標識体：卵白；0.07ppb、卵黄；0.3ppb、 $[U-^{14}C]$ ジクロロフェニル標識体：卵白；0.1ppb、卵黄；0.4ppb）。結果については表 2 を参照。

表 2. 組織中の残留量 (ppm)

		3.4ppm 投与群 ($[U-^{14}C]$ ジフルオロフェニル標識体)	5.2ppm 投与群 ($[U-^{14}C]$ ジクロロフェニル標識体)
	筋肉	0.196	0.089
	脂肪	9.148	3.795
	肝臓	1.337	0.705
	腎臓	0.588	0.415
卵	卵白	0.003	0.001
	卵黄	7.179	6.135

(3) 推定残留量

牛及び鶏について、MDB 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 畜産物中の推定残留量；牛 (ppm)

	筋肉 ^注	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.008 (0.042)	0.18	0.011	0.006	0.024
肉牛	0.003 (0.019)	0.082	0.005	0.003	
最大値	0.008 (0.042)	0.18	0.011	0.006	0.024

注) 筋肉の推定残留量の欄中、() 内に記載した値は、筋肉中に脂肪を 2 割含むと仮定して算出した。

表 3-2 畜産物中の推定残留量；鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵
採卵鶏 肉用鶏	0.0033	0.151	0.022	0.0097	0.12

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ルフエヌ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。

無毒性量：1.42 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1 年間

安全係数：100

ADI : 0.014 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、EUにおいてレタス、キャベツ等に、オーストラリアにおいて鶏卵、乳等に、ニュージーランドにおいてりんご、なし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

ルフェヌロンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてルフェヌロン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までルフェヌ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取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	43.0
幼小児 (1~6 歳)	77.0
妊婦	35.3
高齢者 (65 歳以上)	44.0

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。

ルフエヌロン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【ルフエヌロン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ (葉球)	2	5%乳剤	2000倍散布 150L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.088 圃場B: 0.216
			3000倍散布 150L/10a	2回	14, 21日	圃場A: 0.008 (2回、14日) 圃場B: 0.122 (2回、14日)
はくさい (葉球)	2	5%乳剤	2000倍散布 150, 250L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.122 圃場B: 0.480
			3000倍散布 150, 250L/10a	2回	14, 21日	圃場A: 0.018 (2回、14日) 圃場B: 0.356 (2回、21日)
りんご (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 400, 500L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: 0.202 圃場B: 0.302
りんご (果実)	2	5%乳剤	3000倍散布 400, 500L/10a	2回	21, 28, 42日	圃場A: 0.136 (2回、28日) 圃場B: 0.26 (2回、28日)
茶 (荒茶)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 4.44 圃場B: 4.55
茶 (浸出液)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 0.02 圃場B: <0.02
茶 (荒茶)	2	5%乳剤	3000倍散布 200L/10a	1回	14, 21日	圃場A: 2.82 (1回、14日) 圃場B: 1.88 (1回、14日)
茶 (浸出液)	2	5%乳剤	3000倍散布 200L/10a	1回	14, 21日	圃場A:<0.02 (1回、14日) 圃場B:<0.02 (1回、14日)
てんさい (根部)	2	5%乳剤	3000倍散布 120L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.046 (2回、21日) 圃場B: <0.005
てんさい (根部)	2	5%乳剤	750倍散布 25L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.006 圃場B: <0.005
だいこん (根部)	2	5%乳剤	3000倍散布 130~150, 150~ 250L/10a	2回	7日	圃場A:<0.005 (2回、7日) (#) ^{注2)} 圃場B:<0.005 (2回、7日) (#)
だいこん (葉部)	2	5%乳剤	3000倍散布 130~150, 150~ 250L/10a	2回	7日	圃場A: 0.72 (2回、7日) (#) 圃場B: 1.98 (2回、7日) (#)
だいこん (根部)	2	5%乳剤	3000倍散布 130~150, 150~ 250L/10a	3回	14日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
だいこん (葉部)	2	5%乳剤	3000倍散布 130~150, 150~ 250L/10a	3回	14日	圃場A: 0.52 圃場B: 1.28
かんしょ (塊根)	2	5%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	14日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
			3000倍散布 150L/10a	3回	14, 21日	圃場A:<0.005 (3回、14日) (#) 圃場B:<0.005 (3回、14日) (#)
トマト (果実)	2	5%乳剤	500倍散布 200L/10a	3回	1日	圃場A: 0.119 (3回、1日) (#) 圃場B: 0.143 (3回、1日) (#)
トマト (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	3回	1日	圃場A: 0.083 圃場B: 0.056
			1000倍散布 200L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.096 圃場B: 0.098 (4回、3日)
いちご (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	3回	1日	圃場A: 0.40 圃場B: 0.44
			1000倍散布 200L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.49 圃場B: 0.32
いちご (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	4回	1日	圃場A: 0.27 圃場B: 0.14

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【ルフェヌロン】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
ねぎ (葉ねぎ) (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 0.991 圃場B: 0.252
			2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.672 (3回、14日) 圃場B: 0.174
ねぎ (根深ねぎ) (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 0.326 圃場B: 0.098
			2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.416 圃場B: 0.142
なす (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 200, 250L/10a	3回	1日	圃場A: 0.110 (3回、1日) (#) 圃場B: 0.046 (3回、1日) (#)
			1000倍散布 200, 250L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.102 (4回、1日) (#) 圃場B: 0.071 (4回、1日) (#)
なす (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200, 250L/10a	3回	1日	圃場A: 0.062 圃場B: 0.048
ピーマン (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 180, 150~200L/10a	3回	1日	圃場A: 0.270 (3回、1日) (#) 圃場B: 0.385 (3回、1日) (#)
			1000倍散布 180, 150~200L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.174 (4回、1日) (#) 圃場B: 0.432 (4回、1日) (#)
ピーマン (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 180, 150~180L/10a	3回	1日	圃場A: 0.152 圃場B: 0.206
みかん (果肉)	2	5%乳剤	2000倍散布 400, 500L/10a	2回	21, 28日	圃場A: <0.005 (2回、21日) 圃場B: <0.005 (2回、21日)
			2000倍散布 400, 500L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005
みかん (果皮)	2	5%乳剤	2000倍散布 400, 500L/10a	2回	21, 28日	圃場A: 0.661 (2回、21日) 圃場B: 0.76 (2回、28日)
			2000倍散布 400, 500L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: 1.22 圃場B: 1.08 (3回、28日)
きゅうり (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 200, 250L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.098 (3回、1日) (#) 圃場B: 0.128 (3回、1日) (#)
きゅうり (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200, 250L/10a	2回	1日	圃場A: 0.045 圃場B: 0.066
			2000倍散布 200, 250L/10a	3回	1, 7日	圃場A: 0.047 圃場B: 0.068
えだまめ (さや)	2	5%乳剤	3000倍散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 1.21 圃場B: 0.400
だいず (乾燥子実)	2	5%乳剤	3000倍散布 150, 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: <0.005 圃場B: 0.012
レタス (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 0.356 (2回、7日) 圃場B: 0.066 (2回、14日)
			2000倍散布 150L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 0.470 圃場B: 0.418
なつみかん (果実全体)	2	5%乳剤	2000倍散布 500L/10a	1回	21, 28, 35, 42, 56日	圃場A: 0.054 (1回、42日) 圃場B: 0.034 (1回、28日)
ゆず (果実全体)	1	5%乳剤	2000倍散布 500L/10a	1回	21, 28, 35, 44, 58日	圃場A: 0.06
かぼす (果実全体)	1	5%乳剤	2000倍散布 640L/10a	1回	21, 28, 35, 42, 58日	圃場A: 0.10

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【ルフエヌロン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ミニトマト (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 14日	圃場A: 0.14 圃場B: 0.14
わけぎ (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 150, 300L/10a	3回	21日	圃場A: 0.38 圃場B: <0.05
ブロッコリー (花蕾)	2	5%乳剤	2000倍散布 200, 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.74 (3回、7日)(#) 圃場B: 0.26 (3回、7日)(#)
ぼれいしょ (塊茎)	2	5%乳剤	3000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005
こまつな (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 1.84 圃場B: 2.29
みずな (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 200, 183.3L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 0.86 圃場B: 0.94
チンゲンサイ (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 1.26 圃場B: 1.74
のさわな (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 0.67 圃場B: 1.34
サラダ菜 (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 5.11 圃場B: 1.36
リーフレタス (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 1.84 圃場B: 1.22
ししとう (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 250~300, 300L/10a	4回	1, 7, 14日	圃場A: 0.27 圃場B: 0.42
ずいか (果肉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: <0.005 (3回、1日)(#) 圃場B: <0.005 (3回、1日)(#)
メロン (果肉)	2	2.5%顆粒 水和剤	1000倍散布 200, 300L/10a	3回	1, 3, 6日 1, 3, 7日	圃場A: <0.005 (3回、1日)(#) 圃場B: <0.005 (3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関する意見具申」)

表中、最大使用条件下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。

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。

ルフェヌロン 海外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)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
とうもろこし (子実)	2	5%乳剤	100g a.i./ha 茎葉散布	1回	25日	圃場A: <0.02	
				2回	38日	圃場B: <0.02	
芽キャベツ (食用部分)	1	5%乳剤	20 g ai/ha 茎葉散布	1回	20日	圃場A: <0.02	
とうがらし (果実)	2	5%乳剤	2000倍 200L/10a散布	3回	3, 5, 7日	圃場A: 0.12	
なし (果実)	10	5%乳剤	100 g a.i./ha 茎葉散布	4回	32日	圃場A: 0.06	
						圃場B: 0.02	
				1回	28日	圃場C: 0.036	
						圃場D: 0.04	
				4回	21日	圃場E: 0.03	
						圃場F: 0.03	
				2回	27日	圃場G: 0.17	
						30日	圃場H: 0.12
						21日	圃場I: 0.06
						29日	圃場J: 0.03
ぶどう (果実)	4	5%乳剤	50 g a.i./ha 茎葉散布	2回	21日	圃場A: 0.08	
						圃場B: 0.17	
						圃場C: 0.25	
						圃場D: 0.15	

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関する意見具申」)

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.05	0.05			0.05 EU	【<0.02(n=2)(EU)】
大豆	0.05	0.05	○			<0.005, 0.012
ばれいしょ	0.02		申			<0.005, <0.005
かんしょ	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005
てんさい	0.2	0.2	○			0.046, <0.005
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	3	3	○			0.52, 1.28(\$)
はくさい	1	1	○			0.122, 0.480
キャベツ	0.7	0.7	○			0.088, 0.216(\$)
芽キャベツ	0.5	0.5		0.5	EU	【<0.02(EU)】
ケール	5		申			(ごまつな参照)
こまつな	5		申			1.84, 2.29
きょうな	2		申			0.86, 0.94
チンゲンサイ	5		申			(ごまつな参照)
ブロッコリー	2	2	○			0.74(\$)(#), 0.26(#)
その他のあぶらな科野菜	5		申			(ごまつな参照)
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10	1	申			5.11, 1.36(サラダ菜)
ねぎ(リーキを含む。)	2	2	○			0.991, 0.252(葉ねぎ)
わけぎ	1	1	○			0.38(\$), <0.05
トマト	0.5	0.5	○			0.119, 0.143
ピーマン	1	1	○			0.270(#), 0.385(#)
なす	0.5	0.5	○			0.102(#)(\$), 0.071(#)
その他のなす科野菜	1	0.5	申			0.27, 0.42
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	0.3	○			0.047, 0.068
すいか	0.02		申			<0.005(#), <0.005(#)
メロン類果実	0.02		申			<0.005(#), <0.005(#)
えだまめ	3	3	○			1.21(\$), 0.400
みかん	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005
なつみかんの果実全体	0.3	0.3	○			(かぼす参照)
レモン	0.3	0.3	○			(かぼす参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.3	0.3	○			(かぼす参照)
グレープフルーツ	0.3	0.3	○			(かぼす参照)
ライム	0.3	0.3	○			(かぼす参照)
その他のかんきつ類果実	0.3	0.3	○			0.10(かぼす)
りんご	0.7	0.7	○			0.202, 0.302
日本なし	0.5	0.5		0.5	EU	【EU西洋なし参照】
西洋なし	0.5	0.5		0.5	EU	【0.02-0.17(n=10)(EU)】
いちご	1	1	○			0.40, 0.44
ぶどう	1	1		1	EU	【0.08-0.25(n=4)(EU)】
茶	10	10	○			4.44, 4.55(荒茶)
その他のスパイス	3	3	○			1.22, 1.08(みかんの果皮)
その他のハーブ	5		申			(ごまつな参照)
牛の筋肉	0.1	0.1				推:0.042
豚の筋肉	0.1	0.1				(牛の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1				(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.3	0.3				推:0.18
豚の脂肪	0.3	0.3				(牛の脂肪参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.3	0.3				(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	0.02	0.02				推:0.011
豚の肝臓	0.02	0.02				(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02				(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	0.01	0.01				推:0.006
豚の腎臓	0.01	0.01				(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01				(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	0.02	0.02				(牛の肝臓参照)
豚の食用部分	0.02	0.02				(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02	0.02				(牛の肝臓参照)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際基準 ppm	外国基準値 ppm	
乳	0.05	0.05				推:0.024
鶏の筋肉	0.01	0.01				推:0.0033
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01				(鶏の筋肉参照)
鶏の脂肪	0.2	0.2				推:0.151
その他の家きんの脂肪	0.2	0.2				(鶏の脂肪参照)
鶏の肝臓	0.03	0.03				推:0.022
その他の家きんの肝臓	0.03	0.03				(鶏の肝臓参照)
鶏の腎臓	0.02	0.02				推:0.0097
その他の家きんの腎臓	0.02	0.02				(鶏の腎臓参照)
鶏の食用部分	0.03	0.03				(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの食用部分	0.03	0.03				(鶏の肝臓参照)
鶏の卵	0.3	0.3				推:0.12
その他の家きんの卵	0.3	0.3				(鶏の卵参照)

「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。

(\$)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。

ルフェヌロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.05	0.1	0.2	0.1	0.0
大豆	0.05	2.8	1.7	2.3	2.9
ばれいしょ	0.02	0.7	0.4	0.8	0.5
かんしょ	0.02	0.3	0.4	0.3	0.3
てんさい	0.2	0.9	0.7	0.7	0.8
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.02	0.9	0.4	0.6	1.2
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	3	6.6	1.5	2.7	10.2
はくさい	1	29.4	10.3	21.9	31.7
キャベツ	0.7	16.0	6.9	16.0	13.9
芽キャベツ	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
ケール	5	0.5	0.5	0.5	0.5
こまつな	5	21.5	10.0	8.0	29.5
きょうな	2	0.6	0.2	0.2	0.6
デンゲンサイ	5	7.0	1.5	5.0	9.5
ブロッコリー	2	9.0	5.6	9.4	8.2
その他のあぶらな科野菜	5	10.5	1.5	1.0	15.5
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	10	61.0	25.0	64.0	42.0
ねぎ (リーキを含む。)	2	22.6	9.0	16.4	27.0
わけぎ	1	0.2	0.1	0.1	0.3
トマト	0.5	12.2	8.5	12.3	9.5
ピーマン	1	4.4	2.0	1.9	3.7
なす	0.5	2.0	0.5	1.7	2.9
その他のなす科野菜	1	0.2	0.1	0.1	0.3
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.3	4.9	2.5	3.0	5.0
すいか	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.02	0.0	0.0	0.00	0.0
えだまめ	3	0.3	0.3	0.3	0.3
みかん	0.02	0.8	0.7	0.9	0.9
なつみかんの果実全体	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.3	0.1	0.2	0.2	0.1
グレープフルーツ	0.3	0.4	0.1	0.6	0.2
ライム	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.3	0.1	0.0	0.0	0.2
りんご	0.7	24.7	25.3	21.0	24.9
日本なし	0.5	2.6	2.2	2.7	2.6
西洋なし	0.5	0.05	0.05	0.05	0.05
いちご	1	0.3	0.4	0.1	0.1
ぶどう	1	5.8	4.4	1.6	3.8
茶	10	30.0	14.0	35.0	43.0
その他のスパイス	3	0.3	0.3	0.3	0.3
その他のハーブ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
陸棲哺乳類の肉類	0.3	17.3	9.9	18.2	17.3
陸棲哺乳類の乳類	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
家禽の肉類	0.2	4.0	3.7	3.2	4.0
家禽の卵類	0.3	12.1	8.8	12.1	12.1
計		320.9	170.2	275.0	333.6
ADI比 (%)		43.0	77.0	35.3	44.0

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。
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10年 8月31日 初回農薬登録
- 平成17年 6月 1日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準設定
依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、レタス及びきゅうり）
- 平成17年 7月 8日 インポートトレランス申請（とうがらし）
- 平成17年 7月25日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に
係る食品健康影響評価について要請
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成21年 1月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評
価について通知
- 平成22年11月 9日 残留農薬基準告示
- 平成25年 4月16日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準設定
依頼（適用拡大：ばれいしょ、ししとう等）
- 平成25年 6月11日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あて残留農薬設定に係
る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 8月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あて残留農薬設定に係
る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 9月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年10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

● 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
- 鰐淵 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)

ルフエヌロン

食品名	残留基準値
	ppm
とうもろこし	0.05
大豆	0.05
ばれいしょ	0.02
かんしょ	0.02
てんさい	0.2
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.02
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	3
はくさい	1
キャベツ	0.7
芽キャベツ	0.5
ケール	5
こまつな	5
きょうな	2
チンゲンサイ	5
ブロッコリー	2
その他のあぶらな科野菜 ^{注1)}	5
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	10
ねぎ(リーキを含む。)	2
わけぎ	1
トマト	0.5
ピーマン	1
なす	0.5
その他のなす科野菜 ^{注2)}	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3
すいか	0.02
メロン類果実	0.02
えだまめ	3
みかん	0.02
なつみかんの果実全体	0.3
レモン	0.3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.3
グレープフルーツ	0.3
ライム	0.3
その他のかんきつ類果実 ^{注3)}	0.3
りんご	0.7
日本なし	0.5
西洋なし	0.5
いちご	1
ぶどう	1
茶	10
その他のスパイス ^{注4)}	3
その他のハーブ ^{注5)}	5
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6)} の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.3
豚の脂肪	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.3

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

注3)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注4)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注5)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注6)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

ルフェヌロン

食品名	残留基準値
	ppm
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分 ^{注7)}	0.02
豚の食用部分	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.05
鶏の筋肉	0.01
その他の家きんの筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.2
その他の家きんの脂肪	0.2
鶏の肝臓	0.03
その他の家きんの肝臓	0.03
鶏の腎臓	0.02
その他の家きんの腎臓	0.02
鶏の食用部分	0.03
その他の家きんの食用部分	0.03
鶏の卵	0.3
その他の家きんの卵	0.3

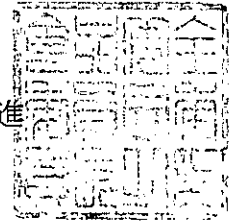
注7)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 646 号
平成 25 年 8 月 5 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 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 13 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたルフェヌロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ルフェヌロン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

ルフェヌロン

(第2版)

2013年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ヤギ.....	16
(3) ニワトリ.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) わた（吸収、分布及び分解）.....	18
(2) わた（分布及び分解）.....	19
(3) キャベツ.....	19
(4) トマト.....	20
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的、好氣的/嫌氣的、滅菌好氣的土壌中運命試験.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	21
(3) 各種施用方法による分解速度.....	21
(4) 土壌吸着試験.....	21
(5) 土壌中移行性試験.....	21
(6) 土壌カラムリーチング試験（200 mm 人工降雨）.....	22
(7) 土壌カラムリーチング試験（508 mm 人工降雨）.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 緩衝液中光分解試験（[dif- ¹⁴ C]ルフェヌロン）.....	23
(3) 緩衝液中光分解試験（[dic- ¹⁴ C]ルフェヌロン）.....	23

(4) 自然水中光分解試験	23
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物等残留試験.....	24
(1) 作物残留試験	24
(2) 後作物残留試験	24
(3) 畜産物残留試験	25
(4) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験.....	28
8. 急性毒性試験.....	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	31
10. 亜急性毒性試験.....	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	31
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	33
(3) 4か月間亜急性神経毒性試験(ラット)	34
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	35
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①.....	35
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②.....	37
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	38
(4) 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)	44
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	45
13. 遺伝毒性試験.....	45
14. その他の試験.....	47
(1) ラットにおけるホルモンレベル測定試験	47
(2) マウスを用いた組織中濃度測定試験	48
III. 食品健康影響評価.....	50
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	54
・別紙2: 検査値等略称	55
・別紙3: 作物残留試験成績	56
・別紙4: 推定摂取量	61
・参照.....	62

<審議の経緯>

—第1版—

1998年	8月	31日	初回農薬登録
2005年	6月	1日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、レタス及びきゅうり）
2005年	7月	8日	インポートトレランス申請（とうがらし）
2005年	7月	25日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第07250001号）
2005年	7月	26日	関係書類の接受（参照1～60）
2005年	7月	28日	第105回食品安全委員会（要請事項説明）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照61）
2005年	12月	14日	第39回農薬専門調査会
2006年	7月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718012号）、関係書類の接受（参照62）
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	1月	22日	追加資料受理（参照63）
2007年	4月	27日	第10回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008年	6月	3日	追加資料受理（参照64）
2008年	7月	30日	第14回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008年	11月	18日	第45回農薬専門調査会幹事会
2008年	12月	18日	第267回食品安全委員会（報告）
2008年	12月	18日	から2009年1月16日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年	1月	20日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009年	1月	22日	第270回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照68）
2010年	11月	9日	残留農薬基準告示（参照69）

—第2版—

2013年	4月	16日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、ししとう等）
2013年	6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0611第13号）
2013年	6月	12日	関係書類の接受（参照70～91）
2013年	6月	17日	第478回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 7月 25日 第95回農薬専門調査会幹事会
 2013年 8月 1日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1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
 上安平冽子
 村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

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

*:2007年4月11日から

** :2007年4月25日から

***:2007年6月30日まで

****:2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史

臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三****

中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年4月1日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

赤池昭紀

上路雅子

三枝順三

永田 清

長野嘉介

本間正充

松本清司

吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

津田修治

福井義浩

堀本政夫

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友惠

藤本成明

細川正清

本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

佐々木有

田村廣人

永田 清

八田稔久

増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄

森田 健

山手丈至

與語靖洋

< 第95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

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤である「ルフェヌロン」(CAS No. 103055-07-8)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。なお、今回、急性毒性試験、遺伝毒性試験、作物残留試験(ばれいしょ、ししとう等)、畜産物残留試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(キャベツ、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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、ルフェヌロン投与による影響は主に神経系(強直性/間代性痙攣)、肝臓(重量増加等)及び副腎(重量増加等)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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をルフェヌロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験から得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.42 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ルフェヌロン

英名：lufenuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-[2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア

英名：(RS)-1-[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS (No. 103055-07-8)

和名：N-[[[2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：N-[[[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

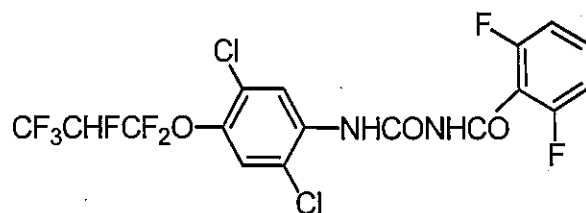
4. 分子式

$C_{17}H_8Cl_2F_8N_2O_3$

5. 分子量

511.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

ルフェヌロンは、チバガイギー社（現シンジェンタ社）により開発されたベンゾイルルフェニルウレア系殺虫剤であり、昆虫表皮の主成分であるキチン質の合成を阻害し、幼虫の脱皮阻害を引き起こすことで殺虫作用を示す。

我が国では、1998年に農薬登録されている。海外では、韓国等約70カ国で食用

農作物、花卉類等に登録がなされている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ばれいしょ、ししとう等）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. 1～6）は、ルフェヌロンのジクロロフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（[dic- ^{14}C]ルフェヌロン）及びジフルオロフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（[dif- ^{14}C]ルフェヌロン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からルフェヌロンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収（単回投与）

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に [dic- ^{14}C]ルフェヌロンを単回経口（0.1、1、10 及び 100 mg/kg 体重）又は単回静脈内（0.1 及び 10 mg/kg 体重）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。

$\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ が投与量に伴って増加したが、100 mg/kg 体重投与群では投与量に比例せず、吸収過程の飽和が示唆された。（参照 5）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与経路	経口投与				静脈内投与	
	0.1	1.0	10	100	0.1	10
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1.0	10	100	0.1	10
T_{max} (hr)	8	8	8	8	2	2
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.008	0.097	0.89	1.34	0.02	1.91
$\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	0.40	4.37	41.3	83.9	0.56	60.7

b. 吸収率

表 1 の経口投与時と静脈内投与時の AUC の比較から、投与後 120 時間の吸収率は 0.1 mg/kg 体重投与群で 71.4%、10 mg/kg 体重投与群で 68% と算出された。また尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ⑦c] の表 4 における尿中排泄率、組織内残留及びカーカス¹中残留率の合計より、投与後 168 時間における吸収率は、0.5 mg/kg 体重投与群で 43.6～53.6%、100 mg/kg 体重投与群で 9.2～12.0% と算出された。

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）。

② 血中濃度推移（反復投与）

Wistar ラット（雄 4 匹）に[^{14}C]ルフェヌロンを 0.5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）で 14 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。各投与後 24 時間の血液を採取して試料とした。

血中放射能濃度は、投与を重ねるごとに増加したが、0.17 $\mu\text{g/g}$ 付近で定常状態となった。14 日間の投与終了後は緩慢に低下し、最終投与後 7 日には 0.11 $\mu\text{g/g}$ となった。 $T_{1/2}$ は投与終了後約 9 日と推定された。（参照 7）

③ 分布①

血中濃度推移試験[1. (1)①a]及び尿及び糞中排泄試験[1. (1)⑦c]の投与 168 時間後のラットを用いて体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量及び高用量の雌雄で最も残留濃度が高い組織は脂肪であった。反復経口投与群の残留量は、単回経口投与の同投与量群とほぼ同じであった。（参照 2）

表 2 投与 168 時間後の主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	性別	残留放射能濃度
0.5 mg/kg 体重 単回経口	雄	脂肪(1.91)、甲状腺(0.220)、肝臓(0.129)、肺(0.0942)、腎臓(0.0879)、心臓(0.0802)、胸腺(0.0560)、脾臓(0.0465)、骨格筋(0.0404)、骨(0.0398)、精巣(0.0260)、脳(0.0131)、血漿(0.0104)
	雌	脂肪(2.40)、卵巣(0.439)、子宮(0.231)、甲状腺(0.162)、肝臓(0.147)、肺(0.107)、腎臓(0.102)、心臓(0.0930)、胸腺(0.0812)、脾臓(0.0624)、骨(0.0551)、骨格筋(0.0413)、脳(0.0136)、血漿(0.0133)
0.5 mg/kg 体重 反復経口	雄	脂肪(1.76)、甲状腺(0.234)、肝臓(0.118)、肺(0.0866)、腎臓(0.0739)、心臓(0.0722)、胸腺(0.0693)、脾臓(0.0418)、骨(0.0349)、骨格筋(0.0322)、精巣(0.0178)、脳(0.0129)、血漿(0.0103)
	雌	脂肪(2.68)、卵巣(0.502)、甲状腺(0.369)、肝臓(0.178)、胸腺(0.143)、肺(0.127)、腎臓(0.116)、心臓(0.110)、子宮(0.0693)、脾臓(0.0690)、骨格筋(0.0463)、骨(0.0431)、血漿(0.0157)、脳(0.0131)
100 mg/kg 体重 反復経口	雄	脂肪(92.1)、甲状腺(12.8)、肝臓(6.65)、心臓(4.12)、腎臓(4.10)、肺(4.08)、胸腺(3.49)、脾臓(2.35)、骨格筋(1.90)、骨(1.72)、精巣(1.61)、血漿(0.609)、脳(0.551)

	雌	脂肪(79.4)、卵巣(19.2)、甲状腺(17.6)、子宮(9.75)、肝臓(4.85)、肺(3.47)、腎臓(3.18)、心臓(3.13)、胸腺(2.70)、脾臓(2.25)、骨格筋(1.49)、骨(1.35)、血漿(0.490)、脳(0.466)
--	---	--

④ 分布②

血中濃度推移試験[1. (1)②]で使用したラット及び[^{14}C]ルフェヌロンを低用量で単回経口投与あるいは7又は14日間反復経口投与したWistarラット(一群雄4匹)を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表3に示されている。

組織中放射能濃度は投与回数の増加に伴い増加し、14日間投与後1日に最高値に達した。最高濃度は脂肪で、次いで副腎、脾臓、甲状腺であった。

組織中半減期は概ね7~12日であったが、甲状腺ではやや早く4日、一方、精巣、肺及び脂肪ではやや遅く14~16日であった。14日間の投与終了7日後の組織中濃度は、体内分布試験①[1. (1)③]の単回投与7日後と比較した場合、10倍の値であり、総投与量の約38%が組織及び臓器に残留していた。(参照7)

表3 主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	組織採取時点	残留放射能濃度
0.5 mg/kg 体重 単回	投与1日後	脂肪(3.48)、副腎(0.742)、脾臓(0.596)、肝臓(0.462)、甲状腺(0.413)、肺(0.299)、腎臓(0.292)、心臓(0.261)、胸腺(0.173)、脾臓(0.160)、骨格筋(0.156)、骨(0.0957)、精巣(0.0822)、血漿(0.0395)、脳(0.0313)
0.5 mg/kg 体重 反復7日間	最終投与1日後	脂肪(21.2)、甲状腺(2.44)、副腎(2.38)、脾臓(2.16)、肝臓(1.60)、腎臓(1.07)、心臓(0.926)、肺(0.827)、胸腺(0.728)、骨格筋(0.576)、脾臓(0.548)、精巣(0.367)、骨(0.302)、血漿(0.139)、脳(0.111)
0.5 mg/kg 体重 反復14日間	最終投与1日後	脂肪(29.2)、副腎(4.19)、脾臓(3.17)、甲状腺(3.02)、肝臓(2.12)、腎臓(1.35)、心臓(1.25)、肺(1.10)、胸腺(1.09)、脾臓(0.72)、骨格筋(0.637)、骨(0.330)、精巣(0.279)、血漿(0.232)、全血(0.166)、脳(0.137)
	最終投与7日後	脂肪(22.7)、副腎(2.39) ¹⁾ 、脾臓(2.17)、肝臓(1.35)、甲状腺(1.10)、腎臓(0.885)、肺(0.834)、脳(0.0816) ¹⁾ 、心臓(0.775)、胸腺(0.619)、脾臓(0.513)、骨格筋(0.396)、骨(0.235)、精巣(0.208)、血漿(0.131)

1): 1例で異常値がみられたため、2例の平均値を示す

⑤ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ⑦c] 及び分布試験② [1. (1) ④] で採取した糞及び組織 (脂肪、肝臓、腎臓、肺及びカーカス) 並びに胆汁中排泄試験 [1. (1) ⑦d] で得られた胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が行われた。尿については放射能の回収率が 1%未満であったため用いなかった。

糞中の代謝パターンには、性差や反復投与による影響は認められなかった。主要代謝物は未変化のルフエヌロンであり、低用量群及び高用量群の糞中にそれぞれ 36.8~48.4 及び 76.8~78.5% TAR 検出された。

各組織 (脂肪、肝臓、腎臓、肺及びカーカス) からの抽出物を分析した結果、ほとんどが未変化のルフエヌロンであった。

胆汁中からは 7 種類の分画が得られ、ほとんどの放射能は極性が高く原点にとどまっていた。未変化のルフエヌロンが 0.1% TAR、B が 0.1% TAR、C は 0.1% TAR 未検出された。

ルフエヌロンの代謝経路として、アミド部分の開裂による B 及び D 又は C 及び E の生成、B のウレイド部分の開裂による C の生成が考えられた。(参照 2、3)

⑥ 分布、代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に [dic-¹⁴C] ルフエヌロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、脳における分布、代謝物同定・定量試験が実施された。

脳のラジオルミノグラムでは、14 日間の投与終了 8 時間後をピークに脳内濃度が低下した。大脳への分布は僅かであり、脳内の分布はほぼ均一であった。大脳以外では、下垂体、松果体及びハーダー腺への分布が認められた。

大脳中の代謝物分析の結果、未変化のルフエヌロン (総残留放射能 (TRR) の 92%以上) 及び代謝物 B (0.23~1.1% TRR) が検出された。

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [dic-¹⁴C] ルフエヌロンを低用量で単回経口投与、あるいは 7 又は 14 日間反復経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中の代謝物分析の結果、未変化のルフエヌロン (69.5~79.8% TRR)、B (13.0~16.7% TRR) 及び C (0.37~1.6% TRR) が検出された。投与回数、経過時間による差は認められなかった。

大脳中の代謝物分析の結果、未変化のルフエヌロン (92% TRR 以上) 及び B (0.23~1.1% TRR) が検出された。(参照 6)

⑦ 排泄

a. 尿及び糞中排泄①

Wistar ラット (一群雄 4 匹) に [dic-¹⁴C] ルフエヌロンを単回経口 (0.1、1、10 及び 100 mg/kg 体重) 又は単回静脈内 (0.1 及び 10 mg/kg 体重) 投与し、尿及

び糞中排泄試験が実施された。

投与後 1 及び 21 日における尿及び糞中排泄率並びに $T_{1/2}$ は表 4 に示されている。

ルフェヌロンは経口投与後、主に糞中に排泄され、排泄率は投与後 1 日以内に最も高くなり、0.1、1.0、10 及び 100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 32.8、31.1、40.8 及び 77.7% TAR が排泄された。静脈内投与後も糞中に排泄されたが、同一投与量の経口投与後に比べて 24 時間以内の排泄率はかなり低かった (0.1 及び 10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 10.7 及び 7.0% TAR)。このことより、経口投与したルフェヌロンの一部が吸収されずに排泄されると考えられた。糞中への 21 日間の排泄率から算出した $T_{1/2}$ は、195~308 時間であり、排泄は緩やかであると考えられた。(参照 5)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR) 並びに $T_{1/2}$ (hr)

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	投与後 1 日		投与後 21 日		$T_{1/2}$	
		尿	糞	尿	糞	尿 ¹⁾	糞
経口 投与	0.1	0.13	32.8	<0.02	0.97	454	255
	1.0	0.10	31.1	0.01	1.2	452	265
	10	0.11	40.8	0.01	0.84	348	195
	100	0.04	77.7	<0.01	0.25	238	308
静脈内 投与	0.1	0.13	10.7	0.02	1.4	346	197
	10	0.14	7.0	0.03	1.7	382	267

1) : 尿中への排泄割合は 1% 以下のため、 $T_{1/2}$ の誤差は大きい。

b. 尿及び糞中排泄②

Wistar ラット (雄 4 匹) に [^{14}C]ルフェヌロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。各投与後 24 時間の尿及び糞を採取して試料とした。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

尿及び糞中排泄率は、投与開始 6 日以内に定常状態に達し、その後、投与終了までほぼ一定であった (1 日投与量に対し尿及び糞でそれぞれ約 1 及び 50%)。投与開始後 1 日から最終投与後 7 日までの合計で、糞中に約 58% TAR、尿中に約 1.2% TAR が排泄された。(参照 7)

表5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率 ¹⁾				
	投与開始後 1日	投与開始後 6日	投与開始後 11日	最終投与後1日 (投与開始後14日)	最終投与後7日 (投与開始後20日)
尿	0.04(0.51)	0.05(0.76)	0.08(1.2)	0.08(1.1)	0.04(0.55)
糞	2.0(27.8)	3.3(46.5)	3.4(47.8)	4.0(55.6)	1.9(26.6)

1) : 14日間の総投与量に対する排泄率 (カッコ内は、1日投与量に対する排泄率)

c. 尿及び糞中排泄^③

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [dic-¹⁴C] ルフェヌロンを低用量又は 100 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与、あるいは非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与した後に [dic-¹⁴C] ルフェヌロンを低用量で単回経口投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の吸収率及び尿排泄率は表 6 に示されている。

表6 投与 168 時間後の吸収率及び尿排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重	
	単回経口		反復経口		単回経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (0-168 時間)	0.82	0.72	0.60	0.75	0.26	0.28
組織 (0-168 時間)	5.4	5.0	5.9	8.4	2.0	1.5
カーカス (0-168 時間)	38.1	43.8	37.1	44.4	9.7	7.4

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに投与後 24 時間の呼気中排泄率は、表 7 に示されている。

投与後 24 時間以内に低用量単回経口投与群の雌雄で 23.7~26.0%TAR が、高用量単回経口投与群の雌雄で 66.9~73.2%TAR が糞中に排泄された。投与後 168 時間には、低用量単回又は反復投与群の雌雄で 44.0~55.3%TAR、高用量単回投与群の雌雄で 80%TAR 強が糞中に排泄された。(参照 2)

表7 投与後24及び168時間の尿及び糞並びに投与後24時間の呼気中排泄率(%TAR)

投与量		0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重	
投与方法		単回経口		反復経口		単回経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24 時間	0.27	0.29	0.19	0.31	0.10	0.14
	0-168 時間	0.82	0.72	0.60	0.75	0.26	0.28
糞	0-24 時間	26.0	23.7	38.8	23.3	66.9	73.2
	0-168 時間	52.0	47.7	55.3	44.0	82.4	83.3
呼気	0-24 時間					<0.01	<0.01

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(雄5匹)に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを低用量で単回投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後0~48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表8に示されている。

投与後48時間の排泄率は、糞中が51.6%TAR排泄であったのに対し、尿中では0.17%TAR、胆汁中では1.7%TARであった。(参照2)

表8 投与後0~48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

性別	雄		
投与条件	0.5 mg/kg 体重・単回経口投与		
投与後	8 時間	24 時間	48 時間
胆汁	0.33	0.87	1.70
尿	—	0.09	0.17
糞	—	8.57	51.6
合計	—	9.53	53.5

(2) ヤギ

ザーネン種泌乳ヤギ(各1頭)に[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを6 mg/kg(飼料中濃度)又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを5.4 mg/kg(飼料中濃度)で10日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中の放射能濃度は投与120~240時間で定常状態に達し、投与240時間後の放射能濃度は0.014~0.017 mg/kgであった。

乳汁中の残留放射能濃度は、午前中に採取したもので1.34~6.13%TAR(0.303~1.04 µg/g)、午後に採取したもので1.08~5.44%TAR(0.381~1.27 µg/g)の範囲で推移し、投与後10日で5.76~6.76%TARであった。

投与10日後の乳汁及び組織中における残留放射能濃度は表9に示されている。

投与後10日の尿及び糞中への排泄率は0.52~1.46%TAR及び72.8~

73.8%TARであった。(参照 71、73、74)

表 9 投与 10 日後の乳汁及び組織中の残留放射能濃度

標識体	試料	総残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)	ルフェヌロン	
			%TRR	$\mu\text{g/g}$
[dic- ^{14}C] ルフェヌロン	脂肪	2.02	90.0	1.82
	筋肉	0.039	89.5	0.035
	肝臓	0.367	79.4	0.291
	腎臓	0.118	88.6	0.105
	乳汁	0.737	93.5	0.689
[dif- ^{14}C] ルフェヌロン	脂肪	1.67	89.9	1.50
	筋肉	0.070	87.0	0.061
	肝臓	0.417	73.1	0.305
	腎臓	0.114	83.3	0.095
	乳汁	0.993	92.8	0.922

(3) ニワトリ

白色レグホン産卵鶏（一群 3 羽）に [dic- ^{14}C]ルフェヌロンを 5.2 mg/kg（飼料中濃度）又は [dif- ^{14}C]ルフェヌロンを 3.4 mg/kg（飼料中濃度）で 14 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

卵中の残留放射能濃度は投与後 24 時間ではほとんど検出されなかったが、その後卵白では 0.01~0.29%TAR (0.001~0.080 $\mu\text{g/g}$)、卵黄では 0.29~23.7%TAR (0.158~8.48 $\mu\text{g/g}$) の範囲で推移し、投与後 14 日で 8.96~9.64%TAR であった。

投与 14 日後の卵及び組織中における残留放射能濃度は表 10 に示されている。投与後 14 日の排泄物中には 53.5~62.2%TAR が排泄された。(参照 71、73、75)

表 10 投与 14 日後の残留放射能濃度

標識体	試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	ルフエヌロン		代謝物 B		代謝物 E	
			%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g
[dic- ¹⁴ C] ルフエヌロン	脂肪	4.15	91.5	3.80	ND	/	ND	/
	肝臓	0.828	85.1	0.705	ND	/	ND	/
	腎臓	0.524	79.3	0.415	5.3	0.028	ND	/
	筋肉	0.104	85.7	0.089	ND	/	ND	/
	卵黄	6.56	93.6	6.14	ND	/	ND	/
	卵白	0.003	44.1	0.001	7.0	<0.001	ND	/
[dif- ¹⁴ C] ルフエヌロン	脂肪	9.76	93.7	9.15	ND	/	ND	/
	肝臓	1.45	92.1	1.34	ND	/	ND	/
	腎臓	0.737	79.8	0.588	ND	/	ND	/
	筋肉	0.237	82.6	0.196	ND	/	ND	/
	卵黄	8.05	89.2	7.18	ND	/	ND	/
	卵白	0.008	37.6	0.003	ND	/	17.3	0.001

ND : 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) わた (吸収、分布及び分解)

わた (品種不明) に、乳剤に調製した [dic-¹⁴C] ルフエヌロンを 30 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布、あるいは 100 µg ai/茎の用量で 2 週間間隔で 3 回注入し、植物体内運命試験が実施された。採取した試料は、第 1 回散布 1 時間、1、3、7 日後並びに第 3 回散布 14、28 及び 84 日後の葉、第 3 回散布 84 日後の綿花全体、第 1 回注入処理 101 日後の綿花全体であった。また、第 3 回散布 84 日後に土壌を採取した。

葉において、第 1 回目の散布 1 時間後 (播種 68 日後) では 2.45 mg/kg の残留放射能が検出され、その 98% が洗浄液中に回収された。また、散布 7 日後では回収率は 76.9% に低下した。第 3 回目散布 84 日後では 4.91 mg/kg の残留放射能が検出され、洗浄液からその 42.5% の放射能が回収された。全ての葉の試料において 88.8~98.1%TRR が未変化のルフエヌロンであった。また、未知代謝物が葉面上及び葉中透過放射能から 0.4 及び 1.9%TRR 検出された。

綿花の各部位における残留放射能濃度は外皮 0.092 mg/kg、繊維 <0.001 mg/kg、種子 <0.001 mg/kg、さや 0.001 mg/kg と低かった。抽出残渣中放射能の割合は低く、2.7%TRR 以上にはならなかった。ルフエヌロンの代謝は非常に緩慢で、分析した植物体各部位の 95%TRR 以上を占めた。

注入処理によって、処理時展開葉及び茎並びに処理後展開葉への放射能の僅かな移行性が認められ、それぞれで未変化のルフエヌロンが 0.102 mg/kg (3.9%TRR)、0.099 mg/kg (13.3%TRR) 及び 0.005 mg/kg (1.6%TRR) 検出

された。さや、外皮、繊維及び種子にはほとんど移行しなかった。薬剤注入及び移行部位について未変化のルフエヌロンは、各部位の 84%TRR 以上を占めた。特に薬剤注入部位では、98.1%TRR が未変化のルフエヌロンとして存在していた。

全土壌中放射能が土壌の最上層 0~5 cm に留まり、その量は 0.003 mg/kg であった。

ルフエヌロンをわたに散布したところ葉面上あるいは植物体に浸透した物質のほとんどが代謝されないことが考えられた。また、移行性がほとんどないことが示された。(参照 8)

(2) わた (分布及び分解)

温室栽培したわた (品種不明) に、乳剤に調製した [dif-¹⁴C]ルフエヌロンを 30 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布し、植物体内運命試験が実施された。各散布 2 時間後の葉及び収穫期 (第 3 回目散布 52 日後) のわた全体を採取し、試料とした。

第 1 回目、第 2 回目及び第 3 回目散布 2 時間後の残留放射能濃度は、それぞれ 3.24、4.62 及び 2.98 mg/kg であった。葉の表面洗浄液中の放射能は、第 1 回目散布後では 91.4%TRR であったが、収穫期における葉面抽出量、葉中抽出量及び非抽出量はそれぞれ 53.5、45.2 及び 1.4%TRR であった。試験期間を通して未変化のルフエヌロンは 92%TRR 以上であった。

収穫期において、処理葉の残留放射能濃度は 2.1 mg/kg であり、うち未変化のルフエヌロンは 1.95 mg/kg (93.3%TRR) であった。展開葉の残留放射能濃度は 0.005 mg/kg と非常に少なく、本剤は移行性がほとんどなかった。収穫期の茎における残留放射能濃度は 0.124 mg/kg で、うち未変化のルフエヌロンは 0.103 mg/kg であった。成熟外皮の残留放射能濃度は 0.687 mg/kg で、うち未変化のルフエヌロンが 0.541 mg/kg であった。繊維での残留放射能濃度は極めて低く、0.028 mg/kg であった。このうち、未変化のルフエヌロンは 0.023 mg/kg であった。成熟した種子中の残留放射能濃度は 0.003 mg/kg と低かった。

各部位とも溶媒抽出によりほぼ抽出され、残留量の大部分が未変化のルフエヌロンであった。(参照 9)

(3) キャベツ

温室栽培したキャベツ (品種: Hilena) に、乳剤に調製した [dic-¹⁴C]ルフエヌロンを 20 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布し、第 1 回目散布直後、第 3 回目散布直後 (1 回目散布 27 日後) 及び収穫期 (1 回目散布 55 日後) に結球を試料として採取し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は、第 3 回散布直後において、外葉に 1.66 mg/kg 及び結球葉に 0.301 mg/kg、収穫期では外葉に 1.79 mg/kg 及び結球葉に 0.195 mg/kg 検出された。

未変化のルフエヌロンは、収穫時に採取したキャベツの結球葉及び外葉の

95%TRR以上を占めた。収穫時に代謝物Bが検出されたが、結球葉で0.6%TRR、外葉で3.3%TRRとその割合は低かった。(参照10)

(4) トマト

室内栽培したトマト(品種: ROTER GNOM)に、乳剤に調製した[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを30 g ai/haの用量で1週間間隔で3回散布(茎葉処理)、あるいは34 μg ai/個で播種95日後の果実に注入(果実内注入)し、植物体内運命試験が実施された。茎葉処理では第1回目散布1時間後、第3回目散布1時間後、12日後に果実を、第3回目散布28日後(成熟期)には果実及び茎葉を、果実内注入では注入18及び33日後(成熟期)に果実を試料として採取した。

茎葉処理では、収穫期に採取されたトマト果実において、73.7~93.6%TRRが果実表層に認められ、28日間経過しても少量の放射能しか浸透しないことが示された。また、収穫期に採取した果実及び茎葉では92.8~97.7%TRRが未変化のルフェヌロンであった。また、代謝物Bが微量検出された。

果実内注入では、成熟期において未変化のルフェヌロンが90%TRR検出され、本剤は果実内でほとんど代謝されないと考えられた。また、代謝物Bが2.0%TRR検出された。(参照11)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的、好氣的/嫌氣的、滅菌好氣的土壌中運命試験

砂壤土(スイス、Collombey)及び壤土(スイス、Les Evouettes)に、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン又は[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを1 mg/kg 乾土となるように添加後、一部は滅菌条件(好氣的)とするためにオートクレーブ滅菌し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件下でインキュベートし、好氣的、好氣的/嫌氣的及び滅菌好氣的土壌中運命試験が実施された。インキュベート開始31日後に一部を嫌氣的条件とするため、蒸留水で2~3 cmの深さに湛水した。インキュベート期間中に、好氣的土壌では加湿空気を連続供給し、嫌氣的土壌では15分間1日4回窒素ガスを供給した。

ルフェヌロンの推定半減期は、好氣的条件下で13.0~23.7日、好氣/嫌氣的条件下では121~147日であった。滅菌好氣的条件下では分解は全く認められず、ルフェヌロンの分解は土壌微生物によるものであると考えられた。

好氣的条件下での分解物として、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン処理区では、最初分解物Bが検出され、処理14日後で総処理放射能(TAR)の23.1~24.3%検出された。その後、さらに分解が進み分解物Cとなり、処理59日後には分解物Cが21.6~26.9%TAR検出されたが、試験終了時(処理361日後)にはいずれも2~5%TARとなった。また、試験終了時には $^{14}\text{CO}_2$ が9.9~15.1%TAR検出され、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンが無機化することが示された。一方、[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン処理区では主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ であり、試験終了時(処理360日後)には58.6%TARを占めた。分解物B及びCの砂壤土及び壤土における推定半減期は、

32～41 及び 107～118 日であった。

好氣的条件下での[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフエヌロン及び[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフエヌロン処理区では、土壌中の非抽出性放射能の割合が処理 240 及び 60 日に最高となったが (70.7～78.6 及び 36.1% TAR)、1 年後には 66.8～74.9 及び 28.3% TAR とやや減少し、ルフエヌロン由来の非抽出成分が緩やかに土壌から消失することを示した。(参照 12)

(2) 好氣的土壌中運命試験

微砂質壤土 (スイス、Les Barges) に、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフエヌロンを 0.1 又は 1.0 mg/kg 乾土となるように添加後、 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 又は $20 \pm 2^\circ\text{C}$ でインキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。土壌水分は、圃場容水量の 30 又は 60% とした。

ルフエヌロンの推定半減期は、施用濃度の差にかかわらず、土壌水分 60% の 20°C で約 2 週間、 10°C 又は土壌水分 30% の条件下で約 1 か月であった。

分解物 B 及び分解物 C が一過性の分解物として検出され、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生が認められたことからルフエヌロンは最終的に無機化されることが示された。(参照 13)

(3) 各種施用方法による分解速度

微砂質壤土 (スイス、Les Barges) に、[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフエヌロンを 0.1 mg/kg 乾土となるように添加後、 20°C の好氣的条件下でインキュベートし、土壌中運命試験が実施された。なお、添加方法として、土壌混和施用、土壌表面施用及び土壌表面施用 14 日後に土壌混和する 3 パターンを設けた。

ルフエヌロンの推定半減期は、土壌に直接混和した場合は 9.1 日であり、速やかに分解したが、土壌表面施用においては 32.5 日と分解が遅かった。しかし、土壌表面施用後に土壌混和した結果、推定半減期は 13.8 日となり、分解が促進された。このことより、土壌微生物が分解促進に寄与していると考えられた。(参照 14)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壤土 (北海道)、微砂質埴壤土 (茨城)、砂質埴壤土 (愛知) 及び軽埴土 (和歌山)] を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

本試験では検体標準溶液の濃度が極めて低く、かつ、16 時間振盪後の検体の大部分が土壌に存在していたため、土壌吸着係数が求められなかった。(参照 15)

(5) 土壌中移行性試験

4 種類の土壌 [壤質砂土 (Collmbey)、微砂質壤土 (Les Evouettes)、微砂

質壤土 (Vetroz)、砂土 (Lakeland)] に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを添加し、土壌カラムリーチング試験が実施された。

ルフェヌロンは4種類の土壌に対して僅か2~8 cmの深さしか浸透しなかった。また、モニユロンを基準としたRMF (相対的移動指数) 値は平均で0.28未満であり、ルフェヌロンは土壌中でほとんど移動しない物質に分類された。(参照 16)

(6) 土壌カラムリーチング試験 (200 mm 人工降雨)

スイスの2土壌[壤質砂土 (Collmbey) 及び壤土 (Les Evouettes)] に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを添加後、20±2°Cの暗条件下で59日間インキュベートし、200 mmの人工降雨を行う土壌カラムリーチング試験が実施された。

[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを施用した各土壌カラムからの放射能回収率は、それぞれ93.9~99.1及び74.5~83.9% TARであった。

カラム土壌を分析した結果、ルフェヌロン及び分解物Bが表層から、分解物Cが表層及び表層に隣接する土壌層で検出された。

ルフェヌロン及び分解物は土壌カラムの上層部に留まっており、いずれの土壌においても移動は認められなかった。(参照 17)

(7) 土壌カラムリーチング試験 (508 mm 人工降雨)

スイスの2土壌[壤質砂土 (Collmbey) 及び壤土 (Les Evouettes)] に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを添加し、20±2°Cの暗条件下で30日間インキュベートし、508 mmの人工降雨を行う土壌カラムリーチング試験が実施された。

[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを施用した各土壌カラムからの放射能回収率は、それぞれ95.6~100.4及び51.2~62.7% TARであった。

カラム土壌を分析した結果、ルフェヌロン及び分解物Bが表層から、分解物Cが表層及び表層に隣接する土壌層で検出された。

ルフェヌロン及び分解物は土壌カラムの上層部に留まっており、いずれの土壌においても移動は認められなかった。(参照 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 1 (塩酸水溶液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 13 (水酸化ナトリウム水溶液) の各緩衝液に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを2.38 µg/Lあるいは[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを1.98又は1.74 µg/Lとなるように加えた後、25°C (pH 5、7、9及び13)、50°C (pH 7、9及び13) 及び70°C (pH 1、5、7、9及び13) でインキュベートし、加水分解試験が実施

された。

ルフェヌロンは、25°Cの pH 5 及び 7 では 30 日間安定で分解は認められなかった。pH 9 では推定半減期が 378~646 日、pH 13 では推定半減期が 1.26~1.65 日であった。ルフェヌロンは、酸性条件下では安定であり、アルカリ性条件下で加水分解されやすい傾向が認められた。

分解物として、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンで分解物 B 及び C が、[dif-¹⁴C]ルフェヌロンで分解物 D 及び E が検出された。(参照 19)

(2) 緩衝液中光分解試験 ([dif-¹⁴C]ルフェヌロン)

pH 7 の 10 mM リン酸緩衝液に、[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを 51.4 µg/L となるように加えた後、24.9±0.4°C でキセノンアークランプ (7.04 W/m²、測定波長：300~400 nm) を 22.3 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 10.3 日であり、東京春季自然太陽光換算では 9.3 日相当であると推定された。

主要分解物は分解物 E であり、試験終了時には 62.1% TAR 検出された。他に未同定物質が数種類認められた。(参照 20)

(3) 緩衝液中光分解試験 ([dic-¹⁴C]ルフェヌロン)

pH 7 の 10 mM リン酸緩衝液に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを 52.0 µg/L となるように加えた後、25±0.2°C でキセノンアークランプ (7.89 W/m²、測定波長：300~400 nm) を 28 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 16 日であり、東京春季自然太陽光換算では 16.2 日相当であると推定された。

主要分解物は分解物 C であり、最大で 21.3% TAR 検出された。他に未同定物質が数種類認められた。(参照 21)

(4) 自然水中光分解試験

自然水 (スイス、池水、滅菌後 pH 8.4) に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを 50.0 µg/L となるように加えた後、25.4±0.3°C でキセノンアークランプ (39.2 W/m²、測定波長：300~400 nm) を 17 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 4.5 日であり、東京春季自然太陽光換算では 22.7 日相当であると推定された。

放射能の大部分が ¹⁴CO₂ として認められた (最大 23.6% TAR)。また、分解物として分解物 B が認められた他、多くの未同定物質が検出された。

ルフェヌロンは多くの物質に分解して、浮遊粒子や溶解した有機物に結合するか、CO₂ になると考えられ、未変化のルフェヌロン及びその分解物は水中には長く存在しないと考えられた。(参照 22)

5. 土壤残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積鈹質土・埴壤土（高知）を用いて、ルフェヌロン、分解物 B 及び C を分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 11 に示されている。（参照 23）

表 11 土壤残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	ルフェヌロン＋ B＋C
容器内試験	0.1 mg/kg	火山灰土・軽埴土	70 日
		沖積鈹質土・埴壤土	273 日
圃場試験	50 g ai/ha ×3 回	火山灰土・軽埴土	15 日
		沖積鈹質土・埴壤土	13 日

※容器内試験で純品、圃場試験で 5.0%乳剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3(1)に示されている。ルフェヌロンの最大残留値は、最終散布 3 日後のサラダ菜（茎葉）における 5.23 mg/kg であった。

海外において、とうがらしを用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3(2)に示されている。ルフェヌロンの最大残留値は、最終散布 3 日後の 0.41 mg/kg であった。（参照 26、27、59、71、72）

(2) 後作物残留試験

① 施設

[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを 150 g ai/ha の割合で混合した土壌 [埴壤土 (スイス)] 1 kg を、バケツに入れた土壌の表層に広げ、処理 2 カ月後にレタスを移植、あるいは春小麦、とうもろこし及びびんにんじんを播種し、後作物残留試験が行われた。試料として、所定期間ごとに土壌（地表下 0～5、5～10、10～20 及び 20～30 cm）及び各作物を採取した。

各作物で検出された放射能は、にんじん（処理 126 日後、根部）で 0.023 mg/kg、春小麦（処理 161 日後、わら）で 0.023 mg/kg 及びレタス（処理 126 日後）で

0.047 mg/kg であった以外は全て 0.01 mg/kg 以下であった。

残留放射能は地表層 (0~5 cm) に 89%以上が存在し、土壌層の 5~10 cm の層に存在したものはレタスの試験で 10%TRR が検出されたのを例外としてほぼ 1%TRR 以下であり、大部分が地表層に留まっていた。

ルフェヌロンの土壌における推定半減期は約 140 日と考えられた。(参照 24)

② 圃場

[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを 150 g ai/ha の割合で裸地に散布し、散布 76 日後にレタスを移植、126 日後に冬小麦、306 日後にてんさい又は 331 日後にとうもろこしを播種し、輪作における残留試験(圃場)が行われた。試料として、所定期間ごとに土壌(地表下 0~5、5~10、10~20 及び 20~30 cm)及び各作物を採取した。

各作物で検出された放射能は、成熟期においては冬小麦のわらで 0.004 mg/kg 及びとうもろこしの茎で 0.003 mg/kg だった以外は全て 0.001 mg/kg 以下であった。

地表層 (0~5 cm) の残留放射能は、散布 1 時間後には 0.279 mg/kg であったが散布 15 日後には 0.208 mg/kg、散布 519 日後には 0.134 mg/kg まで低下した。ルフェヌロンの推定半減期は 154 日と推定された。また、分解物として分解物 B 及び C が認められた。

1 年後、放射能の大部分は土壌表面から 0~20 cm の土壌層において認められ、20~30 cm の深さの土壌層における残留は、常に 0.006 mg/kg 以下であった。よって、ルフェヌロン及びその分解物の移動性が小さいことが考えられた。(参照 25)

(3) 畜産物残留試験

① 乳牛

シンメンタール・レッドホルスタイン交雑種乳牛(一群 3 頭)にルフェヌロンを 28 日間混餌 [0、0.82 (飼料中相当濃度)、4.3 (5 倍量) 及び 8.6 (10 倍量) ppm] 投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。(参照 71、76)

表 12 乳汁及び組織中の残留濃度 (µg/g)

試料	採取日	投与量 (ppm)		
		0.82	4.3	8.6
乳汁	1	0.01	0.109	0.183
	4	0.073	0.566	1.01
	7	0.07	0.575	0.903
	10	0.115	0.76	1.72
	14	0.141	0.825	1.99
	17	0.142	0.894	1.96
	21	0.156	0.932	2.19
	24	0.14	0.987	2.46
	28	0.151	0.865	1.64
筋肉 ¹⁾	28	0.05	0.35	0.62
腎臓 ¹⁾	28	0.04	0.23	0.42
肝臓 ¹⁾	28	0.07	0.39	0.99
脂肪 ¹⁾	28	1.2	5.3	10.1
血液 ¹⁾	28	10	42	101

1) 最大値を記載。

② ウシ

ウシ (品種不明、合計 17 頭) にルフェヌロンを 28 日間混餌 (0、0.0006 及び 0.031 mg/kg 体重/日) 投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 71、77)

表 13 組織中の残留濃度 (µg/g)

試料	採取日	投与量(mg/kg 体重/日)	
		0.0006	0.031
筋肉	28	<0.01	0.01
	42	/	<0.01
	56		<0.01
	70		<0.01
腎臓	28	<0.01	0.03
	42	/	0.01
	56		0.01
	70		<0.01
肝臓	28	<0.01	0.02
	42	/	0.01
	56		0.01
	70		<0.01
脂肪	28	0.03	0.22
	42	/	0.09
	56		0.07
	70		0.05
血液	28	<2	<2
	42	/	<2
	56		<2
	70		<2

/ : 測定せず

(4) 推定摂取量

別紙 3(1)の作物残留試験の分析値を用いて、ルフェヌロンを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からルフェヌロンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中から摂取されるルフェヌロンの推定摂取量

	国民平均 (体重 : 53.3kg)	小児 (1~6 歳) (体重 : 15.8kg)	妊婦 (体重 : 55.6kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重 : 54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	92.9	43.7	79.9	95.7

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、ラット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 28)

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量・ (mg/kg 体重) (投与方法)	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	ddY マウス	雄 3	50、250、 500、1,250 (腹腔内)	—	50	全投与群で認知力、運動性及び筋緊張の抑制。 1,250 mg/kg 体重投与群で認知力の抑制、異常歩調。いずれの所見も 360~1,440 分で回復。	
		雌 3					
	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、 50、100 (静脈内)	100	—	対照群、投与群ともに投与時に僅かな興奮を示したが、時間経過とともに鎮静し、顕著な症状はみられなかった。	
	ddY マウス	雄 10 雌 10	0、50、250、 500、1,250 (腹腔内)	500	1,250	1,250 mg/kg 体重投与群でロータロッド法*により落下した例が認められた。	
体温	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、 50、100 (静脈内)	100	—	投与による影響なし。	
呼吸循環器系	血压・ 心拍数・ 呼吸数	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25、 50、100 (静脈内)	100	—	血压の低下する例と上昇する例あり。60 分後、それぞれの血压を持続。心拍数は 10 mg/kg 体重投与群の 1 例で増加。呼吸数は対照群、投与群ともに 30 分まで増減があったが、それ以降はそれぞれの呼吸数を維持。
自律神	生体位 子宮運動	日本白色種 ウサギ	雌 3	0、10、 50、100 (静脈内)	—	10	生体位子宮収縮率が減少する傾向。収縮回数、収縮率とも用量依存性はなかった。

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
経系	瞳孔	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、10、 50、100 (静脈内)	—	10	散瞳を認めたが、 用量依存性は示 さなかった。
	摘出腸管	モルモット	雄 6 3.3×10^4 g/mL	3.3×10^4 g/mL	—	ACh の収縮は低 濃度の ACh に対 し弱い抑制、高濃 度は抑制なし。 His の収縮に対 しては抑制作用 なし。
	摘出輸精管	モルモット	雄 6 3.3×10^4 g/mL	3.3×10^4 g/mL	—	投与による影響 なし。
消化器系	小腸 輸送能	ddY マウス	雄 3 雌 3 0、50、250、 500、1,250 (経口)	—	50	雌雄とも抑制と 亢進の作用を示 したが、用量依 存性は示さなかつ た。
腎臓	尿排泄	Wister ラット	雄 3 雌 3 0、50、250、 500、1,250 (経口)	50	250	雄の 500 mg/kg 体重以上投与群 で潜血反応が疑 陽性。雌の 250、 500 mg/kg 体重 投与群で pH が 酸性。Na ⁺ 及び K ⁺ は、雄 1,250 mg/kg 体重投与 群で減少し、雌の 250 mg/kg 体重 投与群では K ⁺ の 増加、500 mg/kg 体重投与 群では Na ⁺ 及び K ⁺ が増加。

*:5 回転/分で回転する棒から落下する個体数を調べる方法。

—: 最小作用量又は最大無作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ルフェヌロン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 16 に示されている。(参照 29~34、71、78~80)

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	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	粗毛、呼吸困難、円背位及び眼球突出 死亡例なし
	SD ラット 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	粗毛、呼吸困難、異常姿勢及び自発運動低下 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
		>2.35	>2.35	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2.62	>2.62	被毛湿潤、鼻部周囲の汚れ、呼吸音の異常 死亡例なし

注) 全て一用量による試験である。

原体混在物⑥～⑨のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 71、81～84）

表 17 急性経口毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体混在物⑥	Wistar ラット 雌 6 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物⑦	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
原体混在物⑧	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
原体混在物⑨	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし

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試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

ルフェヌロン原体には、軽度の眼刺激性及び皮膚刺激性が認められたが、EEC 分類では非刺激性物質であった。

Pirbright White 系モルモット（雌雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、ルフェヌロン原体に中程度の感作性が認められた。（参照 35～37、71、85、86）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、対照群及び 15,000 ppm 投与群は一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、25、150、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 15,000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹は、90 日間投与後 1 か月間の回復試験に供した。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	150 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.60	9.68	101	998
	雌	1.70	10.2	103	1,050

15,000 ppm 投与群の雌 1 例が回復試験期間中に死亡した。150 ppm 投与群の雌雄各 1 例の死亡は、採血中の事故によるものであった。本試験で認められた痙攣発生率を表 19 に示す。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた痙攣発生率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	痙攣発生数/動物数	発生率(%)	痙攣発生数/動物数	発生率(%)
0	0/20	0	0/20	0
25	0/10	0	0/10	0
150	0/10	0	0/10	0
1,500	0/10	0	1/10	10
15,000	9/20	45	8/20	40

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

15,000 ppm 投与群の雌で認められた WBC の増加は、正常範囲の上限であったため、投与による影響とは考えられなかった。

雌の全群で Cre の上昇が認められたが、対照群の値が低値であったこと、腎機能関連項目に一貫した変化が認められないことから、投与の影響とは考えられなかった。

25 及び 1,500 ppm 投与群の雄で精巣の絶対重量及び対脳重量比低下がみられたが、用量相関性はみられず、測定値も背景データの範囲内であり、関連する組織学的所見も観察されなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

検体の脂肪中濃度は、投与量に依存した増加を示し、1,500 ppm 投与群で定常状態（脂肪中濃度 3,000～4,000 mg/kg）に達した。また、1 か月間の回復期間で脂肪中濃度は 60%以下に減少した。性差は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 150 ppm（雄：9.68 mg/kg 体重/日、雌：10.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38）

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
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・強直性/間代性痙攣 ・T.Chol 増加 ・肝比重量²、副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例) ・強直性/間代性痙攣 ・血中ナトリウム及びクロール減少、TP 減少 ・ALT、ALP 上昇 ・肝絶対及び比重量増加
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・強直性/間代性痙攣(1 例) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht 増加、PT 延長 ・Alb 減少、A/G 比減少 ・無機リン増加 ・副腎絶対及び比重量増加
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、対照群及び 50,000 ppm 投与群は一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、200、3,000 及び 50,000 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。対照群及び 50,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹は、90 日間投与後 1 か月間の回復試験に供した。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	3,000 ppm	50,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	122	2,020
	雌	7.9	123	1,930

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雄で RBC 及び Ht の減少がみられたが、正常範囲内かその下限に近く、ヘモグロビン濃度と関連がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

3,000 ppm 以上投与群の雄にみられた PLT の増加は、異常な高値を示した 1 例以外は、いずれも正常値の範囲内であったことから、投与の影響とは考えられなかった。

² 体重比重量のことを比重量という（以下、同じ）。

3,000 ppm 以上投与群の雌で投与6週時に分葉核好中球比の増加及びリンパ球比の低下がみられたが、13週時にはこれらの変化は認められず、総白血球数に影響がなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

3,000 ppm 投与群の雌では6週時に1例、13週時に3例、50,000 ppm 投与群の雌では13週時に1例で背景データを超えてのALP上昇が認められた。200 ppm 投与群の雌でもALP上昇が認められたが背景データの範囲内であったため、投与の影響とは考えなかった。

50,000 ppm 投与群の雄で尿量の増加及び尿比重の低下が認められたが、投与前の個体別データと比較して差は認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で200 ppm (雄:7.8 mg/kg 体重/日、雌:7.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照39)

表 22 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
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、無機リン減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、ALP 上昇 ・ 血中カリウム、無機リン減少 ・ 肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 4か月間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雄10匹、対照群及び500 ppm投与群は一群雄各20匹)を用いた混餌(原体:0、5、25、100及び500 ppm:平均検体摂取量は表23参照)投与による4か月間亜急性神経毒性試験が実施された。対照群及び500 ppm投与群の雌雄各10匹は、4か月間投与後2か月間の回復試験に供した。

表 23 4か月間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	25 ppm	100 ppm	500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.26	1.22	5.43	27.0

各投与群で認められた毒性所見は表24に示されている。

500 ppm投与群では、1例にハンドリングに対する過反応(13週)と攣縮(18週)が、他の1例に強直性/間代性痙攣(16週)がみられたが、発現回数は両動物とも1回であった。

500 ppm投与群で強直性/間代性痙攣がみられ、ペンチレンテトラゾール誘発

性全身性痙攣が助長されたが、回復期間中には痙攣の発現は認められず、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣も軽減したことから、ルフェヌロンの痙攣誘発性作用は回復性であると考えられた。神経機能検査、自発運動量及び認識能力への障害を示唆する変化は認められず、神経系組織の病理学的検査の結果、末梢神経系、中枢神経系及び骨格筋への影響は認められなかった。

脂肪中検体濃度は、5、25、100 及び 500 ppm 投与群でそれぞれ 16、150、660 及び 2,600 mg/kg であり、血中濃度はそれぞれ、0.1、0.6、2.6 及び 17 mg/L であった。2 か月の回復期間終了時の 500 ppm 投与群の脂肪中及び血中検体濃度は、それぞれ 1,600 mg/kg 及び 4.3 mg/L であり、本剤は脂肪に蓄積され、徐々に消失すると考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群で強直性/間代性痙攣がみられ、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣の助長が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 100 ppm (5.43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 24 4 か月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
500 ppm	・過反応、攣縮(1 例)、強直性/間代性痙攣(1 例) (一般状態/ペンチレンテトラゾール増強反応)
100 ppm 以下	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、1 日 6 時間、週 5 日間) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 71、87)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、2,000 及び 50,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2,000 ppm	50,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.97	65.4	1,880
	雌	3.64	78.3	1,980

2,000 ppm 投与群の動物のうち全身性痙攣が認められた雄 1 例が第 33 週に死亡し、雌雄各 1 例が第 37 週に切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雌にみられた MCH 及び MCV の増加は、関連する赤血球項目に変動がみられないことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

2,000 ppm 以上投与群の雄及び 50,000 ppm 投与群の雌に認められたカルシウムの減少は、用量相関性が見られない変化であったため、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

34、37 及び 52 週に血液を採取し、検体濃度を測定したところ、34 週の濃度は、37 及び 52 週の検体濃度とあまり差がなく、34 週ですでにプラトーに達していたことが示された。また、2,000 ppm 投与群と 50,000 ppm 投与群では、血中、脂肪中及び脳中の検体濃度がほぼ同じであったことから、2,000 ppm で飽和に達すると考えられた。性差は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞拡張等が、2,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞拡張、副腎皮質過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満 (3.97 mg/kg 体重/日未満)、雌で 100 ppm (3.64 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 26 1年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ PL 増加、ALP 上昇 ・ 副腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐 ・ PLT 増加 ・ T.Chol、PL 増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 振戦、痙攣、流涎、自発運動低下、不規則性歩行 ・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 副腎腫大（2,000 ppm のみ） ・ 肺部分的退色 ・ 肝細胞肥大 ・ 副腎皮質過形成 ・ 肺組織球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 振戦、痙攣、流涎、自発運動低下、不規則性歩行 ・ 体重増加抑制 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 肝及び甲状腺比重量増加 ・ 副腎腫大（2,000 ppm のみ） ・ 肺部分的退色 ・ 肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞拡張 ・ 副腎皮質過形成 ・ 肺組織球浸潤
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び甲状腺比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞拡張 	100 ppm 毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	250 ppm	1,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.31	1.42	7.02	29.8
	雌	0.33	1.55	7.72	31.8

1,000 ppm 投与群の動物のうち全身性痙攣が認められた雌 1 例が第 31 週に死亡、雌 1 例及び雄 2 例をそれぞれ第 28、48 及び 49 週に切迫と殺した。これらの動物では、痙攣、振戦、失調性歩行、自発的運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎等が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

10、50 及び 250 ppm 投与群の雄に RBC 減少、Hb 及び Ht 減少等が認められたが、明確な用量相関性がないこと、継続した変化ではないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

10、50 及び 250 ppm 投与群の雄に腎比重量増加がみられたが、用量相関性がみられなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

250 ppm 以上投与群の雄で心に多発性動脈炎がみられたが、実験用ビーグル犬に自然発生することが知られている所見であることから、投与による影響とは考えられなかった。

250 ppm 以上投与群の雄の唾液腺に組織球浸潤がみられたが、大部分が片側性で軽度であったことから、投与による影響とは考えられなかった。

検体の 52 週後の血中濃度は、26 週後の値と同等かやや高く、26 週までにはほぼ定常状態に達したと考えられた。脂肪中濃度の対血中比は、約 100~150 であった。脳中濃度の対血中比は 10 及び 50 ppm 投与群においては約 1 であったが、高投与量群ほど高く、1,000 ppm 投与群では約 5 であった。性差は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm (雄：1.42 mg/kg 体重/日、雌：1.55 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 42)

表 28 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・痙攣、振戦、失調性歩行、自発運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎 ・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・T.Chol 増加、ALP、GGT 上昇 ・無機リン及び T₄ 低下 ・肝及び副腎比重量増加 ・肝及び副腎腫大 ・クッパー細胞の色素沈着 ・副腎皮質過形成 ・パイエル板の細胞低形成 ・腸間膜リンパ節の細胞低形成 ・肺胞の泡沫細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・痙攣、振戦、失調性歩行、自発運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎 ・体重増加抑制、低体重 ・PLT 増加 ・T.Chol、Glu 増加、ALP 上昇 ・副腎比重量増加、胸腺重量低下 ・肝及び副腎腫大 ・副腎皮質過形成 ・パイエル板の細胞低形成 ・腸間膜リンパ節の細胞低形成 ・肺胞の泡沫細胞集簇 ・胸腺萎縮
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体：0、5、50、500 及び 1,500

ppm：平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 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		5 ppm	50 ppm	500 ppm	1,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.192	1.93	20.4	108
	雌	0.229	2.34	24.8	114

1,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣症状が認められ、投与後 14 週時にこの群の全動物をと殺した。その他の投与群の試験終了時の生存率は表 30 に示すように対照群と同等であった。

表 30 試験終了時の生存率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	生存数/動物数	生存率(%)	生存数/動物数	生存率(%)
0	35/70	50	36/70	51
5	32/70	46	40/70	57
50	40/70	57	41/70	59
500	41/70	59	43/70	61
1,500	0/70	—	0/70	—

注) 動物数は、中間と殺群 (投与 1 年) 各 10 匹を除く。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に、痙攣の初観察時期及び発現動物数が表 32 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雌雄で痙攣の認められた動物では咬傷が高頻度に認められたが、攻撃性又は自虐行為の発現は認められなかった。

50 ppm 投与群の雄で認められた眼瞼腫脹、500 ppm 投与群の雌雄で認められた眼の滲出物を伴う発赤及び腫脹は、いずれも数週間以内に消失し、片側かつ一過性であったことから、外部刺激によるものと考えられた。触診による腫瘤の発生頻度には投与の影響が認められなかった。

計画的に行った眼科学的検査において、5 及び 500 ppm 投与群の雌で瞳孔反射喪失を伴った眼の混濁が認められたが、毎日実施する一般状態の観察ではこれらの所見の発生頻度に差が認められなかったため、投与による影響とは考えられなかった。

1,500 ppm 投与群の雌雄に胸腺の斑が高頻度で認められ、これらの半数の動物では病理組織学的検査で胸腺に変化は認められなかったが、残りの動物では新鮮

な出血巣が認められ、痙攣に関連した二次的変化と考えられた。

500 ppm 投与群の雄で精囊の生理的変化（分泌活性の低下）の発生頻度が高かったが、発生時期が試験後期であったことから、加齢による変化と考えられた。

500 ppm 投与群の雌雄及び 1,500 ppm 投与群の雄で認められた皮膚の潰瘍性及び炎症性病変は、大部分が痙攣を示した動物の咬傷による尾部皮膚の痂皮形成と関連があったことから、直接投与の影響とは考えなかった。

500 ppm 投与群の雄では、精巣における間質細胞腫（5/80 例）及び大脳髄膜における顆粒細胞腫（3/80 例）の発生頻度に増加傾向がみられたが、背景データの範囲内にあるため、偶発的変化と考えられた。そのほか、投与によるものと考えられる腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.93 mg/kg 体重/日、雌：2.34 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 43）

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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • 斑状胸腺 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • WBC 増加 • Alb 減少、カリウム及び無機リン増加 • 斑状胸腺
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 全身性の強直性/間代性痙攣 • 尾の創傷（咬傷）、皮膚痂皮形成 • 体重増加抑制 • 斑状肺 • 肺胞泡沫細胞集簇 • 前胃部の潰瘍、炎症性水腫、炎症性細胞浸潤及び慢性炎症 • 盲腸及び結腸の出血性、壊死性、潰瘍性又は炎症性の限局性病変 	<ul style="list-style-type: none"> • 全身性の強直性/間代性痙攣 • 尾の創傷（咬傷）、皮膚痂皮形成、膣分泌物 • 飲水量増加 • 斑状肺 • 皮膚痂皮形成 • 肺胞泡沫細胞集簇 • 右心室拡張 • 前胃部の潰瘍、炎症性水腫、炎症性細胞浸潤及び慢性炎症 • 肝細胞小葉周辺部脂肪変性 • 盲腸及び結腸の出血性、壊死性、潰瘍性又は炎症性の限局性病変 • 膀胱の慢性炎症 • 腎盂慢性炎症及び腎炎

50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
-----------	--------	--------

表 32 慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で痙攣が初めてみられた時期及び発現動物数

投与量 (ppm)		0			5			50			500			1,500 ¹⁾			
痙攣発現回数		1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	
雄	発現時期	0-14 週								1	1	4	1	20	23	3	
		15-52 週		5	1			1		1	1	7	17	15			
		53-104 週		1					1		1	2					
		0-104 週		6	1			1	1	1	3	10	21	16	20	23	3
		合計		7			1			5			47			46	
1 匹当たりの平均痙攣発現回数			3.7			7			3.8			4.1 ²⁾			2.1		
雌	発現時期	0-14 週									1	6	4	18	35	4	
		15-52 週			2	1	1	2			3	13	22	6			
		53-104 週					1	1	1			4	2				
		0-104 週			2	1	2	3	1		3	18	30	10	18	35	4
		合計			2		6			4			58			57	
1 匹当たりの平均痙攣発現回数			5.5			4.7 ³⁾			6			3.1			2.5		

1) : 試験 14 週に全例と殺した。

2) : 最多個体は 14 回 (1 例)。

3) : 最多個体は 11 回 (1 例)。

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

MAG/NIH マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 2、20、200 及び 400 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 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	20 ppm	200 ppm	400 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.222	2.25	22.6	62.9
	雌	0.217	2.12	22.0	61.2

400 ppm 投与群では、投与 9 週時に雄 5 匹、雌 29 匹が死亡したため、残りの生存動物は 9 及び 10 週時にと殺された。各投与群で認められた毒性所見は表 34 に、痙攣の初観察時期及び発現動物数は表 35 に示されている。

78 週時の検査で、200 ppm 投与群の雌雄各 1 例に WBC 増加がみられ、リン

パ性白血病と診断されたが、本系統のマウスではリンパ性白血病は自然発生することが知られており、投与による影響とは考えられなかった。

200 ppm 投与群の雌雄の脾臓にヘモジデリン沈着がみられたが、最終と殺時の動物には有意差は認められず、血液学的検査でも退行性変性の増加を示す所見もみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

200 ppm 投与群の雌で腎のリンパ球及び組織球浸潤及び甲状腺の慢性壊死性炎症がみられたが、発生数も少なく投与による影響とは考えられなかった。

20 ppm 投与群の雄で肺腺腫の増加がみられたが、腺癌については、対照群と投与群との間に差は認められず、肺胞の上皮過形成も認められなかった。また、雌では肺腫瘍の発生頻度又は発生時期に差はみられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 20 ppm (雄: 2.25 mg/kg 体重/日、雌: 2.12 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 44)

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性の強直性/間代性痙攣 ・ 肺結節 ・ 肝細胞脂肪変性 ・ 前立腺炎症性病変、慢性炎症、腺組織の嚢胞状拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性の強直性/間代性痙攣 ・ 副腎比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性、門脈周囲/小葉中心部のび慢性壊死
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）で痙攣が初めてみられた時期及び発現動物数

投与量 (ppm)		0			2			20			200			400 ¹⁾			
痙攣発現回数		1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4	
雄	発現時期	0-10 週												6	7		
		11-52 週									4	6	1				
		53-78 週	3		1	4	2		2	5		6	13	10			
		0-78 週	3		1	4	2		2	5		10	19	11	6	7	
		合計	4			6			7			40			13		
	1 匹当たりの平均痙攣発現回数	2			1.5			1.9			3.3 ²⁾			1.7			
雌	発現時期	0-10 週									1			2	4		
		11-52 週				1					2						
		53-78 週				3	1		1			10	6				
		0-78 週				4	1		1			13	6		2	4	
		合計	0			5			1			19			6		
	1 匹当たりの平均痙攣発現回数	0			1.4			1.0			1.4			1.8			

1) : 試験 9 及び 10 週に全例と殺した。
 2) : 最多個体は 9 回 (1 例)。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、25、100 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			5 ppm	25 ppm	100 ppm	250 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.4	1.8	7.1	18.0
		雌	0.5	2.4	10.0	24.6
	F ₁ 世代	雄	0.4	1.9	7.8	19.6
		雌	0.5	2.5	10.2	24.2

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 37 に示されている。

P 世代及び F₁ 世代の 250 ppm 投与群の交尾率及び着床数は対照群と比べやや低値を示したが、いずれも統計学的な有意差はみられず、背景データの範囲内にあることから、投与による影響とは考えられなかった。

P世代の親動物には検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。
 親動物において250 ppm投与群の雌雄に臓器重量の変化等が認められたので、無毒性量は100 ppm (P雄: 7.1 mg/kg 体重/日、P雌: 10.0 mg/kg 体重/日、F₁雄: 7.8 mg/kg 体重/日、F₁雌: 10.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、児動物では100 ppm以上投与群の雌雄に立ち直り反射の遅延が認められたので、無毒性量は25 ppm (P雄: 1.9 mg/kg 体重/日、P雌: 2.4 mg/kg 体重/日、F₂雄: 1.9 mg/kg 体重/日、F₂雌: 2.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 45)

表 37 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	250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	・体重増加 ・心、肝、脾、腎及び精巣絶対重量増加 ・脳比重量低下	・体重増加 ・心、脾及び副腎絶対重量増加 ・脳及び腎比重量低下
	100 ppm 以下			100 ppm 以下毒性所見なし	100 ppm 以下毒性所見なし
児動物	250 ppm	・立ち直り反射遅延			
	100 ppm 以上	100 ppm 以下毒性所見なし		・立ち直り反射遅延	
	25 ppm 以下			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、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンスターチ)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少及び平均生存胎児数の減少がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群で平均着床数及び平均生存胎児数の減少が認められたが、平均黄体数が減少したためと考えられた。吸収胚数の増加も認められなかった。また、100 mg/kg 体重/日投与群でみられたこれらの変化は背景データの範囲内にあり、生物学的に有意ではないと考えた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、胸骨分節不完全化骨及び胸骨分節異常配列/二分胸骨分節の発生頻度の上昇がみられたが、統計学的に有意ではなく、また、胎児体重にも差はなかった。したがって、胎児には投与による影響はない

と考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 46)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンスターチ) 投与して発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、母動物に対する毒性及び妊娠に対する影響はみられなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日において、過剰仙椎の発現頻度の上昇がみられたが、統計学的には有意でなかった。したがって、胎児には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 47)

13. 遺伝毒性試験

ルフェヌロンの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞、ヒト肺線維芽細胞及びヒト MRC-9 細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* UDS 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり全て陰性であった。

したがって、ルフェヌロンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 48~56)

表 38 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
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝細胞	2~6,900 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	25~500 µg/mL(-S9)	陰性
			37.5~900 µg/mL(+S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	50~200 µg/mL(-S9) 4 及び 21 時間処理	陰性
			400~1,600 µg/mL(+S9) 4 及び 21 時間処理	
UDS 試験	ヒト肺線維芽細胞	28.4~6,900 µg/mL(-S9)	陰性	
UDS 試験	ヒト肺由来 MRC-9 細胞	0.15~5.0 mg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	HanIbMWIST 系ラット (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット肝細胞 (一群雄 4 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物⑥~⑨の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 71、88~91)

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物⑥	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2、WP2uvrA 株)	① 100~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 100~5,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物⑦	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物⑧	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物⑨	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA102 、 TA1535 、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 61.73~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 61.73~5,000 μg/7° 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) ラットにおけるホルモンレベル測定試験

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 3 週間ホルモンレベル測定試験が実施された。

表 40 3 週間ホルモンレベル測定試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.5	92.5
	雌	39.4	120

1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

雌の 500 ppm 投与群 2 例及び 1,500 ppm 投与群 1 例に平均性周期日数の延長が認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった。角化上皮細胞及び有核上皮細胞の密度にも影響は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雄にプロラクチン、FSH 及び ACTH レベルの増加が認められた。

500 ppm 投与群の雌 1 例で子宮比重量の減少がみられたが、用量相関性もみられないことから投与による影響とは考えられなかった。

1,500 ppm 投与群の雌 1 例に子宮拡張がみられた。

ルフェヌロンのラットに対する下垂体、副腎及び生殖腺を中心とした内分泌系への影響として、1,500 ppm 投与群の雄にプロラクチン、FSH 及び ACTH レベルの増加が認められたことから、雄の下垂体前葉への機能的影響が考えられた。(参照 57)

(2) マウスを用いた組織中濃度測定試験

ICR マウス (一群雌 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、4/8、20、100 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 3 か月間組織中濃度測定試験が実施された。

表 41 3 か月間組織中濃度測定試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	4/8 ppm ¹⁾	20 ppm	100 ppm	1,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.466/1.10	2.93	14.5	142

¹⁾ 試験開始から 56 日目までは 4 ppm で投与していたが、飼料調製ミスにより、投与 57 日以降、8 ppm となった。

1,000 ppm 投与群で 8 例の死亡が 57~71 日にみられたため、同群の残り 6 例を切迫と殺した。

1,000 ppm 投与群では、4 例に強直性/間代性痙攣が認められた。

投与 51 日目に死亡した 1,000 ppm 投与群の 1 例に肺の出血が認められた。

血液、脂肪及び脳中の検体濃度は表 42 に示されている。検体濃度は、用量依存的に増加し、4/8 ppm 投与群を除き投与 9 週後には定常状態に達した。脂肪中濃度は血液の約 100 倍であり、脳中濃度は 1,000 ppm 投与群で約 4 倍であった以外はほぼ同等であった。

本試験において、1,000 ppm 投与群に強直性/間代性痙攣が認められたので、無毒性量は 100 ppm (14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 58)

表 42 3 か月間組織中濃度測定試験（マウス）における検体濃度

組織	週	投与群 (ppm)				
		0	8	20	100	1,000
血液 ($\mu\text{g/mL}$)	9	<0.1	0.13	0.87	5.02	48.5
	11	<0.1	0.36	0.9	5.24	43.4
	14	<0.1	0.52	1.45	5.05	—
脂肪 ($\mu\text{g/g}$)	9	<0.1	10.8	87.7	488.7	4,537.7
	11	<0.1	29.9	76.5	499.5	5,400 ^{a)}
	14	<0.1	49.9	81.6	487.8	—
脳 ($\mu\text{g/g}$)	14	<0.1	0.41	0.65	5.19	187 ^{b)}

a):全存在動物の値

b):11 週の値.

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ルフェヌロン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、急性毒性試験、遺伝毒性試験、作物残留試験（ばれいしょ、ししとう等）、畜産物残留試験の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したルフェヌロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血中濃度は低用量群及び高用量群ともに投与 8 時間後に最高値に達した。投与後 120 時間の吸収率は 0.1 mg/kg 体重投与群で 71.4%、10 mg/kg 体重投与群で 68%、投与後 168 時間の吸収率は 0.5 mg/kg 体重投与群で 43.6~53.6%、100 mg/kg 体重投与群で 9.2~12.0%と算出された。組織内では、投与量及び性別に関係なく脂肪に最も多く分布し、高残留性を示した。主な排泄経路は糞中であつた。糞中及び胆汁中における代謝物の大部分は未変化のルフェヌロンであつた。主要代謝経路として、アミド部分の開裂による B 及び D 又は C 及び E の生成、B のウレイド部分の開裂による C の生成が考えられた。

^{14}C で標識したルフェヌロンを用いた家畜代謝試験の結果、主要成分は未変化のルフェヌロンであり、そのほかにニワトリの腎臓で代謝物 B (5.3%TRR、0.028 $\mu\text{g/g}$) が、卵白で E (17.3%TRR、0.001 $\mu\text{g/g}$) が検出された。

^{14}C で標識したルフェヌロンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能はほとんどが散布部位で検出され、そのうち未変化のルフェヌロンが大部分を占め、割合は少ないものの代謝物として B が検出された。各作物における主要代謝経路は、アミド部分の開裂による B 及び D の生成と推察された。

国内において、野菜、果実等を用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、ルフェヌロンの最大残留値はサラダ菜（茎葉）における 5.23 mg/kg であつた。海外において、とうがらしを用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、ルフェヌロンの最大残留値は 0.41 mg/kg であつた。

ルフェヌロンを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、飼料中相当濃度を混餌投与した場合、ルフェヌロンは乳汁で最大 0.156 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪で最大 1.2 $\mu\text{g/g}$ 検出された。

各種毒性試験結果から、ルフェヌロン投与による影響は主に神経系（強直性/間代性痙攣）、肝臓（重量増加等）及び副腎（重量増加等）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。

ルフェヌロンの中・長期投与試験では、強直性/間代性痙攣が認められた。投与期間が長いほど、また、投与量が高いほど、その発現頻度は高かったが、長期投与試験の低用量では痙攣発現はみられず閾値が明確であつた。また、神経毒性試験をはじめとする中・長期試験の病理組織学的検査において神経系組織に異常所見は認められなかった。

ルフェヌロンは脂溶性が高いことから、体内に吸収された後は血液中から脂肪組織や脂肪含有量の高い組織に分布する。脳への分布は少ないが、高濃度を長期間投

与した場合、脂肪中の濃度が増加し、脳中の濃度が一定レベル以上になると痙攣が誘発されるものと考えられた。ルフェヌロンは神経伝達細胞への直接的な障害作用ではなく、脳の脂肪部分に分布し、一定濃度以上になると間接的に神経伝達系に作用し痙攣を発現させたと考えられた。ルフェヌロンの神経毒性作用は、ストリキニーネ誘発痙攣を抑制し、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣を促進したことから、脳幹・大脳皮質に作用しているものと考えられる。なお、投与を中止すると痙攣発現は消失することから、投与を中止して脳中濃度が減少後は痙攣症状を繰り返し生じさせるようなものではないと考えられた。

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ルフェヌロン（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 43 に示されている。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①の雄において無毒性量が得られなかったが、より低い投与量まで行われた 1 年間慢性毒性試験②において無毒性量が得られていることから、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 1.42 mg/kg 体重/日であると判断した。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.42 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)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.42 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 43 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、25、150、 1,500、15,000 ppm ----- 雄：0、1.60、 9.68、101、998 雌：0、1.70、 10.2、103、 1,050	雄：9.68 雌：10.2	雄：101 雌：103	雌雄：体重増加抑制等
	4か月間 亜急性 神経毒性試験	0、5、25、100、 500 ppm ----- 雄：0、0.26、 1.22、5.43、27.0	雄：5.43	雄：27.0	雄：強直性/間代性痙攣、 ペンチレンテトラ ゾール誘発性全身性 痙攣
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、50、500、 1,500 ppm ----- 雄：0、0.192、 1.93、20.4、108 雌：0、0.229、 2.34、24.8、114	雄：1.93 雌：2.34	雄：20.4 雌：24.8	雌雄：全身性の強直性/間 代性痙攣等 (発がん性は認められな い)
	2世代 繁殖試験	0、5、25、100、 250 ppm ----- P 雄：0、0.4、 1.8、7.1、18.0 P 雌：0、0.5、 2.4、10.0、24.6 F ₁ 雄：0、0.4、 1.9、7.8、19.6 F ₁ 雌：0、0.5、 2.5、10.2、24.2	親動物 P 雄：7.1 P 雌：10.0 F ₁ 雄：7.8 F ₁ 雌：10.2 児動物 P 雄：1.9 P 雌：2.4 F ₁ 雄：1.9 F ₁ 雌：2.5	親動物 P 雄：18.0 P 雌：24.6 F ₁ 雄：19.6 F ₁ 雌：24.2 児動物 P 雄：7.1 P 雌：10.0 F ₁ 雄：7.8 F ₁ 雌：10.2	親動物：臓器重量の変化 等 児動物：立ち直り反射遅 延 (繁殖能に対する影響は 認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体 重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体 重/日)	備考 ¹⁾
	発生毒性試験	0、100、500、 1,000	母動物：500 胎児：1,000	母動物： 1,000 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められな い)
マウス	18 か月間 発がん性試験	0、2、20、200、 400 ppm 雄：0、0.222、 2.25、22.6、62.9 雌：0、0.217、 2.12、22.0、61.2	雄：2.25 雌：2.12	雄：22.6 雌：22.0	雌雄：全身性の強直性/間 代性痙攣等 (発がん性は認められな い)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、3,000、 50,000 ppm 雄：0、7.8、122、 2,020 雌：0、7.9、123、 1,930	雄：7.8 雌：7.9	雄：122 雌：123	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
	1 年間 慢性毒性試験 ①	0、100、2,000、 50,000 ppm 雄：0、3.97、 65.4、1,880 雌：0、3.64、 78.3、1,980	雄：- 雌：3.64	雄：3.97 雌：78.3	雄：甲状腺ろ胞拡張等 雌：肝細胞肥大、甲状腺 ろ胞拡張、 副腎皮質過形成等
	1 年間 慢性毒性試験 ②	0、10、50、250、 1,000 ppm 雄：0、0.31、 1.42、7.02、29.8 雌：0、0.33、 1.55、7.72、31.8	雄：1.42 雌：1.55	雄：7.02 雌：7.72	雌雄：肝細胞肥大等
ウサギ	発生毒性試験	0、100、500、 1,000	母動物 及び胎児： 1,000	母動物 及び胎児：-	毒性所見なし (催奇形性は認められな い)

-：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
B	2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)フェニルウレア
C	2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)アニリン
D	2,6-ジフルオロ安息香酸
E	2,6-ジフルオロベンズアミド
原体混在物⑥	—
原体混在物⑦	—
原体混在物⑧	—
原体混在物⑨	—

<別紙 2: 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
FSH	卵胞刺激ホルモン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RMF	相対的移動指数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

(1) 日本における圃場試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2001年度	2	25-50	2	14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
ばれいしょ (塊茎) 2009年度	2	33.3	2	7	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005
			21	<0.005	<0.005	
			2	7	<0.005	<0.005
14	<0.005	<0.005				
かんしょ (塊根) 1996年度	2	25-37.5	2	14	<0.005	<0.005
				3	14	<0.005
21	<0.005	<0.005				
てんさい (根部) 1994年度 2002年度	3	16.7-20	2	14	0.029	0.010
				21	0.047	0.011
				28	0.027	0.008
だいこん (根部) 1996年度	2	21.7-41.7	3	14	<0.005	<0.005
				2	7	1.99
2	21.7-31.7	3	7		1.69	1.17
			14	1.31	0.75	
はくさい (葉球) 1994年度	2	25-62.5	2	14	0.277	0.124
				21	0.356	0.144
			3	7	0.493	0.274
				14	0.416	0.198
21	0.388	0.200				
キャベツ (葉球) 1994年度	2	25-37.5	2	14	0.129	0.048
				21	0.027	0.014*
			3	7	0.217	0.116
				14	0.183	0.066*
21	0.122	0.041*				
こまつな (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	1.86	1.84
				7	1.19	1.18
				14	0.65	0.62
			3	3	2.35	2.29
				7	1.64	1.62
14	0.42	0.41				
みずな (茎葉)	2	45.8-50	3	3	0.88	0.86
				7	0.27	0.27
				14	0.09	0.08

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)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
2011年度			3	3	0.95	0.94
				7	0.77	0.76
				14	0.43	0.43
チンゲンサイ (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	1.27	1.26
				7	0.88	0.84
				14	0.60	0.59
			3	3	1.76	1.74
				7	1.01	1.01
				14	0.29	0.28
ブロッコリー (花蕾) 2005、2006年度	2	50-75	3	7	0.75	0.74
				14	0.23	0.22
				21	0.16	0.16
			3	7	0.27	0.26
				14	0.09	0.09
				21	<0.05	<0.05
のざわな (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	0.67	0.67
				7	0.65	0.64
				14	0.29	0.28
			3	3	1.37	1.34
				7	0.52	0.52
				14	0.14	0.14
レタス (茎葉) 1999年度	2	37.5	2	7	0.365	0.167
				14	0.292	0.109
			3	3	0.480	0.308
				7	0.433	0.232
				14	0.421	0.172
サラダ菜 (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	5.23	5.11
				7	4.13	4.08
				14	1.17	1.14
			3	3	1.40	1.36
				7	0.53	0.52
				14	0.09	0.09
リーフレタス (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	1.87	1.84
				7	1.81	1.76
				14	0.14	0.14
			3	3	1.22	1.22
				7	1.04	1.04
				14	0.14	0.14
葉ねぎ (茎葉) 1998年度 1999年度	2	50	3	21	0.134	0.065
根深ねぎ (茎葉)	2	50	2	7	0.335	0.212
				14	0.225	0.146

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)		
					ルフエヌロン		
					最高値	平均値	
1998年度			3	7	0.419	0.279	
				14	0.230	0.157	
				21	0.201	0.129	
わけぎ (茎葉) 2005年度	2	37.5-75	3	7	0.74	0.71	
				14	0.55	0.54	
				21	0.39	0.38	
トマト (果実) 1997年度	2	100-200	3	1	0.144	0.088	
			4	1	0.098	0.090	
				3	0.107	0.072	
ミニトマト (果実) 2003年度	2	50	2	7	0.092	0.074	
				1	0.14	0.13	
				3	0.14	0.12	
ピーマン (果実) 1999年度	2	37.5-100	3	14	0.12	0.10	
				4	1	0.405	0.243
					1	0.445	0.288
なす (果実) 1996年度	2	50-125	4	3	0.310	0.217	
				7	0.230	0.152	
				3	0.115	0.056	
ししとう (果実) 2006年	2	62.5-75	4	1	0.114	0.072	
				7	0.057	0.039	
				14	0.037	0.020	
えだまめ (さや) 2001年度	2	50	2	1	0.28	0.27	
				7	0.05	0.05	
				14	<0.01	<0.01	
きゅうり (果実) 2000年度	2	50-125	4	1	0.44	0.42	
				7	0.33	0.32	
				14	0.04	0.04	
すいか (果実) 2006年	2	75	3	7	1.25	0.69	
				14	1.14	0.69	
				21	0.553	0.35	
きゅうり (果実) 2000年度	2	50-125	2	1	0.066	0.048	
				3	1	0.130	0.083
					3	0.067	0.058
すいか (果実) 2006年	2	75	3	7	0.031	0.018	
				1	<0.005	<0.005	
				3	<0.005	<0.005	
すいか (果実) 2006年	2	75	3	7	<0.005	<0.005	
				1	<0.005	<0.005	
				3	<0.005	<0.005	
すいか (果実) 2006年	2	75	3	7	<0.005	<0.005	
				1	<0.005	<0.005	
				3	<0.005	<0.005	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
メロン (果実) 2005年	2	50-75	3	1	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005
				6	<0.005	<0.005
			3	1	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005
みかん (果肉) 2000年度	2	100-125	2	21	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
みかん (果皮) 2000年度	2	100-125	2	21	0.73	0.65
				28	0.82	0.65
			3	14	1.27	0.96
				21	1.21	0.79
				28	1.25	0.98
				28	1.25	0.98
なつみかん (果実全体) 2003年度	2	125	1	21	0.034	0.029
				28	0.037	0.026
				35	0.046	0.034
				42	0.052	0.024*
				56	0.04	0.020*
				56	0.04	0.020*
ゆず (果実全体) 2002年度	1	125	1	21	0.06	0.06
				28	0.04	0.04
				35	0.03	0.03
				44	0.02	0.02
				58	<0.02	<0.02
				58	<0.02	<0.02
かぼす (果実全体) 2002年度	1	160	1	21	0.10	0.10
				28	0.09	0.09
				35	0.10	0.09
				42	0.09	0.09
				56	0.06	0.06
				56	0.06	0.06
りんご (果実) 1994年度	2	83.3-166	2	21	0.15	0.127
				28	0.28	0.159
				42	0.088	0.074
			3	14	0.305	0.211
				21	0.30	0.214
				28	0.283	0.166
いちご (果実) 1998年度	2	50-100	3	1	0.45	0.36
				1	0.49	0.26
			4	3	0.39	0.28
				7	0.37	0.24
				7	0.37	0.24
				7	0.37	0.24
茶 (荒茶) 1994年度	2	33.3-50	1	7	4.70	4.11
				14	3.60	2.62
				21	1.49	1.14

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)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
茶 (浸出) 1994年度	2	33.3-50	1	7	0.02	0.02*
				14	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02

注)・散布には乳剤(メロンのみ顆粒水和剤)を使用した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

(2) 韓国における圃場試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
とうがらし (果実全体) 2001-2004年度	—	50	3	3	0.41	0.26
				5	0.38	0.23
				7	0.34	0.21

注)・散布には乳剤を使用した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3kg)		小児(1~6歳) (体重:15.8kg)		妊婦 (体重 55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重 54.2kg)	
		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)
てんさい	0.011	4.5	0.05	3.7	0.04	3.4	0.04	4	0.04
大根(葉)	1.17	2.2	2.57	0.5	0.59	0.9	1.05	3.4	3.98
はくさい	0.274	29.4	8.06	10.3	2.82	21.9	6.00	31.7	8.69
キャベツ	0.116	22.8	2.64	9.8	1.14	22.9	2.66	19.9	2.31
こまつな	2.29	4.3	9.85	2	4.58	1.6	3.66	5.9	13.5
きょうな	0.94	0.3	0.28	0.1	0.09	0.1	0.09	0.3	0.28
チンゲンサイ	1.74	1.4	2.44	0.3	0.52	1	1.74	1.9	3.31
ブロッコリー	0.74	4.5	3.33	2.8	2.07	4.7	3.48	4.1	3.03
その他のアブラナ科野菜	1.34	2.1	2.81	0.3	0.40	0.2	0.27	3.1	4.15
レタス	5.11	6.1	31.2	2.5	12.8	6.4	32.7	4.2	21.5
ねぎ	0.279	11.3	3.15	4.5	1.26	8.2	2.29	13.5	3.77
わけぎ	0.71	0.2	0.14	0.1	0.07	0.1	0.07	0.3	0.21
トマト	0.13	24.3	3.16	16.9	2.20	24.5	3.19	18.9	2.46
ピーマン	0.288	4.4	1.27	2	0.58	1.9	0.55	3.7	1.07
なす	0.072	4	0.29	0.9	0.06	3.3	0.24	5.7	0.41
その他のナス科野菜	0.42	0.2	0.08	0.1	0.04	0.1	0.04	0.3	0.13
きゅうり	0.083	16.3	1.35	8.2	0.68	10.1	0.84	16.6	1.38
えだまめ	0.69	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
なつみかんの果実全体	0.034	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他のかんきつ	0.1	0.4	0.04	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.06
りんご	0.214	35.3	7.55	36.2	7.75	30	6.42	35.6	7.62
イチゴ	0.36	0.3	0.11	0.4	0.14	0.1	0.04	0.1	0.04
茶	4.11	3	12.3	1.4	5.75	3.5	14.4	4.3	17.7
その他のスパイス(みかんの皮)	0.98	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
合計			92.9		43.7		79.9		95.7

注) ・残留値は、登録された又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3①)。
 ・ff:平成10年~12年の国民栄養調査(参照 65~67)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
 ・摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたルフエヌロンの推定摂取量(μg/人/日)
 ・きょうなはみずな、その他のアブラナ科野菜はのざわな、レタスはサラダ菜、ねぎは根深ねぎ、トマトはミニトマト、その他のなす科野菜はししとう、その他のかんきつはかぼすの値を用いた。
 ・だいず、ばれいしょ、かんしょ、大根(根)、すいか、メロン及びみかん(果肉)は全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 農薬抄録ルフェヌロン：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、一部公表
- 2 ラットにおける代謝試験：チバガイギー社、1990年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験（代謝物の同定）：チバガイギー社、1990年、未公表
- 4 ラットにおける代謝試験（血中濃度）：チバガイギー社、1990年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験（単回投与による吸収、排泄および分布）（GLP対応）：CTL社、2004年、未公表
- 6 ラット14日間反復投与による代謝試験（吸収、分布、代謝および排泄）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 7 ラットにおける代謝試験（反復投与による吸収、排泄および分布）（GLP対応）：シンジェンタクロッププロテクション社、2003年、未公表
- 8 温室栽培綿花における吸収、分布および分解：チバガイギー社、1991年、未公表
- 9 温室栽培綿花における分布および分解：チバガイギー社、1991年、未公表
- 10 温室栽培キャベツにおける代謝：チバガイギー社、1994年、未公表
- 11 室内栽培トマトにおける代謝（分布および分解）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 12 好気、好気/嫌気、滅菌好気土壌における代謝分解試験：チバガイギー社、1991年、未公表
- 13 好気性土壌における各種条件下での代謝試験：チバガイギー社、1991年、未公表
- 14 各種施用方法による代謝速度：チバガイギー社、1994年、未公表
- 15 土壌吸着試験：（財）日本食品分析センター、1995年、未公表
- 16 4種類の土壌での移行性：チバガイギー社、1991年、未公表
- 17 エージング後のリーチング試験（200mm人工降雨）：チバガイギー社、1991年、未公表
- 18 エージング後のリーチング試験（508mm人工降雨）：チバガイギー社、1991年、未公表
- 19 加水分解試験運命試験（GLP対応）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 20 緩衝液中での光分解試験-1（GLP対応）：チバガイギー社、1994年、未公表
- 21 緩衝液中での光分解試験-2（GLP対応）：チバガイギー社、1994年、未公表
- 22 自然水中光分解試験（GLP対応）：RCC、2004年、未公表
- 23 ルフェヌロンの土壌残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、1994年、未公表
- 24 輪作における残留試験（室内）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 25 輪作における残留試験（圃場）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 26 ルフェヌロンの作物残留試験成績①：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、未公表
- 27 ルフェヌロンの作物残留試験成績②：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、未公表
- 28 一般薬理試験：日本獣医畜産大学、1992年、未公表
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：セーフファームラボラトリーズ、1994年、未公表
- 30 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：チバガイギー社、1988年、未公表
- 31 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：セーフファームラボラトリーズ、1994年、未公表
- 32 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：チバガイギー社、1989年、未公表

- 33 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1998 年、未公表
- 34 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 35 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 36 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 37 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 39 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による亜急性経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ヘーゼルトン社、1989 年、未公表
- 40 ラットを用いた神経毒性および検体濃度測定試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1992 年、未公表
- 41 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : (財) ヘーゼルトン、1992 年、未公表
- 42 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1995 年、未公表
- 43 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) : チバガイギー社、1993 年、未公表
- 44 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1993 年、未公表
- 45 ラットを用いた 2 世代繁殖試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1992 年、未公表
- 46 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 47 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 48 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1994 年、未公表
- 49 ラット肝細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988, 1993 年、未公表
- 50 チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 51 チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 52 ヒト肺繊維芽細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 53 ヒト培養細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1997 年、未公表
- 54 ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : ノバルティスクロッププロテクション社、2000 年、未公表
- 55 ラット肝細胞を用いた *in vivo* DNA 修復試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1994 年、未公表
- 56 マウスを用いた *in vitro* 小核試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 57 ラットにおけるホルモンレベル測定試験 : 大雄会医科学研究所、1997 年、未公表

- 58 マウスを用いた検体の血中、脂肪中及び脳中濃度試験：チバガイギー社、1990年、未公表
- 59 ルフェヌロンの安全性評価資料概要：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、未公表（インポート抄録/資料）
- 60 食品健康影響評価について（平成17年7月25日付け厚生労働省発食安第07250001号）
- 61 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）
- 62 食品健康影響評価について（平成17年7月18日付け厚生労働省発食安第0718012号）
- 63 ルフェヌロンの追加提出要求事項に対する回答書：シンジェンタジャパン株式会社、2006年、未公表
- 64 ルフェヌロンの追加提出要求事項に対する回答書：シンジェンタジャパン株式会社、2008年、未公表
- 65 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 66 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 67 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 68 食品健康影響評価の結果の通知について（平成21年1月22日付け府食第85号）
- 69 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示370号）の一部を改正する件について（平成22年11月9日付け厚生労働省告示第381号）
- 70 食品健康影響評価について（平成25年6月11日付け厚生労働省発食安0611第13号）
- 71 農薬抄録 ルフェヌロン（殺虫剤）（平成24年2月14日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表予定
- 72 ルフェヌロン作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2012年、未公表
- 73 家畜代謝試験（泌乳ヤギおよび採卵鶏、1992年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 74 家畜残留試験（泌乳ヤギ、1992年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 75 家畜残留試験（採卵鶏、1992年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 76 家畜残留試験（乳牛、1995年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 77 大動物（家畜）残留試験（肉牛、2000年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 78 急性経口毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 79 急性経皮毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 80 急性吸入毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 81 原体混在物⑥急性経口毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 82 原体混在物⑦急性経口毒性試験（ラット、1993年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 83 原体混在物⑧急性経口毒性試験（ラット、1993年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 84 原体混在物⑨急性経口毒性試験（ラット、1995年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 85 皮膚刺激性試験（ウサギ、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表

- 86 眼刺激性試験（ウサギ、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 87 28日間反復経皮投与毒性試験（ラット、1990年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 88 原体混在物⑥変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 89 原体混在物⑦変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 90 原体混在物⑧変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 91 原体混在物⑨変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表