案

厚生労働省発食安０２１７第６号
平成２６年２月１７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

プロパルギット

平成２６年４月１４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２６年２月１７日付け厚生労働省発食安０２１７第６号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくプロパルギットに係る食品規格（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。

プロパルギット

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

1．概要

（1）品目名：プロパルギット[Propargite(ISO)]

（2）用　途：殺虫剤

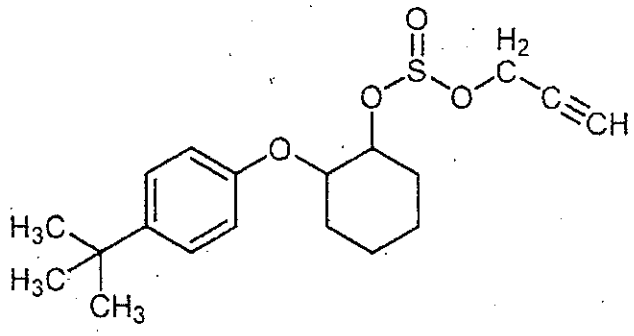
亜硫酸エステル系の殺虫剤(殺ダニ剤)である。ミトコンドリアの ATPase 阻害及びモノアミン酸化酵素阻害により、殺虫活性を示すと考えられている。

（3）化学名：

2-(4-*tert*-butylphenoxy)cyclohexyl prop-2-ynyl sulfite (IUPAC)

2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]cyclohexyl 2-propynyl sulfite (CAS)

（4）構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{26}O_4S$
分子量	350.47
水溶解度	6.3×10^{-4} g/L (25℃)
分配係数	$\log_{10}Pow = 5.70$

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。

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

①30%プロパルギット水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	BPPSを含む農薬の総使用回数
りんご	ﾊﾀﾞﾆ類	750倍	収穫3日前まで	1回	散布	1回
みかん			収穫7日前まで	2回以内		2回以内
かんきつ（みかんを除く）			収穫14日前まで			
小粒種ぶどう	ｶﾝｻﾞﾜﾊﾀﾞﾆ うどんこ病	1000倍	収穫21日前まで	1回		1回
大粒種ぶどう			収穫14日前まで			
もも	ﾊﾀﾞﾆ類	750倍	収穫21日前まで	2回以内		2回以内
おうとう			収穫後～落葉期			

②57%プロパルギット乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	BPPSを含む農薬の総使用回数
茶	ｶﾝｻﾞﾜﾊﾀﾞﾆ	1500～2000倍	摘採14日前まで	2回以内	散布	2回以内
	ﾁｬﾉﾅｶﾞｻﾋﾞﾀﾞﾆ	1500倍				

3．作物残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・ プロパルギット

② 分析法の概要

試料からベンゼンあるいはアセトンで抽出し、シリカゲルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ（FPD）で定量する。

定量限界：0.008～0.7 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4．魚介類への推定残留量

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

（1）水産動植物被害予測濃度

本剤が水田以外においてのみ使用されることから、 非水田 PECtier1[注2)] を算出したところ、0.044ppb となった。

（2）生物濃縮係数

BCF について、本剤はブルーギルを用いた濃縮性試験が実施され、実測値 775 が得られている。

（3）推定残留量

（1）及び（2）の結果から、プロパルギットの水産動植物被害予測濃度:0.044ppb、BCF：775 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

推定残留量＝0.044ppb×(775×5)＝ 170.5ppb ＝ 0.1705ppm

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

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

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

5．畜産物への推定残留量

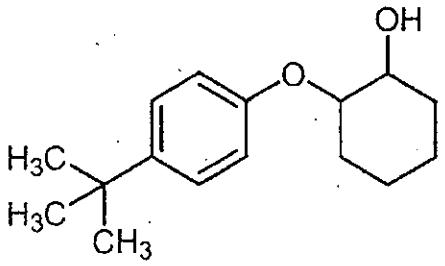
（1）分析の概要

①分析対象の化合物

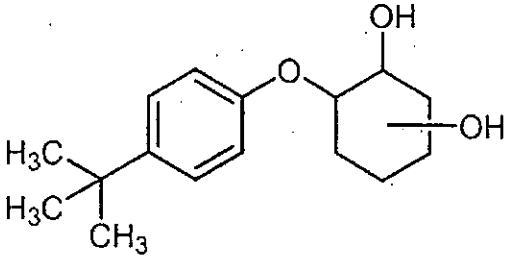
・プロパルギット

・2-(4-*tert*-butylphenoxy)cyclohexanol（以下、代謝物 B という）

・2-(4-*tert*-butylphenoxy)cyclohexane-1,x-diol（以下、代謝物 C という）



代謝物 B



代謝物 C

② 分析法の概要

プロパルギットについて、試料からアセトンで抽出し、フロリジルカラム又はアルミ

ナカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ（FPD）で定量する。

代謝物について、試料からアセトニトリルで抽出し、無水ヘプタフルオロブタン酸（HFBA）で誘導体化した後、ガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

（2）動物飼養試験(家畜残留試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、プロパルギットが飼料中濃度として0、50、150及び500ppmに相当する量を含有するゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるプロパルギット、代謝物B及び代謝物C含量を測定した。

また、乳については、0、1、2、3、4、6、7、8、9、11、12、13、14、16、19、20、21、27及び28日後に搾乳したものを測定し、さらに最終投与から24時間以内に屠殺した後、プロパルギット、代謝物B及び代謝物C含量を測定した。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

		50ppm 投与群	150ppm 投与群	500ppm 投与群
筋肉	プロパルギット	0.02	0.03	0.14
	代謝物B	<0.02	<0.02	2.1
	代謝物C	—	0.021	0.22
脂肪	プロパルギット	0.20	0.84	30.0
	代謝物B	0.05	0.13	14.0
	代謝物C	—	—	—
肝臓	プロパルギット	<0.01	0.04	0.52
	代謝物B	0.24	1.8	9.7
	代謝物C	0.19	0.62	4.3
腎臓	プロパルギット	<0.01	<0.01	0.01
	代謝物B	0.06	0.16	4.3
	代謝物C	—	0.11	1.5
乳	プロパルギット	0.01	0.016	0.706
(平均)	代謝物B	—	—	0.413
	代謝物C	0.02	0.052	0.166

—：分析されていない。

上記の結果に関連して、JMPRでは乳牛及び肉牛におけるMTDB[注)]はともに4.3ppmと評価している。

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

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

②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、プロパルギットが0、5、15及び50ppm含有する飼料を28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び卵に含まれるプロパルギット、代謝物B及び代謝物C含量を測定した。結果については表2を参照。

プロパルギット
　定量限界　筋肉、脂肪、肝臓及び卵：0.01ppm
代謝物 B
　定量限界　筋肉及び卵：0.02ppm
　　脂肪及び肝臓：0.04ppm
代謝物 C
　定量限界　筋肉、肝臓及び卵：0.02ppm

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留量(ppm)

		プロパルギット 5ppm 投与群	プロパルギット 15ppm 投与群	プロパルギット 50ppm 投与群
筋肉	プロパルギット	－	－	－
	代謝物 B	－	－	<0.02
	代謝物 C	－	－	<0.02
脂肪	プロパルギット	<0.01	0.02	0.08
	代謝物 B	－	－	<0.04
	代謝物 C	－	－	－
肝臓	プロパルギット	－	－	－
	代謝物 B	－	－	<0.04
	代謝物 C	－	<0.02	0.042
卵	プロパルギット	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物 B	－	－	0.02
	代謝物 C	－	<0.02	0.06

－：分析されていない。

上記の結果に関連して、JMPR では産卵鶏における MTDB は 0.06ppm と評価している。

（3）推定残留量

乳牛及び産卵鶏について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中のプロパルギットの推定残留量(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；乳牛(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.0017	0.017	0.0009	0.0009	0.0009

表 3-2. 畜産物中の推定残留量；産卵鶏(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏		0.00012		0.00012

6．ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロパルギットに係る食品健康影響評価について、

以下の通り評価されている。

最小毒性量： 2.95mg/kg 体重/day
(動物種)　ラット
(投与方法)　混餌
(試験の種類)　慢性毒性/発がん性併合試験
(期間)　2年間
安全係数： 300
ADI： 0.0098 mg/kg 体重/day

ラットにおいて、発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハールの間質細胞由来）の発生増加が認められた。他の動物種では発がん性は認められず、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

最小毒性量において認められた腫瘍の発生は1 例のみであり、前癌病変も認められなかったことから、この毒性影響は軽度であると考えられ、追加の安全係数は3 とすることが妥当であると判断した。

7．諸外国における状況

1999 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準はトマト、りんご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、米国において綿実、レモン等に、カナダにおいてホップ、ぶどう等に、EU においてトマト、かんきつ類等に、オーストラリアにおいてりんご、バナナ等に、ニュージーランドにおいてかんきつ類、仁果類等に残留基準が設定されている。

8．基準値案

（1）残留の規制対象

プロパルギットとする。

JMPR において、農作物及び畜産物における規制対象をプロパルギット(親化合物のみ)としている。

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、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてプロパルギット(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、作物残留試験成績等から推定される平均的な量までプロパルギットが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果[注1)]における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	EDI／ADI(%)[注2)]
国民平均	13.9
幼小児（1～6歳）	43.8
妊婦	12.3
高齢者（65歳以上）	17.0

注1）平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2）EDI試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

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

(別紙1)

プロパルギット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] [プロパルギット]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
みかん（果肉）	2	30%水和剤	750倍散布 500L/10 a	*3回*	21, 30日 30日	圃場A:<0.03(#)[注2] 圃場B:<0.03(#)
みかん（果皮）	2	30%水和剤	750倍散布 500L/10 a	*3回*	21, 30日 30日	圃場A:0.19(#) 圃場B:0.24(#)
みかん（果肉）	2	30%水和剤	750倍散布 400L, 500L/10 a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
みかん（果皮）	2	30%水和剤	750倍散布 400L, 500L/10 a	2回	7, 14, 21日	圃場A:4.08 圃場B:3.60 (2回, 21日)
みかん（果肉）	2	*57%乳剤*	1500倍散布 3L/樹, 600L/10 a	2回	7, 14日	圃場A:0.06(#) 圃場B:0.08(2回, 14日)(#)
みかん（果皮）	2	*57%乳剤*	1500倍散布 3L/樹, 600L/10 a	2回	7, 14日	圃場A:8.8(#) 圃場B:8.0(#)
夏みかん（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 500L, 400L/10 a	2回	14, 30, 59日 14, 30, 60日	圃場A:1.44 圃場B:2.43
夏みかん（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 500L, 400L/10 a	2回	14, 60, 90日	圃場A:2.098 圃場B:1.119
夏みかん（果実）	3	30%水和剤	750倍散布 400L, 500L/10 a	2回	14, 59日 14, 60日	圃場A:0.86 (2回, 59日) 圃場B:0.61 圃場C:1.63
夏みかん（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 400L/10 a	2回	14, 60日	圃場A:1.24 圃場B:1.84
ゆず（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 400L/10 a	2回	14, 60, 90日 14, 60, 91日	圃場A:0.92 圃場B:0.40
もも（果肉）	1	30%水和剤	750倍散布 500L/10 a	2回	*14日*	圃場A:<0.008(#)
もも（果皮）	1	30%水和剤	750倍散布 500L/10 a	2回	*14日*	圃場A:4.2(#)
もも（果肉）	1	30%水和剤	750倍散布 10L/樹	2回	20日	圃場A:<0.04
もも（果肉）	2	30%水和剤	750倍散布 400L, 500L/10 a	2回	21日	圃場A:0.02 圃場B:<0.02
もも（果皮）	2	30%水和剤	750倍散布 400L, 500L/10 a	2回	21日	圃場A:12.4 圃場B:4.65
りんご（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 400L, 800L/10 a	*2回*	9, 14, 21, 26日 7, 14, 21, 30日	圃場A:0.76 (2回, 26日) (#) 圃場B:0.30 (2回, 7日) (#)
りんご（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 500L/10 a	1回	14, 28, 58日 14, 30, 60日	圃場A:1.24 (1回, 14日) 圃場B:0.74 (1回, 14日)
りんご（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 600L/10 a	1回	3, 7, 14日 3, 6, 13日	圃場A:0.76 (1回, 7日) 圃場B:1.94
おうとう（果実）	2	30%水和剤	750倍散布 400, 500L/10 a	2回	311日 297日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
ぶどう（果実）	1	30%水和剤	1000倍散布 200L/10 a	*4回*	19日	圃場A:1.94(#)
ぶどう（果実）	1	30%水和剤	1000倍散布 300L/10 a	*3回*	65, 78, 85日	圃場A:0.11 (3回, 65日) (#)
ぶどう（小粒種）（果実）	1	30%水和剤	1000倍散布 200L/10 a	1回	14, 21, 28日	圃場A:1.22 (1回, 28日)
ぶどう（大粒種）（果実）	1	30%水和剤	1000倍散布 200L/10 a	1回	14, 21, 28日	圃場A:0.70
茶（荒茶）	2	57%乳剤	1500倍散布 300, 200L/10 a	2回	32日 36日	圃場A:0.04 圃場B:0.04
茶（荒茶）	2	57%乳剤	1500倍散布 400L/10 a	2回	14, 21日	圃場A:0.49 (2回, 21日) 圃場B:1.01
茶（熱湯浸出液）	2	57%乳剤	1500倍散布 400L/10 a	2回	14, 21日	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1

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。

農薬名　プロパルギット　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
とうもろこし	0.1	0.1		0.1		
その他の穀類		5				
大豆	0.3	0.2		0.3		
小豆類	0.3	0.2		0.3		
えんどう		3				
そら豆	0.3	0.2		0.3		
らっかせい	0.1	0.1		0.1		
その他の豆類	0.3	0.2		0.3		
ばれいしょ	0.03	0.1		0.03		
さといも類(やつがしらを含む。)		3				
かんしょ		3				
やまいも(長いもをいう。)		3				
こんにゃくいも		3				
その他のいも類		3				
てんさい		3				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		3				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		3				
かぶ類の根		3				
かぶ類の葉		3				
西洋わさび		3				
クレソン		3				
はくさい		3				
キャベツ		3				
芽キャベツ		3				
ケール		3				
こまつな		3				
きょうな		3				
チンゲンサイ		3				
カリフラワー		3				
ブロッコリー		3				
その他のあぶらな科野菜		3				
ごぼう		3				
サルシフィー		3				
アーティチョーク		3				
チコリ		3				
エンダイブ		3				
しゅんぎく		3				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		3				
その他のきく科野菜		3				
たまねぎ		3				
ねぎ(リーキを含む。)		3				
にんにく		3				
アスパラガス		3				
わけぎ		3				
その他のゆり科野菜		3				
にんじん		3				
パースニップ		3				
セロリ		3				
その他のせり科野菜		3				
トマト	2	2		2		
ピーマン		3				
なす		3				
その他のなす科野菜		3				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.5				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		3				
しろうり		3				
すいか		3				
メロン類果実		3				
まくわうり		3				
その他のうり科野菜		3				
ほうれんそう		3				
たけのこ		3				

農薬名　プロパルギット　　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
オクラ		3				
未成熟えんどう		3				
未成熟いんげん		20				
えだまめ		3				
マッシュルーム		3				
しいたけ		3				
その他のきのこ類		3				
その他の野菜		30				
みかん	0.2	3	○			<0.04, <0.04
なつみかんの果実全体	3	3	○	3		
レモン	3	3	○	3		
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	3	3	○	3		
グレープフルーツ	3	3	○	3		
ライム	3	3	○	3		
その他のかんきつ類果実	3	3	○	3		
りんご	5	3	○・申	3		0.76, 1.94(§)
日本なし		5				
西洋なし		5				
マルメロ		3				
びわ		3				
もも	0.1	4	○			0.02, <0.02
ネクタリン	4	4		4		
あんず（アプリコットを含む。）	4	4		4		
すもも（プルーンを含む。）	4	4		4		
うめ	4	4		4		
おうとう（チェリーを含む。）	4	4	○	4		
いちご		7				
ラズベリー		3				
ブラックベリー		3				
ブルーベリー		3				
クランベリー		10				
ハックルベリー		3				
その他のベリー類果実		3				
ぶどう	7	7	○	7		
かき		3				
バナナ		3				
キウィー		3				
パパイヤ		3				
アボカド		3				
パイナップル		3				
グアバ		3				
マンゴー		3				
パッションフルーツ		3				
なつめやし		3				
その他の果実		2				
ひまわりの種子		3				
ごまの種子		3				
べにばなの種子		3				
綿実	0.1	0.1		0.1		
なたね		3				
その他のオイルシード		3				
ぎんなん		3				
くり		3				
ペカン		3				
アーモンド	0.1	0.1		0.1		
くるみ	0.3	0.1		0.3		
その他のナッツ類		3				
茶	5	5	○	5		
カカオ豆		0.05				

農薬名　プロパルギット　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
ホップ	100	100		100		
その他のスパイス	10	30	○	3		4.08, 3.60（みかんの果皮）
その他のハーブ		30				
牛の筋肉	0.1	0.1				【牛の脂肪参照】
豚の筋肉	0.1	0.1				【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1				【牛の脂肪参照】
牛の脂肪	0.1	0.1		0.1		【推:0.017】
豚の脂肪	0.1	0.1		0.1		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1		0.1		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.1	0.1		0.1		【推:0.0009】
豚の肝臓	0.1	0.1		0.1		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1		0.1		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.1	0.1		0.1		【推:0.0009】
豚の腎臓	0.1	0.1		0.1		【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1		0.1		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.1	0.1		0.1		【牛の肝臓、腎臓参照】
豚の食用部分	0.1	0.1		0.1		【牛の肝臓、腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1		0.1		【牛の肝臓、腎臓参照】
乳	0.1	0.1		0.1		【推:0.0009】
鶏の筋肉	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
その他の家きんの筋肉	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
鶏の脂肪	0.1	0.1		0.1		【推:0.00012】
その他の家きんの脂肪	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
その他の家きんの肝臓	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
鶏の腎臓	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
その他の家きんの腎臓	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
鶏の食用部分	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
その他の家きんの食用部分	0.1	0.1		0.1		【鶏の脂肪参照】
鶏の卵	0.1	0.1		0.1		【推:0.00012】
その他の家きんの卵	0.1	0.1		0.1		【鶏の卵参照】
魚介類	0.2		申			推:0.1705
とうもろこし粉	0.2	0.2		0.2		
とうもろこし油（注1に限る。）	0.5	0.5		0.5		
とうもろこし油（注1を除く。）	0.7	0.7		0.7		
落花生油（注2に限る。）	0.3	0.3		0.3		
落花生油（注2を除く。）	0.3	0.3		0.3		
オレンジジュース	0.3	0.3		0.3		
りんごジュース	0.2	0.2		0.2		
ぶどうジュース	1	1		1		
干しぶどう	12	12		12		
綿実油（注3に限る。）	0.2	0.2		0.2		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「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、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。
注1）食用植物油脂の日本農林規格に規定する食用とうもろこし油及びこれと同等以上の規格を有すると認められる食用油。
注2）食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製落花生油、落花生サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。
注3）食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。

（別紙３）

プロパルギット推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
とうもろこし	0.1	0.05	0.5	0.2	0.5	0.3	0.6	0.3	0.4	0.2
大豆	0.3	0.1	11.7	3.9	6.1	2.0	9.4	3.1	13.8	4.6
小豆類	0.3	0.1	0.7	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	1.2	0.4
そら豆	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1	0.2	0.1
らっかせい	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1
その他の豆類	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.03	0.01	1.2	0.4	1.0	0.3	1.3	0.4	1.1	0.4
トマト	2	0.17	64.2	5.5	38.0	3.2	64.0	5.4	73.2	6.2
みかん	0.2	0.04	3.6	0.7	3.3	0.7	0.1	0.0	5.2	1.0
なつみかんの果実全体	3	0.55	3.9	0.7	2.1	0.4	14.4	2.6	6.3	1.2
レモン	3	0.55	1.5	0.3	0.3	0.1	0.6	0.1	1.8	0.3
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	3	0.55	21.0	3.9	43.8	8.0	37.5	6.9	12.6	2.3
グレープフルーツ	3	0.55	12.6	2.3	6.9	1.3	26.7	4.9	10.5	1.9
ライム	3	0.55	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	0.55	17.7	3.2	8.1	1.5	7.5	1.4	28.5	5.2
りんご	5	1.35	121.0	32.7	154.5	41.7	94.0	25.4	162.0	43.7
もも	0.1	0.02	0.3	0.1	0.4	0.1	0.5	0.1	0.4	0.1
ネクタリン	4	0.87	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1
あんず（アプリコットを含む。）	4	0.87	0.8	0.2	0.4	0.1	0.4	0.1	1.6	0.3
すもも（プルーンを含む。）	4	0.87	4.4	1.0	2.8	0.6	2.4	0.5	4.4	1.0
うめ	4	0.87	5.6	1.2	1.2	0.3	2.4	0.5	7.2	1.6
おうとう（チェリーを含む。）	4	0.87	1.6	0.3	2.8	0.6	0.4	0.1	1.2	0.3
ぶどう	7	0.45	60.9	3.9	57.4	3.7	141.4	9.1	63.0	4.1
綿実	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.3	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
茶	5	1	33.0	6.6	5.0	1.0	18.5	3.7	47.0	9.4
ホップ	100	18	10.0	1.8	10.0	1.8	10.0	1.8	10.0	1.8
その他のスパイス	10	3.64	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	2.0	0.7
陸棲哺乳類の肉類	0.1	筋 0.0017 0.017	5.8	0.3	4.3	0.2	6.4	0.3	4.1	0.2
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.1	0.0009	0.1	0.0	0.1	0.0	0.5	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.1	0.001	26.4	0.3	33.2	0.3	36.5	0.4	21.5	0.2
家禽の肉類	0.1	0	2.1	0.0	1.5	0.0	2.3	0.0	1.6	0.0
家禽の卵類	0.1	0	4.2	0.0	3.3	0.0	4.8	0.0	3.8	0.0
魚介類	0.2	0.053	18.6	4.9	7.9	2.1	10.6	2.8	23.0	6.1
計			435.5	75.2	397.2	70.9	495.5	70.7	508.8	93.5
ADI比（%）			80.6	13.9	245.6	43.8	86.4	12.3	92.6	17.0

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

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

「魚介類」については、摂取する魚介類の内水面（湖や河川）魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留量を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留量を0として算出した係数（0.31）を推定残留量に乗じた値を用いてＥＤＩ試算した。

食品とうもろこし、大豆、小豆類、そら豆、らっかせい、その他の豆類、ばれいしょ、トマト、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）、グレープフルーツ、ライム、その他のかんきつ果実、ネクタリン、あんず（アプリコットを含む。）、すもも（プルーンを含む。）、うめ、おうとう（チェリーを含む。）、ぶどう、綿実、アーモンド、くるみ、茶、ホップ、陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の食用部分（肉類を除く）、陸棲哺乳類の乳類、家禽の肉類及び家禽の卵類については、JMPRの評価に用いられた残留試験のデータを用いてEDI試算をした。

（参考）

これまでの経緯

昭和４２年１１月　７日	初回農薬登録
平成１７年１１月　１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：みかん、もも等）
平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成１９年　３月　５日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２３年１２月２２日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成２４年１０月２９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年　２月１７日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２６年　２月２０日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２６年　３月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

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

（○：部会長）

答申(案)

プロパルギット

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.1
大豆	0.3
小豆類[注1)]	0.3
そら豆	0.3
らっかせい	0.1
その他の豆類[注2)]	0.3
ばれいしょ	0.03
トマト	2
みかん	0.2
なつみかんの果実全体	3
レモン	3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	3
グレープフルーツ	3
ライム	3
その他のかんきつ類果実[注3)]	3
りんご	5
もも	0.1
ネクタリン	4
あんず(アプリコットを含む。)	4
すもも(プルーンを含む。)	4
うめ	4
おうとう(チェリーを含む。)	4
ぶどう	7
綿実	0.1
アーモンド	0.1
くるみ	0.3
茶	5
ホップ	100
その他のスパイス[注4)]	10
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5)]の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分[注6)]	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.1
鶏の筋肉	0.1
その他の家きんの筋肉[注7)]	0.1
鶏の脂肪	0.1

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

注3)「その他のかんきつ類果実」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)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

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

注7)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

プロパルギット

食品名	残留基準値 ppm
その他の家きんの脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.1
その他の家きんの肝臓	0.1
鶏の腎臓	0.1
その他の家きんの腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
その他の家きんの食用部分	0.1
鶏の卵	0.1
その他の家きんの卵	0.1
魚介類	0.2
とうもろこし粉	0.2
とうもろこし油(注8に限る。)	0.5
とうもろこし油(注8を除く。)	0.7
落花生油(注9に限る。)	0.3
落花生油(注9を除く。)	0.3
オレンジジュース	0.3
りんごジュース	0.2
ぶどうジュース	1
干しぶどう	12
綿実油(注10に限る。)	0.2

注8)食用植物油脂の日本農林規格に規定する食用とうもろこし油及びこれと同等以上の規格を有すると認められる食用油。

注9)食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製落花生油、落花生サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。

注10)食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。

府食第　955号
平成24年10月29日

厚生労働大臣
三井　辨雄　殿

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305004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に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

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

記

プロパルギットの一日摂取許容量を0.0098 mg/kg体重/日と設定する。

別添１

農薬評価書

プロパルギット

２０１２年１０月

食品安全委員会

目　次

頁

○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 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）ラット（系統間の比較） 14
　　（3）マウス（ラットとの比較） 14
　　（4）乳牛 15
　2．植物体内運命試験 16
　　（1）りんご 16
　　（2）とうもろこし 16
　　（3）ばれいしょ 17
　3．土壌中運命試験 18
　　（1）好気的土壌中運命試験 18
　　（2）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 18
　　（3）土壌吸着試験 18
　　（4）土壌表面光分解試験 19
　4．水中運命試験 19
　　（1）加水分解試験① 19
　　（2）加水分解試験② 19
　　（3）水中光分解試験（緩衝液） 20
　　（4）水中光分解試験（自然水）① 20
　　（5）水中光分解試験（自然水）② 20
　5．土壌残留試験 20
　6．作物等残留試験 21

（１）作物残留試験 21
（２）魚介類における最大推定残留値 21
７．一般薬理試験 21
８．急性毒性試験 22
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 24
１０．亜急性毒性試験 24
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 24
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② 24
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 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 年間慢性毒性試験（イヌ） 26
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）① 26
（４）ラット 104 週間慢性毒性試験（2 年間慢性毒性/発がん性併合試験追補試験）＜参考資料＞ 27
（５）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②＜参考資料＞ 28
（６）18 か月間発がん性試験（マウス） 28
１２．生殖発生毒性試験 29
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 29
（２）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞ 30
（３）発生毒性試験（ラット）①＜参考資料＞ 30
（４）発生毒性試験（ラット）② 31
（５）発生毒性試験（ウサギ）① 31
（６）発生毒性試験（ウサギ）② 31
１３．遺伝毒性試験 32
１４．その他の試験 34
（１）空腸未分化肉腫の免疫病理組織学的試験 34
（２）空腸細胞増殖試験 35

Ⅲ．食品健康影響評価 38

・別紙１：代謝物/分解物略称 44
・別紙２：検査値等略称 45
・別紙３：作物残留試験成績 46
・参照 50

＜審議の経緯＞

1967年	11月	7日	初回農薬登録
2005年	11月	1日	農林水産省より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：みかん、もも、茶等）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	3月	5日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305004号）
2007年	3月	6日	関係書類の接受（参照2～6）
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	5月	8日	第23回農薬専門調査会確認評価第二部会
2011年	12月	22日	追加資料の接受及び基準値設定依頼（魚介類）（参照7～9）
2012年	6月	20日	第18回農薬専門調査会評価第四部会
2012年	7月	26日	第19回農薬専門調査会評価第四部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	10日	第446回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	11日	から10月10日まで　国民からの御意見・情報の募集
2012年	10月	24日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	29日	第451回食品安全委員会（報告） （同日付け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6月30日まで）
見上　彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓	長尾　拓	長尾　拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から	*：2011年1月13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

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	根岸友惠

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明
泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗　忍

*：2007年4月11日から
**：2007年4月25日から
***：2007年6月30日まで
****：2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

*：2009年1月19日まで
**：2009年4月10日から
***：2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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

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

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

(2012年4月1日から)

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

＜第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

亜硫酸エステル系殺虫剤である「プロパルギット」(CAS No. 2312-35-8)について、農薬抄録及び各種資料等（JMPR、米国等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス及び乳牛）、植物体内運命（りんご、とうもろこし等）、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、プロパルギット投与による影響は主に体重（増加抑制）及び血液(貧血)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットにおいて、発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハールの間質細胞由来）の発生増加が認められた。他の動物種では発がん性は認められず、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。ウサギの発生毒性試験において、母動物に著しい毒性が発現する用量で水頭症が認められた。ラットにおいて催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値はウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量 2 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、全投与群の雌で空腸未分化腫瘍の発生が認められたことから、食品安全委員会は、当該試験の最小毒性量 2.95 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：3）で除した 0.0098 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：プロパルギット、BPPS

英名：propargite（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：2-(4-ターシャリーブチルフェノキシ)シクロヘキシル=プロパ-2-イニル=スルフィト

英名：2-(4-*tert*-butylphenoxy)cyclohexyl prop-2-ynyl sulfite

CAS (No. 2312-35-8)

和名：2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル 2-プロピニル スルフィト

英名：2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]cyclohexyl 2-propynyl sulfite

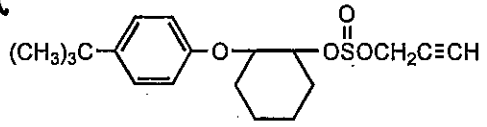
4．分子式

$C_{19}H_{26}O_4S$

5．分子量

350.5

6．構造式



7．開発の経緯

プロパルギットは、ユニロイヤル社（現：米国クロンプトン社）により開発された亜硫酸エステル系殺虫剤（殺ダニ剤）であり、ミトコンドリアの ATPase 阻害及びモノアミン酸化酵素阻害により、殺虫活性を示すと考えられている。

我が国では、1967 年に初めて農薬登録が取得された。また、その後殺菌剤（うどん粉病防除剤）としても登録が許可された。海外では米国、豪州等で登録が取得されている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（みかん、もも、茶等）及び魚介類の残留基準値設定の要請がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定

基準値が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007 年）、JMPR 資料（1999 年）、米国資料（2000 年）及び豪州資料（1999 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～5）

各種運命試験（Ⅱ．1～4）は、プロパルギットのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（^{14}C-プロパルギット）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プロパルギットに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット

①吸収

a. 血中放射能濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）に ^{14}C-プロパルギットを 25、60 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中放射能濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血中の放射能は速やかに減衰し、いずれの投与量でも、$T_{1/2}$ は 0.4～0.5 日と算出された。（参照 2、8）

表 1　血中放射能濃度推移（μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重)	投与後経過時間（時間）				$T_{1/2}$ (日)
	6	24	48	96	
25	6.91	2.82	0.20	0.04	0.5
60	12.1	6.81	5.38	0.33	0.5
200	18.2	20.0	28.6	0.69	0.4

注）各測定時間に、雌雄各 2 匹をと殺したが、例数が少ないため、血中放射能は雌雄合計 4 例の平均値で示されている。

b. 吸収率

排泄試験-1[1.(1)④a.]において、総回収率を 100 としたときの尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率から計算された吸収率(尿中排泄＋組織中残留量－消化管中残留量として計算)は 24.0～42.1%であり、投与量が多くなるほど吸収率が低くなる傾向が認められた。

また、排泄試験-2[1.(1)④b.]における尿中排泄率及び組織中残留率から、吸収率は 30～55%であると考えられた。（参照 2、8）

②分布

a. 分布-1

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に ^{14}C-プロパルギットを 25、60 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

各投与群で、投与 6 時間後には組織中に存在した放射能の合計は 106～154%TAR であったが、96 時間後には 1.5～3.3%TAR に減少した。

また、胃及び腸（内容物を含む）には 28.8～121%TAR の放射能が存在したが、96 時間後は 0.03～2.32%TAR に減少した。また、各測定時点で、肝臓、筋肉及び骨に比較的多くの放射能が存在したほか、投与 96 時間後にはそれらに加え脂肪組織中の放射能も、血中より多く存在した。（参照 2、3、8）

b. 分布-2

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に ^{14}C-プロパルギットを 25 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、また、25 mg/kg 体重で反復経口投与（14 日間非標識体を 1 日 1 回反復投与後、15 日目に標識体を単回投与）し、体内分布試験が実施された。

投与 96 時間後に組織に残留した放射能は合計で 0.7～1.6%TAR であった。いずれの投与群も、カーカス[1]の放射能濃度が最も高く、25 mg/kg 体重単回投与群で 0.7～0.8%TAR（0.033～0.037 μg/g）、200 mg/kg 体重単回投与群で 0.4～0.6%TAR（0.132～0.232 μg/g）、25 mg/kg 体重反復投与群で 0.3～0.5%TAR（0.028～0.016 μg/g）であった。また、肝臓、腎臓、消化管及び消化管内容物で比較的多くの放射能が存在したが、いずれも 0.2%TAR 以下であった。（参照 2、3、8）

c. 分布-3

SD ラットを用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験①[10.（1）]の試験終了時に、各投与群の雌雄各 2 匹に ^{14}C-プロパルギットを単回経口投与（約 1.3 mg/kg 体重）し、体内分布試験が実施された。

投与 96 時間後に、組織に残留した放射能は合計で 0.6～1.5%TAR であった。

残留放射能が比較的多かったのは、脂肪（0.12～0.53%TAR）、筋肉（0.12～0.40%TAR）、腸（0.15～0.36%TAR）及び肝臓（0.13～0.26%TAR）であった。（参照 2、3、8）

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

③代謝物同定・定量

a. 代謝物同定・定量-1

排泄試験-1[1. (1)④a.]及び排泄試験-3[1. (1)④c.]で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中に親化合物は同定されなかった。

いずれの投与群、性別とも、尿中に代謝物 E、F、G、H 及び I が存在した。主要代謝物は I であり、投与量、投与方法にかかわらず雄では 15～33%TRR、雌では 34～59%TRR 存在した。このほか雄では、F が 17～29%TRR、H が 5～29%TRR、E が 8～18%TRR、G が 5～10%TRR 認められた。雌では、H が 17～33%TRR 存在したが、E、F 及び G は 3～10%TRR であった。

また、排泄試験-3 の雌の尿中にのみ、M が存在した（17～21%TRR）。

ラットにおけるプロパルギットの主要代謝経路は、シクロヘキシル環に結合したプロピニルスルフィト側鎖の加水分解、フェニル環のアルキル側鎖の酸化、さらにシクロヘキシル環の酸化を経由するものと考えられた。（参照 2、3、8）

b. 代謝物同定・定量-2

排泄試験-2[1. (1)④b.]で得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中における親化合物及び主要代謝物は表 2 に示されている。

代謝物 F 及び H の存在量、代謝物 E の有無等に、性差が認められた。（参照 2、3、8）

表 2　糞中における親化合物及び主要代謝物（%TRR）

投与群	25 mg/kg 体重 単回経口		200 mg/kg 体重 単回経口		25 mg/kg 体重 反復経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親化合物	52.2	40.1	84.6	83.9	40.4	52.9
B	5.2	3.8	5.1	3.8	6.0	3.9
E	5.9	—	1.7	—	7.6	—
F	9.8	39.2	3.3	10.9	9.7	23.5
H	26.9	16.9	5.4	1.4	36.3	19.7

注）－：検出されず

④排泄

a. 尿及び糞中排泄-1

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に ^{14}C-プロパルギットを 25、60 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 3 に示されている。

投与量にかかわらず、主要排泄経路は糞中であった。これは未吸収によるもの

と考えられた。（参照 2、3、8）

表 3　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率（%TAR）

投与量	25 mg/kg 体重	60 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重
尿	34.5(41.1)	32.9(31.2)	21.2(23.0)
糞	48.0(57.2)	70.7(67.0)	67.7(73.3)
組織	1.45(1.8)	1.55(1.5)	3.31(3.6)
胃腸及び内容物	0.69(0.8)	0.82(0.8)	2.41(2.6)
回収率*	83.9(100)	105(100)	92.3(100)

注）各群とも雌雄各 2 例の測定結果であり、例数が少ないため、排泄率及び残留率は雌雄合計 4 例の平均値で示されている。
＊：回収率は、尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率の合計。（　）内は、回収率を 100 としたときの尿及び糞中排泄率等の値

b. 尿及び糞中排泄-2

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に ^{14}C-プロパルギットを 25 若しくは 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 25 mg/kg 体重で反復経口投与（14 日間非標識体を 1 日 1 回反復投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 4 に示されている。

25 mg/kg 体重単回投与群の雄以外では、いずれの投与群でも糞中が主要排泄経路であった。

尿中では、大部分（25 mg/kg 体重投与群で総排泄量の 84～91%、200 mg/kg 体重投与群で 55～67%）が投与後 24 時間以内に排泄された。

糞中では、投与後 24 時間以内に総排泄量の 60～71%が排泄された。（参照 2、3、8）

表 4　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率（%TAR）

投与量 投与方法	25 mg/kg 体重 単回経口投与		200 mg/kg 体重 単回経口投与		25 mg/kg 体重 反復経口投与	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	65.4	49.8	30.4	34.3	53.2	39.4
糞	51.3	61.4	74.7	78.4	63.3	73.4
組織	1.6	1.5	1.0	0.7	1.2	0.9

c. 尿及び糞中排泄-3

SD ラットを用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験①[10. (1)]の試験終了時に、各用量群の雌雄各 2 匹に ^{14}C-プロパルギットを単回経口投与し（投与量不明）、排泄試験が実施された。

投与 96 時間後の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 5 に示されている。

1,000 ppm 投与群以外は、糞中排泄が尿中排泄より多かった。回収率（尿中及

び糞中排泄率並びに組織中残留率の合計）が 67.2～78.9%TAR と低かったが、これは糞及び尿試料が採取できなかった個体が存在したためと考えられた。（参照 2、3、8）

表 5　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率（%TAR）

投与群	100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
尿	28.3	34.3	27.7
糞	35.3	30.7	29.2
組織	1.5	1.2	0.6

注）各群とも雌雄各 2 例の測定結果であり、例数が少ないため排泄率及び残留率は雌雄合計 4 例の平均値で示されている。

（2）ラット（系統間の比較）

SD ラット及び Wistar ラット（いずれも雄 5 匹）に、^{14}C-プロパルギットを 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表 6 に示されている。尿及び糞中排泄率、回収率等に系統差は認められなかった。

投与 96 時間後の腸及び腸内容物における放射能濃度は、SD ラットでそれぞれ 7.19 及び 19.2 μg/g（0.24 及び 0.58%TAR）、Wistar ラットでそれぞれ 2.87 及び 4.62 μg/g（0.09 及び 0.16%TAR）であり、SD ラットで Wistar ラットに比べ高かった。

糞中の親化合物は SD ラット及び Wistar ラットでそれぞれ 27.8 及び 24.6%TAR であり、系統差は認められなかった。糞中代謝物は両系統とも B、E、H、I 及び N であり、存在量に顕著な系統差は認められなかった。（参照 2、8）

表 6　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率（%TAR）

系統	SD ラット	Wistar ラット
尿	41.3*	45.3*
糞	50.0	48.2
組織	1.59	1.0

注）*：ケージ洗浄液を含む

（3）マウス（ラットとの比較）

①排泄及び糞中代謝物

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に、^{14}C-プロパルギットを 150 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。投与後 48 時間以内に、91.1～93.3%TAR が排泄された。投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率はほ

ぼ 100%であった。

糞中の親化合物及び代謝物について、ラットを用いた排泄試験-1[1. (1)④a.]の 200 mg/kg 体重投与群と比較した。結果は表 8 に示されている。マウス及びラットの糞中代謝物の種類及び存在比には顕著な種差はなかった。未変化の親化合物の存在比はマウスよりラットで多かった。表 3 及び表 7 の尿中排泄率のラット及びマウス間の相違も合わせて考えると、プロパルギットの吸収率に種差があることが示唆された。（参照 2、4、5、8）

表 7　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄	雌
尿	58.8	47.1
糞	41.5	52.9

表 8　糞中の親化合物及び代謝物の存在比（%TAR）

動物種	マウス		ラット	
投与量	150 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
親化合物	10.5	25.9	63	58.6
代謝物 B	7.9	8.1	3.8	2.7
極性代謝物	23.1	18.9	7.7	8.6

②胆汁中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）及び ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C-プロパルギットを 150 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で、ラット及びマウスでそれぞれ 64 及び 45%TAR が糞中に、11 及び 4%TAR が尿中に排泄された。胆汁中排泄率は、ラット及びマウスでそれぞれ 16 及び 15%TAR であった。排泄速度には種差が認められ、$T_{1/2}$ はラット及びマウスでそれぞれ 21 及び 9 時間であり、また、C_{max} はマウスの方が高かった。（参照 3、5）

（4）乳牛

ホルスタイン種泌乳牛（一群雌 2 頭）に ^{14}C-プロパルギットを 52.5 mg/頭/日又は 350 mg/頭/日（それぞれ 3 又は 20 ppm 混餌相当量）で、1 日 2 回（一日量を分割）12 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中放射能濃度は、3 ppm 投与群では、投与開始 1 日後に 0.008 μg/g、その後、0.01～0.02 μg/g の範囲で推移した。20 ppm 投与群では、投与開始 2.5 日後より、乳汁中放射能濃度は 0.05～0.06 μg/g で推移した。

投与期間中、尿及び糞中にそれぞれ一日投与量の 86～92%TAR 及び 12～14%TAR が排泄され、投与した放射能のほぼ 100%が尿及び糞中に排泄されると

考えられた。

試験終了時の、組織中放射能濃度は肝臓中（3 及び 20 ppm 投与群でそれぞれ 0.16 及び 1.11 μg/g）で最も高かったが、他の組織（腎臓、脂肪及び筋肉）は、3 ppm 投与群で 0.02～0.05 μg/g、20 ppm 投与群で 0.08～0.21 μg/g であった。（参照 2、7、8）

2．植物体内運命試験

（1）りんご

りんご（品種：レッドデリシャス）の果実、葉及び枝に ^{14}C-プロパルギットを塗布（塗布量、塗布時期不明）し、塗布 23 日後に採取した果実、葉及び枝（いずれも検体を塗布した部位）を試料として、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中の放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。果肉中の放射能は 0.35 mg/kg であり、果実内部への浸透はわずかであると考えられた。

葉、果肉とも、主要成分は未変化のプロパルギットであった。洗浄後の葉には代謝物 B 及び E が、果肉には B、C 及び E が 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、8）

表 9　りんご試料中放射能分布及び代謝物

試料	葉		果実		
	洗浄液	洗浄後の葉	洗浄液	果皮	果肉
総残留放射能（mg/kg）	－	438	－	114	0.35
（%TRR）[1]	48.4	51.6	30.4	68.5	1.06
親化合物[2]	86.4	62.3	70～92	89.1	31.0
代謝物　B	3.1	25.6	－	4.2	13.5
代謝物　C	－	－	－	－	28.0
代謝物　E	t	2.7	－	－	14.2
未同定	－	4.4	－	－	4.4

注）－：データなし、又は検出されず、t：痕跡程度検出
1)葉又は果実に残留していた総放射能を 100%とした残留放射能
2)親化合物、代謝物の値はそれぞれの試料（洗浄液、葉等）から抽出された総放射能量を 100%とした放射能の割合（%）

（2）とうもろこし

草丈約 1.2 m に生育したとうもろこし（品種不明）に ^{14}C-プロパルギットを 5,000 g ai/ha の用量で散布し、散布 6 週間後に採取した包葉、花柱、穂軸及び種実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は、表 10 に示されている。

種実に残留した放射能は 0.09 mg/kg であり、可食部への移行はわずかであると考えられた。

包葉及び絹糸中の主要成分は未変化のプロパルギットであった。代謝物はB及びDが検出されたが、包葉中の代謝物Bを除くと、10%TRRを超えて存在する代謝物は認められなかった。（参照2、8）

表10　とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物

試料	包葉		絹糸		穂軸		種実	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
残留放射能	219	95.4	205	4.4	0.29	0.05	0.09	0.07
親化合物		78.9		76.0				
代謝物　B		11.4		7.9				
代謝物　D		3.2		5.3				
未同定		—		2.4				

注）親化合物、代謝物の値はそれぞれ試料（包葉あるいは絹糸）から抽出された放射能量を100%とした放射能残留量(%)
／：分析せず、－：検出されず

（3）ばれいしょ

植付け15週間後のばれいしょ（品種：Kennebec）の茎葉に、^{14}C-プロパルギットを4,730 g ai/haの用量で散布し、散布21日後に収穫した塊茎及び茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ試料中放射能分布及び代謝物は表11に示されている。

塊茎可食部の残留放射能濃度は0.004 mg/kgであり、可食部への移行はわずかであると考えられた。

茎葉中の主要成分は未変化のプロパルギットであり、代謝物Cのみが10%TRRを超えて検出された。（参照2、8）

表11　ばれいしょ試料中放射能分布及び代謝物

試料	茎葉		塊茎	
			皮	可食部
	mg/kg	%TRR	mg/kg	mg/kg
総残留放射能（mg/kg）	274	100	0.012	0.004
親化合物	71.1	25.9		
代謝物　B	14.6	5.3		
代謝物　C	40.3	14.7		
代謝物　D	21.7	7.9		
代謝物　F+G	15.1	5.5		
未同定（2種類の合計）	61.6	22.5		
その他	6.6	2.4		
未抽出残渣	43.0	15.7		

注）親化合物、代謝物の値は茎葉で検出された総放射能を100%とした放射能残留量(%TRR)
／：分析せず

プロパルギットの植物における主要代謝経路は、シクロヘキシル環に結合したプロピニルスルフィト側鎖の加水分解とそれに続くシクロヘキシル環及びフェニル基のアルキル側鎖の水酸化並びにグリコール部位の水酸化であると考えられた。

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験

^{14}C-プロパルギットを砂質埴壌土（米国）に乾土当たり 4.9mg/kg の濃度で添加し、好気的条件下、25℃で 90 日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌中のプロパルギットは、添加直後には 88.7%TAR であったが、試験終了時（添加 90 日後）には 24.3%TAR に減少した。プロパルギットの好気的土壌における推定半減期は、40 日と算出された。

分解物として、$^{14}CO_2$ が試験開始 5 日後から確認され、試験終了時までには 31.4%TAR 発生した。土壌中非抽出性放射能は、添加 0 日後の 0.6%TAR から、試験終了時には 30.1%TAR に増加した。（参照 2、8）

（2）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

^{14}C-プロパルギットを砂質埴壌土（米国）に乾土当たり 5.07 mg/kg の濃度で添加し、好気的条件下、25℃で 27 日間インキュベートした後、水を加え、窒素を通気して嫌気的湛水条件とした。その後 60 日間インキュベートして、好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

嫌気条件開始直後、土壌抽出物中のプロパルギットは 70.8%TAR であったが、試験終了時（嫌気条件開始 60 日後）には 37.2%TAR に減少した。嫌気的湛水土壌における推定半減期は 64 日と算出された。

土壌中の抽出性放射能は嫌気条件開始直後の 84.4%TAR から、試験終了時には 73.2%TAR に減少した。土壌中の非抽出性放射能は、嫌気条件での試験期間中、9.6～14.9%TAR とほぼ一定であった。試験終了時までに、$^{14}CO_2$ が 2.7%TAR 発生した。

土壌中の分解物として、B が検出され、嫌気条件開始直後の 5.9%TAR から、試験終了時には 23.7%TAR に増加した。その他、J が少量（1%TAR 未満）検出された。（参照 2、8）

（3）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌[埴壌土（福島）、シルト質埴壌土（茨城）、砂質埴壌土（愛知）及び軽埴土（和歌山）]を用いて土壌吸着試験が実施された。

プロパルギットの溶解性が検出限界値より低かったため、吸着係数は算出されなかった。（参照 2、8）

（4）土壌表面光分解試験

^{14}C-プロパルギットを砂質埴壌土（米国、滅菌）に約 300 mg/kg の濃度で添加し、25℃でキセノン光（光強度：800 W/m^2、波長範囲：290～800 nm）を 20 日間連続照射する土壌表面光分解試験が実施された。

土壌表面でのプロパルギットの推定半減期は 63 日と算出された。分解物として、照射開始 20 日後に B が 17%TAR 存在した。暗所対照区では分解は認められなかった。（参照 2、8）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験①

^{14}C-プロパルギットを pH 5、7 及び 9（テトラブチルアンモニウム/リン酸緩衝液、pH5 及び 7 では濃度 0.005 及び 0.5 M、pH9 では濃度 0.05 及び 0.5 M）の各滅菌緩衝液に 0.64～0.72 mg/L の濃度で添加し、25℃、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

各緩衝液中の推定半減期は表 12 に示されている。

主要分解物は B で、試験終了時に pH 5、7 及び 9 の緩衝液中でそれぞれ 7.8～32.1、36.6～47.2 及び 62.7～76.6%TAR 存在した。（参照 2、8）

表 12　推定半減期（日）

	pH 5	pH 7	pH 9
添加濃度（mg/L）	0.72	0.72	0.64
緩衝液濃度　0.005 M	702	48	
0.05 M			2
0.5　M	120	78	3

（2）加水分解試験②

^{14}C-プロパルギットを pH 3 及び 6（クエン酸緩衝液）並びに pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 0.32 mg/L の濃度で添加し、25 及び 45℃、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

各温度及び緩衝液中の推定半減期は表 13 に示されている。

プロパルギットは pH 6 で最も安定であり、また、温度が高いほど加水分解速度は速くなった。分解物は B のみであった。（参照 2、8）

表 13　推定半減期（日）

	pH 3	pH 6	pH 9
25℃	17.0～18.4	332	1
45℃	2.5	54	<1

（3）水中光分解試験（緩衝液）

^{14}C-プロパルギットを、pH 5のリン酸緩衝液に0.95 mg/Lの濃度で添加し、25℃で649時間キセノン光（光強度：800 W/m^2、波長範囲：290～800 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

緩衝液中でのプロパルギットの推定半減期は134～140日であったが、これは暗所対照区と同じであり、プロパルギットの分解は加水分解によるものであると考えられた。分解物としてB及びJが検出された。（参照2、8）

（4）水中光分解試験（自然水）①

^{14}C-プロパルギットを、自然水（井戸水、大阪、pH 7.69、滅菌）に0.30 mg/Lの濃度で添加し、25℃で6日間キセノン光（光強度：534 W/m^2、測定波長：300～800 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

未変化のプロパルギットは、試験終了時に31.6%TARに減少していた。暗対照区では、試験終了時にプロパルギットは57.3%TARであった。

主要分解物はBであり、経時的に増加して試験終了時には54.1%TARとなった。また、Jが試験終了時に1.4%TAR存在した。

自然水中のプロパルギットの推定半減期は4日と算出され、東京の春の太陽光下に換算して22日と算出された。（参照2、8）

（5）水中光分解試験（自然水）②

非標識プロパルギットを、自然水（池水、大阪、pH 7.0）に1.05 mg/Lの濃度で添加し、25±3℃で14日間キセノン光（光強度：20.6～27.6 W/m^2、測定波長：280～500 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、親化合物は34.7%残存し、推定半減期は9.06日と算出された。暗対照区での推定半減期は14.4日と算出され、主に加水分解で分解されると考えられた。（参照2、8）

5．土壌残留試験

洪積土・埴壌土（大阪）、洪積火山灰土・埴土（宮崎）及び洪積土・壌土（香川）を用い、プロパルギット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14に示されている。（参照2、8）

表 14　土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日） プロパルギット
容器内試験	2 mg/kg	洪積・埴壌土	16
		洪積火山灰・埴土	45
圃場試験	1,600 g ai/ha	洪積・埴壌土	35
	1,800 g ai/ha	洪積・壌土	22

注）　*：容器内試験では標準品、圃場試験では水和剤を使用

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

果実及び茶を用い、プロパルギットを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。プロパルギットの可食部における最大残留値は最終散布 14 日後に収穫したなつみかん（果皮）の 8.70 mg/kg であった。（参照 2、8）

（2）魚介類における最大推定残留値

プロパルギットの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

プロパルギットの水産 PEC は 0.044 μg/L、BCF は 775（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.17 mg/kg であった。（参照 7、9）

7．一般薬理試験

マウス、イヌ、ラット、モルモット、ネコ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 15 に示されている。（参照 2、5、7、8）

表 15　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量（mg/kg 体重）（投与経路）	最大無作用量（mg/kg 体重）	最小作用量（mg/kg 体重）	結果の概要
中枢神経系	一般状態（Irwin 法）	ICR マウス	雄 4	0、30、100、300、1,000（経口）	30	100	100 mg/kg 体重以上で立毛、腹臥位、300 mg/kg 体重以上で無気力、1,000 mg/kg 体重で触反応及び警戒性の減少、体温低下、間代性痙攣、死亡（2 例）

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
運動・知覚神経系	運動協調性	ICR マウス	雌 10	0、30、100、300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重で最長落下時間の短縮
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・血流量・心拍数心電図	ビーグル犬	雄 2 雌 1	0、30、100、300 (十二指腸内)	300	—	影響なし
消化器系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、30、100、300 (経口)	300	—	影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、300 (経口)	100	300	胃液量の減少
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雌 4	0、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} g/mL (*in vitro*)	10^{-4}g/mL	—	影響なし
	収縮期血圧瞬膜収縮	ネコ	雄 3	0、100、300、1,000 (十二指腸内)	1,000	—	影響なし
泌尿器系	尿量、タンパク、pH、比重、浸透圧、電解質	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、300 (経口)	—	30	尿量減少、ナトリウム減少、pH 低下、浸透圧上昇、比重増加
血液系	血液凝固作用	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、300 (経口)	300	—	影響なし
	溶血作用	NZW ウサギ	雄 6	0、30、100、300 (経口)	300	—	影響なし

注) —：最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。
検体は、*in vitro* の試験以外は Tween80 添加 CMC 水溶液に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

プロパルギット（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されて

いる。（参照 2、3、4、8）

表 16　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,860	1,750	運動抑制、下腹部の汚れ、削痩、 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,150 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄匹数不明	2,640	2,950	泌尿生殖器周辺の着色、異常糞便、運動抑制、前肢の赤色化及び腫大 剖検時に胃の赤色巣、粘膜肥厚
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	3,000	1,570	下痢、腹部汚れ、抑鬱、削痩 雌雄：546 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,400	2,060	鼻出血、血涙、塗布部位の発赤、耳の血管拡張、四肢浮腫及び削痩、よろめき歩行、下腹部の汚れ 雌雄：1,243 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	3,000	1,570	腹臥位、抑うつ、耳介の血管拡張、削痩、衰弱、全身性浮腫、眼及び鼻周辺脱毛及び汚れ、尾先端部壊死、塗布部位の脱毛、紅斑、硬結 雄：1,750 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,040 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄匹数不明	>4,000	>4,000	塗布部に重篤な紅斑、浮腫、痂皮、亀裂、鱗屑及び黄白色浸出物
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	240	280	鼻の出血、腹部膨大、削痩、運動抑制 雌雄：178 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	135	185	ストレッチング様症状、横臥位又は腹臥位、抑うつ、衰弱 雌雄：70 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,900	1,860	耳の血管充血、四肢の浮腫、脱毛、削痩、よろめき歩行、衰弱
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	4,550	4,200	横臥位又は腹臥位、抑うつ、耳介の血管拡張、全身性浮腫、衰弱、よろめき歩行及び削痩、適用部位に壊死性変化、脱毛及び痂皮形成 雄：2,550 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,570 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入		LC_{50}（mg/L）		
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2.5	>2.5	症状及び死亡例なし
	SD ラット* 雌雄匹数不明	0.95	0.95	努力性呼吸、分泌物、体重減少

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、プロパルギットは眼及び皮膚に対しては刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 変法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 3）

10．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.07	71.2	144
	雌	8.31	82.5	149

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、1,000 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 100 ppm（雄：7.07 mg/kg 体重/日、雌：8.31 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、5、8）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・粗毛、削痩 ・RBC、Hb 増加 ・MCV、MCH 減少 ・Glu、Cre、TP、Alb、Glob 減少 ・BUN、A/G 比、リン、カリウム増加	・粗毛、削痩 ・MCV、MCH 減少 ・Glu、Cre、TP、Alb、Glob、カルシウム減少 ・BUN、A/G 比、リン、カリウム、クロール増加
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（対照群：雌雄各 15 匹、投与群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、200、400、800、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	400 ppm	800 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	10	19	41	102	214
	雌	11	24	47	109	240

2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：41 mg/kg 体重/日、雌：47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、5、8）

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 2,000/2,500[2] ppm：平均検体摂取量 雄；54.7 mg/kg 体重/日、雌；67.7 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。

投与群の雌雄で、体重減少、摂餌量減少、AST 増加及び TP 減少傾向が認められた。また、肝の細網内皮細胞色素沈着及び脾ヘモジデリン沈着が認められた。

本試験における無毒性量は、2,000/2,500 ppm 未満（雄：54.7 mg/kg 体重/日未満、雌：67.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、160、1,250 及び 2,500/1,875[3] ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	1,250 ppm	2,500/1,875 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	5.3	38	44
	雌	5.2	40	42

各投与群に認められた毒性所見は表 21 に示されている。

1,875 ppm 投与群の雌雄各 1 例は、顕著な体重減少及び一般状態の悪化が認められたので、切迫と殺された（雄：試験 81 日目、雌：349 日目）。体重減少等の原因は不明であった。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm（雄：5.3 mg/kg 体重/日、雌：5.2 mg/kg 体

[2] 試験開始後 1～3 週は 2,000 ppm、4 週以降は 2,500 ppm で投与した。
[3] 試験開始時は 2,500 ppm としたが、体重減少が顕著であったため、試験開始 57 日後より 1,875 ppm で投与した。

重/日）であると考えられた。（参照 2～5、8）

表 21　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500/1,875 ppm	・切迫と殺（1 例） ・体重減少 ・削痩、脱水、痂皮、びらん、脱毛 ・胸腺退縮 ・骨髄赤芽球/骨髄球枯渇、萎縮	・切迫と殺（1 例） ・体重減少 ・削痩、脱水 ・骨髄赤芽球/骨髄球枯渇、萎縮
1,250 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少 ・PLT 増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少 ・PLT 増加 ・胸腺萎縮
160 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（対照群、雌雄各 6 匹、投与群：一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 900 ppm、1 時間/日、6 日/週給餌：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22　2 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	900 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.86	16.0	48.8
	雌	5.54	16.1	46.1

300 ppm 投与群の雌 1 例が事故で、100 ppm 投与群の雄 1 例が脳炎の症状を示して死亡した。

各投与群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、雌雄とも本試験の最高用量 900 ppm（雄：48.8 mg/kg 体重/日、雌：46.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～5、8）

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、80、400 及び 800 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）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	80 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.38	3.83	19.2	38.9
	雌	2.95	4.68	23.6	49.4

各投与群に認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 24 に、空腸未分化肉腫の発生頻度は表 25 に示されている。

400 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 以上投与群の雌で空腸未分化肉腫が有意に増加した。

また、同系統のラットにおける背景データでは、雌雄ともこれまでに空腸の未分化肉腫は認められなかった（検査例数：雄 455 例、雌 465 例）。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌及び 400 ppm 以上投与群の雄で空腸未分化肉腫の発生等が認められたので、無毒性量は雄で 80 ppm（3.83 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm 未満（2.95 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（空腸未分化肉腫の免疫組織学的試験及び細胞増殖試験に関しては、[14.]参照）（参照 2、3、5、7、8）

表 24　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
800 ppm	・網赤血球数、網赤血球比増加 ・Glob 減少、A/G 比増加 ・肺白血球増多症	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP、カルシウム減少
400 ppm 以上	・死亡率増加傾向 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TP、カルシウム減少	400 ppm 以下毒性所見なし
80 ppm 以下	毒性所見なし	

表 25　空腸未分化肉腫発生頻度（全動物）

性　別	雄					雌				
投与群(ppm)	0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
検査動物数	59	47	46	49	60	57	49	49	48	56
未分化肉腫	0	0	0	11**	24**	0	1	1	1	12**

注）Fisher-Irwin の直接確率法、Cox-Tarone 検定、Gehan-Breslow 検定
** : p≦0.01

（4）ラット 104 週間慢性毒性試験（2 年間慢性毒性/発がん性併合試験追補試験）＜参考資料＞

ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［11.(3)］において空腸に肉腫の発生が見られたため、添加した安定化剤の影響を検討するため、原体の安定化剤をプロピレンオキシドからエポキシ化大豆油に変え、SD ラット（一群雄 60 匹）に

混餌（原体：0、800 ppm；平均検体摂取量 36.3 mg/kg 体重/日）投与して 2 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、検体投与群で体重増加抑制、腎絶対及び比重量減少並びに精巣絶対及び比重量増加が認められた。病理組織学的検査では非腫瘍性病変として、リンパ節洞組織球症、形質細胞増加が認められた。腫瘍性病変としては、十二指腸、空腸及び腹部軟組織に未分化肉腫が、空腸に粘液性腺癌が認められた。

プロパルギットは、104 週混餌投与によって、SD ラット雄の空腸及び十二指腸に発がん性を有すると考えられ、本所見に安定化剤の影響はないと考えられた。（参照 8）

（5）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②<参考資料>

Wistar ラット（対照群：雌雄各 37 匹、投与群：一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 900 ppm：平均検体摂取量は表 26 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。検体投与に関連した顕著な変化が認められなかったため、試験開始 26 週後、別の群（対照群：雌雄各 15 匹、投与群：雌雄各 25 匹）に混餌（原体：0 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与を開始し、18 か月間投与を継続した。

表 26　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	900 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.6	15.3	46.0	100
	雌	5.3	16.9	53.7	111

2,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、900 ppm 以下投与群では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 900 ppm（雄：46.0 mg/kg 体重/日、雌：53.7 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が、JMPR では、2,000 ppm 投与群雄で死亡率が高く、本試験は発がん性の評価に用いるのは不適切であるとされている。また、試験に使用された動物数も少なかったことから、食品安全委員会は本試験を発がん性の評価に用いるのは不適切であると判断した。（参照 2、3、5、8）

（6）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、160、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 27　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	160 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	6.1	19.0	61.1	118
	雌	7.2	23.9	72.9	143

1,000 ppm 投与群の雌雄で加齢に伴って認められる種々の臓器のアミロイド症、腎慢性炎症及び肺リンパ球増生の増加が認められた。

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。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 500 ppm（雄：61.1 mg/kg 体重/日、雌：72.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、8）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代は 2 回交配、分娩させ（児動物 F_{1a} 及び F_{1b}）、F_{1b} を次世代の親動物とした（児動物 F_{2a} 及び F_{2b}）。

表 28　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			80 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	5.1	25.2	48.9
		雌	6.3	30.5	58.2
	F_1 世代	雄	5.6	27.1	59.0
		雌	6.8	32.7	67.5

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 29 に示されている。

本試験において、親動物では 400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では 400 ppm 以上投与群の雌雄で低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 80 ppm（P 雄：5.1 mg/kg 体重/日、P 雌：6.3 mg/kg 体重/日、F_{1b} 雄：5.6 mg/kg 体重/日、F_{1b} 雌：6.8 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 2、3、5、8）

表 29　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_{1a} F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a} F_{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	・摂餌量減少	・摂餌量減少		
	400 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少
	80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm				
	400 ppm 以上	・低体重		・低体重	
	80 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞[4]

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 100 ppm：平均検体摂取量 雌雄;5 mg/kg 体重/日）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。各世代とも 2 回交配、分娩させ、2 回目の産児を次世代の親動物とした。また、F_2 世代の児動物（F_3）には、離乳以降 300 ppm で混餌投与した。

各世代とも、親動物及び児動物に検体投与の影響は認められなかった。

（参照 2、3、5、8）

（3）発生毒性試験（ラット）①＜参考資料＞[5]

SD ラット（一群雌 25～45 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、6、25、105 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）投与し、発生毒性試験が実施された。なお、450 mg/kg 体重/日投与群において投与 3～4 日に母動物に死亡が認められたため投与が中止され、6 mg/kg 体重/日投与群が追加設定されて試験が行われた。

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 105 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率の増加等が、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児で胸骨分節の欠損等が認められた。（参照 8）

[4] 本試験では最高用量群で親動物に検体投与の影響が認められておらず、検体投与群が 1 群のみであり用量反応性を確認することができないことから、評価に用いる試験として適当でないため、参考資料とした。

[5] 本試験は途中で投与群が追加されており、影響が適切に確認できないことから参考資料とした。

表 30　発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
105 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・鼻及び膣から血液様分泌物 ・尿失禁 ・脱毛症	・不連続肋軟骨 ・頭蓋骨不完全閉鎖
25 mg/kg 体重/日以上	25 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・胸骨分節欠損 ・舌骨欠損 ・舌骨小型化
6 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（4）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 45 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、6、12、18、25 及び 105 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、105 mg/kg 体重/日投与群で肛門生殖器及び体幹の汚染、体重増加抑制並びに補正体重（妊娠子宮を除いた体重）減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 105 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～4、8）

（5）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、2、6、10 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で抑うつ、死亡例に胃粘膜の褐色域が、6 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加傾向、体重増加抑制傾向（死亡率及び体重は 18 mg/kg 体重/日投与群で有意差）、飲水減少及び食欲不振が認められた。また、生存胎児数減少傾向及び吸収胚数増加傾向が認められた。

胎児では、18 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（2 例）が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重、雌の体長伸長抑制傾向及び胸骨分節の癒合の増加が、6 mg/kg 体重/日以上投与群で頭蓋骨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 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、8）

（6）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、2、4、6、

8及び10 mg/kg体重/日[6]、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg体重/日投与群で流産（4例）が認められ、流産した個体では全身脱毛、便の減少、削痩等が認められた。8 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、10 mg/kg体重/日投与群で胸骨分節の癒合の増加が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で6 mg/kg体重/日、胎児で8 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2、4、5、8）

１３．遺伝毒性試験

プロパルギットの細菌を用いたDNA修復試験、細菌又は酵母を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた*Hprt*遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いたUDS試験並びにマウスを用いた*in vivo*小核試験が実施された。

結果は表31に示されており、結果は全て陰性であったことからプロパルギットに遺伝毒性はないものと考えられた。なお、細菌を用いた復帰突然変異試験のうちの1試験において、200 μL（約200 mg）/プレート以上のTA100でのみ陽性の反応が得られたが、極めて高用量で実施された試験で得られた結果であったことから、本剤の遺伝毒性を示すものではないと判断した。（参照2～5、7、8）

---

[6] 発生毒性試験（ウサギ）①（［12.(5)］）において18 mg/kg体重/日投与群の母動物17例のうち13例の死亡が認められ、最大耐量を超えると考えられたこと、6 mg/kg体重/日以上の用量で十分な毒性影響が認められたことから、18 mg/kg体重/日を除き、2, 4, 6, 8, 10 mg/kg体重/日の用量段階を設定した。

表 31　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis*（H17、M45 株）	220～22,000 μg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	*Saccharomyces cerevisiae* D4 *Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	0.001～5 μL/プレート（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *Escherichia coli*（WP2 *hcr* 株）	10～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	10～300 μL/プレート（+/-S9）	陰性 1)
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K_1-BH_4)2)（*Hprt* 遺伝子）	0.5～5 μg/mL (-S9) 5～50 μg/mL (+S9)	陰性
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K_1-BH_4)3)（*Hprt* 遺伝子）	①1～5 μg/mL (-S9) 10～50 μg/mL (+S9) ②0.2～4.2 μg/mL (-S9) 10～47.5 μg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	25～100 μg/mL (-S9) 50～200 μg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	0.0167～0.5 μg/mL	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	37.5、75、150 mg/kg 体重（単回腹腔内投与）（投与 24、48 及び 72 時間後と殺）	陰性

注）　+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
1)TA100 株、200 μL（約 200mg）/プレート以上（+/-S9）で陽性（約 2～3 倍の変異コロニー数）
2)の試験ではアセトン、3)の試験では DMSO を溶媒として用いた。

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施された。また、代謝物 E、F 及び H 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 32 に示されている。試験結果は全て陰性であった。（参照 2、7、8）

表 32　遺伝毒性試験概要（代謝物）

試験		対象	処理濃度	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	3.3～333 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK$^{+/-}$)	①10～200 μg/mL(-S9) 50～90 μg/mL(+S9) ②50～300 μg/mL(-S9) 50～90 μg/mL(+S9)	陰性
代謝物 E	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli*（WP2 *uvrA*$^-$ 株）	50～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 F	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli*（WP2 *uvrA*$^-$ 株）	50～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 H	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli*（WP2 *uvrA*$^-$ 株）	50～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）空腸未分化肉腫の免疫組織化学的検索

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[11. (3)]で認められた空腸未分化肉腫が、平滑筋由来であるかカハールの間質細胞由来であるかを検討するため、上記試験において空腸に未分化肉腫を有する全ての個体の空腸のパラフィン包埋標本から 4μm 厚の切片を薄切し、カハールの間質細胞の細胞表面マーカーである KIT 及び CD34 に対する免疫染色を行う免疫病理組織学的試験が実施された。

結果は表 33 に示されている。プロパルギットのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①で認められた空腸未分化肉腫は、その多くがカハールの間質細胞由来である可能性が示唆された。（参照：7、8）

表 33　空腸未分化肉腫の KIT 及び CD34 染色性の頻度

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	50	80	400	800	50	80	400	800
検査数	0	0	11	24	1	1	1	12
KIT 陽性	0	0	6	8	0	0	0	7
CD34 陽性	0	0	3	3	0	0	1	3

（2）空腸細胞増殖試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[11. (3)]で認められた空腸未分化肉腫の発生機序を解明するために、5-ブロモ-2'-デオキシウリジン（BrdU）免疫染色の標識率を細胞増殖の指標として、以下［14. (2). ①～⑥］の試験が実施された。

①ラット及びマウス

SD ラット（投与群：一群雌雄各 22 匹、対照群：雌雄各 12 匹）及び ICR マウス（投与群：一群雄 22 匹、対照群：雄 12 匹）に 4 週間混餌（原体：ラット雄：0、80 及び 800 ppm、ラット雌：0、40 及び 800 ppm、マウス雄：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与する細胞増殖試験が実施された。

表 34　平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

		動物種	ラット			マウス
		投与群	40 ppm	80 ppm	800 ppm	1,000 ppm
投与期間	1 週間	雄		8.3	41.5	181
		雌	3.6		56.1	
	4 週間	雄		7.3	51.2	248
		雌	3.7		65.5	

注）斜線：用量設定なし

800 ppm 投与群のラット雌雄で摂餌量減少が、同群の雌で体重増加抑制が認められた。

800 ppm 投与群のラット雌雄では、投与 1 週間後に空腸平滑筋層の細胞増殖の増加が認められ、同群のラット雄では投与 4 週間後にも増加が認められた。マウスでは対照群との差は認められなかった。また、ラット、マウスとも、病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、3、5、8）

②ラット

Wistar ラット（投与群：一群雌雄各 11 匹、対照群：雌雄各 6 匹）に 1 週間混餌（原体：0 及び 900 ppm、平均検体摂取量：雄：67 mg/kg 体重/日、雌：62 mg/kg 体重/日）投与する細胞増殖試験が実施された。

投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

空腸平滑筋層の細胞増殖は、投与群の雌雄とも対照群との差は認められず、病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、3、5、8）

③ラット（類縁化合物）－1

SD ラット（一群雄 10 匹）にプロパルギット類縁化合物である NPP、シス体[7]及び代謝物 B を 1 週間混餌（0 及び 800 ppm、平均検体摂取量：NPP：71 mg/kg 体重/日、シス体：41 mg/kg 体重/日、代謝物 B：76 mg/kg 体重/日）投与する細胞増殖試験が実施された。

シス体投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、空腸平滑筋層の細胞増殖増加が確認された。

NPP 及び代謝物 B 投与群では体重、空腸平滑筋層の細胞増殖に関して検体投与の影響は認められなかった。また、いずれの投与群でも、病理組織学的検査において過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。（参照 2、5、8）

④ラット（類縁化合物）－2

SD ラット（一群雄 10 匹）にプロパルギットトランス体（原体の主成分）を 6 日間混餌（0 及び 800 ppm、平均検体摂取量：76 mg/kg 体重/日）投与し、また、プロパルギルアルコール（プロパルギットが代謝物 B に分解したときの残基）を 1 週間強制経口（0 及び 7.5 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与する細胞増殖試験が実施された。

トランス体投与群では、体重増加抑制、軽度の摂餌量減少及び空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められた。

プロパルギットアルコール投与群では、体重増加量は対照群の約 4%、摂餌量は対照群の 50%程度に減少した。空腸平滑筋層の細胞増殖は対照群に比べ減少した。

いずれの投与群でも、病理組織学的検査において過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。（参照 2、5、8）

⑤ラット（混餌投与）－1

SD ラット（一群雌雄各 55 匹、雄の対照群及び 800 ppm 投与群のみ一群 90 匹）に 20 か月混餌（原体：0、40（雌のみ）、80（雄のみ）、400 及び 800 ppm）投与する細胞増殖試験が実施された。

平均検体摂取量は表 35 に示されている。

---

[7] NPP：*n*-プロピル-2-(*p*-*tert*-ブチルフェノキシ)シクロヘキシルスルフィド（プロパルギットの飽和エステル）
シス体：シス-プロピニル-2-(*p*-*tert*-ブチルフェノキシ)シクロヘキシルスルフィド（プロパルギットの異性体、原体中微量に存在）

表 35　平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群	40 ppm	80 ppm	400 ppm	800 ppm
雄		4.2	21	47
雌	5.5		28	55

注）斜線：用量設定なし

800 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少が、800 ppm 投与群の雌及び 400 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び空腸腫瘤が認められた。最終と殺動物のうち、400 ppm 投与群の雄 1 例及び 800 ppm 投与群の雌雄各 1 例の計 3 例で肉眼的に観察された空腸腫瘤の病理組織学的検査の結果、3 例全てが平滑筋肉腫、うち 400 ppm 投与群の雄 1 例及び 800 ppm 投与群の雌 1 例の腫瘤部位には、腺癌の形成があったと診断された。これらの腫瘍は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた空腸未分化肉腫と同じタイプの腫瘍であると考えられ、検体投与に起因するものと考えられた。

また、各群 10 匹の動物に BrdU 標識を行い、空腸平滑筋層の細胞増殖が分析された。800 ppm 投与群の雄で、試験開始 20 か月後に空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められたが、試験開始 4、8 及び 12 か月後では、対照群より細胞増殖は減少した。雌では細胞増殖増加は認められなかった。いずれの投与群も、病理組織学的検査において過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。（参照 2、3、5、7、8）

⑥ラット（混餌投与）－2

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に 1 週間混餌（原体：0 及び 400 ppm、平均検体摂取量：雄：39.4 mg/kg 体重/日、雌：42.3 mg/kg 体重/日）投与する細胞増殖試験が実施された。

一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

投与群の雌雄で空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められたが、病理組織学的検査において過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。

以上、プロパルギットを SD ラットに投与した試験[14. (2). ①～⑥]より、SD ラットで認められた空腸腫瘍の発生機序として、細胞毒性作用ではなく、細胞増殖作用によることが示唆された。マウス及び Wistar ラットに対し、プロパルギット投与により空腸腫瘍は発生せず、空腸細胞増殖増加も認められなかったことからも、細胞増殖作用と発がん機序が関連していることが示唆された。（参照 2、3、8）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロパルギット」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したプロパルギットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、プロパルギットの経口投与後 96 時間における体内吸収率は 24.0～55%と算出された。全血中における $T_{1/2}$ は 0.4～0.5 日であった。主要排泄経路は多くの試験群で糞中であった。体内では肝臓、消化管への分布が多く見られた。尿中の主要代謝物は E、F、G、H 及び I であった。糞中ではプロパルギットが最も多く、代謝物は B、F 及び H、雌の糞中にのみ M が存在した。

乳牛を用いた動物体内運命試験の結果、組織中放射能濃度は肝臓中（3 及び 20 ppm 投与群でそれぞれ 0.16 及び 1.11 μg/g）で最も高かったが、その他の組織（腎臓、脂肪及び筋肉）は、3 及び 20 ppm 投与群でそれぞれ 0.02～0.05 μg/g 及び 0.08～0.21 μg/g であった。

^{14}C で標識したプロパルギットを用いた植物体内運命試験の結果、処理部より可食部への移行はわずかであった。可食部における主要成分はプロパルギットであり、10%TRR を超えて認められた代謝物は B、C 及び E であった。

プロパルギットを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロパルギットの可食部における最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したなつみかん（果皮）の 8.70 mg/kg であった。

魚介類におけるプロパルギットの最大推定残留値は 0.17 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロパルギット投与による影響は主に体重（増加抑制）及び血液（貧血）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットにおいて、発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハールの間質細胞由来）の発生増加が認められた。その他の動物種では発がん性は認められず、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。ウサギの発生毒性試験において、母動物に著しい毒性が発現する用量で水頭症が認められた。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をプロパルギット（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 36 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、無毒性量が設定できなかったが、これは用量設定が高用量で、かつ 1 用量のみの設定であったためと考えられた。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験においては、より低い投与量まで試験が行われており、無毒性量が得られていることから、イヌにおける無毒性量は 5.2 mg/kg 体重/日であると判断した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値はウサギを用いた発生

毒性試験における無毒性量 2 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、全投与群の雌で空腸未分化肉腫の発生が認められ、無毒性量が設定できなかった（2.95 mg/kg 体重/日未満）。最小毒性量において認められた腫瘍の発生は 1 例のみであり、前癌病変も認められなかったことから、この毒性影響は軽度であると考えられ、追加の安全係数は 3 とすることが妥当であると判断した。

以上より、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 2.95 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：3）で除した 0.0098 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0098 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌投与
（最小毒性量）	2.95 mg/kg 体重/日
（安全係数）	300

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

表 36　各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性 試験①	0、100、1,000、2,000 ppm 雄：0、7.07、71.2、144 雌：0、8.31、72.5、149	雌雄：5 雌雄：体重増加抑制等		雌雄：5 雌雄：体重増加抑制等	雄：7.07 雌：8.31 雌雄：体重増加抑制等	雄：7.07 雌：8.31 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 毒性 試験②	0、200、400、800、2,000、4,000 ppm 雄：0、10、19、41、102、214 雌：0、11、24、47、109、240	雌雄：800ppm（検体摂取量不明） 雌雄：体重増加抑制等		雌雄：40 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少	雄：41 雌：47 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少	雄：41 雌：47 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少
	2 年間 慢性 毒性/ 発がん 性併合 試験①	0、50、80、400、800 ppm 雄：0、2.38、3.83、19.2、38.9 雌：0、2.95、4.68、23.6、49.4	一般毒性：雌雄：4 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等 発がん性：－（雌雄で空腸未分化肉腫発生）	雄：3.83 雌：23.6 雄：死亡率増加、体重増加抑制等 雌：体重増加抑制等 （雌雄で空腸腫瘍発生）	雄：4 雌：5 雌雄：体重増加抑制等 （雌雄で空腸未分化肉腫発生）	雄：3.83 雌：－ 雌雄：空腸未分化肉腫発生等 （雌雄で空腸未分化肉腫発生）	雄：3.83 雌：4.68 雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少 （雌雄で空腸未分化肉腫発生）
	2 世代 繁殖 試験	0、80、400、800 ppm P 雄：0、5.1、25.2、48.9 P 雌：0、6.3、30.5、58.2 F_1 雄：0、5.6、27.1、59.0 F_1 雌：0、6.8、32.7、	親動物及び児動物：4 親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 （繁殖能に対	親動物：4 児動物：20 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：低体重	親動物及び児動物：4 親動物 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少	親動物及び児動物 P 雄：5.1 P 雌：6.3 F_{1b} 雄：5.6 F_{1b} 雌：6.8 親動物：雌雄；体重増加抑制及び摂餌量減	親動物及び児動物 P 雄：5.1　F_1 雄：5.6 P 雌：6.3　F_1 雌：6.8 親動物

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		88.0	する影響は認められない)	（繁殖能に対する影響は認められない)	児動物：低体重 （繁殖能に対する影響は認められない)	少 児動物：雌雄；低体重 （繁殖能に対する影響は認められない)	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：低体重 （繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験①	0、6、25、105	母動物：25 胎児：－ 母動物：尿失禁等 胎児：椎骨不完全骨化			母動物：25 胎児：6 母動物：死亡率増加等 胎児：胸骨分節欠損等	母動物：25 胎児：6 母動物：死亡率上昇等 胎児：胸骨分節欠損等 （催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、6、12、18、25、105	母動物：25 母動物：体重増加抑制等	母動物：25 胎児：105 母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし （催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡率増加 （催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：105 母動物：肛門生殖器及び体幹の汚染等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：105 母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし （催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	18 か月間発がん性試験	0、50、160、500、1,000 ppm 雄：0、6.1、19.0、61.1、118 雌：0、7.2、23.9、72.9、143	雌雄：7.5 雌：腎及び子宮絶対及び比重量減少 （発がん性は認められない）	雌雄：150 雌雄：影響なし （発がん性は認められない）	雌雄：143 雌雄：影響なし （発がん性は認められない）	雄：61.1 雌：72.9 雌雄：アミロイド症等 （発がん性は認められない）	雄：61.1 雌：72.9 雌雄：アミロイド症増加等 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験①	0、2、6、10、18	母動物及び胎児：2 母動物：死亡率増加傾向等 胎児：頭蓋骨骨化遅延		母動物：6 胎児：2 母動物：死亡率増加等 胎児：頭蓋骨骨化遅延等	母動物及び胎児：2 母動物：死亡率増加傾向等 胎児：低体重等 （母動物に毒性を示さない用量では催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：2 母動物：死亡率増加傾向等 胎児：頭蓋骨骨化遅延 （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験②	0、2、4、6、8、10	母動物及び胎児：6 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨融合	母動物：6 胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨分節癒合の発生増加	母動物：6 母動物：体重増加抑制、流産	母動物：6 胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨分節の癒合の増加 （催奇形性は認められない）	母動物：6 胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨分節癒合の発生増加 （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、2,000/2,500 ppm 雄：0、54.7 雌：0、67.7	雌雄：－ 雌雄：体重減少等		雌雄：－ 雌雄：体重減少等	雌雄：－ 雌雄：体重減少等	雌雄：－ 雌雄：体重減少等
	1 年間慢性	0、160、1,275、1,875 ppm	雌雄：4	雌雄：5	雌雄：4	雄：5.3 雌：5.2	雄：5.3 雌：5.2

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	毒性試験	雄：0、5.3、38、44 雌：0、5.2、40、42	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	2年間慢性毒性試験	0、100、300、900 ppm 雄：0、4.86、16.0、48.8 雌：0、5.54、16.1、46.1	900 ppm （検体摂取量不明） 雌雄：影響なし		雌雄：22 （900ppm） 雌雄：影響なし	雄：48.8 雌：46.1 雌雄：毒性所見なし	雄：48.8 雌：46.1 雌雄：影響なし
ADI			LOAEL：3 SF：300 ADI：0.01	NOAEL：3.83 UF：100 cRfD：0.04	NOAEL：2 UF：100 ADI：0.02	LOAEL：2.95 SF：300 ADI：0.0098	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験① （発がん性に関するLOAELを根拠）	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験①	ウサギ発生毒性試験①	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験① （発がん性に関するLOAELを根拠）	ウサギ発生毒性試験①

ADI：一日許容摂取量　LOAEL：最小毒性量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　UF：不確実係数　cRfD：慢性参照用量
1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
B	OGE グリコール エーテル体	2-(*p*-ターシャリーブチルフェノキシ)シクロヘキサノール
C	ジオール体	2-(*p*-ターシャリーブチルフェノキシ)-2,x- シクロヘキサンジオール
D	ヒドロキシ グリコール体	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2- シクロヘキサノール
E	ヒドロキシ ジオール体	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2,x- シクロヘキサンジオール
F	ヒドロキシ-2,4,5- トリオール体	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2,4,5- シクロヘキサントリオール
G	ヒドロキシ-2,x,x'- トリオール体	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2,x,x'- シクロヘキサントリオール
H	カルボキシジオール体	2-[4-(2,x-ジヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]-2,2- ジメチル酢酸
I	ヒドロキシジオール 硫酸抱合体	2-[4-(2,x-ジヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]-2,2- ジメチルエチル硫酸塩
J	ブチルフェノール	*p*-ターシャリーブチルフェノール
L	BGES	ビス-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]-2- シクロヘキサノールスルフィト
M	カルボキシ トリオール体	1-[4-(2,4,5-トリヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]-2,2- ジメチル酢酸
N	ヒドロキシ-2,x,x'- トリオール硫酸抱合体	2-[4-(2,x,x'-トリヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]-2,2- ジメチルエチル硫酸塩

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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))
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシルメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
Ht	ヘマトクリット値
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙３：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） プロパルギット 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
みかん (果肉) 1974 年度	1	1.14EC g ai/樹	1	14	0.02	0.02	<0.08	<0.08
	1	1.14EC g ai/樹×2	2	14	0.03	0.02	<0.08	<0.08
	1	2,280EC	1	14	0.04	0.04	<0.08	<0.08
	1	2,280EC ×2	2	14	0.08	0.08	<0.08	<0.08
みかん (果皮) 1974 年度	1	1.14EC g ai/樹	1	14	1.9	1.8	1.4	1.3
	1	1.14EC g ai/樹×2	2	14	3.2	3.2	2.8	2.5
	1	2,280EC	1	14	3.1	3.0	2.6	2.4
	1	2,280EC ×2	2	14	7.8	7.0	4.5	4.0
みかん (果肉) 1980 年度	1	1,600WP ×2	2	14 21	0.02 0.01	0.02 0.01	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
	1	2,000WP ×2	2	14 21	0.01 <0.01	0.01 <0.01	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
みかん (果皮) 1980 年度	1	1,600WP ×2	2	14 21	3.15 4.03	3.12 3.76	3.84 3.68	3.52 3.44
	1	2,000WP ×2	2	14 21	3.40 3.60	3.36 3.51	3.60 3.00	3.52 2.90
なつみかん (果肉) 1995 年度	1	2,000WP ×2	2	14 30 59	0.03 0.01 0.02	0.02 0.01 0.02		
	1	1,600WP ×2	2	14 30 60	0.12 0.02 <0.01	0.12 0.02 <0.01		
なつみかん (果皮) 1995 年度	1	2,000WP ×2	2	14 30 59	5.12 4.24 3.96	5.05 4.20 3.92		
	1	1,600WP ×2	2	14 30 60	8.52 6.49 6.81	8.39 6.38 6.70		
なつみかん (全果実) 1995 年度	1	2,000WP ×2	2	14 30 59	1.46 1.28 1.16	1.44 1.27 1.14		
	1	1,600WP ×2	2	14 30 60	2.47 1.83 2.18	2.43 1.80 2.14		

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) プロパルギット 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
なつみかん (果肉) 1996 年度	1	2,000WP ×2	2	14	0.03	0.03	0.01	0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	1,600WP ×2	2	14	0.03	0.03	0.02	0.02
				60	0.01	0.01	0.01	0.01
				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なつみかん (果皮) 1996 年度	1	2,000WP ×2	2	14	6.30	6.16	6.85	6.54
				60	5.14	5.08	3.15	3.10
				90	3.64	3.59	4.02	3.74
	1	1,600WP ×2	2	14	3.31	3.28	3.36	3.32
				60	2.37	2.34	1.98	1.92
				90	1.84	1.81	1.60	1.47
なつみかん (全果実) 1996 年度	1	2,000WP ×2	2	14		1.93		2.10
				60		1.57		0.95
				90		1.08		1.14
	1	1,600WP ×2	2	14		0.94		1.12
				60		0.71		0.55
				90		0.55		1.46
なつみかん (果肉) 1998 年度	1	1,600WP ×2	2	14			<0.01	<0.01
				59			<0.01	<0.01
	1			14			0.04	0.04
				60			<0.01	<0.01
	1	2,000WP ×2	2	14			<0.01	<0.01
				60			<0.01	<0.01
なつみかん (果皮) 1998 年度	1	1,600WP ×2	2	14			2.37	2.36
				59			2.71	2.58
	1			14			4.42	4.34
				60			2.62	2.57
	1	2,000WP ×2	2	14			2.23	2.22
				60			0.50	0.50
なつみかん (果皮) 1998 年度	1	1,600WP ×2	2	14				0.70
				59				0.86
	1			14				1.63
				60				0.88
	1	2,000WP ×2	2	14				0.61
				60				0.17
なつみかん (果肉) 1998 年度	1	1,600WP ×2	2	14			0.03	0.03
				60			<0.01	<0.01
	1			14			<0.01	<0.01
				60			<0.01	<0.01
なつみかん (果皮)	1	1,600WP ×2	2	14			3.15	3.13
				60			2.43	2.41

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） プロパルギット 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
1998 年度	1			14			8.70	8.59
				60			4.15	4.09
なつみかん (全果実) 1998 年度	1	1,600WP ×2	2	14				1.24
				60				0.91
	1			14				1.84
				60				0.83
ゆず (果実) 1996 年度	1	1,600WP ×2	2	14	0.78	0.76	0.94	0.92
				60	0.55	0.53	0.56	0.55
				90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	1			14	0.33	0.32	0.40	0.40
				60	0.15	0.14	0.11	0.10
				91	0.05	0.04	0.06	0.06
りんご (果実) 1997 年度	1	2,000WP	1	14	1.26	1.24	1.13	1.13
				28	0.88	0.84	0.71	0.71
				58	0.56	0.54	0.56	0.56
	1			14	0.76	0.74	0.71	0.70
				30	0.66	0.64	0.62	0.62
				60	0.29	0.28	0.33	0.32
りんご (果実) 2005 年度	1	2,400WP	1	3	0.69	0.68	0.84	0.72
				7	0.76	0.76	0.57	0.53
				14	0.43	0.42	0.39	0.34
	1			3	1.72	1.70	1.98	1.94
				6	1.11	1.08	1.49	1.41
				13	0.65	1.62	1.36	1.15
もも (果肉) 1981 年度	1	1,600WP ×2	2	21	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	2,000WP ×2	2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
もも (果皮) 1981 年度	1	1,600WP ×2	2	21	12.5	12.4	10.2	10.1
	1	2,000WP ×2	2	21	3.35	3.32	4.65	4.65
おうとう (果実) 1996 年度	1	1,600WP ×2	2	311	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	2,000WP ×2	2	297	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (小粒種)（果実） 1996 年度	1	600WP	1	21	0.49	0.47	0.52	0.49
				28	1.13	1.12	1.27	1.22
ぶどう (大粒種)（果実） 1996 年度	1	600WP	1	14	0.35	0.34	0.80	0.70
				21	0.20	0.20	0.52	0.49
				28	0.47	0.46	0.57	0.54

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)			
					プロパルギット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (製茶) 1975 年度	1	1,520EC ×2	2	14	0.26	0.24	0.31	0.30
				21	0.50	0.49	0.37	0.36
	1			14	1.02	1.01	0.75	0.72
				21	0.58	0.56	0.38	0.37
茶 (浸出液) 1975 年度	1	1,520EC ×2	2	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1			14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

注) 試験には WP : 水和剤、EC : 乳剤　を用いた
・すべて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

<参照>

1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）

2 農薬抄録「BPPS」（殺虫剤）（平成 19 年 1 月 15 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表予定

3 JMPR : Propargite（Pesticide residues in food 1999 Toxicological evaluation）（1999）

4 US EPA : Propargite; P.C.Code 097601. The REVISED HED Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document(RED),Case # 0243. DP Barcode:D266213 (2000))

5 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR PROPARGITE/BPPS(1999)

6 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日厚生労働省発食安第 0305004 号）

7 BPPS（プロパルギット）の食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：平成 23 年 8 月 2 日　日本農薬株式会社、未公表

8 農薬抄録「BPPS」（殺虫剤）（平成 23 年 9 月 23 日改訂）：日本農薬株式会社、未公表

9 オマイトに暴露させたブルーギルサンフィッシュ（*Lapomis macrochirus*）による 14C－残留物の生物濃縮及び排泄（Springborn Life Sciences, Inc.（米国）、GLP 準拠、1988 年）：日本農薬株式会社、平成 22 年 9 月、未公表

別添２

プロパルギットに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成２４年９月１１日～平成２４年１０月１０日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　２通

４．コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
【意見１】 プロパルギットの検討状況を見たくて６月２０日の議事録を探しましたが見つかりません。どこを見たら良いですか。	【回答１】 平成２４年１０月３日に食品安全委員会のホームページ上に議事録を公開しました。御確認下さい。なお、議事録の公開までには多少の時間がかかりますことを御了承ください。
【意見２】 １．ADI 値は妥当とおもいます。 ２．ADI 値をヒトへの防衛線とすれば、今回のみかん、ならびに魚介類への散布量は、かなり多量に感じます。薬効期待量との関係から細かい散布量の設定を企業側と相談することも必要ではないでしょうか。	【回答２】 １．について 御意見ありがとうございます。 ２．について いただいた御意見はリスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

厚生労働省発食安０３１１第４号
平成２６年３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

ピリミジフェン

平成２６年4月１４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２６年３月１１日付け厚生労働省発食安０３１１第４号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくピリミジフェンに係る食品規格（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。

ピリミジフェン

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

１．概要

（１）品目名：ピリミジフェン［ Pyrimidifen(ISO) ］

（２）用　途：殺ダニ剤

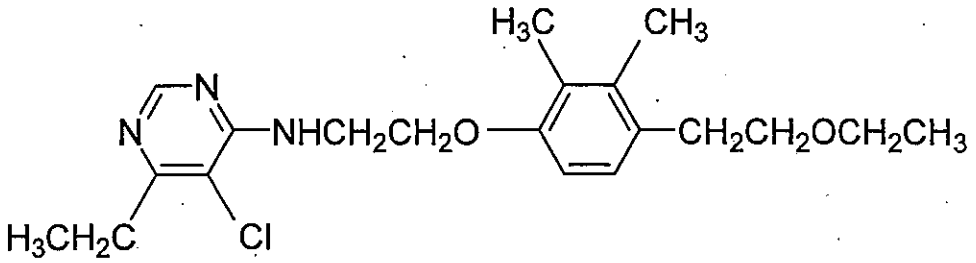
フェノキシエチルアミン系の殺ダニ剤である。筋肉細胞内のカルシウムイオンの代謝異常を引き起こし、筋肉の収縮能を失わせたり硬直させたりすることにより、殺ダニ効果を示すものと考えられている。

（３）化学名

5-chloro-*N*-{2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl}-6-ethylpyrimidin-4-amine (IUPAC)

5-chloro-*N*-[2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl]-6-ethyl-4-pyrimidinamine (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{20}H_{28}ClN_3O_2$
分子量	377.91
水溶解度	2.17 mg/L (25℃)
分配係数	$Log_{10}Pow$＝ 4.59 (23±1℃)

2．適用の範囲及び使用方法

国内での使用方法

4.0%ピリミジフェンフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾌｪﾝを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ ミカンサビダニ	2000～3000倍	200～700L/10a	収穫14日前まで	1回	散布	1回
	ミカンキジラミ	2000倍					
りんご	リンゴハダニ ナミハダニ	1000～2000倍		収穫21日前まで			
なし	ハダニ類	1500～2000倍		収穫14日前まで			
もも		2000倍			2回以内		2回以内
キャベツ	コナガ	1000倍	100～300L/10a	収穫7日前まで	4回以内		4回以内
はくさい					2回以内		2回以内
いちご	ハダニ類	2000倍		収穫前日まで	1回		1回
茶	カンザワハダニ チャノホソガ チャノナガサビダニ チャノホコリダニ		200～400L/10a	摘採14日前まで			

3．作物残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・ピリミジフェン

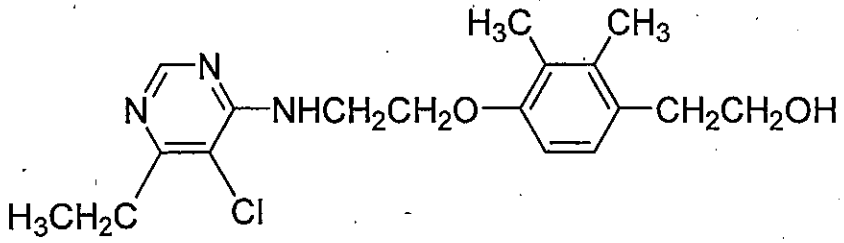
・5-クロロ-6-エチル-*N*-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]=エチル]-4-ピリミジンアミン（以下、代謝物Bという）

・5-クロロ-6-エチル-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピリミジンアミン（以下、代謝物Cという）

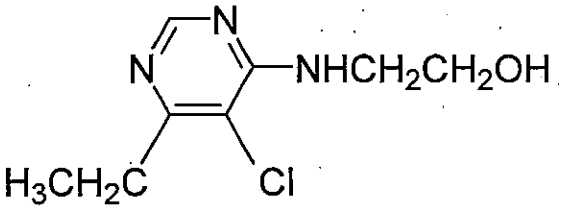
・5-クロロ-6-エチル-4-ピリミジンアミン(以下、代謝物Jという)

・5-クロロ-6-エチル-*N*-[2-[4-(2-ヒドロキシエトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル]-4-ピリミジンアミン(以下、代謝物Sという)

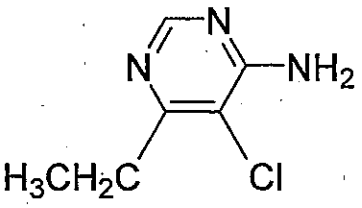
・ピリミジフェン及び各代謝物の抱合体



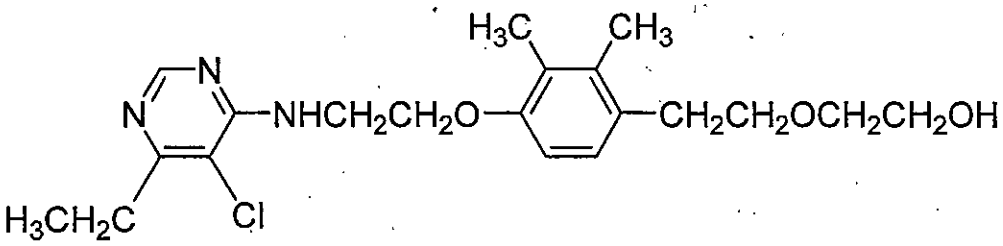
代謝物B



代謝物C



代謝物J



代謝物S

② 分析法の概要

i）ピリミジフェン

試料からメタノール・水（7：3）混液又はアセトン・水（9：1）混液で抽出し、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（9：1）混液又はジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量する。

定量限界：0.005～0.05ppm

ii）ピリミジフェン、代謝物B,C,J,S及びそれらの抱合体

試料に0.0026 mol/L硫酸を加えてメタノールで抽出し、セルラーゼ処理により各抱合体を遊離体とした後、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。各遊離体を6.5 mol/L硫酸及びフェリシアン化カリウムを用いて酸分解して代謝物J及びCとし、多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量する。

または、試料に0.0026 mol/L硫酸を加えてメタノールで抽出し、セルラーゼ処理により各抱合体を遊離体とした後、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。シリカゲルカラムを用いて、ピリミジフェンと各代謝物（遊離体）を分画して溶出する。各代謝物は6.5 mol/L硫酸及びフェリシアン化カリウムを用いて酸分解して代謝物J及びCとし、多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製する。ピリミジフェン及び代謝物J、Cを高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量する。

定量限界：0.01～0.02 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4．ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピリミジフェ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：0.15mg/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)　①慢性毒性　②亜急性毒性試験
(期間)　①1年間　②90日間
安全係数：100
ADI：0.0015 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄ラットで副腎の褐色細胞腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6．基準値案

（1）残留の規制対象

ピリミジフェンとする。

一部の作物残留試験において、ピリミジフェン、代謝物B,C,J,S及びそれらの抱合体の分析が行われているが、代謝物B,C,J,S及びそれらの抱合体の残留はピリミジフェンの残留と比較して十分に低いと推測できることから残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてピリミジフェン（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

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ピリミジフェンが残留していると仮定し、食品摂取頻度・摂取量調査結果[注1)]における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	EDI／ADI(%)[注2)]
国民平均	6.0
幼小児（1～6歳）	18.9
妊婦	5.5
高齢者（65歳以上）	7.3

注1）平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2）作物残留試験成績等がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算を行った。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

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

（別紙１）

ピリミジフェン 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) 【親化合物/親化合物、代謝物B, C, J, S及びそれらの抱合体】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
はくさい (茎葉)	2	4%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	1回	7, 14日	圃場A:0.016／－ 圃場B:0.018／－
はくさい (茎葉)	2	4%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14日	圃場A:0.013／－ 圃場B:0.014／－
キャベツ (茎葉)	2	4%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	4回	7, 14日	圃場A:－／<0.02 圃場B:－／<0.02
温州みかん (果肉)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	14, 21, 28日	圃場A:－／<0.02 圃場B:－／<0.02
温州みかん (果皮)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	14, 21, 28日	圃場A:－／0.21 圃場B:－／0.24
夏みかん (果肉)	2	4%フロアブル	2000倍散布　600L/10a 2000倍散布　*900L*/10a	1回 1回	14, 21, 28日 14, 21, 28日	圃場A:－／<0.02 圃場B:－／<0.02(1回, 14日)(#)[注2)]
夏みかん (果皮)	2	4%フロアブル	2000倍散布　600L/10a 2000倍散布　*900L*/10a	1回 1回	14, 21, 28日 14, 21, 28日	圃場A:－／0.21 圃場B:－／0.13(1回, 14日)(#)
夏みかん (果実)	2	4%フロアブル	2000倍散布　600L/10a 2000倍散布　*900L*/10a	1回 1回	14, 21, 28日 14, 21, 28日	圃場A:－／0.08(1回, 28日) 圃場B:－／0.06(1回, 14日)(#)
夏みかん (果肉)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	14, 28, 45日 14, 28, 42日	圃場A:<0.01／<0.02 圃場B:<0.01／<0.02
夏みかん (果皮)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	14, 28, 45日 14, 28, 42日	圃場A:0.21／0.17 圃場B:0.12／0.09
夏みかん (果実)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	14, 28, 45日 14, 28, 42日	圃場A:0.08／0.07 圃場B:0.04／0.04
夏みかん (果肉)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400～500L/10a	1回	14, 28, 45日	圃場A:<0.01／<0.02 圃場B:<0.01／<0.02
夏みかん (果皮)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400～500L/10a	1回	14, 28, 45日	圃場A:0.18／0.17 圃場B:0.04／0.09
夏みかん (果実)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400～500L/10a	1回	14, 28, 45日	圃場A:0.06／0.07 圃場B:0.02／0.04
ゆず (果実)	2	4%フロアブル	2000倍散布 400～500L/10a	1回	14, 28, 45日 14, 28, 42日	圃場A:0.076／－ 圃場B:0.062／－
りんご (果実)	2	4%フロアブル	2000倍散布 700L/10a	1回	14, 21, 28日	圃場A:0.025／0.05 圃場B:0.014／0.02
りんご (果実)	2	4%フロアブル	1500倍散布 700～*1000L*/10a	1回	21, 30, 45日	圃場A:0.040(1回, 45日)／－ 圃場B:0.050(1回, 30日) (#) ／－
りんご (果実)	2	4%フロアブル	1000倍散布 500～650L/10a	1回	21, 30, 45, 60日	圃場A:0.096(1回, 30日)／－ 圃場B:0.018／－
なし (果実)	2	4%フロアブル	1500倍散布 450～700L/10a	1回	14, 21, 30, 45日	圃場A:0.020／－ 圃場B:0.046／－
もも (果肉)	2	4%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A:<0.005／－ 圃場B:<0.005／－
もも (果皮)	2	4%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A:0.62／－ 圃場B:0.13(2回, 21日)／－
いちご (果実)	2	4%フロアブル	2000倍散布 150L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.053／－ 圃場B:0.098／－
茶 (荒茶)	2	4%フロアブル	*1000倍*散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日 6, 13, 20日	圃場A:2.22(1回, 14日)(#)／－ 圃場B:1.03(1回, 13日)(#)／－
茶 (浸出液)	2	4%フロアブル	*1000倍*散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日 6, 13, 20日	圃場A:0.07(1回, 14日) (#) ／－ 圃場B:<0.04(1回, 13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。

農薬名　ピリミジフェン　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい	0.1	0.1	○			0.018, 0.016
キャベツ	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
芽キャベツ	0.1	0.1				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.05				
その他のきく科野菜		0.05				
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん		0.05				
パースニップ		0.05				
パセリ		0.05				
セロリ		0.05				
みつば		0.05				
その他のせり科野菜		0.05				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわうり		0.1				
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
しょうが		0.05				
その他の野菜		0.05				
みかん	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
なつみかんの果実全体	0.3	0.3	○			0.08, 0.04
レモン	0.3	0.3	○			(ゆず参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.3	0.3	○			(ゆず参照)
グレープフルーツ	0.3	0.3	○			(ゆず参照)
ライム	0.3	0.3	○			(ゆず参照)
その他のかんきつ類果実	0.3	0.3	○			0.076, 0.062(ゆず)
りんご	0.3	0.3	○			0.096, 0.018
日本なし	0.2	0.2	○			0.046,0.020
西洋なし	0.2	0.2	○			(日本なし参照)
マルメロ		0.2				
びわ		0.1				
もも	0.1	0.1	○			
ネクタリン		0.2				
あんず(アプリコットを含む。)		0.3				
すもも(プルーンを含む。)		0.3				
うめ		0.3				
おうとう(チェリーを含む。)		0.3				
いちご	0.3	0.3	○			0.098, 0.053
ラズベリー		0.3				

農薬名　ピリミジフェン　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
ブラックベリー		0.3				
ブルーベリー		0.3				
クランベリー		0.3				
ハックルベリー		0.3				
その他のベリー類果実		0.3				
ぶどう		0.3				
かき		0.2				
バナナ		0.2				
キウィー		0.1				
パパイヤ		0.2				
アボカド		0.2				
パイナップル		0.2				
グアバ		0.2				
マンゴー		0.2				
パッションフルーツ		0.2				
なつめやし		0.3				
その他の果実		0.3				
茶	5	5	○			2.22(#), 1.03(#)
その他のスパイス	0.7	0.3	○			0.24, 0.21(みかんの果皮)
その他のハーブ		0.05				

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

（別紙３）

ピリミジフェン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
はくさい	0.1	0.017	1.8	0.3	0.5	0.1	1.7	0.3	2.2	0.4
キャベツ	0.1	0.02	2.4	0.5	1.2	0.2	1.9	0.4	2.4	0.5
芽キャベツ	0.1	● 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
みかん	0.1	0.02	1.8	0.4	1.5	0.3	0.1	0.0	2.6	0.5
なつみかんの果実全体	0.3	0.06	0.4	0.1	0.2	0.0	1.4	0.3	0.6	0.1
レモン	0.3	0.052	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.3	0.052	2.1	0.4	4.4	0.8	3.8	0.6	1.3	0.2
グレープフルーツ	0.3	0.052	1.3	0.2	0.7	0.1	2.7	0.5	1.1	0.2
ライム	0.3	0.052	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.3	0.069	1.8	0.4	0.8	0.2	0.8	0.2	2.9	0.7
りんご	0.3	0.057	7.3	1.4	9.3	1.8	5.6	1.1	9.7	1.8
日本なし	0.2	0.033	1.3	0.2	0.7	0.1	1.8	0.3	1.6	0.3
西洋なし	0.2	0.033	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
もも	0.1	● 0.1	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4
いちご	0.3	0.076	1.6	0.4	2.3	0.6	1.6	0.4	1.8	0.4
茶	5	0.055	33.0	0.4	5.0	0.1	18.5	0.2	47.0	0.5
その他のスパイス	0.7	0.225	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
計			55.4	5.0	27.2	4.7	40.5	4.8	73.9	6.2
ADI比（%）			67.0	6.0	110.1	18.9	46.1	5.5	87.8	7.3

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
EDI:推定1日摂取量（Estimated Daily Intake）
●：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。

（参考）

これまでの経緯

平成　７年	４月２６日	初回農薬登録
平成１７年	１１月２９日	残留農薬基準告示
平成２２年	１１月１０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２６日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年	３月１１日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２６年	３月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

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

（○：部会長）

答申(案)

ピリミジフェン

食品名	残留基準値 ppm
はくさい	0.1
キャベツ	0.1
芽キャベツ	0.1
みかん	0.1
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1)]	0.3
りんご	0.3
日本なし	0.2
西洋なし	0.2
もも	0.1
いちご	0.3
茶	5
その他のスパイス[注2)]	0.7

注1)「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2)「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。

府食第696号
平成25年8月26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22年11月10日付け厚生労働省発食安1110第15号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリミジフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

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

記

ピリミジフェンの一日摂取許容量を0.0015 mg/kg体重/日と設定する。

別添１

農薬評価書

ピリミジフェン

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
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○ 要約 5

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 8
　1．動物体内運命試験（ラット） 8
　　（1）吸収 8
　　（2）分布 8
　　（3）代謝 10
　　（4）排泄 11
　2．植物体内運命試験 13
　　（1）みかん 13
　　（2）りんご 15
　　（3）だいず 17
　3．土壌中運命試験 17
　　（1）好気的土壌中運命試験 17
　　（2）ガラス板上での光分解試験 18
　　（3）土壌吸着試験 19
　4．水中運命試験 19
　　（1）加水分解試験 19
　　（2）水中光分解試験① 19
　　（3）水中光分解試験② 19
　5．土壌残留試験 20
　6．作物残留試験 20
　7．一般薬理試験 20
　8．急性毒性試験 21

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 23
１０．亜急性毒性試験 23
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 23
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 24
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 25
（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）26 週間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 26
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 26
（４）86 週間発がん性試験（マウス） 28
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） 29
（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 32

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 36
・別紙 2：検査値等略称 38
・別紙 3：作物残留試験成績 39
・参照 51

＜審議の経緯＞

1995年	4月	26日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	11月	10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1110第15号）
2010年	11月	12日	関係書類の接受（参照2、3）
2010年	11月	18日	第356回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	5月	22日	第26回農薬専門調査会評価第四部会
2013年	6月	27日	第94回農薬専門調査会幹事会
2013年	7月	8日	第481回食品安全委員会（報告）
2013年	7月	9日	から8月7日まで　国民からの意見・情報の募集
2013年	8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
2013年	8月	26日	第486回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011年1月6日まで）	（2012年6月30日まで）	（2012年7月1日から）
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常	村田容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から	

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史

小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2012年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

＜第26回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿＞

太田敏博	中塚敏夫

＜第94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

殺ダニ剤「ピリミジフェン」（CAS No. 105779-78-0）について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（みかん、りんご等）、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、ピリミジフェン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、消化管（嘔吐及び水様便：イヌ）並びに肝臓及び腎臓（重量増加）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで副腎の褐色細胞腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各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 0.15 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 0.0015 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

殺ダニ剤

2．有効成分の一般名

和名：ピリミジフェン

英名：pyrimidifen

3．化学名

IUPAC

和名：5-クロロ-*N*-{2-[4-(2-エトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル}-6-エチルピリミジン-4-アミン

英名：5-chloro-*N*-{2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl}-6-ethylpyrimidin-4-amine

CAS（No.105779-78-0）

和名：5-クロロ-*N*-[2-[4-(2-エトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル]-6-エチル-4-ピリミジンアミン

英名：5-chloro-*N*-[2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl]-6-ethyl-4-pyrimidinamine

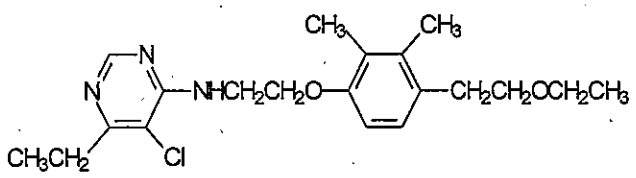
4．分子式

$C_{20}H_{28}ClN_3O_2$

5．分子量

377.9

6．構造式



7．開発の経緯

ピリミジフェンは、フェノキシエチルアミン系の殺ダニ剤であり、筋肉細胞内のカルシウムイオンの代謝異常を引き起こすことにより、殺ダニ効果を示すものと考えられている。国内では 1995 年に初回農薬登録された。諸外国ではイスラエル、

エクアドル等で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ピリミジフェンのピリミジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]ピリミジフェン」という。）及びベンゼン環の側鎖の 1 位及び 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[eth-^{14}C]ピリミジフェン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピリミジフェンに換算した値（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。

1．動物体内運命試験（ラット）

（1）吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-^{14}C]ピリミジフェンを 1.0 mg/kg 体重（以下［1.］において低用量という。）又は 10.0 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。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2）

表 1　血中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	1.0		10.0	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	8.08	8.74	13.5	17.0
C_{max} (μg/mL)	0.699	0.738	3.77	4.68
$T_{1/2}$ (hr)	16.3	20.9	9.33	12.7
AUC (hr・μg/mL)	23.8	29.7	132	232

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)③]における胆汁中、尿中及びカーカス[1]中放射能の合計から、ピリミジフェンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも 90.4%と算出された。（参照 2）

（2）分布

① 体内分布-1

Fischer ラット（一群雌雄各 2～3 匹）に、[pyr-^{14}C]ピリミジフェン又は[eth-^{14}C]ピリミジフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施

[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）。

された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群及びと殺時期においても、残留放射能濃度は消化管及び肝臓で高かった。組織中放射能濃度は T_{max} 時点で最も高く、その後減少した。臓器及び組織中の放射能分布は、性別、投与量及び標識位置にかかわらず、ほぼ同様であった。（参照 2）

表 2　主要臓器及び組織中の残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近 [1]	投与 48 時間後
[pyr-^{14}C] ピリミジフェン	1.0	雄	消化管 [a] (5.19)、血漿(2.11)、肝臓(2.02)、腎臓(0.70)	消化管 [a] (0.61)、肝臓(0.46)、血漿(0.34)、腎臓(0.17)
		雌	消化管 [a] (5.39)、肝臓(3.07)、血漿(2.00)、腎臓(0.80)	肝臓(0.83)、消化管 [a] (0.79)、血漿(0.57)、腎臓(0.26)
	10.0	雄	消化管 [a] (37.8)、肝臓(13.3)、血漿(12.4)、腎臓(3.89)	消化管 [a] (5.33)、血漿(4.31)、肝臓(4.15)、腎臓(1.28)
		雌	消化管 [a] (45.9)、肝臓(20.8)、血漿(18.5)、肺(5.25)、腎臓(5.03)	消化管 [a] (7.17)、肝臓(6.62)、血漿(4.67)、腎臓(1.87)
[eth-^{14}C] ピリミジフェン	1.0	雄	消化管 [a] (4.56)、肝臓(1.88)、血漿(1.44)、下垂体(1.15)、腎臓(0.58)	
		雌	消化管 [a] (5.42)、肝臓(2.79)、血漿(1.86)、腎臓(0.86)	
	10.0	雄	消化管 [a] (43.9)、肝臓(12.4)、血漿(12.0)、腎臓(3.62)	
		雌	消化管 [a] (53.4)、肝臓(18.1)、血漿(12.6)、肺(4.08)、心臓(3.84)、腎臓(3.72)	

[1]：低用量群では投与 8.4 時間後、高用量群では投与 15.3 時間後、/：試料採取なし、
[a]：内容物を含む

② 体内分布-2

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[pyr-^{14}C]ピリミジフェン若しくは[eth-^{14}C]ピリミジフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識のピリミジフェンを低用量で 14 日間反復経口投与した後、[pyr-^{14}C]ピリミジフェンを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、最終投与 120 時間後における組織中残留放射能は僅かであり、蓄積性は認められなかった。（参照 2）

表 3　主要臓器及び組織中の残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	最終投与 120 時間後
[pyr-^{14}C] ピリミジフェン	単回経口	1.0	雄	肝臓(0.03)、消化管[a] (0.02)、皮膚(0.02)、血漿(0.02)
			雌	肝臓(0.07)、血漿(0.06)、消化管[a] (0.05)
		10.0	雄	消化管[a] (0.24)、肝臓(0.20)、皮膚(0.14)、血漿(0.14)
			雌	肝臓(0.58)、消化管[a] (0.43)、血漿(0.41)
	反復経口	1.0	雄	消化管[a] (0.07)、肝臓(0.06)、血漿(0.04)
			雌	肝臓(0.15)、消化管[a] (0.10)、血漿(0.10)
[eth-^{14}C] ピリミジフェン	単回経口	1.0	雄	肝臓(0.06)、消化管[a] (0.05)、皮膚(0.03)、血漿(0.03)
			雌	肝臓(0.21)、消化管[a] (0.14)、血漿(0.14)
		10.0	雄	消化管[a] (0.35)、肝臓(0.31)、血漿(0.21)
			雌	肝臓(0.83)、消化管[a] (0.73)、血漿(0.54)

[a]：内容物を含む

（3）代謝

尿及び糞中排泄試験[1.(4)②]で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験［1.(4)③］で得られた胆汁並びに体内分布試験［1.(2)①］で得られた肝臓及び血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、B、I、K、L、O 及び T であり、B、K 及び T はグルクロン酸抱合体としても検出された。肝臓及び血漿では、主要代謝物として K が認められた。

ラット体内における主要代謝経路は、エーテル結合の開裂、ベンゼン環側鎖のアルキル基の酸化であり、さらに、より極性の高い多数の化合物に代謝される経路が考えられた。（参照 2）

表 4　尿、糞及び胆汁並びに肝臓中の主要代謝物（%TAR）

標識体	試料	試料採取時間	投与量 (mg/kg体重)	性別	ピリミジフェン	主要代謝物
[pyr-^{14}C] ピリミジフェン	尿	投与後 72 時間	1.0	雄	—	I(17.4)
				雌	—	K[a] (14.4)、I(2.54)
			10.0	雄	—	I(18.9)
				雌	—	K[a] (13.9)、I(2.79)
	糞	投与後 72 時間	1.0	雄	1.41	B(20.1)、T(12.4)、K(7.07)、O[b] (5.77)、I(0.61)
				雌	2.38	O[b] (15.4)、K(12.7)、B(8.31)
			10.0	雄	2.18	T(10.2)、K(9.97)、B(9.64)、O[b] (8.62)、I(6.07)
				雌	1.25	B(19.4)、T(10.3)、K(7.82)、O[b] (7.57)、I(1.10)
	胆汁	投与後 24 時間	1.0	雄	—	O(22.9)、K[a] (20.1)、B[a] (14.4)
[eth-^{14}C] ピリミジフェン	尿	投与後 72 時間	1.0	雄	—	L(15.4)
				雌	—	K[a] (14.3)、L(4.65)、T(3.48)
			10.0	雄	—	L(14.3)、G(0.97)
				雌	—	T[a] (4.28)、K(3.64)、L(1.67)
	糞	投与後 72 時間	1.0	雄	1.93	B(15.6)、T(10.3)、O[b] (7.46)、K(5.41)、L(1.56)
				雌	2.40	B(25.8)、O[b] (10.2)、T(9.61)、K(7.48)、L(0.14)
			10.0	雄	1.68	B(13.0)、T(11.0)、O[b] (10.8)、K(7.08)、L(5.21)
				雌	2.56	B(13.7)、O[b] (12.5)、T(9.20)、K(7.62)、L(1.67)

[a]：グルクロン酸抱合体を含む、[b]：他の代謝物を含む、—：検出されず

（4）排泄

①　尿及び糞中排泄-1

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]ピリミジフェンを低用量又は高

用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 96 時間で 87.6%TAR 以上が糞及び尿中に排泄された。雌雄とも尿より糞中排泄率の方が高かった。（参照 2）

表 5　投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	1.0		10.0	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	38.4	29.8	41.4	29.8
糞	49.4	62.1	46.2	70.0

②　尿及び糞中排泄-2

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-^{14}C]ピリミジフェン若しくは[eth-^{14}C]ピリミジフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識のピリミジフェンを低用量で 14 日間反復経口投与した後、[pyr-^{14}C]ピリミジフェンを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

標識体、投与量、投与方法及び性別にかかわらず、投与後 120 時間で 91.8%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。（参照 2）

表 6　投与後 120 時間[a]における尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr-^{14}C]ピリミジフェン						[eth-^{14}C]ピリミジフェン			
投与方法	単回経口				反復経口		単回経口			
投与量（mg/kg 体重）	1.0		10.0		1.0		1.0		10.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	38.3	26.8	41.1	28.1	49.5	30.7	46.4	29.0	37.8	20.7
糞	61.6	71.1	57.6	65.8	47.2	63.8	53.7	70.0	64.3	71.1

a：反復投与群では最終投与後 120 時間

③　胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]ピリミジフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与後 48 時間における胆汁中排泄率は、雄で約 80%TAR、雌で約 100%TAR であり、上記［1.(4)②］の結果と比較した結果、腸肝循環が示唆された。（参照 2）

表 7　投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	1.0 mg/kg 体重		10.0 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	79.4	108	81.4	103
尿	9.52	1.70	9.50	0.95
糞	4.11	2.03	4.38	2.69
ケージ洗浄液	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	1.53	1.10	1.44	1.65

2．植物体内運命試験

（1）みかん

温室栽培のみかん（品種不明）の葉の表裏又は果実（直径約 4 cm）表面に、水和剤に調製した[pyr-^{14}C]ピリミジフェン又は[eth-^{14}C]ピリミジフェンを塗布処理し、試料として葉面処理区では処理葉並びに処理葉と同一枝上の未処理葉及び未処理果実を、果実処理区では処理果実を、処理直後から 90 日後まで経時的に採取して植物体内運命試験が実施された。各処理区における処理量は表 8 に示されている。

表 8　各処理区における処理量

	[pyr-^{14}C]ピリミジフェン	[eth-^{14}C]ピリミジフェン
葉面処理区	25.5 μg/葉 3~4 枚	22.2 μg/葉 3~4 枚
果実処理区	12.8 μg/果実	11.1 μg/果実

みかんの葉及び果実における放射能分布は表 9、塗布処理後の放射能の残留及び移行性は表 10、処理 90 日後のみかんの葉及び果実における代謝物は表 11 に示されている。

葉面処理では、処理葉表面（表面洗浄液）の放射能は処理直後から減少し、処理 90 日後には[pyr-^{14}C]ピリミジフェン処理で 8.7%TAR、[eth-^{14}C]ピリミジフェン処理で 10.2%TAR であった。処理葉における放射能は、処理 6 日後までは速やかに消失し、その後緩やかに消失する二相性を示した。処理葉表面からの放射能の速やかな消失は、揮散、光分解及び葉内部への浸透によるものと考えられた。葉抽出液中の放射能は、[pyr-^{14}C]ピリミジフェン処理で処理 30 日後まで、[eth-^{14}C]ピリミジフェン処理で処理 60 日後までは増加傾向を示したが、25%TAR を超えることはなかった。処理葉から未処理葉及び未処理果実へ移行した放射能は、処理 15 日～90 日後のいずれの時点においても僅かであった。葉面処理区における放射能分布には標識体による大きな違いは認められなかった。

果実処理においても、ピリミジフェンの挙動は葉面処理区と同様であり、消失は速やかで、可食部への放射能の移行も僅かであった。

処理葉及び処理果実中残留放射能（可食部を除く）の主要成分はピリミジフェンであった。葉及び果実のいずれにおいても 10%TRR を超える代謝物は認められず、多くの種類の代謝物がそれぞれ微量検出された。（参照 2）

表 9　みかんの処理葉及び処理果実における放射能分布（%TAR）

標識体			[pyr-^{14}C]ピリミジフェン				[eth-^{14}C]ピリミジフェン			
処理後日数			1	6	15	90	1	6	15	90
処理葉	表面洗浄液		78.2	38.1	31.0	8.7	74.1	47.0	28.6	10.2
	抽出液		9.3	11.1	15.9	14.7	10.9	13.6	21.5	18.7
	残渣		1.5	7.6	11.0	9.0	2.7	5.9	7.9	6.4
	残留放射能合計		89.0	56.8	57.9	32.4	87.7	66.5	58.0	35.3
処理果実	表面洗浄液		76.9	62.7	44.2	7.5	74.7	49.2	17.1	3.5
	果皮	抽出液	11.1	20.7	24.5	28.0	15.2	24.2	26.2	29.9
		残渣	1.8	6.6	10.2	10.7	2.8	6.0	9.0	8.3
	可食部	抽出液	<0.1	0.4	1.3	2.0	<0.1	0.1	0.4	0.9
		残渣	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
	残留放射能合計		89.8	90.4	80.3	48.3	92.7	79.5	52.8	42.7

表 10　塗布処理後の放射能の残留及び移行性（放射能濃度：mg/kg）

標識体			[pyr-^{14}C]ピリミジフェン			[eth-^{14}C]ピリミジフェン		
処理後日数			0	15	90	0	15	90
葉面処理	処理葉		13.6	7.86	4.40	11.8	6.86	4.17
	未処理葉		-	0.004	0.006	-	0.004	0.004
	未処理果実	果皮	-	0.002	0.005	-	0.002	0.002
		可食部	-	0.003	0.002	-	0.001	0.002
果実処理	果皮		1.99	0.978	0.236	1.74	0.565	0.186
	可食部		-	0.008	0.003	-	0.002	0.001

-：未検出

表 11　処理 90 日後のみかんの葉及び果実における代謝物

標識体	処理区	部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリミジフェン (%TRR)	代謝物（%TRR）	残渣 (%TRR)
[pyr-^{14}C] ピリミジフェン	葉面処理	葉	4.20	18.8	C(8.6)[a]、B(3.7)[a]、O+P(3.7)[a]、F+S (3.1)[ab]、Q(2.2)[a]、M(1.2)[c]、D(0.9)、R(<0.3)[a]	27.8
	果実処理	果皮	0.236	16.7	C(8.0)[a]、B(5.2)[a]、O+P(4.4)[a]、Q(2.1)[a]、F+S (1.8)[ab]、D(0.6)、M(0.6)[c]、R(0.2)[a]	22.2
		可食部	0.002	<0.2	Q(1.0)、B(0.2)、J(<0.2)	0.2
[eth-^{14}C] ピリミジ	葉面処理	葉	3.43	18.1	O+P(8.5)[a]、B(7.9)[a]、S(2.5)[a]、D(1.4)、F(1.4)、G(1.1)[c]、M(0.8)[c]、H(<0.3)	18.1

フェン	果実処理	果皮	0.186	17.6	O+P(7.2)、B(5.6)[a]、F+S(2.1)[abc]、G(1.8)[c]、M(0.7)[c]、D(0.2)、H(<0.2)、	19.4
		可食部	0.001	0.2	B(<0.2)	0.2

[a]：抱合体を含む。
[b]：F及びSが明確に分離しない部位があったため合算された。
[c]：未同定物質を含む。

（2）りんご

温室栽培のりんご（品種：富士）の葉の表裏又は果実（直径約4 cm）表面に、水和剤に調製した[pyr-^{14}C]ピリミジフェン又は[eth-^{14}C]ピリミジフェンを塗布処理し、試料として葉面処理区では処理葉並びに処理葉と同一枝上の未処理葉及び果実を、果実処理区では処理果実を、処理直後から90日後まで経時的に採取して植物体内運命試験が実施された。各処理区における処理量は表12に示されている。

表12　各処理区における処理量

	[pyr-^{14}C]ピリミジフェン	[eth-^{14}C]ピリミジフェン
葉面処理区	35.5 μg/葉5枚	30.7 μg/葉5枚
果実処理区	17.8 μg/果実	15.3 μg/果実

りんごの葉及び果実における放射能分布は表13、葉面塗布処理後の放射能の残留及び移行性は表14、処理90日後のりんごの葉及び果実における代謝物は表15に示されている。

葉面処理では、処理葉表面（表面洗浄液）の放射能は処理直後から減少し、処理90日後には[pyr-^{14}C]ピリミジフェン処理で1.5%TAR、[eth-^{14}C]ピリミジフェン処理で0.9%TARになった。処理葉における放射能は、処理6日後までは速やかに消失し、その後緩やかに消失する二相性を示した。処理葉表面からの放射能の速やかな消失は、揮散、光分解及び葉内部への浸透によるものと考えられた。葉内部（抽出液＋残渣）の放射能は処理直後から徐々に増加し、[pyr-^{14}C]ピリミジフェン処理で処理15日後、[eth-^{14}C]ピリミジフェン処理で処理6日後に最大となった。処理葉から未処理葉及び未処理果実へ移行した放射能は、処理15日～90日後のいずれの時点においても僅かであった。葉面処理区における放射能分布に標識体による大きな違いは認められなかった。

果実処理においても、放射能の消失は速やかであり、可食部への放射能の移行も僅かであった。

処理葉及び処理果実中残留放射能（可食部を除く）の主要成分はピリミジフェンであった。葉及び果実のいずれにおいても10%TRRを超える代謝物は認められず、多くの種類の代謝物がそれぞれ微量検出された。（参照2）

表 13　りんごの処理葉及び処理果実における放射能分布（%TAR）

標識体			[pyr-^{14}C]ピリミジフェン				[eth-^{14}C]ピリミジフェン			
処理後日数			1	6	15	90	1	6	15	90
処理葉	洗浄液		60.3	23.9	6.7	1.5	57.3	15.8	6.5	0.9
	抽出液		13.4	22.7	27.3	19.1	23.8	27.2	21.9	13.9
	残渣		5.1	9.9	14.9	9.0	4.6	6.8	10.6	4.2
	残留放射能合計		78.8	56.5	48.9	29.6	85.7	49.8	39.0	19.0
処理果実	表面洗浄液		63.6	31.5	14.6	2.7	59.5	25.8	11.9	1.6
	果皮	抽出液	20.6	19.4	22.6	13.0	20.4	20.1	19.1	9.1
		残渣	4.4	5.0	11.5	10.7	4.0	7.4	11.3	6.7
	可食部	抽出液	0.4	3.7	4.5	8.8	0.1	2.3	2.6	6.8
		残渣			0.3	0.5			0.3	0.3
	芯		<0.1	<0.1	0.1	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	0.4
	残留放射能合計		89.0	59.6	53.6	36.0	84.0	55.6	45.2	24.9

表 14　葉面塗布処理後の放射能の残留及び移行性（放射能濃度：mg/kg）

標識体		[pyr-^{14}C]ピリミジフェン			[eth-^{14}C]ピリミジフェン		
処理後日数		0	15	90	0	15	90
処理葉		8.92	4.36	2.64	8.53	3.32	1.91
未処理葉		-	0.010	0.009	-	0.006	0.005
未処理果実	果皮	-	0.003	0.003	-	<0.001	<0.001
	可食部	-	0.002	0.002	-	0.001	<0.001
	芯	-	0.003	0.003	-	<0.001	<0.001

-：未検出

表 15　処理 90 日後のりんごの葉及び果実における代謝物

標識体	処理区	部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリミジフェン (%TRR)	代謝物（%TRR）	残渣 (%TRR)
[pyr-^{14}C]ピリミジフェン	葉面処理	葉	4.53	13.8	R(5.0)[a]、Q(4.7)[a]、B(4.4)[a]、S(3.7)[a]、C(3.0)[a]、O(1.3)[a]、F(0.7)、P(0.3)、D(<0.3)、J(<0.3)	30.4
	果実処理	果皮	0.403	7.0	C(3.9)[a]、R(3.6)[a]、B(2.3)[a]、Q(2.0)[a]、S(1.7)[a]、P(0.6)、O(0.3)、D(<0.3)、F(<0.3)、J(<0.3)	29.7
		可食部	0.009	<0.3	Q(4.7)、R(3.1)[a]、B(0.8)、C(0.6)、J(0.3)、S(0.3)、F(<0.3)、O(<0.3)、P(<0.3)	1.4
[eth-^{14}C]ピリミジフェン	葉面処理	葉	2.83	22.1	S(7.4)[a]、B(5.8)[a]、F(1.6)、O(1.1)、D(<0.5)、G(<0.5)、H(<0.5)、P(<0.5)	22.1
	果実処理	果皮	0.226	7.2	B(2.8)[a]、S(2.4)[a]、F(0.8)、O(0.8)[a]、D(<0.4)、G(<0.4)、P(<0.4)	26.9

		可食部	0.005	<0.4	B(1.6)、S(0.8)、P(0.4)、F(<0.4)、O(<0.4)、G(<0.4)	1.2

[a]：抱合体を含む。

（3）だいず

畑地土壌（滋賀）に[pyr-^{14}C]ピリミジフェン又は[eth-^{14}C]ピリミジフェンを0.2 mg/kg 乾土となるように混和処理し、この処理土壌にだいず（品種不明）の幼苗を移植し、移植 15 日及び 30 日後に根部、茎葉部及び土壌中の放射能を測定して、だいずにおける土壌からの吸収移行性が検討された。また、土壌中の代謝物の同定・定量も実施された。

だいず幼苗への吸収移行性及び処理土壌における分解物は表 16 に示されている。

処理土壌に移植しただいず幼苗で検出された放射能は、茎葉部で 0.01～0.22%TAR、根部で 0.08～1.40%TAR と僅かであった。土壌中放射能は経時的に減少し、消失速度に標識体による差は認められなかった。処理土壌における抽出放射能の大部分はピリミジフェンであり、分解物として B、D、F 及び G が微量検出された。（参照 2）

表 16　だいず幼苗への吸収移行性及び処理土壌における分解物（%TAR）

標識体			[pyr-^{14}C]ピリミジフェン				[eth-^{14}C]ピリミジフェン			
移植後日数			15 日後		30 日後		15 日後		30 日後	
だいず幼苗[a]	茎葉部		0.03	0.04	0.22	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02
	根部		0.20	0.20	1.40	0.20	0.13	0.19	0.25	0.08
	合計		0.23	0.24	1.66	0.21	0.15	0.20	0.27	0.10
処理土壌	抽出液		69.3		62.0		76.0		67.3	
		ピリミジフェン	61.0		58.7		72.3		63.2	
		B	1.1		0.4		0.2		0.5	
		D	1.1		0.1		0.1		0.3	
		F	2.4		0.8		0.5		0.7	
		G					0.7		1.0	
	残渣		17.3		21.7		12.2		13.3	
	合計		86.6		83.7		88.2		80.6	

[a]：だいず幼苗の数値は 2 連データ

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験

非滅菌の砂壌土（米国）に[pyr-^{14}C]ピリミジフェン若しくは[eth-^{14}C]ピリミジフェンを 1 mg/kg 乾土となるように混和処理し、又は滅菌した砂壌土（米国）に[pyr-^{14}C]ピリミジフェンを 1 mg/kg 乾土となるように混和処理し、25℃の暗

条件下で、非滅菌土壌は最長 12 か月間、滅菌土壌は最長 8 か月間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的非滅菌土壌中の分解物は表 17 に示されている。

非滅菌土壌では、いずれの標識体処理区においても、抽出放射能は経時的に減少し、土壌結合放射能が増加した。抽出放射能の大部分はピリミジフェンであり、主要分解物は K であった。揮発性物質としては $^{14}CO_2$ が検出された。ピリミジフェンの砂壌土中の推定半減期は、[pyr-^{14}C]ピリミジフェン処理区で 227 日、[eth-^{14}C]ピリミジフェン処理区で 348 日であった。（参照 2）

表 17　好気的非滅菌土壌中の分解物（%TAR）

標識体	[pyr-^{14}C]ピリミジフェン			[eth-^{14}C]ピリミジフェン		
処理後経過月数	1 か月	6 か月	12 か月	1 か月	6 か月	12 か月
抽出放射能	98.1	85.4	73.4	96.0	80.8	69.3
ピリミジフェン	90.2	57.9	33.2	79.9	60.9	43.9
C	0.0	0.2	0.3	/	/	/
D	0.5	0.4	0.3	1.49	<0.01	<0.01
F	0.0	2.5	0.0	<0.01[a]	<0.01[a]	<0.01[a]
G	/	/	/	<0.01	<0.01	0.25
H	/	/	/	<0.01	1.58	2.07
I	0.7	1.4	0.9	/	/	/
J	0.0	2.3	0.3	/	/	/
K	2.8	13.6	23.6	2.33	8.45	13.7
L	/	/	/	<0.01	1.66	0.19
N	/	/	/	0.19	0.29	1.26
O	1.0	0.0	0.0	1.31	1.86	2.07
$^{14}CO_2$	1.0	3.0	6.3	0.58	3.91	8.33
土壌結合放射能	4.63	16.4	22.4	7.06	17.9	19.1

[a]：分解物 E と分離できず、/：非検出

（2）ガラス板上での光分解試験

ガラス製フラスコの内面に[eth-^{14}C]ピリミジフェンを 0.044 μg/cm^2 となるように塗布して薄膜状とし、太陽光に 3 日間暴露して CO_2 発生の確認が行われた。

その結果、暴露 3 日後の薄膜における残存放射能は 56.9%TAR であり、$^{14}CO_2$ の発生量は 38.2%TAR であった。

また、ガラスシャーレに、水和剤に調製した[eth-^{14}C]ピリミジフェンを 0.25 μg/cm^2 となるように塗布して薄膜状とし、太陽光に最長 72 時間暴露して光分解試験が実施された。

ピリミジフェンはガラス板上で太陽光による分解を受け、暴露 72 時間後には未変化のピリミジフェンは 0.9%TAR に減少し、分解物として B、E、F、G 及

びOが微量（暴露72時間後にはいずれも0.4%TAR以下）検出された。暴露72時間後における系外への消失放射能は84.2%TARであった。（参照2）

（3）土壌吸着試験

4種類の国内土壌［埴壌土（北海道、福島）、砂質埴壌土（岡山）及び砂土（宮崎）］を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K^{ads}は116～601、有機炭素含有率により補正した吸着係数Kocは4,520～64,100であり、高い土壌吸着性が認められた。（参照2）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、ピリミジフェンを1 mg/Lとなるように添加し、50℃で5日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4、pH 7及びpH 9の各緩衝液における分解率はそれぞれ1.0、5.4及び5.2%であり、いずれの緩衝液中においてもピリミジフェンは安定であった。ピリミジフェンの加水分解における半減期は、いずれのpHにおいても1年以上（25℃）と推定された。（参照2）

（2）水中光分解試験①

純水及び河川水（採取地及びpH不明）に、ピリミジフェンを2 mg/Lとなるように添加した後、人工光（最大波長：352 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

水中光分解におけるピリミジフェンの推定半減期は、純水で38.0時間、河川水で41.3時間であった。（参照2）

（3）水中光分解試験②

蒸留水及び河川水（英国、pH 6.48）に、[pyr-^{14}C]ピリミジフェン又は[eth-^{14}C]ピリミジフェンを0.99～1.10 mg/Lとなるように添加した後、25±2℃で72時間、キセノンアーク灯（光強度：54.1 W/m^2、波長範囲：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

いずれの標識体処理区においても、蒸留水及び河川水中のピリミジフェンは速やかに分解し、照射72時間後には0.6%TAR以下となった。同定された主要分解物はTであり、蒸留水中で最大21.7%TAR、河川水中で最大37.4%TAR（いずれも[eth-^{14}C]ピリミジフェン処理区の照射2時間後）検出された。

ピリミジフェンの水中光分解における推定半減期は、蒸留水中で0.86～1.15時間（東京春季太陽光換算値で5.98～8.00時間）、河川水で1.13～3.55時間（東京春季太陽光換算値で7.86～24.7時間）であった。（参照2）

5．土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壌土（滋賀）を用いて、ピリミジフェン及び分解物Kを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表18に示されている。（参照2）

表18　土壌残留試験成績

試験		濃度[a]	土壌	推定半減期（日）	
				ピリミジフェン	ピリミジフェン＋分解物K
圃場試験	畑地	80 g ai/ha（4回散布）	火山灰・軽埴土	約9	約9
			沖積・埴壌土	約5	約5
容器内試験	畑地状態	0.14 mg/kg 乾土	火山灰・軽埴土	約36	約36
			沖積・埴壌土	約47	約47

a：圃場試験では4%フロアブル剤、容器内試験では純品を使用

6．作物残留試験

ピリミジフェン、代謝物C、J、Q及びR[2]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

ピリミジフェン、代謝物C及びJの最大残留値は、それぞれ散布14日後に収穫した茶（荒茶）の2.28 mg/kg（ピリミジフェン）、みかん（果皮）の0.22 mg/kg（代謝物C）及び夏みかん（果皮）の0.12 mg/kg（代謝物J）であった。代謝物Q及びRはいずれも定量限界未満であった。（参照2）

7．一般薬理試験

ラット、マウス、イヌ、ネコ及びヒト（血液）を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表19に示されている。（参照2）

表19　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量（mg/kg体重）（投与経路）	最大無作用量（mg/kg体重）	最小作用量（mg/kg体重）	結果の概要
中枢神経系	一般症状（Irwin法）	Wistar ラット	雄4	0、6、20、60（経口）[a]（2日間連続）	6	20	20 mg/kg 体重で軽度の異常歩行 60 mg/kg 体重で1例死亡、感情鈍麻、呼吸抑制、円背位、異常行動

[2] 代謝物Q及びRの分析値は、それぞれ代謝物Pの値を含む。

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
	誘発睡眠	ICR マウス	雄 10	0、0.6、2、6 (経口) [a]	6	−	影響なし
	傾斜板試験	Wistar ラット	雄 10	0、6、20、60 (経口) [a] (2 日間連続)	20	60	60 mg/kg 体重で 3 例死亡、遅発性神経毒性なし
	回転棒試験	ICR マウス	雌 10	0、0.6、2、6 (経口) [a]	6	−	影響なし
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、心機能、血流、呼吸、心電図	ビーグル犬	雌 3	0.2→0.6→2.0 (静脈内) [b] (漸増投与) 麻酔下	0.2	0.6	0.6 mg/kg 体重で血圧、心拍数、心機能、血流、呼吸及び心電図に影響 2.0 mg/kg 体重で 2 例死亡
自律神経系	神経節前線維刺激、両側頸動脈閉鎖、Adr 投与による血圧、心拍数、瞬膜収縮に対する影響	ネコ	雄 3	0.2→0.6→2.0 (静脈内) [b] (漸増投与) 麻酔下	0.6	2.0	2.0 mg/kg 体重で 3 例死亡
消化器系	活性炭輸送	ICR マウス	雄 10	0、0.6、2、6 (経口) [a]	6	−	影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10	0、2、6、20 (十二指腸内) [a] 麻酔下	6	20	20 mg/kg 体重で 5 例死亡、胃液量減少、Na^+、K^+、Cl^-、H^+の分泌減少
血液系	凝固作用 (全血凝固時間、PT、APTT)	Wistar ラット	雄 10	0、2、6、20 (経口) [a]	20	−	影響なし
	溶血作用	ヒト血液	3 人	0、0.03、0.1、0.3、1.0 mg/mL (*in vitro*) [c]	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL	1.0 mg/mL で軽度の溶血作用
腎機能	尿量、Na^+、K^+、Cl^-の排泄量	Wistar ラット	雄 8	0、2、6、20 (経口) [a]	−	2	2 mg/kg 体重以上で尿量減少 20 mg/kg 体重で電解質排泄軽度増加

注) 溶媒として、[a]は 0.5%CMC 液、[b]は DMSO、[c]は食塩水が用いられた。
−：最大無作用量又は最小作用量は設定されない。

8．急性毒性試験

ピリミジフェン(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。結果は表 20 に示されている。(参照 2)

表 20　急性毒性試験概要（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 10 匹	148	115	行動不活発、呼吸緩徐 雌雄：35 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	245	229	行動不活発、呼吸緩徐 雄：204 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：120 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		部分的閉眼、呼吸数減少、労作性呼吸、吸息時開口 雌雄：0.068 mg/L 以上で死亡例
		0.069	0.076	

ピリミジフェンの代謝物 B、C 及び P 並びに原体混在物 AA、BB、CC、DD、EE、FF 及び GG のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 2）

表 21　急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
B	ICR マウス 雌雄各 5 匹	53	66	運動失調、円背位、呼吸数減少、呼吸困難、嗜眠、眼瞼下垂 雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例
C	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,270	830	円背位、嗜眠、呼吸数減少、運動失調、眼瞼下垂、呼吸困難、正向反射の喪失 雄：750 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
P	ICR マウス 雌雄各 5 匹	141	141	運動失調、円背位、嗜眠、呼吸数減少、呼吸困難、眼瞼下垂、喧騒呼吸、正向反射の喪失 雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例
AA	ICR マウス 雌雄各 5 匹	341	205	運動失調、円背位、嗜眠、正向反射の喪失、呼吸困難、眼瞼下垂、呼吸数減少 雄：232 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：180 mg/kg 体重以上で死亡例

BB	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	嗜眠 死亡例なし
CC	ICR マウス 雌雄各 5 匹	616	406	円背位、嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、呼吸数減少、呼吸困難、正向反射の喪失 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
DD	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
EE	ICR マウス 雌雄各 5 匹	52	55	円背位、嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、呼吸数減少、呼吸困難 雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例
FF	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
GG	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	嗜眠、呼吸困難、運動失調、円背位、呼吸数減少 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

ピリミジフェン（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

皮膚感作性については、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 2）

10．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	0.600	1.79	5.98	8.74
	雌	0.693	2.02	6.64	9.43

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少

等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.79 mg/kg 体重/日、雌：2.02 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 23　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
150 ppm	・Hb 減少 ・TP 及び Glob 減少 ・BUN 及び Cre 増加 ・腎絶対及び比重量[3]増加	・Hb 及び RBC 減少 ・TP 及び Alb 減少 ・A/G 比、リン及びカリウム増加
100 ppm 以上	・体重増加抑制[§]及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Glob 減少
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.25	3.96	13.4	39.7
	雌	1.77	5.33	17.7	46.7

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、100 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（13.4 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（5.33 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 25　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
300 ppm	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・Hb 及び RBC 減少 ・BUN 及びカルシウム増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm 以上	100 ppm 以下 毒性所見なし	・肝及び腎絶対及び比重量増加
30 ppm 以下		毒性所見なし

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

（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、0.15、0.5、1.5 及び 4.5 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 26 に示されている。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐及び水様便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 26　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4.5 mg/kg 体重/日	・流涎§ ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・流涎§ ・体重増加抑制#及び摂餌量減少 ・卵巣絶対重量及び比重量減少
1.5 mg/kg 体重/日以上		・尿量減少#
0.5 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐及び水様便§	・嘔吐及び水様便§
0.15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：流涎及び嘔吐の発生頻度については、統計学的解析の実施は不明であるが、毒性所見と判断した。水様便の発生頻度については、4.5 mg/kg 体重/日投与群の雄、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄合計値で統計学的有意差が認められた。

#：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（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、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 27　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.68	2.04	6.56
	雌	0.81	2.49	7.71

本試験において、いずれの投与群においても投与に起因すると考えられる臨床症状及び神経病理組織学的所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 100 ppm（雄：6.56 mg/kg 体重/日、雌：7.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

11．慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.15、0.75

及び 3.75 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。

0.75 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎及び嘔吐が高い頻度で観察された。水様便の発生頻度については、3.75 mg/kg 体重/日投与群の雄、0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄の合計値で統計学的有意差が認められた。

本試験において、0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で水様便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（2）26 週間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料[4]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口［原体：0、0（媒体対照としてラクトース投与）、0.10、0.12、0.15 及び 0.75 mg/kg 体重/日］投与による 26 週間慢性毒性試験が実施された。本試験は、イヌの 1 年間慢性毒性試験［11.（1）］において認められた水様便及び嘔吐に関する無毒性量を確認する目的で実施された追加試験である。

0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与期間を通して水様便及び嘔吐の発生頻度が増加した。水様便の発生頻度については、0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄合計値に、媒体対照群（ラクトース投与群）と比較して統計学的有意差が認められた。0.15 mg/kg 体重/日以下の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

したがって、水様便及び嘔吐に対する無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット［主群（104 週と殺群）：一群雌雄各 50 匹、衛星群（26、52 及び 78 週と殺群）：一群雌雄各 9～10 匹］を用いた混餌（原体：0、3、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 28 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 28　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		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.101	0.338	1.02	3.41
	雌	0.126	0.427	1.29	4.47

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29、副腎の褐色細胞腫及び髄質過形成の発生頻度は表 30 に示されている。

[4] 本試験は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験［11.（1）］で認められた水様便及び嘔吐に関する無毒性量を確認することを目的に実施された追加試験で、血液生化学的検査、病理組織学的検査等の検査が実施されていないため参考資料とした。

100 ppm 投与群の雄において、副腎の良性褐色細胞腫の有意な増加が認められた。雌ではいずれの投与群においても副腎褐色細胞腫の発生頻度は少なく、対照群との差はみられなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 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 30 ppm（1.02 mg/kg 体重/日）、雌で 10 ppm（0.427 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 29-1　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
100 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・摂餌量減少 ・BUN 増加 ・尿細管上皮褐色色素沈着増加
30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
10 ppm 以下		毒性所見なし

表 29-2　52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・摂餌量減少 ・BUN 増加 ・尿細管上皮褐色色素沈着増加
30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
10 ppm 以下		毒性所見なし

表 30　主群における副腎の褐色細胞腫及び髄質過形成の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群（ppm）		0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
途中死亡動物	検査動物数	12	12	6	8	7	12	12	12	10	9
	良性褐色細胞腫	0	2	0	0	3*	0	0	0	0	2
	髄質過形成	1	3	0	3	0	0	0	0	0	0
最終と殺動物	検査動物数	38	38	44	42	43	38	38	38	40	41
	良性褐色細胞腫	8	7	7	9	18*	2	0	0	2	1
	悪性褐色細胞腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄質過形成	10	8	12	11	8	0	0	2	3	2
主群全動物	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	良性褐色細胞腫	8	9	7	9	21	2	0	0	2	3
	悪性褐色細胞腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄質過形成	11	11	12	14	8	0	0	2	3	2

*：$p < 0.05$（Fisher の直接確率計算法）（主群全動物では統計検定は実施されていない）

（4）86 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、10、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 86 週間発がん性試験が実施された。

表 31　86 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.00	2.84	9.52	27.8
	雌	0.896	2.64	9.37	27.8

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（9.52 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（2.64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 32　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
300 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・摂餌量減少 ・腎絶対及び比重量増加
100 ppm 以上	100 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
30 ppm 以下		毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 32 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）			10	30	100
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	0.8	2.2	7.6
		雌	0.8	2.5	8.3
	F_1 世代	雄	0.8	2.5	8.4
		雌	0.9	2.7	9.5

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、親動物雌雄及び児動物とも 100 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 30 ppm（P 雄：2.2 mg/kg 体重/日、P 雌：2.5 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.7 mg/kg

体重/日）であると考えられた。100 ppm 投与群の F_1 で精子形成低下が認められたが、いずれの世代でも繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

表 34　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝補正重量[5]増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝補正重量増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝補正重量増加 ・精子形成低下§ ・包皮分離遅延§	・肝補正重量増加 ・膣開口遅延§
	30 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	100 ppm	・体重増加抑制 ・低体重（哺育 14 及び 21 日）		・体重増加抑制 ・低体重（哺育 14 及び 21 日）	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Tween 80 添加 0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の胎児で低体重、骨化遅延（胸骨分節）及び骨格変異（第 14 肋骨）増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15～16 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1、4 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Tween 80 添加 0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で切迫と殺（1 例）、体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の胎児で骨化遅延（手根骨、中手骨及び指節骨）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

13．遺伝毒性試験

ピリミジフェン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

[5] 最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量（以下同じ）。

試験結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ピリミジフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 35　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H-17、M-45 株)	175~2,800 μg/ﾃﾞｨｽｸ	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2*uvr*A 株)	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）	①22~50 μg/mL (-S9、24 時間処理) ②0.009~0.02μg/mL (-S9、48 時間処理) ③67~150 μg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 6~8 匹）	25、50 及び 100 mg/kg 体重（24 時間間隔で 2 回強制経口投与）	陰性

+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

ピリミジフェンの代謝物 B（動物、植物及び土壌由来）、C（植物及び土壌由来）及び P（植物由来）、原体混在物 AA、BB、CC、DD、EE、FF 及び GG の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物 J（植物及び土壌由来）のチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2）

表 36　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A-株)	①8.0~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
C				陰性
P				陰性
AA				陰性
BB				陰性
CC				陰性
DD				陰性
EE				陰性
FF				陰性
GG				陰性
J	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）	①125~1,000 μg/mL（-S9、24 時間処理） ②31.3~250 μg/mL（-S9、48 時間処理） ③125~1,000 μg/mL (+S9)	陰性

+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリミジフェン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したピリミジフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたピリミジフェンの体内吸収率は、投与後 48 時間で少なくとも 90.4%と算出された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。投与後 96 時間で 87.6%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄率（20.7～49.5%TAR）より糞中排泄率（46.2～71.1%TAR）の方が高かった。胆管カニューレを挿入した場合は胆汁中排泄率は 80%TAR 以上となり、腸肝循環が示唆された。未変化のピリミジフェンは尿及び胆汁中では検出されず、糞中で少量認められた。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は B、I、K、L、O 及び T であった。

^{14}C で標識したピリミジフェンのみかん、りんご及びだいずを用いた植物体内運命試験の結果、植物体の残留放射能の主要成分は未変化のピリミジフェンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

ピリミジフェン、代謝物 C、J、Q 及び R を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ピリミジフェン、代謝物 C 及び J の最大残留値はそれぞれ茶（荒茶）の 2.28 mg/kg（ピリミジフェン）、みかん（果皮）の 0.22 mg/kg（代謝物 C）及び夏みかん（果皮）の 0.12 mg/kg（代謝物 J）であった。代謝物 Q 及び R はいずれも定量限界未満であった。

ピリミジフェン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、消化管（嘔吐及び水様便：イヌ）並びに肝臓及び腎臓（重量増加）に認められた。

神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで副腎の褐色細胞腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリミジフェン（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 37 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 年間慢性毒性試験及び 90 日間亜急性毒性試験の 0.15 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 0.0015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0015 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	①慢性毒性試験、②亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	①1 年間、②90 日間
（投与方法）	カプセル経口投与

(無毒性量)	0.15 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 37　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、30、100、150 ppm 雄：0、0.600、1.79、5.98、8.74 雌：0、0.693、2.02、6.64、9.43	雄：1.79 雌：2.02 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等	雄：1.79 雌：- 雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 雌：肝重量増加
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、10、30、100 ppm 雄：0、0.68、2.04、6.56 雌：0、0.81、2.49、7.71	雄：6.56 雌：7.71 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)	雄：6.56 雌：2.49 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少 (亜急性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、3、10、30、100 ppm 雄：0、0.101、0.338、1.02、3.41 雌：0、0.126、0.427、1.29、4.47	雄：1.02 雌：0.427 雌雄：体重増加抑制 (雄で副腎の褐色細胞腫増加)	雄：0.338 雌：0.427 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び肝比重量増加 (雄で副腎の褐色細胞腫増加)
	2 世代 繁殖試験	0、10、30、10 ppm P 雄：0、0.8、2.2、7.6 P 雌：0、0.8、2.5、8.3 F_1 雄：0、0.8、2.5、8.4 F_1 雌：0、0.9、2.7、9.5	親動物、児動物 P 雄：2.2 P 雌：2.5 F_1 雄：2.5 F_1 雌：2.7 親動物雌雄及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物、児動物 P 雄：2.2 P 雌：2.5 F_1 雄：2.5 F_1 雌：2.7 親動物 雌雄：肝補正重量増加等 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、1、5、25	母動物：5 胎児：5 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：5 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、30、100、300 ppm	雄：13.4 雌：5.33	雄：13.4 雌：5.33
		雄：0、1.25、3.96、13.4、39.7 雌：0、1.77、5.33、17.7、46.7	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等	雄：肝重量増加等 雌：肝及び腎重量増加
	86 週間 発がん性 試験	0、10、30、100、300 ppm	雄：9.52 雌：2.64	雄：2.84 雌：2.64
		雄：0、1.00、2.84、9.52、27.8 雌：0、0.896、2.64、9.37、27.8	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	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、1、4、20	母動物：4 胎児：4 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：4 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.15、0.5、1.5、4.5	雄：0.15 雌：0.15 雌雄：嘔吐及び水様便	雄：0.15 雌：0.15 雌雄：嘔吐及び水様便
	1 年間 慢性毒性 試験	0、0.15、0.75、3.75	雄：0.15 雌：0.15 雌雄：水様便等	雄：0.15 雌：0.15 雌雄：水様便等
ADI			NOAEL：0.15 SF：100 ADI：0.0015	NOAEL：0.15 SF：100 ADI：0.0015
ADI 設定根拠資料			①イヌ 1 年間 慢性毒性試験 ②イヌ 90 日間 亜急性毒性試験	イヌ 1 年間 慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[1]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
B	UR-50011 4-HOE-E-787	5-クロロ-6-エチル-*N*-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]=エチル]-4-ピリミジンアミン
C	UR-50020 HOE-AM-PY	5-クロロ-6-エチル-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピリミジンアミン
D	UR-50021 NO-E-787	5-クロロ-*N*-[2-[4-(2-エトキシエチル)-2,3-ジメチル=フェノキシ]エチル]-6-エチル-4-ピリミジンアミン-1-オキサイド
E	UR-50022 DECL-E-787	*N*-[2-[4-(2-エトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]=エチル]-6-エチル-4-ピリミジンアミン
F	UR-50023 2-HOM-E-787	5-クロロ-*N*-[2-[4-(2-エトキシエチル)-2-ヒドロキシ=メチル-3-メチルフェノキシ]=エチル]-6-エチル-4-ピリミジンアミン
G	UR-50024 4-HOE-PH	4-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジメチルフェノール
H	UR-50025 4-EOE-PH	4-(2-エトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノール
I	UR-50026 GLY-PY	*N*-(5-クロロ-6-エチル-4-ピリミジニル)グリシン
J	UR-50028 AM-PY	5-クロロ-6-エチル-4-ピリミジンアミン
K	UR-50029 4-COXM-E-787	4-[2-[*N*-(5-クロロ-6-エチル-4-ピリミジニル)アミノ]エトキシ]-2,3-ジメチルフェニルアセティックアシッド
L	UR-50030 4-COXM-PH	4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニルアセティックアシッド
M	UR-50031 2-COX-E-787	6-[2-[*N*-(5-クロロ-6-エチル-4-ピリミジニル)アミノ]エトキシ]-3-(2-エトキシエチル)-2-メチルベンゾイックアシッド
N	UR-50033 2-COX-4-HOE-PH	5-(2-ヒドロキシエチル)-6-メチルサリシリックアシッド
O	UR-50034 4-(1-HOE)-E-787	5-クロロ-*N*-[2-[4-(2-エトキシ-1-ヒドロキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル]-6-エチル-4-ピリミジンアミン
P	UR-50035 α-HOE-PY-E-787	5-クロロ-*N*-[2-[4-(2-エトキシ=エチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]=エチル]-6-(1-ヒドロキシエチル)-4-ピリミジンアミン
Q	UR-50036 α-HOET-PY	5-クロロ-6-(1-ヒドロキシエチル)-4-ピリミジンアミン
R	UR-50037 HOE-AM-α-HOE-PY	5-クロロ-6-(1-ヒドロキシエチル)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピリミジンアミン
S	UR-50038 4-β-HOEOE-E-787	5-クロロ-6-エチル-*N*-[2-[4-(2-ヒドロキシエトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル]-4-ピリミジンアミン
T	UR-50039 4-α,β-HOE-E-787	5-クロロ-*N*-[2-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル]-6-エチル-4-ピリミジンアミン
AA	UR-50002	（原体混在物）
BB	UR-50003	（原体混在物）
CC	UR-50004	（原体混在物）
DD	UR-50005	（原体混在物）
EE	UR-50006	（原体混在物）
FF	UR-50007	（原体混在物）

GG	UR-50008	（原体混在物）

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
Adr	アドレナリン
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 ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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
DMSO	ジメチルスルホキシド
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) ピリミジフェン 最高値	ピリミジフェン 平均値	代謝物 J 最高値	代謝物 J 平均値	代謝物 C 最高値	代謝物 C 平均値	合計 (J+C)	代謝物 Q 最高値	代謝物 Q 平均値	代謝物 R 最高値	代謝物 R 平均値
はくさい (露地) (茎葉) 1997 年度	公的分析機関														
	2	80	1	7	0.014	0.013									
				14	0.007	0.007									
			2	7	0.013	0.013									
				14	<0.005	<0.005									
			1	7	0.015	0.014									
				14	<0.005	<0.005									
			2	7	0.009	0.008									
				14	<0.005	<0.005									
	社内分析機関														
	2	80	1	7	0.016	0.016									
				14	<0.005	<0.005									
			2	7	0.013	0.012									
				14	<0.005	<0.005									
			1	7	0.018	0.018									
				14	<0.005	<0.005									
			2	7	0.015	0.014									
				14	<0.005	<0.005									
キャベツ (露地) (葉球) 1992 年度	公的分析機関														
	2	80	2	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) 1992 年度			4	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	社内分析機関														
	2	80	2	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
温州みかん (露地) (果肉) 1992 年度	公的分析機関														
	2	80	1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	社内分析機関														
	2	80	1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (露地) (果皮) 1992 年度	公的分析機関														
	2	80	1	14			<0.02	<0.02	0.19	0.19	0.21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21			0.02	0.02	0.17	0.15	0.17	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				28			<0.02	<0.02	0.11	0.11	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	14			<0.02	<0.02	0.22	0.22	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21			<0.02	<0.02	0.17	0.17	0.19	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				28			<0.02	<0.02	0.19	0.19	0.21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	社内分析機関														
	2	80	1	14			<0.02	<0.02	0.19	0.17	0.19	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21			<0.02	<0.02	0.13	0.11	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				28			<0.02	<0.02	0.09	0.09	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	14			<0.02	<0.02	0.22	0.22	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21			<0.02	<0.02	0.17	0.17	0.19	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				28			<0.02	<0.02	0.15	0.15	0.17	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
夏みかん (露地) (果肉) 1992 年度	公的分析機関														
	2	120	1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
		180	1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
	社内分析機関														
	2	120	1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
		180	1	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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
夏みかん (露地) (果皮) 1992 年度	公的分析機関														
	2	120	1	14			<0.02	<0.02	0.21	0.19	0.21				
				21			<0.02	<0.02	0.17	0.17	0.19				
				28			<0.02	<0.02	0.17	0.15	0.17				
		180	1	14			<0.02	<0.02	0.11	0.11	0.13				
				21			<0.02	<0.02	0.11	0.11	0.13				
				28			<0.02	<0.02	0.09	0.07	0.09				
	社内分析機関														
	2	120	1	14			0.12	0.12	0.04	0.04	0.16				
				21			0.07	0.05	0.07	0.06	0.11				
				28			0.05	0.05	0.15	0.15	0.20				
		180	1	14			<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.09				
				21			<0.02	<0.02	0.09	0.07	0.09				
				28			<0.02	<0.02	0.09	0.09	0.11				
夏みかん (露地) (果肉+果皮) 1992 年度	公的分析機関														
	2	120	1	14							0.08				
				21							0.07				
				28							0.07				
		180	1	14							0.06				
				21							0.06				
				28							0.04				
	社内分析機関														
	2	120	1	14							0.06				
				21							0.05				
				28							0.08				
		180	1	14							0.04				
				21							0.04				
				28							0.05				

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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
夏みかん (露地) (果肉) 1994 年度	社内分析機関														
	2	80	1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
			1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
夏みかん (露地) (果皮) 1994 年度	社内分析機関														
	2	80	1	14	0.21	0.21	<0.02	<0.02	0.15	0.15	0.17				
				28	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.09				
				45	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.08				
			1	14	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.09	0.07	0.09				
				28	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.09	0.07	0.09				
				42	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.09				
夏みかん (露地) (果肉) 1994 年度	社内分析機関														
	2	100	1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
		80	1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
夏みかん (露地) (果皮) 1994 年度	社内分析機関														
	2	100	1	14	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.15	0.15	0.17				
				28	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.09				
				45	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.09				
		80	1	14	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.09				
				28	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.06				
				45	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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
夏みかん (露地) (果肉+果皮) 1994 年度	社内分析機関														
	4	80	1	14	0.08						0.07				
				28	0.03						0.04				
				45	0.02						0.04				
		80	1	14	0.04						0.04				
				28	0.04						0.04				
				42	0.03						0.04				
		100	1	14	0.06						0.07				
				28	0.04						0.04				
				45	0.04						0.04				
		80	1	14	0.02						0.04				
				28	0.01						0.03				
				45	0.01						<0.03				
ゆず (露地) (果実) 1994 年度	社内分析機関														
	2	80	1	14	0.077	0.076									
				28	0.021	0.021									
				45	0.040	0.038									
			1	14	0.066	0.062									
				28	0.038	0.036									
				42	0.031	0.030									
りんご (露地・無袋) (果実) 1992 年度	公的分析機関														
	2	140	1	21			0.02	0.02	0.02	0.02	0.04				
				28			0.01	0.01	0.01	0.01	0.02				
			1	21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
	社内分析機関														
	2	140	1	21			0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05				
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
			1	21			0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02				
				28			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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
りんご (露地・無袋) (果実) 1992 年度	公的分析機関														
	2	140	1	21	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	社内分析機関														
	2	140	1	21	0.026	0.025	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.013	0.013	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.014	0.014	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.014	0.013	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地・無袋) (果実) 1994 年度	公的分析機関														
	1	187	1	21	0.029	0.028									
				30	0.030	0.030									
				45	0.022	0.022									
	社内分析機関														
	1	187	1	21	0.032	0.029									
				30	0.022	0.020									
				45	0.042	0.040									
りんご (露地・無袋) (果実) 1995 年度	公的分析機関														
	2	200	1	21	0.076	0.074									
				30	0.096	0.096									
				45	0.039	0.038									
				60	0.034	0.033									
		260	1	21	0.018	0.018									
				30	0.008	0.008									
				45	<0.005	<0.005									
				60	<0.005	<0.005									

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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
りんご (露地・無袋) (果実) 1995 年度	社内分析機関														
	2	200	1	21	0.060	0.059									
				30	0.088	0.086									
				45	0.042	0.038									
				60	0.028	0.028									
		260	1	21	0.013	0.010									
				30	0.006	0.006									
				45	<0.005	<0.005									
				60	<0.005	<0.005									
なし (露地・無袋) (果実) 1995 年度	公的分析機関														
	2	120	1	14	0.014	0.014									
				21	0.016	0.016									
				30	0.010	0.009									
				45	<0.005	<0.005									
		187	1	14	0.036	0.036									
				21	0.028	0.028									
				30	0.013	0.012									
				45	<0.005	<0.005									
	社内分析機関														
	2	120	1	14	0.021	0.020									
				21	0.011	0.010									
				30	0.010	0.010									
				45	0.009	0.008									
		187	1	14	0.047	0.046									
				21	0.040	0.036									
				30	0.014	0.014									
				45	<0.005	<0.005									

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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 (露地・無袋) (果肉) 1994 年度	公的分析機関														
	2	100	1	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									
			2	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									
			1	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									
			2	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									
	社内分析機関														
	2	100	1	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									
			2	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									
			1	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									
			2	14	<0.005	<0.005									
				21	<0.005	<0.005									
				28	<0.005	<0.005									

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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 (露地・無袋) (果皮) 1994 年度	公的分析機関														
	2	100	1	14	0.38	0.38									
				21	0.18	0.18									
				28	0.10	0.09									
			2	14	0.46	0.46									
				21	0.17	0.16									
				28	0.06	0.06									
			1	14	0.09	0.09									
				21	0.03	0.03									
				28	<0.02	<0.02									
			2	14	0.10	0.10									
				21	0.08	0.07									
				28	0.05	0.04									
	社内分析機関														
	2	100	1	14	0.44	0.42									
				21	0.24	0.24									
				28	0.18	0.18									
			2	14	0.62	0.62									
				21	0.35	0.34									
				28	0.08	0.08									
			1	14	0.07	0.06									
				21	0.07	0.07									
				28	0.04	0.04									
			2	14	0.12	0.10									
				21	0.13	0.13									
				28	0.09	0.08									

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)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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
いちご (施設) (果実) 1998 年度	公的分析機関														
	2	30	1	1	0.052	0.050									
				3	0.027	0.027									
				7	0.015	0.014									
			1	1	0.065	0.064									
				3	0.053	0.052									
				7	0.038	0.038									
	社内分析機関														
	2	30	1	1	0.054	0.053									
				3	0.028	0.026									
				7	0.023	0.022									
			1	1	0.098	0.098									
				3	0.060	0.060									
				7	0.055	0.053									
茶 (露地) (荒茶) 1992 年度	公的分析機関														
	2	160	1	14	2.21	2.12									
				21	0.44	0.44									
			1	20	0.24	0.24									
	社内分析機関														
	2	160	1	14	2.28	2.22									
				21	0.41	0.38									
			1	20	0.16	0.14									
茶 (露地) (浸出液) 1992 年度	公的分析機関														
	2	160	1	14	0.07	0.07									
				21	<0.04	<0.04									
			1	20	<0.04	<0.04									

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										
					ピリミジフェン		代謝物 J		代謝物 C		合計 (J+C)	代謝物 Q		代謝物 R	
					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
茶 (露地) (浸出液) 1992 年度	社内分析機関														
	2	160	1	14 21	0.04 <0.01	0.04 <0.01									
			1	20	0.01	0.01									

注)・散布には 4%フロアブル剤が用いられた。
・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
・表中の数値はピリミジフェンへの換算値である。換算係数は、J : 2.398、C : 1.874、Q : 2.177、R : 1.736。
・合計(J+C)の数値には「ピリミジフェン」が含まれる。
・代謝物 Q 及び R の数値には代謝物 P が含まれる。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ピリミジフェン（殺虫剤）（平成 22 年 3 月 8 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、未公表
3. 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 15 号）

別添２

ピリミジフェンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成２５年７月９日～平成２５年８月７日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　１通

４．コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
【意見１】 資料は良く整理されております。以下の意見を述べさせていただきます。 １．ADI 値は妥当です。 ２．当該化学物質は土中では極めて安定な様相ですので、土中における生態毒性への影響の懸念が大きいものと考えます。市場における使用形態などを工夫し、土中での残留がないよう、企業側に留意していただきたく感じました。	【回答１】 １．及び２．について 御意見ありがとうございます。 食品安全委員会では、食品中の残留農薬について食品健康影響評価を行っております。 いただいた生態毒性への影響に関する御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省、農林水産省及び環境省に伝えます。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

厚生労働省発食安０２１７第５号
平成２６年２月１７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

ファモキサドン

平成２６年４月１４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２６年２月１７日付け厚生労働省発食安０２１７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項の規定に基づくファモキサドンに係る食品規格（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。

ファモキサドン

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

１．概要

（１）品目名：ファモキサドン[Famoxadone(ISO)]

（２）用途：殺菌剤

オキサゾリジンジオン系殺菌剤である。

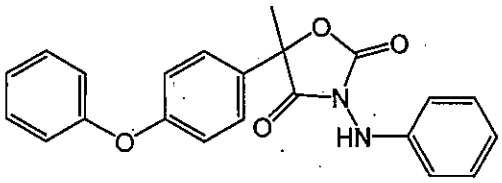
病原菌のミトコンドリア内のチトクロームｂ及びチトクロームｃ間の電子伝達経路を遮断することにより殺菌作用を示すものと考えられている。

（３）化学名

3-anilino-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione (IUPAC)

5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-(phenylamino)-2,4-oxazolidinedione (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{22}H_{18}N_2O_4$
分子量	374.39
水溶解度	0.111 mg/L (pH7、20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow$ ＝ 4.65 (pH7、20℃)

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、小麦、トマト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。

（1）国内での使用方法

22.5%ファモキサドン・30%シモキサニルドライフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用
病害虫名</th><th>希釈
倍数</th><th>使用
液量</th><th>使用
時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用
方法</th><th>ﾌｧﾓｷｻﾄﾞﾝを
含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">ばれいしょ</td><td>夏疫病</td><td>1500 倍</td><td rowspan="2">100～300
L/10a</td><td rowspan="4">収穫 14 日
前まで</td><td rowspan="4">4 回
以内</td><td rowspan="3">散布</td><td rowspan="4">4 回
以内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">疫病</td><td>1000～
2500 倍</td></tr>
<tr><td>400 倍</td><td>25L/10a</td></tr>
<tr><td>40 倍</td><td>3.2
L/10a</td><td>無人
ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰ
による
散布</td></tr>
<tr><td rowspan="2">トマト
ミニトマト</td><td></td><td>1500～
2500 倍</td><td rowspan="3">150～300
L/10a</td><td rowspan="3">収穫前日
まで</td><td rowspan="9">3 回
以内</td><td rowspan="9">散布</td><td rowspan="9">3 回以内</td></tr>
<tr><td>葉かび病</td><td rowspan="3">2500 倍</td></tr>
<tr><td>なす</td><td>褐色腐敗病</td></tr>
<tr><td>きゅうり
メロン</td><td rowspan="3">べと病</td><td rowspan="6">100～300
L/10a</td></tr>
<tr><td>はくさい</td><td>2500～
5000 倍</td><td>収穫 14 日
前まで</td></tr>
<tr><td></td><td>白さび病</td><td rowspan="4">2500 倍</td></tr>
<tr><td>だいず</td><td rowspan="2">べと病</td><td>収穫 7 日
前まで</td></tr>
<tr><td>たまねぎ</td><td>収穫 3 日
前まで</td></tr>
<tr><td></td><td>白色疫病</td><td></td></tr>
<tr><td>すいか</td><td>褐色腐敗病</td><td></td><td>収穫前日
まで</td></tr>
<tr><td>らっきょう</td><td>白色疫病</td><td>1000 倍</td><td rowspan="3">収穫 21 日
前まで</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ぶどう</td><td>べと病</td><td>2500～
5000 倍</td><td rowspan="2">200～700
L/10a</td></tr>
<tr><td>晩腐病
黒とう病
褐斑病</td><td>2500 倍</td></tr>
</table>

（2）海外での使用方法

① 25%ファモキサドン・25%シモキサニルドライフロアブル（米国）

作物名	適用病害虫名	1 回当りの使用量	栽培期間中の最大使用量	使用時期	使用方法
鱗茎野菜類	Downy Mildew Purple Blotch Bacterial Soft Rot Xanthomonas Blight	8～10 oz/Acre	84 oz/Acre (5.88 kg ai/ha)	収穫 3 日前まで	散布 航空散布
ベリー類	Raspberry Leafspot Septoria Leafspot Spur Blight Anthracnose Pseudomonas Blight	6～10 oz/Acre	72 oz/Acre	収穫当日まで	散布 航空散布
葉菜類（あぶらな属野菜を除く）	Downy Mildew White Rust	8～10 oz/Acre	48 oz/Acre	収穫前日まで	散布 航空散布
ホップ	Downy Mildew	8 oz/Acre	48 oz/Acre (3.36 kg ai/ha) (収穫周期当たり)	収穫 7 日前まで	散布 航空散布
とうがらし類	Anthracnose Bacterial Softrot Bacterial Spot Phytophthora Blight	8～10 oz/Acre	72 oz/Acre (5.04 kg ai/ha) (収穫周期当たり)	収穫 3 日前まで	散布 航空散布
トマト	Early Blight Anthracnose Late Blight Leaf Mold Septoria Leaf Spot Target Spot Bacterial Canker Bacterial Speck Bacterial Spot Buckeye Rot	6～8 oz/Acre	72 oz/Acre (5.04 kg ai/ha) (収穫周期当たり)	収穫 3 日前まで	散布 航空散布

ai:active ingredient（有効成分）

② 225.0g/kg ファモキサドン顆粒水和剤（EU）

作物名	栽培期間中の最大使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
リーキ	250.00 g ai/ha	3 回以内	収穫 28 日前まで	散布
カリフラワー ブロッコリー	113.00 g ai/ha	3 回以内	収穫 14 日前まで	
カモミール		2 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

・ファモキサドン

② 分析法の概要

国内での分析法

試料からアセトンで抽出し、C_{18}カラム、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム及びシリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム、中性アルミナカラム及びシリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶し、アセトニトリル／ヘキサン分配並びに C_{18} カラム、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム、シリカゲルカラム及び酸性アルミナカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

定量限界：0.01～0.05 ppm

海外での分析法

試料からアセトンで抽出し、ゲル浸透クロマトグラフィー及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）又はガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

定量限界：0.01～0.05 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 及び 1-3 を参照。

4．魚介類への推定残留量

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

（1）水産動植物被害予測濃度

本剤が非水田においてのみ使用されることから、非水田 PECtier1 [注2)] を算出したところ、非水田 PECtier1 は 0.0099 ppb となった。

（2）生物濃縮係数

フェニルフェノキシ環又はフェニルアミノ環を ^{14}C で標識したファモキサドン（フェニルフェノキシ標識体第一濃度区：0.24ppm、第二濃度区：2.4ppm、フェニルアミノ標識体濃度区：2.4ppm）を用いて、フェニルフェノキシ標識体第一濃度区において 28 日間の取込期間及び 14 日間の排出期間、フェニルフェノキシ標識体第二濃度区において 9 日間の取り込み期間、フェニルアミノ標識体濃度区において 14 日間の取込期間及び 14 日間の排出期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。ファモキサドンの分析結果から、BCFk [注3)] は 2600（フェニルフェノキシ標識体第一濃度区）、3400

（フェニルアミノ標識体濃度区）と算出された。

（3）推定残留量

（1）及び（2）の結果から、ファモキサドンの水産動植物被害予測濃度：0.0099 ppb、BCF：3400 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

推定残留量＝ 0.0099 ppb × (3400 × 5) ＝ 168.3 ppb ≒ 0.2 ppm

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

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

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

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

5．畜産物への推定残留量

（1）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、ファモキサドンが飼料中濃度として 9.0、27 及び 90ppm に相当する量を含有するゼラチンカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、最終投与 1 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるファモキサドン含量を測定した（検出限界：筋肉：0.01 ppm、脂肪：0.01ppm、肝臓：0.05ppm、腎臓：0.01ppm）。また、乳については、初回投与の初日から投与期間中毎日搾乳したものを測定した（定量限界：0.01 ppm）。結果については表 1 を参照。

表 1. 組織中のファモキサドンの最大残留量（ppm）

	9.0ppm 投与群	27ppm 投与群	90ppm 投与群
筋肉	0.09	0.29	1.5
脂肪	1.2	4.6	21
腎臓	0.18	0.59	1.8
肝臓	0.70	2.2	6.6
乳（平均）	0.19	0.49	1.7

上記の結果に関連して、JMPR では肉牛及び乳牛における MTDB 注) はそれぞれ 0.82ppm 及び 3.09ppm と評価している。

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

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

（2）推定残留量

乳牛及び肉牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量；牛（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.031	0.41	0.24	0.062	0.019 注)
肉牛	0.008	0.109	0.064	0.016	
最大値	0.031	0.41	0.24	0.062	0.019

注) 9.0ppm 投与群の乳脂肪の最大残留量（1.4ppm）と全乳中の脂肪含有率（4%）から算出（JMPR Report, 2003）。

6．ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたファモキサド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：1.2 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：200
ADI：0.006 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、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ファモキサドンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量（1.4mg/kg 体重/日）が近接していること、サルの 1 年間慢性毒性試験では水晶体の異常は認められないが、イヌにおける白内障の発生メカニズムが不明であることから、ヒトへの外挿性が否定できないと考え、食品安全委員会は、イヌの 1 年間慢性毒性試験の投与量の公比も考慮し、追加の安全係数を 2 とすることが妥当であると判断した。

7．諸外国における状況

2003 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準は小麦、ばれいしょ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、米国においてばれいしょ、果菜類等に、カナダにおいてトマト、畜産物等に、EU においてぶどう、きゅうり等に基準値が設定されている。

8．基準値案

（1）残留の規制対象

ファモキサドンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてファモキサドン（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

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ファモキサドンが残留していると仮定し、食品摂取頻度・摂取量調査結果[注1)]における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	EDI／ADI（%）[注2)]
国民平均	32.2
幼小児（1～6歳）	55.9
妊婦	34.7
高齢者（65歳以上）	33.9

注1）平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2）作物残留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：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

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

ファモキサド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)【ファモキサドン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず(乾燥子実)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	2500倍散布 150、200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.04 (3回、14日) 圃場B：0.01
ばれいしょ(塊茎)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	1000倍散布 200L/10a	4回	14, 21日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
ばれいしょ(塊茎)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	1000倍散布 200L/10a	1回	14, 21日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
ばれいしょ(塊茎)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	*16倍*無人ヘリコプター散布 3.2L/10a	1回	14, 21日	圃場A：<0.01 (1回, 14日) (#)[注2)] 圃場B：<0.01 (1回, 14日) (#)
ばれいしょ(塊茎)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	400倍散布 25L/10a	4回	14, 21日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
はくさい(茎葉)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	2500倍散布 200L/10a	3回	14, 21日	圃場A：0.28 圃場B：0.18
たまねぎ(鱗茎)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	*1500倍*散布 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A：<0.01 (3回, 3日) (#) 圃場B：0.07 (3回, 3日) (#)
らっきょう(鱗茎)	1	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	1000倍散布 300L/10a	3回	21, 28, 36日	圃場A：<0.02
らっきょう(鱗茎)	1	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	1000倍散布 300L/10a	3回	21, 28, 43日	圃場A：<0.02
トマト(果実)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	1500倍散布 300, 300-350L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.29 (3回、3日) 圃場B：0.74
ミニトマト(果実)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	1500倍散布 200-300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：1.37 圃場B：1.01
ミニトマト(果実)	4	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	1500倍散布 250L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A：0.76 圃場B：0.73 圃場C：0.59 圃場D：0.90
なす(果実)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	2500倍散布 150, 255.3L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.32 圃場B：0.44
きゅうり(果実)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	2500倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：0.17 圃場B：0.12
すいか(果肉)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	2500倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
メロン(果肉)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	2500倍散布 200, 250L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
ぶどう(果実)	2	22.5%ﾄﾞﾗｲﾌﾛｱｿﾞﾙ	2500倍散布 300L/10a	3回	21, 30日	圃場A：0.90 (3回、30日) 圃場B：0.82

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作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

農薬名　ファモキサドン　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	0.1	0.1	IT	0.1			
大麦	0.2	0.2	IT	0.2			
大豆	0.2	0.2	○				
小豆類		0.02					
えんどう		0.02					
そら豆		0.02					
その他の豆類		0.02					
ばれいしょ	0.05	0.1	○	0.02			<0.01,<0.01
さといも類（やつがしらを含む。）		0.1					
かんしょ		0.1					
やまいも（長いもをいう。）		0.1					
こんにゃくいも		0.1					
その他のいも類		0.1					
てんさい		0.02					
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		0.02					
かぶ類の根		0.02					
かぶ類の葉		0.02					
西洋わさび		0.02					
クレソン		0.02					
はくさい	0.7	1	○				0.28,0.18
キャベツ		1					
芽キャベツ		0.02					
ケール		0.02					
こまつな		0.02					
きょうな		0.02					
チンゲンサイ		0.02					
カリフラワー	0.1	0.02		0.1	EU		【EUブロッコリー参照】
ブロッコリー	0.1	1		0.1	EU		【<0.01-0.07(n=9)(ブロッコリー及びカリフラワー)(EU)】
その他のあぶらな科野菜		0.02					
ごぼう		0.02					
サルシフィー		0.02					
アーティチョーク		0.02					
チコリ		0.02					
エンダイブ		0.02					
しゅんぎく		0.02					
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	25	5		25	アメリカ		【1.8-18(n=13)(セロリ) 0.033-12(n=32)(レタス) 0.63-22(n=7)(リーフレタス)(米国)】
その他のきく科野菜		0.02					
たまねぎ	0.5	0.5	○・IT		0.45	アメリカ	【ND-0.23(#)(n=8)(米国)】
ねぎ（リーキを含む。）	2	0.02			2	EU	【0.02-0.997(n=8)(EU)】
にんにく	0.5	0.5			0.45	アメリカ	【米国たまねぎ参照】
にら		0.02					
アスパラガス		0.02					
わけぎ		0.02					
その他のゆり科野菜	0.5	0.5	○		0.45	アメリカ	【米国たまねぎ参照】
にんじん		0.02					
パースニップ		0.02					
パセリ		0.02					
セロリ		0.02					
みつば		0.02					
その他のせり科野菜		0.02					
トマト	2	2	○・IT	2			
ピーマン	4	4	IT		4	アメリカ	【0.085-0.79(n=7)(米国)】
なす	4	2	○		4	アメリカ	【米国ピーマン、とうがらし参照】
その他のなす科野菜	4	2	IT		4	アメリカ	【0.54-3.7(n=4)(とうがらし)(米国)】
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5	2	○	0.2			0.17,0.12
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.2	2	IT	0.2			
しろうり		2					

農薬名　ファモキサドン　　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
すいか	0.1	0.1	○				
メロン類果実	0.1	0.1	○				
まくわうり		0.1					
その他のうり科野菜		2					
ほうれんそう		0.02					
たけのこ		0.02					
しょうが		0.02					
未成熟えんどう		0.02					
未成熟いんげん		0.02					
えだまめ		0.02					
マッシュルーム		0.02					
しいたけ		0.02					
その他のきのこ類		0.02					
その他の野菜		2					
みかん		0.02					
なつみかんの果実全体		0.02					
レモン		0.02					
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）		0.02					
グレープフルーツ		0.02					
ライム		0.02					
その他のかんきつ類果実		0.02					
りんご		0.02					
日本なし		0.02					
西洋なし		0.02					
マルメロ		0.02					
びわ		0.1					
もも		0.1					
ネクタリン		0.02					
あんず（アプリコットを含む。）		2					
すもも（プルーンを含む。）		2					
うめ		2					
おうとう（チェリーを含む。）		2					
いちご		2					
ラズベリー	10	2			10	アメリカ	【0.48-2.2(n=5)(米国)】
ブラックベリー	10	2			10	アメリカ	【3.2(米国)】
ブルーベリー		2					
クランベリー		2					
ハックルベリー		2					
その他のベリー類果実	10	2			10	アメリカ	【6.6(ボイセンベリー)(米国)】
ぶどう	2	2	○・IT	2			0.90,0.82
かき		0.02					
バナナ		0.02					
キウィー		0.1					
パパイヤ		0.02					
アボカド		0.02					
パイナップル		0.02					
グアバ		0.02					
マンゴー		0.02					
パッションフルーツ		0.02					
なつめやし		2					
その他の果実	4	2			4	アメリカ	【米国ピーマン、とうがらし参照】
ぎんなん		0.02					
くり		0.02					
ペカン		0.02					
アーモンド		0.02					
くるみ		0.02					
その他のナッツ類		0.02					
ホップ	80		IT		80	アメリカ	【15.89-46.85(n=3)(米国)】
その他のスパイス		2					
その他のハーブ	2	2			2	EU	【0.43-0.85(n=3)(カモミール)(EU)】

農薬名.　　ファモキサドン　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
牛の筋肉	0.5	0.5	IT			【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の筋肉	0.5	0.5	IT			【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筋肉	0.5	0.5	IT			【牛の肝臓及び腎臓参照】
牛の脂肪	0.5	0.5	IT	0.5		推:0.41
豚の脂肪	0.5	0.5	IT	0.5		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	0.5	IT	0.5		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.5	0.5	IT	0.5		推:0.24
豚の肝臓	0.5	0.5	IT	0.5		【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	0.5	IT	0.5		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.5	0.5	IT	0.5		推:0.062
豚の腎臓	0.5	0.5	IT	0.5		【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	0.5	IT	0.5		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.5	0.5	IT	0.5		【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.5	0.5	IT	0.5		【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	0.5	IT	0.5		【牛の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.03	0.03	IT	0.03		推:0.019
鶏の筋肉	0.01	0.01	IT	0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01	IT	0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.01	IT			
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01	IT			
鶏の肝臓	0.01	0.01	IT	0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01	IT	0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.01	IT	0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01	IT	0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.01	IT	0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01	IT	0.01		
鶏の卵	0.01	0.01	IT	0.01		
その他の家きんの卵	0.01	0.01	IT	0.01		
魚介類	0.2		申			推:0.168
小麦ふすま	0.2	0.2		0.2		
干しぶどう	5	5		5		

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

（別紙３）

ファモキサドン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.1	0.02	6.0	1.2	4.4	0.9	6.9	1.4	5.0	1.0
大麦	0.2	0.02	1.1	0.1	0.9	0.1	1.8	0.2	0.9	0.1
大豆	0.2	● 0.2	7.8	7.8	4.1	4.1	6.3	6.3	9.2	9.2
ばれいしょ	0.05	0.01	1.9	0.4	1.7	0.3	2.1	0.4	1.8	0.4
はくさい	0.7	0.23	12.4	4.1	3.6	1.2	11.6	3.8	15.1	5.0
カリフラワー	0.1	0.021	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
ブロッコリー	0.1	0.021	0.5	0.1	0.3	0.1	0.6	0.1	0.6	0.1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	25	4.731	240.0	45.4	110.0	20.8	285.0	53.9	230.0	43.6
たまねぎ	0.5	0.077	15.6	2.4	11.3	1.7	17.7	2.7	13.9	2.1
ねぎ（リーキを含む。）	2	0.333	18.8	3.1	7.4	1.2	13.6	2.3	21.4	3.6
にんにく	0.5	0.077	0.2	0.0	0.1	0.0	0.5	0.1	0.3	0.0
その他のゆり科野菜	0.5	0.077	0.3	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.6	0.1
トマト	2	0.1	64.2	3.2	38.0	1.9	64.0	3.2	73.2	3.7
ピーマン	4	0.71	19.2	3.4	8.8	1.6	30.4	5.4	19.6	3.5
なす	4	0.71	48.0	8.5	8.4	1.5	40.0	7.1	68.4	12.1
その他のなす科野菜	4	0.71	4.4	0.8	0.4	0.1	4.8	0.9	4.8	0.9
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5	0.145	10.4	3.0	4.8	1.4	7.1	2.1	12.8	3.7
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.2	0.025	1.9	0.2	0.7	0.1	1.6	0.2	2.6	0.3
すいか	0.1	● 0.1	0.8	0.8	0.6	0.6	1.4	1.4	1.1	1.1
メロン類果実	0.1	● 0.1	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4
ラズベリー	10	2.33	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
ブラックベリー	10	2.33	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
その他のベリー類果実	10	2.33	1.0	0.2	1.0	0.2	2.0	0.5	1.0	0.2
ぶどう	2	0.86	17.4	7.5	16.4	7.1	40.4	17.4	18.0	7.7
その他の果実	4	0.71	4.8	0.9	1.6	0.3	3.6	0.6	6.8	1.2
ホップ	80	35.55	8.0	3.6	8.0	3.6	8.0	3.6	8.0	3.6
その他のハーブ	2	0.59	1.8	0.5	0.6	0.2	0.2	0.1	2.8	0.8
陸棲哺乳類の肉類	0.5	筋肉 0.005 脂肪 0.07	28.9	1.0	21.6	0.7	21.6	1.1	32.2	1.1
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.5	0.05	0.5	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	2.4	0.2
陸棲哺乳類の乳類	0.03	0.01	7.9	2.4	10.0	3.0	10.9	3.3	6.5	1.9
家禽の肉類	0.01	0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
家禽の卵類	0.01	0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
魚介類	0.2	0.052	18.6	4.8	7.9	2.1	10.6	2.8	23.0	6.0
計			545.2	105.3	275.3	55.3	596.2	121.6	584.9	114.1
ADI比（%）			164.9	32.2	278.1	55.9	169.9	34.7	173.8	33.9

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
EDI：推定1日摂取量（Estimated Daily Intake）
●：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。
「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じ、EDI試算では、畜産物中の推定残留量を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。
小麦、大麦、トマト、かぼちゃ（スカッシュを含む。）、陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）、陸棲哺乳類の乳類、家きんの肉類及び家きんの卵については、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。
「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面（湖や河川）魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留量を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留量を0として算出した係数（0.31）を推定残留量に乗じた値を用いてEDI試算した。

（参考）

これまでの経緯

平成１２年	４月２８日	初回農薬登録
平成１５年	７月　１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１５年	９月１８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響評価について通知
平成１７年	１１月２９日	残留農薬基準告示
平成２２年	９月　７日	インポートトレランス設定の要請（小麦、レタス等）
平成２２年	９月２４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（魚介類）
平成２２年	１１月１０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	４月　１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年	２月１７日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２６年	３月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

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

（○：部会長）

答申(案)

ファモキサドン

食品名	残留基準値 ppm
小麦 大麦	0.1 0.2
大豆	0.2
ばれいしょ	0.05
はくさい カリフラワー ブロッコリー	0.7 0.1 0.1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	25
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく その他のゆり科野菜注1)	0.5 2 0.5 0.5
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜注2)	2 4 4 4
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) すいか メロン類果実	0.5 0.2 0.1 0.1
ラズベリー ブラックベリー その他のベリー類果実注3)	10 10 10
ぶどう	2
その他の果実注4)	4
ホップ	80
その他のハーブ注5)	2
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物注6)の筋肉	0.5 0.5 0.5
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5 0.5 0.5
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5 0.5 0.5
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5 0.5 0.5
牛の食用部分注7) 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5 0.5 0.5
乳	0.03
鶏の筋肉 その他の家きん注8)の筋肉	0.01 0.01
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.01 0.01
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.01 0.01

注1)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のなす科野菜」とは，なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注3)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注4)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注5)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注6)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注7)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注8)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

ファモキサドン

食品名	残留基準値 ppm
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.01 0.01
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.01 0.01
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.01 0.01
魚介類	0.2
小麦ふすま	0.2
干しぶどう	5

府食第　246　号
平成25年4月1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22年11月10日付け厚生労働省発食安1110第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたファモキサド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

ファモキサドンの一日摂取許容量を0.006 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

ファモキサドン

２０１３年４月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 3
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 4
○　要約 6

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
　1．動物体内運命試験 9
　　（1）ラット 9
　　（2）イヌ 13
　　（3）ヤギ 15
　　（4）ニワトリ 15
　2．植物体内運命試験 16
　　（1）ばれいしょ 16
　　（2）ぶどう 17
　　（3）トマト 18
　　（4）小麦 19
　3．土壌中運命試験 20
　　（1）好気的土壌中運命試験 20
　　（2）土壌吸着試験 21
　4．水中運命試験 21
　　（1）加水分解試験 21
　　（2）水中光分解試験 22
　5．土壌残留試験 23
　6．作物等残留試験 23
　　（1）作物残留試験 23
　　（2）畜産物残留試験 24
　　（3）魚介類における最大推定残留値 24

７．一般薬理試験 24
８．急性毒性試験 26
（１）急性毒性試験 26
（２）急性神経毒性試験 26
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 26
１０．亜急性毒性試験 27
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 27
（２）90 日間亜急性毒性試験(マウス) 28
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 29
（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 30
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 30
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 30
（２）1 年間慢性毒性試験（サル） 31
（３）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット） 32
（４）18 か月間発がん性試験（マウス） 32
（５）18 か月間発がん性試験（マウス高用量追加試験） 33
１２．生殖発生毒性試験 34
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 34
（２）発生毒性試験（ラット） 35
（３）発生毒性試験（ウサギ） 35
１３．遺伝毒性試験 36
１４．その他の試験 36
（１）水晶体上皮細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験 36
（２）28 日間免疫毒性試験（ラット） 37
（３）28 日間免疫毒性試験（マウス） 37
（４）赤血球量に及ぼす影響の回復試験（ラット） 38

Ⅲ. 食品健康影響評価 39

・別紙 1：代謝物/分解物略称 44
・別紙 2：検査値等略称 45
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 46
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 49
・参照 61

＜審議の経緯＞

2000年	4月	28日	初回農薬登録
2003年	7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（厚生労働省発食安第0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類の接受（参照1）
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会 （同日付け厚生労働大臣に通知）（経過措置）（参照2）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2010年	9月	7日	インポートトレランス設定の要請（小麦、レタス等）
2010年	9月	24日	農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2010年	11月	10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1110第7号）
2010年	11月	12日	関係書類の接受（参照4～12）
2010年	11月	18日	第356回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	6月	14日	第8回農薬専門調査会評価第二部会
2013年	1月	25日	第90回農薬専門調査会幹事会
2013年	2月	18日	第463回食品安全委員会（報告）
2013年	2月	19日	から3月20日まで　国民からの御意見・情報の募集
2013年	3月	25日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年	4月	1日	第469回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常	村田容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から	

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2012年3月31日まで)

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

*：2011年3月1日まで

**：2011年3月1日から

***：2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久

浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

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

＜第 90 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

オキサゾリジンジオン系殺菌剤である「ファモキサドン」（CAS No.131807-57-3）について、農薬抄録、インポートトレランス設定及び魚介類への基準設定の要請に係る資料並びに各種資料（JMPR、米国及び EU）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、イヌ、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（ばれいしょ、ぶどう等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ及びサル）、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、ファモキサドン投与による影響は、主に血液（溶血性貧血）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びマウスを用いた 28 日間反復経口投与による免疫毒性試験が実施され、マウスでは雄の最高用量（7,000 ppm）で一次液性免疫反応の低下が認められたが、投与量が高用量であり、肝臓や血液への毒性発現量であること、雌には影響が認められなかったこと、ラットの免疫毒性試験において影響がなく、変動が軽度であることから、本剤が直接的な免疫毒性を有すると判断するには至らなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.2 mg/kg 体重/日であった。しかし、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で設定された無毒性量（1.2 mg/kg 体重/日）とイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量（1.4 mg/kg 体重/日）が近接していること、サルの 1 年間慢性毒性試験では水晶体の異常は認められないが、イヌにおける白内障の発生メカニズムが不明であることから、ヒトへの外挿性が否定できないと考え、食品安全委員会は、イヌの 1 年間慢性毒性試験の投与量の公比も考慮し、追加の安全係数を 2 とすることが妥当であると判断した。

したがって、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200（種差：10、個体差：10、追加係数：2）で除した 0.006 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：ファモキサドン

英名：Famoxadone（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：3-アニリノ-5-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン

英名：3-anilino-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

CAS（No.131807-57-3）

和名：5-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-3-(フェニルアミノ)-2,4-オキサゾリジンジオン

英名：5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-(phenylamino)-2,4-oxazolidinedione

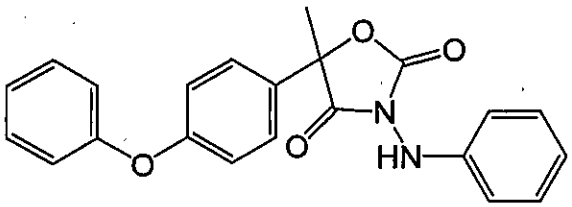
4．分子式

$C_{22}H_{18}N_2O_4$

5．分子量

374.4

6．構造式



7．開発の経緯

ファモキサドンは、デュポン社により開発されたオキサゾリジンジオン系殺菌剤であり、チトクロームｂ及びチトクロームｃ間の電子伝達経路を遮断し、病原菌のミトコンドリア内の電子伝達系を阻害することにより殺菌効果を示す。米国、カナダ等の国々で登録されている。

国内では 2000 年に初回登録されており、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準が

設定されている。

今回、デュポン株式会社よりインポートトレランス設定（小麦、レタス等）及び魚介類への基準値の設定の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年、2013年）、JMPR資料（2003年）、EFSA資料（2002年）及び米国資料（2008年）等を基に毒性に関する科学的知見を整理した。

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ファモキサドンのフェノキシフェニル環を^{14}Cで標識したもの（以下「[pop-^{14}C]ファモキサドン」という。）、フェニルアミノ環を^{14}Cで標識したもの（以下「[pha-^{14}C]ファモキサドン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からファモキサドンに換算した値（mg/kg又はμg/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に示した。

1．動物体内運命試験

（1）ラット

①　吸収

a．　血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各4匹）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを5 mg/kg体重（以下［1.］において「低用量」という。）又は100 mg/kg体重（以下［1.］において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量投与群において速やかな吸収が認められた。[pha-^{14}C]ファモキサドン投与群では、全血及び血漿中の半減期に差が認められ、全血からの排泄速度は血漿に比べ緩慢であり、放射能の赤血球への結合が示唆された。[pop-^{14}C]ファモキサドン投与群でこの傾向は認められなかった。

全血及び血漿における残留放射能の最高濃度及びAUCは、投与量の差を反映し、薬物動態学的パラメータに性差は認められなかった。（参照4、14）

表1　全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[pha-^{14}C]ファモキサドン				[pop-^{14}C]ファモキサドン				[pha-^{14}C]ファモキサドン			
投与量	5 mg/kg体重				100 mg/kg体重				100 mg/kg体重			
試料	全血		血漿		全血		血漿		全血		血漿	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max}(hr)	4.8	6.7	3.3	3.8	4.6	5.6	3.3	3.7	13.9	13.3	10.0	7.0
C_{max}(μg/g)	0.7	0.8	0.9	1.0	9.9	9.4	15.4	13.4	18.3	13.3	18.6	13.5
$T_{1/2}$(hr)	26.6	35.3	10.6	10.4	23.9	24.3	22.1	21.9	24.7	39.8	6.9	7.1
AUC(hr・μg/g)	29	44	19	21	368	345	515	435	1,010	1,030	509	295

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]で得られた胆汁、尿、カーカス[1]及び血液中の残留放射能から、吸収率は、[pha-^{14}C]ファモキサドン投与群の雌雄で37～38%、[pop-^{14}C]ファモキサドン投与群の雌雄で37～41%であると算出された。

吸収率には性差及び標識体間の差は認められなかった。

尿及び糞中排泄試験[1.(1)④a.]の糞試料中の未変化体ファモキサドンの鏡像異性体比から吸収の立体選択性が検討され、R-体の代謝に僅かな立体選択性が認められたが顕著な立体選択性は認められず、R-体及びS-体はほぼ同様に吸収されると考えられた。(参照4、14)

② 分布

SDラット(一群雌雄4～8匹)に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

[pha-^{14}C]ファモキサドンの低用量及び高用量投与群で、低用量で投与36時間後、高用量で投与48時間後までに急速な排泄が認められた。[pha-^{14}C]ファモキサドンの投与120時間後では、低用量及び高用量群とも特異的な蓄積は認められなかった。

また、[pop-^{14}C]ファモキサドンの高用量投与群における投与120時間後の最も高い残留放射能の組織/血液濃度比は、雄では脂肪組織で5.4、雌では骨髄で14.8であった。

雌雄間及び用量群間で組織内残留放射能の分布に差は認められなかった。(参照4、14)

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)

標識体	投与量(mg/kg体重)	性別	T_{max}*	投与36/48時間後**	投与120時間後
[pha-^{14}C]ファモキサドン	5	雄	消化管(33.9)、肝臓(9.13)、脂肪(3.20)、副腎(2.83)、心臓(1.81)、腎臓(1.44)、甲状腺(1.41)、血漿(1.20)	消化管(1.61)、肝臓(0.82)、血液(0.45)、腎臓(0.23)、脂肪(0.21)、肺(0.18)、心臓(0.17)、副腎(0.17)、血漿(0.16)	血液(0.29)、肝臓(0.06)、脾臓(0.05)、腎臓(0.05)、肺(0.04)、心臓(0.03)、骨髄(0.03)、副腎(0.03)、皮膚(0.02)、脂肪(0.02)、血漿(0.01)
		雌	消化管(37.9)、脂肪(4.98)、肝臓(4.58)、副腎(3.85)、生殖腺(2.36)、心臓(2.19)、子宮(1.84)、腎臓	消化管(1.46)、肝臓(0.85)、血液(0.59)、脂肪(0.44)、心臓(0.40)、腎臓(0.29)、副腎(0.27)、生殖腺	血液(0.45)、肝臓(0.09)、脾臓(0.08)、腎臓(0.07)、子宮(0.06)、骨髄

[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)。

			(1.63)、甲状腺(0.99)、肺(0.95)、皮膚(0.87)、血漿(0.78)	(0.26)、肺(0.26)、子宮(0.25)、甲状腺(0.18)、脾臓(0.18)、カーカス (0.12)、血漿(0.11)	(0.06)、肺(0.05)、心臓(0.03)、副腎(0.03)、脂肪(0.03)、生殖腺(0.02)、甲状腺(0.02)、消化管(0,02)、血漿(0.01)
	100	雄	消化管(57.8)、肝臓(17.3)、脂肪(10.3)、副腎(7.00)、心臓(3.21)、血液(3.15)、腎臓(3.11)、血漿(2.96)	消化管(6.60)、肝臓(3.37)、血液(3.34)、腎臓(1.11)、脾臓(1.02)、副腎(0.99)、肺(0.87)、心臓(0.79)、骨髄(0.69)、血漿(0.51)	血液(3.33)、肝臓(0.79)、脾臓(0.36)、腎臓(0.36)、肺(0.28)、骨髄(0.21)、脂肪(0.20)、甲状腺(0.19)、血漿(0.14)
		雌	消化管(109)、脂肪(21.8)、肝臓(19.8)、副腎(17.3)、生殖腺(12.4)、子宮(12.2)、腎臓(6.44)、心臓(6.19)、血液(6.17)、甲状腺(5.02)、カーカス(4.41)、肺(4.34)、血漿(4.22)	消化管(6.68)、血液(6.57)、肝臓(3.37)、副腎(2.04)、骨髄(1.79)、腎臓(1.77)、肺(1.62)、脂肪(1.60)、脾臓(1.29)、子宮(1.25)、心臓(0.96)、血漿(0.61)	血液(3.44)、脾臓(0.78)、肝臓(0.56)、骨髄(0.55)、腎臓(0.53)、肺(0.52)、生殖腺(0.28)、血漿(0.28)、
[pop-^{14}C]ファモキサドン	100	雄			脂肪(1.73)、副腎(1.32)、骨髄(0.94)、カーカス(0.52)、消化管(0.38)、血液(0.38)、皮膚(0.38)、血漿(0.22)
		雌			骨髄(2.22)、脂肪(0.88)、副腎(0.72)、消化管(0.55)、子宮(0.45)、生殖腺(0.41)、肝臓(0.41)、カーカス(0.24)、皮膚(0.22)、肺(0.17)、血液(0.15)、腎臓(0.13)、甲状腺(0.12)、骨(0.08)、筋肉(0.08)、血漿(0.06)

*：[pha-^{14}C]ファモキサドン投与群の低用量群雌雄で 5 時間、高用量群雌雄で 14 時間。
**： [pha-^{14}C]ファモキサドン投与群の低用量投与群雌雄で投与 36 時間後、高用量投与群雌雄で投与 48 時間後。
／：未実施

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1.(1)④a.]における尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要放射能成分は、未変化のファモキサドンで50.9～83.6%TARであった。糞中の未変化のファモキサドンは高用量群では78.5～83.6%TARであったが、低用量群では50.9～59.2%TARであった。糞中の主要な代謝物はB（1.0～13.0%TAR）及びE（0.5～13.4%TAR）であった。尿中の主要代謝物として、[pha-^{14}C]ファモキサドン投与群ではIが1.9～8.3%TAR、[pop-^{14}C]ファモキサドン投与群ではGが1.2～2.2%TAR認められた。これらの代謝物は未変化のファモキサドンの開裂により生成したと考えられた。

[pha-^{14}C]ファモキサドンの低用量単回経口投与群の雌の糞中におけるB及びEの排泄率はそれぞれ13.0及び7.7%TARであったが、反復経口投与群の雌のB及びEの排泄率は2.8及び13.4%TARであったことから、反復経口投与によりBがEにさらに水酸化されると考えられた。

胆汁中には未変化のファモキサドンは認められず、グルクロン酸及び硫酸抱合体が認められた。[pha-^{14}C]ファモキサドン投与群からB、D、E、K及びS（カテコール）が認められ、主要代謝物はB（2.55～3.39%TAR）及びS（2.74～4.57%TAR）であった。[pop-^{14}C]ファモキサドン投与群では、B、D、E、G、J、K及びLが認められ、主要代謝物はB（1.42～5.14%TAR）及びJ（3.51~3.63%TAR）であった。

ラットにおけるファモキサドンの主要代謝経路は未変化のファモキサドンの環の水酸化であり、B及びEが生成され、オキサゾリジンジオン環の開裂が認められた。フェニルヒドラジン部分を含む代謝物は認められなかった。（参照4、14）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SDラット（一群雌雄各5匹）に[pop-^{14}C]ファモキサドン若しくは[pha-^{14}C]ファモキサドンを低用量又は高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を14日間の反復経口投与後に[pha-^{14}C]ファモキサドンを単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後120時間の尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

[pha-^{14}C]ファモキサドン低用量投与群では、投与後120時間までに尿及び糞からそれぞれ10.7～11.7%TAR及び87.1～91.1%TAR排泄され、その大部分は投与後48時間以内に尿及び糞中に排泄された。[pha-^{14}C]ファモキサドンを用いた単回経口投与及び反復経口投与で排泄率に差は認められなかった。[pha-^{14}C]ファモキサドン投与群の低用量投与群と高用量投与群では尿中への排泄率に差が認められ、低用量群では11%であったが、高用量群では3～5%と低かった。

また、標識体間で排泄率に顕著な差はなく、性差も認められなかった。（参照4、

14)

表 3　投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	単回経口投与						反復経口投与	
	[pha-^{14}C]ファモキサドン		[pop-^{14}C]ファモキサドン		[pha-^{14}C]ファモキサドン		[pha-^{14}C]ファモキサドン	
投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重*	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	11.7	10.9	3.98	2.91	4.96	3.73	10.7	11.0
糞	88.8	89.0	91.5	93.1	95.8	90.4	87.1	91.1
ケージ洗浄液	0.29	0.14	0.13	0.73	0.05	0.05	0.15	0.10
合計	102	101	96.2	97.0	101	94.6	98.7	103

*：非標識体を 14 日間投与し、その後[pha-^{14}C]ファモキサドンを単回経口投与した。

b.　胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドン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。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄率は性差又は標識体間に差は認められなかった。（参照 4、14）

表 4　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pha-^{14}C]ファモキサドン		[pop-^{14}C]ファモキサドン	
投与量	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	31.2	29.8	38.6	34.7
尿	3.43	5.56	2.31	1.95
糞	65.4	62.6	56.3	56.8
ケージ洗浄液	0.34	0.47	0.14	0.20
カーカス	2.87	1.22	0.39	0.66
血液	0.22	0.31	0.03	0.03
合計	104	100	97.8	94.3

（2）イヌ

①　吸収

a.　血中濃度推移

ビーグル犬（一群雄 3 匹）に[pha-^{14}C]ファモキサドンを 15 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。血漿及び赤血球中薬物動態学的パラ

メータは表5に示されている。

血漿における T_{max} は約2時間で、12時間以内に C_{max} の3分の2に減少した。赤血球においては T_{max} は約4時間で、12時間までの減少は僅かであった。

血漿の C_{max} は赤血球の約2倍高く、赤血球の半減期は血漿の約2倍であった。（参照4、14）

表5　血漿中及び赤血球薬物動態学的パラメータ*

試料	血漿(1)	血漿(2)	赤血球(1)	赤血球(2)
T_{max} (hr)	1	2	4	4
C_{max} (μg/g)	1.21	1.53	0.578	0.657
$T_{1/2}$ (hr)	67	75	159	146
$AUC_{0\text{-}96}$ (hr・μg/g)	64	65	45	49
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr・μg/g)	98	109	125	135

(n)：動物番号
*：試験動物3匹のうち1匹のデータに変動がみられたので、2匹で解析した。

b.　吸収率

[1.(2)④] の尿中排泄率より、吸収率は少なくとも 4.27%と算出された。（参照4、14）

②　分布

ビーグル犬（一群雄5匹）に[pha-^{14}C]ファモキサドンを15 mg/kg体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与2時間後の残留放射能濃度は、肝臓に4.45 μg/g、腸間膜脂肪に2.80 μg/g、血漿に0.999 μg/g及び赤血球に0.413 μg/gで、そのほか、眼残渣、眼球、眼房水に0.061～0.131 μg/g認められた。

投与96時間後の残留放射能濃度は、肝臓に0.795 μg/g、腸間膜脂肪に0.610 μg/g、眼残渣に0.097 μg/g、眼球に0.084 μg/g及び眼房水に0.068 μg/g認められた。（参照4、14）

③　代謝

ビーグル犬（一群雄3匹）に[pha-^{14}C]ファモキサドンを15 mg/kg体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

赤血球及び血漿には未変化のファモキサドン、B、C及びKが認められた。肝臓には未変化のファモキサドン、B及び数種の未同定代謝物が認められた。脂肪組織には未変化のファモキサドン及びBが認められた。

尿中には極性の高い成分が認められたが、既知代謝物と一致する代謝物はなく、抱合体も認められなかった。

糞中には未変化のファモキサドン、B、C、D、E及びKが認められ、初期には

主に未変化のファモキサドンが、後期には代謝物が認められた。

血漿中の未変化のファモキサドン、並びに代謝物B、C及びKに体内循環が認められ、二項的吸収プロフィールが認められた。これらの4成分の放射能は血漿中放射能の30%以下であった。

イヌにおけるファモキサドンの主要代謝経路はラット同様に未変化のファモキサドンの環の水酸化であり、B及びEが生成されると考えられた。（参照4、14）

④ 排泄

ビーグル犬（一群雄3匹）に[pha-^{14}C]ファモキサドンを15 mg/kg体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。1匹の血中データに変動が認められたので解析は2匹のデータで実施された。

投与後96時間の排泄放射能量は75.9%TARであった。排泄放射能の大部分は糞中から排泄され、糞中からは71.0%TARが、尿中からは4.27%TARが排泄された。（参照4、14）

（3）ヤギ

泌乳ヤギ（雌計3頭：2頭/標識体投与群及び雌1頭/対照群）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを10 mg/kg飼料で7日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

乳汁、尿及び糞は投与期間中を通して採取され、動物は最終投与後23±1時間以内にと殺され、組織が採取された。

投与された放射能の大部分（80%TAR超）は糞中に排泄された。乳汁中の残留放射能は投与開始6～7日後に定常状態となり、平均0.018 μg/gであった。乳汁及び組織中の主要な残留放射能は未変化のファモキサドンで、投与開始3～7日までの乳汁中に0.005～0.007 μg/gであった。乳汁中には0.01 μg/gを超える単独の代謝物はみられなかった。

代謝物では、肝臓でBが0.005未満～0.005 μg/g、Gが0.005～0.006 μg/g、糞中にEが0.06～0.16 μg/g、Bが0.21～0.29 μg/g認められた。肝の非抽出部分の残留放射能濃度は0.05 μg/gであった。

主要な代謝経路はフェノキシフェニル環又はフェニルアミノ環の水酸化であり、続いてヒドラジン結合の開裂が生じると考えられた。（参照11）

（4）ニワトリ

産卵鶏（品種不明：一群5羽）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを10 mg/kg飼料で7日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、と殺時に肝臓、皮膚、脂肪及び筋肉が採取された。

残留放射能の主要な排泄経路は排泄物（88%TAR超）であった。排泄物中の主要成分は未変化のファモキサドンで17.8%TRRを占めており、そのほかに15種類の

代謝物が認められた。V(極性物質、15.4%TRR)を除き、他の全ての代謝物は5%TAR未満であった。異性体に対する選択性は明らかにならなかった。肝臓には未変化のファモキサドンは認められず、肝臓及び卵黄中の主要代謝物Bは肝臓で0.019～0.079 μg/g、卵黄で0.015～0.016 μg/g認められ、ほかに肝臓ではEが0.005～0.05 μg/g認められた。(参照11)

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ

温室でポット栽培されたばれいしょ(品種:Superior)に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを300 g ai/haの用量で、ばれいしょの茎葉に開花・塊茎形成期、第1回目散布30日後及び収穫14日前の3回散布し、1回目散布直後(試験0日目)、2回目散布直前(試験30日目)、3回目散布直前(試験37日目)及び収穫時(最終散布14日後、試験51日目)に茎葉及び塊茎を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表6に示されている。

[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区においては茎葉表面に代謝物C及びF、茎葉組織中にFが認められたが、[pha-^{14}C]ファモキサドン処理区においては同定された代謝物は認められなかった。

成熟塊茎中の残留放射能濃度は0.005～0.006 mg/kgであり、放射能は塊茎にはほとんど移行しないと考えられた。

ばれいしょにおける主要代謝経路は加水分解であると考えられた。(参照4、14)

表6 各試料中の残留放射能濃度

標識体	処理後日数*(日)	試料	ファモキサドン		代謝物C		代謝物F		抽出性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[pop-^{14}C]ファモキサドン	0	茎葉表面	16.4	96.1								
		茎葉組織内							0.67	3.9		
	37	茎葉表面	5.58	63.9	0.19	2.2	0.43	4.9				
		茎葉組織内	0.84	9.6			0.04	0.43	0.97	11.1	0.46	5.28
	51	茎葉表面	3.12	43.7	0.09	1.2	0.23	3.2				
		茎葉	1.59	22.2			0.10	1.4	1.91	26.8	1.5	21.0

		組織内										
[pha-^{14}C]ファモキサドン	0	茎葉表面	23.1	97.3								
		茎葉組織内							0.63	2.7		
	37	茎葉表面	6.99	71.9								
		茎葉組織内	0.47	4.8					0.58	6.0	0.45	4.6
	51	茎葉表面	6.09	68.0								
		茎葉組織内	1.58	17.7					1.75	19.5	0.81	9.1

／：未実施あるいは確認せず。
*：1回目散布直後（試験0日目：処理後2時間以内）、3回目散布直前（試験37日目）及び収穫時（最終散布14日後、試験51日目）

（2）ぶどう

温室内で容器栽培されたぶどう（品種：Seyval Blanc）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを300 g ai/ha の用量で2回散布し、1回目散布2時間以内（0日目）、2回目散布後2時間以内（試験7日目）、1回目散布14日後（試験14日目）及び1回目散布21日後（試験21日目）に葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表7に示されている。

ぶどうの葉及び果実の残留放射能の大部分は表面に残留していた。ぶどうの果実の残留放射能は葉に比べ低く 0.17～0.89 mg/kg で、果実組織中の最大残留量は試験14日及び21日目の 0.04 mg/kg であった。

[pha-^{14}C]ファモキサドン及び[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区における葉及び果実の主要成分は未変化のファモキサドンであった。[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区では少量の代謝物Fが認められた。[pha-^{14}C]ファモキサドン処理区では、1%TRR以上となる代謝物は認められなかった。

ぶどうの主要代謝経路はファモキサドンの開裂であったが、この経路による代謝物Fは2%TRR以下であった。

試験21日目の葉試料から回収されたファモキサドンの鏡像異性体比は 0.9～1.0であり、僅かな立体選択性が認められた。（参照4、14）

表 7　各試料中の残留放射能濃度

標識体	処理後日数*（日）	試料		ファモキサドン		代謝物 F		抽出性		抽出残渣	
				mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[pop-^{14}C]ファモキサドン	0	葉	表面	35.6	97.1	0.01	<0.1				
			組織	0.66	1.8			0.71	1.9	0.04	0.1
		果実	表面	0.36	95.7	<0.01	<0.1				
			組織	<0.01	<0.1			0.01	2.8	<0.01	0.3
	14	葉	表面	60.63	87.3	0.84	1.4				
			組織	6.63	9.5			6.75	9.7	0.58	0.9
		果実	表面	0.14	79.0	<0.01	<0.1				
			組織	<0.01	<0.1			0.03	18.7	<0.01	2.3
	21	葉	表面	65.7	94.5	0.34	0.5				
			組織	2.84	4.1			3.02	4.3	0.50	0.7
		果実	表面	0.30	87.4	<0.01	<0.1				
			組織	0.03	7.7			0.04	11.2	<0.01	1.3
[pha-^{14}C]ファモキサドン	0	葉	表面	25.9	97.0	<0.01					
			組織	0.70	2.6			0.75	2.8	0.06	0.2
		果実	表面	0.16	94.1	<0.01					
			組織	<0.01	2.1			<0.01	2.0	<0.01	<0.3
	14	葉	表面	46.2	87.8	<0.01					
			組織	5.65	10.7			5.78	11.0	0.65	1.3
		果実	表面	0.34	91.2	<0.01					
			組織	<0.01	7.1			0.03	7.0	<0.01	1.0
	21	葉	表面	39.2	93.2	<0.01					
			組織	2.47	5.9			2.59	6.2	0.27	0.7
		果実	表面	0.23	92.7	<0.01					
			組織	0.01	6.7			0.02	1.4	<0.01	1.1

／：未実施あるいは確認せず。
*：1 回目散布直後（試験 0 日目：処理後 2 時間以内）、1 回目処理 14 日後（試験 14 日目）及び 1 回目処理 21 日後（試験 21 日目）

（3）トマト

試験農場で栽培されたトマト（品種：Heinz1370）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを 630 g ai/ha の用量で植物の上部から 2 回散布し、1 回目散布液の乾燥直後（試験 0 日）、2 回目の散布前（試験 14 日目）及び 2 回目の散布の 3 日後（1 回目散布の 17 日後）に果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

トマト残留放射能の大部分は未変化のファモキサドンであり、代謝物は認められなかった。（参照 4、14）

表 8　果実中の残留放射能濃度

標識体	処理後日数（日）*	ファモキサドン		抽出性		抽出残渣	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[pop-^{14}C]ファモキサドン	0	0.18	87.1	0.19	92.9	0.01	7.14
	14	0.08	86.3	0.08	94.9	0.01	5.00
	17	0.07	74.9	0.09	92.0	0.01	8.00
[pha-^{14}C]ファモキサドン	0	0.16	91.4	0.16	92.6	0.01	7.4
	14	0.07	84.9	0.08	94.1	0.01	6.0
	17	0.05	75.4	0.06	89.5	0.01	10.5

*：1回目散布直後（試験0日：散布液乾燥直後）、2回目の散布前（試験14日目）及び2回目の散布の3日後（試験17日目）

（4）小麦

ポットに播種し、13 日間温室で栽培後、試験農場で栽培された春小麦（品種：Butte 86）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを 200 g ai/ha の用量で植物の上部から 3 回散布し、1 回目散布直後（試験 0 日）、2 回目の散布前後（試験 14 日目）、3 回目の散布前後（試験 22 日目）、試験 29、35、53 日目及び最終収穫時（試験 72 日目）に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

代表的な試料中の残留放射能分布は表 9 に示されている。

収穫時試料において残留放射能の大部分はわらに分布し、3.81～3.91 mg/kg であった。子実の残留放射能は 0.11～0.15 mg/kg であった。

収穫時の子実における主要成分は未変化のファモキサドンで、[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区で 3.8%TRR（0.01 mg/kg 未満）で、[pha-^{14}C]ファモキサドン処理区で 14.2%TRR（0.02 mg/kg）であった。子実の代謝物として B が認められたが定量限界未満（0.01 mg/kg 未満）であった。

小麦における推定代謝経路は、加水分解によるモノヒドロキシル体[B]及びジヒドロキシル体[E]の生成であると考えられた。また、アミノフェニル基が分離し[P]が生成し、オキサゾリジンジオンが開裂し[K]を生じ、主に水酸化及び抱合により代謝されると考えられた。（参照 4、14）

表 9　各試料中の残留放射能分布

標識体	処理後日数（日）	試料	総残留放射能	抽出性		非抽出残渣
			mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
[pop-^{14}C] ファモキサドン	0	茎葉	1.57	1.57	99.9	0
	29	茎葉	2.86	2.86	100	13.8
	72	わら	3.81	3.81	99.9	39.3
		子実	0.11	0.11	100	37.5

[pha-^{14}C]ファモキサドン	0	茎葉	3.39	3.39	100	0.8
	29	茎葉	1.82	1.82	99.9	24.0
	72	わら	3.91	3.91	100	21.9
		子実	0.15	0.15	100	45.9

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験

砂壌土（ドイツ）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを 0.3 mg/kg 乾土となるように混和し、好気的条件下で約 20℃の暗条件で最長 174 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌における放射能分布及び分解物は表 10 に示されている。

抽出性放射能は急速に減少し、試験 174 日後には[pha-^{14}C]ファモキサドン及び[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区において 13～14%TAR であった。非抽出性残留放射能は約 50%で一定となった。$^{14}CO_2$ の生成率は [pop-^{14}C]ファモキサドン処理区で約 38%TAR、[pha-^{14}C]ファモキサドン処理区で約 15%TAR であった。

滅菌土壌におけるファモキサドンの分解は遅く、処理 90 日後で 78.6～79.4%TRR であり、$^{14}CO_2$ 及び揮発性物質は検出されなかった。

ファモキサドンの分解生成物は少量で、10%TAR を超える分解物は認められなかった。主要分解物は B であり、最大 7.6%TAR(0.02 mg/kg)であった。そのほかに、M、N 及び O の生成が認められたが、いずれも 5.0%TAR 以下であった。滅菌土壌においては[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区において M のみが認められた。

処理 29 日後の土壌の腐植質中における放射能はフルボ酸に 13.0～17.2%TAR、フミン酸に 8.4～8.9%TAR 及びフミンに 17.1～22.0%TAR 認められた。

処理 4 日後の土壌から単離したファモキサドンの鏡像異性体比から、僅かにファモキサドンの立体異性体選択性が認められた。

ファモキサドンの好気的土壌における推定半減期は 6 日と推定された。

好気的土壌中におけるファモキサドンの主要分解経路は、未変化のファモキサドンの水酸化、加水分解及びフェニルアミノ環のニトロ化であると考えられた。（参照 4、14）

表 10　好気的土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	処理後日数（日）	ファモキサドン	B	M	N
[pop-^{14}C]ファモキサドン	0	98.2	0.3	ND	ND
	90	11.7	0.8	0.8	0.9
	174	7.5	0.3	0.5	1.7
[pha-^{14}C]ファモキサドン	0	99.5	ND	ND	0.5
	90	9.8	0.7	0.4	1.3
	174	8.3	ND	1.1	1.5

ND：検出限界以下

（2）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［淡色黒ボク・埴壌土（北海道）、灰色台地・砂質埴壌土（愛知）、灰色低地・軽埴土（高知）及び表層多腐食質黒ボク・シルト質埴壌土（熊本）］にファモキサドンを添加して土壌吸着試験が実施された。

また、3 種の海外土壌［砂壌土（ドイツ）、砂質埴壌土（米国）及び砂土（ドイツ）］に[pop-^{14}C]ファモキサドンを添加して土壌吸着試験が実施された。

国内土壌における Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 6.64～109 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 501～1,030 であった。また、海外土壌における K^{ads} は 4.5～25 であり、K_{oc} は 552～1,090 であった。（参照 4、14）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）又は pH 9（グリシン緩衝液）の各緩衝液に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを 0.025 mg/L となるように添加した後、25±2℃、暗条件下で pH 5 では処理 30 日後まで、pH 7 では処理 5 日後まで、pH 9 では処理 5 時間後までインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物は表 11 に示されている。

加水分解試験における推定半減期は pH 5、pH 7 及び pH 9 で 41 日、2 日及び 1.55 時間（0.065 日）であった。（参照 4、14）

表 11　滅菌緩衝液中の分解物（%TAR）

pH	標識体	処理後日/時間*	ファモキサドン	C	F	M	T	極性物質	R
5	[pop-^{14}C]ファモキサドン	0	99.2	0.0	0.2	0.0			
		16	71.4	4.0	1.8	15.5			
		30	55.7	50	2.9	30.5			
	[pha-^{14}C]ファモキサドン	0	99.7	0.3			0.5	1.0	
		16	66.5	50			4.5	8.0	
		30	52.3	7.2			10.9	14.0	
7	[pop-^{14}C]ファモキサドン	0	99.4	0.0	0.6	0.0			
		2.0	53.0	11.2	11.9	28.8			
		5.0	18.0	14.1	11.7	51.7			
	[pha-^{14}C]ファモキサドン	0	95.2	1.4			0.3	1.3	
		2.0	50.0	8.6			6.9	12.8	
		5.0	26.6	12.9			2.6	16.4	
9	[pop-^{14}C]ファモキサドン	0	77.7	5.8	0.0	2.3			10.1
		2.25	26.1	17.6	0.0	9.7			34.6
		4.0	13.1	18.7	0.0	15.6			37.4

	[pha-^{14}C] ファモキサドン	0	79.7	5.2			0.0	1.7	11.0
		2.25	26.4	24.4			2.7	8.0	30.9
		4.0	16.4	16.0			4.5	15.0	39.3

／：検出せず。
＊：pH5 及び pH7 の単位は日で、pH9 の単位は時間。

（2）水中光分解試験

滅菌緩衝液（pH 5）及び自然水（米国、pH7.75）に[pha-^{14}C]ファモキサドン又は[pop-^{14}C]ファモキサドンを 0.025 mg/L で添加した後、25±2℃でキセノンランプ光（光強度：27 W/m^2、波長範囲：300～380 nm）を照射し、滅菌緩衝液は[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区では 6 日後まで、[pha-^{14}C]ファモキサドン処理区では 7 日後まで、暗所対照区は 1 か月後まで、また自然水における[pop-^{14}C]ファモキサドン処理区の光照射区で 0.74 日(約 18 時間)後まで、暗所対照区で 1 日後まで試料を採取して水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液中の分解物は表 12 に、自然水中の分解物は表 13 に示されている。

[pha-^{14}C]ファモキサドン処理区の 7 日後に $^{14}CO_2$ が 13%TAR 認められた。

非滅菌自然水における光照射区の推定半減期は 3.9 時間で、東京春の太陽光換算値は 13.5 時間であった。滅菌緩衝液における光照射区の推定半減期は 4.6 日で、東京春の太陽光換算値は 15.9 日であった。滅菌緩衝液及び自然水の暗所対照区の推定半減期はそれぞれ 41 日及び 50 時間であった。

主要代謝経路はオキサゾリジンジオン環の開裂による F、M 及び C の生成であると考えられた。（参照 4、14）

表 12　滅菌緩衝液中の分解物（%TAR）

照射区	標識体	処理後日数（日）	ファモキサドン	C/P*	C	F	M	T	極性物質
光照射区	[pop-^{14}C] ファモキサドン	0	98.8	0.5		0.4	0.0		
		3	27.0	9.5		23.1	16.6		
		6	11.7	11.0		39.3	21.7		
	[pha-^{14}C] ファモキサドン	0	99.4		0.0			0.0	0.6
		3	31.6		1.7			6.1	33.9
		7	0.7		0.0			7.2	54.9
暗所対照区	[pop-^{14}C] ファモキサドン	0	99.2	0.0		0.2	0.0		
		16	71.4	4.0		1.8	15.5		
		30	55.7	5.0		2.9	30.5		
	[pha-^{14}C] ファモキサドン	0	99.7		0.3			0.5	1.0
		16	66.5		5.0			4.5	8.0
		30	52.3		7.2			10.9	14.0

／：検出せず。
＊：HPLC 法で分離しなかった。

表 13　自然水中の分解物（%TAR）

照射区	処理後日数（日）	ファモキサドン	C/P*	F/R*	M
光照射区	0	90.4	3.2	4.6	1.4
	0.5	16.9	7.5	17.0	58.3
	0.74	3.4	7.0	13.6	69.9
暗所対照区	0	83.5	3.9	10.2	1.2
	0.5	12.2	23.2	29.6	43.1
	1	3.4	20.1	17.5	68.1

*：HPLC 法で分離しなかった。

5．土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壌土（高知）を用いて、ファモキサドン及び分解物 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 14 に示されている。（参照 4、14）

表 14　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）[1]	
				ファモキサドン	ファモキサドン＋B
容器内試験	畑地水分状態	2 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 8.7	約 8.8
			沖積・埴壌土	約 3.3	約 3.4
圃場試験	畑地	675 g* ai/ha	火山灰・軽埴土	約 2.8	約 2.9
			沖積・埴壌土	約 18.7	約 19.4

*：22.5%ドライ・フロアブル剤使用。

1) 半減期は、First-Order Multi-Compartment あるいは Double First-Order in Parallel モデルを用いて算出した。

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

国内において、ばれいしょ、メロン等を用いてファモキサドンを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。ファモキサドンの最大残留値は、可食部では散布 1 日後に収穫されたミニトマトの 1.39 mg/kg であった。

海外において、小麦、レタス等を用いてファモキサドンを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。ファモキサドンの最大残留値は、散布 8 日後に採取されたホップの 46.9 mg/kg であった。

（参照 4、5、7、11、14）

（2）畜産物残留試験

泌乳牛（品種：ホルスタイン、一群雌 3 頭）にファモキサドンを 9.0、27 及び 90 ppm（それぞれ 120～205、374～569 及び 1,450～2,070 mg/週相当量）を 28 日間経口投与し、ファモキサドンを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

乳汁及び各主要組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

各乳牛は 29 日目にと殺され、最高用量投与群の 2 頭は 28 日間の投与後 42 及び 48 日後にと殺された。ファモキサドンは全ての用量の乳汁及び全ての組織に認められ、肝臓及び脂肪組織に多く分布した。（参照 11）

表 15　乳汁及び組織中の残留濃度（μg/g）

試料	採取日	投与量（ppm）		
		9.0	27	90
乳汁	14	0.12	0.41	1.4
	28	0.14	0.36	1.5
肝臓	29	0.69	2.0	6.3
	48	／	／	0.04
腎臓	29	0.15	0.59	1.5
	48	／	／	0.02
筋肉	29	0.07	0.24	1.0
	48	／	／	0.01
脂肪組織	29	1.0	4.1	17
	48	／	／	0.19

／：試料なし

（3）魚介類における最大推定残留値

ファモキサドンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ファモキサドンの水産 PEC は 0.01 μg/L、BCF は 3,363（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.168 mg/kg であった。（参照 8）

7．一般薬理試験

ファモキサドンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 4、14）

表 16　一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量*(mg/kg 体重)(投与経路)	最大無作用量(mg/kg 体重)	最小作用量(mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態(Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、500、1,500、5,000(経口)	—	500	500 mg/kg 体重及び 1,500 mg/kg 体重投与群で軽度の軟便 5,000 mg/kg 体重投与群では影響なし
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし
	痙攣誘発作用(電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし
	体温に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	血圧及び心拍数に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能に及ぼす影響	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作に及ぼす影響	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし
血液系	血液凝固に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、5,000(経口)	5,000	—	影響なし

*：溶媒は全てコーン油：アセトン=85：15 の混合物を用いた。
—：最大無作用量又は最小作用量は設定できず。

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

ファモキサドン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表17に示されている。（参照4、14）

表17　急性毒性試験概要

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
	ICR マウス 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	投与部位に軽微から軽度の発赤が認められたが、投与6日後に消失。 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各5匹	LC_{50}（mg/m³）		雌雄：鼻及び眼の分泌物、下痢、尿による会陰部の汚れ、円背位 死亡例なし
		>5,280	>5,280	

*：経口投与試験の溶媒はアセトン/コーンオイル溶液を用いた。

（2）急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与開始後 15 日までの観察において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

FOB では、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で試験 1 日目にホームケージ及びオープンフィールド内で眼瞼閉鎖が有意に増加し、この変化は体重増加量の減少に伴う全身倦怠に起因したものと考えられた。

本試験において、雄では 2,000 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制が、摂餌量低下及び眼瞼閉鎖が認められ、雌では検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は、雄で 1,000 mg/kg 体重で、雌で本試験の最高用量の 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 4、14）

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。また、皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法にお

いて皮膚感作性は陰性であった。（参照 4、14）

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 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 1,600 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。使用した動物のうち、投与開始 2 週間後に各投与群の雌雄各 5 匹を用いて BrdU 標識率による肝臓の細胞増殖活性及び各投与群の雌雄各 5 匹を用いて肝臓の総 P-450 活性及びβ-酸化活性が測定された。

表 18　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.34	13.0	52.1	106
	雌	4.24	16.6	65.7	130

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

β-酸化活性は、800 及び 1,600 ppm 投与群の雌雄及び 200 ppm 投与群の雌で有意な上昇が認められた。本試験において 200 ppm 投与群の雄で、RBC 及び Hb 減少が認められ、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.34 mg/kg 体重/日、雌：4.24 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、14）

表 19　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・WBC、Neu 及び Lym 増加 ・尿中 Urob 増加 ・肝絶対重量低下 ・脾絶対及び比重量[2]増加 ・皮膚脱毛 ・肝胆汁色素増加	・肝胆汁色素増加
800 ppm 以上	・体重増加抑制[§] ・体重総増加量減少 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・Ht 減少 ・MCV、MCH 及び網状赤血球増加 ・ALP、ALT、AST 及び SDH 増加 ・Bil 増加 ・Glu 減少 ・肝限局性変性、胆管過形成、小葉中心性肝細胞肥大、細胞分裂像増加及び単細胞壊死	・食餌効率低下 ・MCH 及び網状赤血球増加 ・SDH 増加 ・T.Chol、Bil 増加 ・Glu 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、細胞分裂像増加及び単細胞壊死 ・脾うっ血、髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

	・脾うっ血、髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着 ・骨髄過形成 ・肝 BrdU 標識率増加	・骨髄過形成 ・肝 BrdU 標識率増加
200 ppm 以上	・RBC 及び Hb 減少	・体重増加抑制§、体重総増加量減少 ・摂餌量低下 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV 増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：雄の 800 ppm、雌の 200 ppm 投与群では、統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、35、350、3,500 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。使用した動物のうち、投与開始 2 週間後に各投与群の雌雄各 5 匹を用いて BrdU 標識率による肝臓の細胞増殖活性及び各投与群の雌雄各 5 匹を用いて肝臓の総 P-450 活性及びβ-酸化活性が測定された。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	350 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量	雄	5.89	62.4	534	1,150
(mg/kg 体重/日)	雌	8.21	79.7	757	1,550

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

β-酸化活性は 3,500 ppm 投与群以上の雌雄で有意な上昇が認められ、肝総 P-450 量は 3,500 ppm 投与群以上の雄及び 350 ppm 投与群以上の雌で有意な増加が認められた。

本試験において、3,500 ppm 投与群以上の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、350 ppm 投与群以上の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雄で 350 ppm（62.4 mg/kg 体重/日）、雌で 35 ppm（8.21 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、14）

表 21　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・RBC 減少 ・WBC 及び Lym 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝び漫性脂肪変性 ・赤脾髄増大§	・RBC 減少 ・WBC、Neu 及び Lym 増加 ・肝び漫性脂肪変性§ ・肝 BrdU 標識率増加傾向
3,500 ppm 以上	・網状赤血球数、Hb、MCV§、MCH 及び MCHC 増加 ・ハインツ小体	・網状赤血球数、Hb、MCV、MCH 及び MCHC 増加 ・ハインツ小体

	・肝絶対及び比重量増加 ・胆汁色素沈着増加§、単細胞壊死§ ・肝び漫性脂肪変性§§ ・脾ヘモジデリン沈着増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着増加§§、単細胞壊死§§ ・脾ヘモジデリン沈着増加 ・赤脾髄増大§§ ・肝 BrdU 標識率増加(3500 ppm のみ)
350 ppm 以上	350 ppm 以下	・肝絶対及び比重量増加
35 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。
§§：3,500 ppm では統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。1,000 ppm 投与群で筋緊張性の攣縮の発現が認められたため、投与開始 6 週目（37 日目）から飼料中検体濃度を 600 ppm に下げて投与した（以下 1,000/600 ppm と記載）。

表 22　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	300 ppm	1,000/600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.3	10.0	23.8/21.2
	雌	1.4	10.1	23.3/20.1

1,000 ppm 投与 36 日後において、雌雄の血中カリウム濃度が有意に増加し、雌では投与量を 600 ppm に変更後も血中カリウム濃度が有意に増加しており、筋緊張性攣縮及び雌の一例で認められた痙攣及び運動失調は、血清カリウムの上昇（高カリウム症）による二次的な影響である可能性が示唆された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において 300 ppm 投与群以上の雄及び 40 ppm 投与群以上の雌で水晶体の病変が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm（1.3 mg/kg 体重/日）、雌で 40 ppm 未満（1.4 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。（参照 4、14）

表 23　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
1,000/600 ppm	・軟便 ・筋緊張性攣縮 ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・MCV、MCH、網状赤血球数及び PLT§増加	・軟便 ・筋緊張性攣縮 ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・MCHC 減少 ・網状赤血球数、MCV 及び PLT 増加

	・血中カリウム増加 ・水晶体線維破壊及び腫大§ ・骨髄マクロファージ色素沈着増加	・血中カリウム増加 ・水晶体線維破壊及び腫大§
300 ppm 以上	・白内障§（眼科学的検査） ・ハインツ小体（1匹）§§ ・水晶体腫脹§ ・モルガニー球§ ・後縫合線維不規則性§	・Ht 減少 ・白内障§（眼科学的検査） ・ハインツ小体（2匹）§§ ・後縫合線維不規則性§
40 ppm 以上	40 ppm、毒性所見なし	・眼球水晶体線維腫脹§# ・水晶体腫脹§及びモルガニー球§# ・RBC、Hb 減少

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。
§§：300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。
#：雌の 40 ppm 投与群における白内障に関連する水晶体変化は 1 例であるが、毒性と判断した。

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（0、50、200 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 24 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 24　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		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量	雄	2.9	11.7	46.9
(mg/kg 体重/日)	雌	3.7	14.4	59.3

800 ppm 投与群の雌雄で有意な体重増加抑制並びに摂餌量及び食餌効率の有意な低下が認められた。

FOB 及び自発運動量検査では、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験おいて 800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：14.4 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 4、14）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、40、300 ppm 及び 300 ppm 回復群、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。300 ppm 投与による回復群は 300 ppm 投与群飼料で 13 週間投与した後、39 週間基礎飼料のみを与えた。

表 25　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	40 ppm	300 ppm	300 ppm（回復群）
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.3	0.6	1.2	8.8	10.1
	雌	0.3	0.6	1.2	9.3	9.9

眼科学的検査において、後のう下白内障が投与開始2～3か月後にかけて 300 ppm 投与群及び 300 ppm 回復群の雌雄で認められた。水晶体赤道面白内障は、300 ppm 投与群の雌雄で投与開始後 6～12 か月後に認められたが、300 ppm 回復群では投与期間及び回復期間のいずれの検査時期においても認められなかった。

病理組織学的検査において、300 ppm 投与群及び 300 ppm 回復群の雌雄で水晶体変性（モルガニー球形成を伴う線維腫脹及び水晶体皮質の裂隙）が観察された。

EPA は眼の病理標本は固定不良が認められ、正常な判断ができないとし、本試験を cRfD の設定根拠とすることは不適切としているが、本試験では試験期間中、一定期間ごとに眼科学的検査を行っている。同検査は眼の異常の検出に感度の高い検査方法であること、JMPR 及び EFSA では本試験を用いて評価を行っていることから、食品安全委員会では評価可能な試験であると判断した。

本試験において、300 ppm 投与群及び 300 ppm 回復群において水晶体の変性が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：1.2 mg/kg 体重/日、雌：1.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、14）

（2）1 年間慢性毒性試験（サル）

カニクイザル（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、有意な Hb 及び Ht の減少が認められた。また、有意ではないが RBC が減少し、検体投与の影響と考えられた。

眼科学的検査において投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査において、眼に検体投与に起因する変化は観察されなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝クッパー細胞、尿細管上皮及び脾食細胞の色素沈着増加が 1 から 2 例に認められた。これらの色素はヘモジデリン又は血色素崩壊産物と考えられ、同群が観察された貧血に関連する所見と判断した。

100mg/kg 投与群の雌 1 例において脾臓食細胞の色素沈着が増加したが、同群で対応する貧血が認められなかったことから毒性とは判断しなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb、Ht 及び RBC の減少並びに肝臓、腎臓及び脾臓の色素沈着増加が認められたので、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 4、14）

（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72匹）を用いた混餌（原体：0、10、40、200及び400 ppm、平均検体摂取量は表26参照）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。また、投与後2週間及び12か月にBrdU標識率による細胞増殖活性及びβ-酸化及びP-450量を1群雌雄各10匹の動物を用いて測定した。

表26　2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量（mg/kg体重/日）	雄	0.422	1.62	8.37	16.8
	雌	0.528	2.15	10.7	23.0

各投与群で認められた毒性所見は表27に示されている。

400 ppm投与群の雄でみられた精巣間細胞腫の増加（4.8%）は背景データ（0～4.9%）の範囲内であり、間細胞過形成の発生頻度に投与量増加に伴う増加がみられなかったので、検体投与の影響とは考えられなかった。

400 ppm投与群の雄で投与2週間後の肝臓の細胞増殖率が増加した。400 ppm群の雄のβ-酸化及び同群の雌のP-450量が投与12か月後の肝臓で軽度ながら増加した。

本試験において、400 ppm投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及びRBC等の貧血系所見が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：8.37 mg/kg体重/日、雌：10.7 mg/kg体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照4、14）

表27　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
400 ppm	・RBCの減少 ・MCV、MCH及び網状赤血球数増加 ・肝限局性嚢胞状変性、限局性肝細胞変性、肝好酸性変異細胞巣及び小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外造血亢進 ・骨髄混合細胞型過形成	・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・RBC、Hb及びHt減少 ・肝アポトーシス、限局性肝細胞変性、色素沈着クッパー細胞増加及び小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm以下	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）を用いた混餌（原体：0、5、50、700及び2,000 ppm、平均検体摂取量は表28参照）投与による18か月間発がん性試験が実施された。また、投与開始2週間及び9か月後に各投与群の雌雄各5匹について、肝臓における細胞増殖活性、β-酸化活性及び総P-450量が測定された。

表 28　18 か月発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	700 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.701	6.78	95.6	274
(mg/kg 体重/日)	雌	0.956	9.84	130	392

細胞増殖活性は全ての投与群及び検査時点において有意な増加はなかった。また、β-酸化活性及び総 P-450 量は、2,000 ppm 投与群の雌雄で有意な増加が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌にみられた悪性リンパ腫の有意な増加（10.0%）は背景データ（0～23.8%）の範囲内であることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、700 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：6.78 mg/kg 体重/日、雌：9.84 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 4、14）

表 29　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
2,000 ppm	・肝び漫性脂肪化、肝限局性壊死及びクッパー細胞色素沈着	・腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着、アポトーシス、類洞拡張 ・全身アミロイド沈着頻度増加
700 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性変異細胞巣	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び全小葉性肝細胞肥大
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）18 か月間発がん性試験（マウス高用量追加試験）

[12. (4)]の発がん性試験で発がん性が認められなかったことから、さらに高用量投与した際の発がん性を評価するために ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30　18 か月発がん性試験（マウス、追加試験）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量	雄	246	887
(mg/kg 体重/日)	雌	348	1,300

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験では、無毒性量は求められなかったが、18 か月間発がん性試験（マウス）

の試験結果と一致すると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、14）

表 31　18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・蒼白及び被毛/皮膚汚れ増加 ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加、単細胞性肝細胞壊死及び小葉中心性肝細胞壊死	・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・脾絶対重量及び比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加、有糸分裂像増加及びび漫性脂肪化
2,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、 ・単細胞性肝細胞壊死§及び肝細胞赤血球貪食	・肝絶対及び比重量増加 ・単細胞性肝細胞壊死§及びび漫性肝細胞肥大

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.14	11.3	44.7
		雌	1.45	14.2	53.3
	F_1 世代	雄	1.48	14.8	62.1
		雌	1.80	17.5	71.8

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

800 ppm 投与群で認められた F_1 同腹児の哺育児生存率が有意に低下した（98.8%）が、背景データの範囲内であった。

800 ppm 投与群の P 及び F_1 世代で肝臓におけるβ-酸化活性の有意な増加が認められた。

本試験において親動物では 800 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制等が認められ、児動物では、800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 200 ppm（P 雄：11.3 mg/kg 体重/日、P 雌：14.2 mg/kg 体重/日、F_1 雄：14.8 mg/kg 体重/日、F_1 雌：17.5 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 4、14）

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	800 ppm	・下痢 ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・ALP、ALT、AST 及び SDH 増加 ・TG 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量減少	・脱毛 ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・TG 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・ALP、ALT、AST 及び SDH 増加 ・TG 減少	・脱毛 ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・ALP 増加 ・TG 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、125、250、500 及び 1,000mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

親動物では、500 mg/kg 体重/日投与群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与期間の初期に体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児では本試験最高用量の 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 4、14）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、350 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

親動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産が有意に増加し、また糞の小型化及び褐色便、糞量の減少及び排糞の停止が認められた。胎児においては検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 350 mg/kg 体重/日、胎児では本試験最高用量の 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 4、14）

１３．遺伝毒性試験

ファモキサドン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1-BH4）を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 遺伝子）、ヒト培養リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 34 に示されており、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で、有意な構造的染色体異常の増加が認められた。しかし、マウスを用いた小核試験において陰性であったことから、ファモキサドンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4、14）

表 34　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA100、TA1535、TA97、TA98 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvr*A/pKM101 株）	10～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1-BH4 細胞)（*Hgprt* 遺伝子）	①75～250 μg/mL（-S9） ②200～450 μg/mL（-S9） ③100～400 μg/mL（+S9） ④300～600 μg/mL（+S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	①10～25 μg/mL（-S9） 15～30 μg/mL（+S9） ②10～25 μg/mL（-S9） 15～30 μg/mL（+S9）	陽性 1)
	UDS 試験	初代培養ラット肝細胞	0.05～10 μg/mL	陰性
	UDS 試験	初代培養ラット肝細胞	0.100～5.00 μg/mL	陰性
in vivo	UDS 試験	SD ラット（肝細胞）（一群雄 5 匹）	800 及び 2,000 mg/kg 体重（強制経口投与）（投与 2～4 時間後、14～16 時間後）	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5～6 匹）	1,250～5,000 mg/kg 体重（強制経口投与）（投与 24、48 及び 72 時間後に採取）	陰性

1)：代謝活性化系非存在下（-S9）で陽性

１４．その他の試験

（１）水晶体上皮細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験において水晶体変性が認められたので、ファモキサドンに対する水晶体上皮細胞の感受性の動物種差を評価する目的で実施された。

サル及びイヌの初代培養水晶体上皮細胞、マウス水晶体上皮継代培養細胞

（NK-35）、ヒト角膜上皮継代培養細胞（SV-40 転換ヒト角膜上皮細胞：SV-40 HCEC）の4種の細胞を3,000細胞/穴の細胞数で96穴培養プレートに播種し、10^{-4}～10^{3} μg/mLのファモキサドンを含む培養液（溶媒：DMSO）を加え、細胞毒性試験が実施された。検体処理3、24及び48時間後に細胞の生死を判定した。

ファモキサドンは処理後3、24及び48時間後にいずれの細胞に対しても1mg/mLにおいて明らかな細胞毒性を示したが0.1 mg/mL以下では毒性は示さず、細胞毒性についての種差は認められなかった。（参照4、14）

（2）28日間免疫毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、200及び800 ppm）投与による28日間免疫毒性試験が実施された。

800 ppm投与群の雌雄において、体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率低下が認められた。また、800 ppm投与群の雄で有意な脾絶対及び比重量増加が、雌で有意な脾比重量の増加が認められたが、胸腺重量には影響はなかった。

羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫反応では、雌雄で、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められなかった。この脾臓重量の増加は、本剤の他の試験でも観察されたヘモジデリン沈着や髄外造血等の溶血性貧血に対する反応性変化であると考えられた。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：14.5 mg/kg体重/日、雌：15.9 mg/kg体重/日）で、免疫毒性に関する無毒性量は本試験の最高投与量である800 ppm（雄：54.9 mg/kg体重/日、雌：57.5 mg/kg体重/日）であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。（参照4、14）

（3）28日間免疫毒性試験（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、50、350、2,000及び7,000 ppm）投与による28日間免疫毒性試験が実施された。

7,000 ppm投与群の雌で脾絶対及び比重量の増加が認められた。また、羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫機能において7,000 ppm投与群の雄で軽度であるが有意な低下が認められた。しかし、投与量が1,000 mg/kg体重/日を超す高用量であり、肝臓や血液への毒性発現量であること、雌には影響が認められなかったこと、ラットの免疫毒性試験において影響が認められなかったことから、この軽度の免疫反応の低下を本剤による直接的な免疫系への影響と判断するには至らなかった。雌では一次液性免疫機能に対する影響は認められなかった。脾臓重量の増加は、本剤の他の試験でも観察されたヘモジデリン沈着や髄外造血等の溶血性貧血に対する反応性変化であると考えられた。

本試験において、一般毒性に関する無影響量は、雄で最高濃度の7,000 ppm（1,190mg/kg体重/日）、雌で2,000 ppm（417 mg/kg体重/日）と考えられた。（参照4、14）

（4）赤血球に及ぼす影響の回復試験（ラット）

本試験はファモキサドンが血液系に対して影響を及ぼすことから、血液系の回復性を確認するために実施された。

SD ラット（一群雌 10 匹）を用いた混餌（0、800 ppm：平均検体摂取量は 61.6 mg/kg 体重/日）投与により、投与開始 34 日後まで検体混合飼料を与え、35 日後から 0 ppm 投与群用飼料を 23 日間与える回復性試験が実施された。

血液学検査は投与 16、30、44 及び 58 日後に実施された。

投与開始後、投与期間及び回復期間を通じて平均体重減少、体重増加量低下、摂餌量減少及び食餌効率の低下が認められた。

投与開始 30 日後に、RBC、Hb 及び Ht の有意な減少が認められたが、投与開始 44 日後（回復 9 日目）には Hb 及び Ht 値は対照群に対して有意な増加を示し、投与開始 58 日後（回復 23 日目）には RBC が回復した。ファモキサドンによる軽度の貧血は暴露終了後まもなく回復することが明らかとなった。（参照 4、14）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ファモキサドン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたファモキサドンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ファモキサドンは投与後 3.3～13.9 時間で T_{max} に達した。ファモキサドンの吸収率は 37～41%であり、排泄は速やかであった。糞中の主要成分は未変化のファモキサドンであり、糞中の主要な代謝物はB及びEであった。尿中の主要代謝物はIであった。

^{14}C で標識されたファモキサドンのイヌを用いた動物体内運命試験の結果、ファモキサドンは投与後 1～4 時間で T_{max} に達し、吸収率は少なくとも 4.27%と考えられ、ラット同様の代謝物が認められた。

^{14}C で標識されたファモキサドンの泌乳ヤギ及び産卵鶏を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギにおいては主要な排泄経路は糞中であり、乳汁中には平均 0.018 μg/g 認められた。組織中の主要残留放射能は未変化のファモキサドンで、肝臓中に代謝物B及びGが認められた。産卵鶏においては、主要な排泄経路は排泄物で、排泄物中の主要成分は未変化のファモキサドンであった。肝臓及び卵黄中に代謝物Bが認められ、ほかに肝臓中にEが認められた。

^{14}C で標識されたファモキサドンを用いた植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても主要成分は未変化のファモキサドンであり、小麦の子実において 0.11～0.15 mg/kg の総残留放射能濃度が認められた以外は、可食部への移行は 0.1 mg/kg 以下であった。

ファモキサドンを分析対象とした作物残留試験の結果、ファモキサドンの最大残留値は、国内においてはミニトマト果実の 1.39 mg/kg、海外においてはホップの 46.9 mg/kg であった。

魚介類におけるファモキサドンの最大推定残留値は 0.168 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ファモキサドン投与による影響は、主に血液（溶血性貧血）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びマウスを用いた 28 日間反復経口投与による免疫毒性試験が実施され、ラットでは免疫毒性は認められなかった。マウスでは雄の最高用量（7,000 ppm）で一次液性免疫反応の低下が認められたが、投与量が高用量であり、肝臓や血液への毒性発現量であること、雌には影響が認められなかったこと、ラットの免疫毒性試験において影響がなく、変動が軽度であることから、本剤が直接的な免疫毒性を有すると判断するには至らなかった。

各種試験結果から、10%TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をファモキサドン（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 35 に示されている。

イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の雌の最低用量（1.4 mg/kg体重/日）において、1例ではあるが水晶体に変化が認められ、無毒性量が設定できなかったが、イヌを用いた1年間慢性毒性試験においては、1.2 mg/kg体重/日では眼を含むいずれの項目にも毒性所見は認められず、1.2 mg/kg体重/日が無毒性量と考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.2 mg/kg体重/日であった。しかし、イヌを用いた1年間慢性毒性試験で設定された無毒性量（1.2 mg/kg体重/日）とイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の最小毒性量（1.4 mg/kg体重/日）が近接していること、サルの1年間慢性毒性試験では水晶体の異常は認められないが、イヌにおける白内障の発生メカニズムが不明であることから、ヒトへの外挿性が否定できないと考え、食品安全委員会は、イヌの1年間慢性毒性試験の投与量の公比も考慮し、追加の安全係数を2とすることが妥当であると判断した。

したがって、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量1.2 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数200（種差：10、個体差：10、追加係数：2）で除した0.006 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.006 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）	1.2 mg/kg体重/日
（安全係数）	200

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

表 35　各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考(農薬抄録)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、50、200、800、1,600 ppm 雄：0、3.34、13.0、52.1、106 雌：0、4.24、16.6、65.7、130	雄：13.0 雌：4.24 雄：肝毒性、溶血性貧血 雌：体重減少			雄：3.34 雌：4.24 雌雄：RBC、Hb 減少等	雄：3.34 雌：4.24 雌雄：RBC、Hb 減少等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、50、200、800 ppm 雄：0、2.9、11.7、46.9 雌：0、3.7、14.4、59.3	雄：11.7 雌：14.4 雌雄：体重増加抑制、摂餌量低下等			雄：11.7 雌：14.4 雌雄：体重増加抑制、摂餌量低下等	雄：11.7 雌：14.4 雌雄：体重増加抑制、摂餌量低下等
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、40、200、400 ppm 雄：0、0.422、1.62、8.37、16.8 雌：0.528、2.15、10.7、23.0	雄：8.37 雌：10.7 雌雄：体重減少、肝毒性及び再生成溶血性貧血 発がん性は認められない	雄：8.37 雌：2.15 雄：溶血性貧血、病理所見 雌：溶血性貧血、体重増加抑制 発がん性は認められなかった。	雄：1.62 雄：肝毒性及び溶血性貧血 発がん性は認められない	雄：8.37 雌：10.7 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大及び血液系 発がん性は認められない	雄：8.37 雌：10.7 雌雄：Hb 減少、小葉中心性肝細胞肥大等 発がん性は認められない
	2 世代繁殖試験	0、20、200、800 P 雄：0、1.14、11.3、44.7 P 雌：0、1.45、14.2、53.3 F_1雄：0、1.48、14.8、62.1 F_1雌：0、1.80、17.5、71.8	雄：11.3-14.8 雌：14.2-17.5 親動物：雌雄 体重減少、摂餌量減少、肝毒性 児動物：体重増加抑制 繁殖能への影響は認められない	親動物及び児動物 雄：11.3 雌：14.2 親動物：肝毒性、体重減少及び摂餌量低下 児動物：体重減少 繁殖能への影響は認められない	11.3 親動物：雌雄 体重、肝毒性、臨床症状 繁殖能への影響は認められない	親動物及び児動物 P 雄：11.3 P 雌：14.2 F_1雄：14.8 F_1雌：17.5 親動物：体重増加抑制、ALP 増加、肝重量増加等 児動物：体重増加抑制 繁殖能への影響は認められない	親動物及び児動物 P 雄：11.3 P 雌：14.2 F_1雄：14.8 F_1雌：17.5 親動物：体重増加抑制、ALP 増加、肝重量増加等 児動物：体重増加抑制 繁殖能への影響は認められない

	発生毒性試験	0、125、250、500、1,000	母動物:250 胎児:1,000 母動物:体重減少、摂餌量低下 催奇形性は認められない	母動物:250 胎児:1,000 母動物:体重減少及び摂餌量低下 催奇形性は認められない	母動物:250 胎児:1,000 母動物:体重減少及び摂餌量低下 催奇形性は認められない	母動物:250 胎児:1,000 体重減少及び摂餌量低下 催奇形性は認められない	母動物:250 胎児:1,000 体重減少及び摂餌量低下 催奇形性は認められない
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、35、350、3,500、7,000 ppm 雄:0、5.89、62.4、534、1,150 雌:0、8.21、79.7、757、1,550	雄: 62.4 雌:79.7 雌雄:溶血性貧血、肝毒性			雄:62.4 雌:8.21 雌雄:RBC減少、ハインツ小体、肝重量増加等	雄:62.4 雌:8.21 雌雄:RBC減少、ハインツ小体、肝重量増加等
	18か月間発がん性試験	0、5、50、700、2,000 ppm 雄:0、0.701、6.78、95.6、274 雌:0、0.956、9.84、130、392	雄:95.6 雌:130 雌雄:肝毒性、雌アミロイドーシス増加 発がん性は認められない。	雄:96 雌:130 雌雄:肝毒性、クッパー細胞リポフスチン色素沈着等 発がん性は認められない		雄:6.78 雌:9.84 雄:肝重量増加、肝細胞肥大等 雌:肝重量増加等 発がん性は認められない	雄:6.78 雌:9.84 雌雄:肝重量増加、肝細胞肥大等 発がん性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	0、100、350,1,000	母動物:1,000 胎児:1,000 母・胎児動物:毒性所見なし 催奇形性は認められない	母動物:350 母動物:流産頻度の増加 催奇形性は認められない		母動物:350 胎児:1,000 母動物:流産頻度の増加 胎児:毒性所見なし 催奇形性は認められない	母動物:350 胎児:1,000 母動物:流産頻度の増加 胎児:毒性所見なし 催奇形性は認められない
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、40、300、1,000/600 ppm 雄:0、1.3、10.0、23.8/21.2 雌:0、1.4、10.1、23.3/20.1	雄:1.3 雌:未設定 雄:白内障等 雌:水晶体変性等	雄:1.3 雌(LOAEL):1.4 雄:白内障 雌:病理学的水晶体障害		雄:1.3 雌:1.4未満 雄:白内障等 雌:白内障等	雄:1.3 雌:1.4未満 雄:白内障 雌:水晶体変性

	1年間慢性毒性試験	0、10、20、40、300、300（回復）ppm 雄：0、0.3、0.6、1.2、8.8、10.1 雌：0、0.3、0.6、1.2、9.3、9.9	雄：1.2 雌：1.2 雌雄：眼の障害		雄：1.2 雌：1.2 眼の障害	雄：1.2 雌：1.2 水晶体の変性	雄：1.2 雌：1.2 水晶体の異常
サル	1年間慢性毒性試験	0、1、100、1,000	雌雄：100 軽度の溶血性貧血		100 血液学的所見、肝、腎及び脾の色素沈着	雌雄：100 RBC、Hb及びHt減少、肝、腎及び脾の色素沈着	雌雄：100 RBC、Hb及びHt減少、肝、腎及び脾の色素沈着
ADI（cRfD）			NOAEL：1.2 SF：200 ADI：0.006	LOAEL：1.4 SF：1,000 cRfD：0.0014	NOAEL：1.2 SF：100 ADI:0.012	NOAEL：1.2 SF：200 ADI:0.006	NOAEL:1.2 SF：100 ADI:0.012
ADI（cRfD）設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ90日間亜急性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

注）NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　ADI：一日摂取許容量　cRfD：慢性参照用量　／：資料なし

<別紙１：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	KZ007	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2,4-オキサゾリジンジオン
C	JL856	α-ヒドロキシ-α-メチル-4-フェノキシベンゼン酢酸 2-フェニルヒドラジド
D	KZ532	3-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-5-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-2,4-オキサゾリジンジオン
E	KZ534	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-3-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン
F	H3310	1-(4-フェノキシフェニル)エタノン
G	KZ000	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン
H	KZ000 硫酸抱合体	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン硫酸
I	BY759	4-アセトキシアニリン
J	ML436	α-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-α-メチル-4-フェノキシベンゼン酢酸
K	ML815	α-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-α-メチルベンゼン酢酸 2-フェニルヒドラジド
L	MN967	α-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-α-メチルベンゼン酢酸アミド
M	JS940	α-ヒドロキシ-α-メチル-4-フェノキシベンゼン酢酸
N	MN467	5-メチル-3-[(2-ニトロフェニル)アミノ]-5-(4-フェノキシフェニル)-2,4-オキサゾリジンジオン
O	MN468	5-メチル-3-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-5-(4-フェノキシフェニル)-2,4-オキサゾリジンジオン
P	KF015	5-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-2,4-オキサゾリジンジオン
Q	KT983 酸*1	2-フェニルヒドラジンカルボン酸
R	MN968 酸	1-カルボキシ-1-(4-フェノキシフェニル)エチル-2-フェニルヒドラジンカルボキシレート
U	MQ613	[4-[4-[5-メチル-2,4-ジオキソ-3-(フェニルアミノ)-5-オキサゾリジニル]フェノキシ]フェニル]-β-D-グルコピラノシド
S	-	カテコール
T	-	フェノール
V	IN-MP821	5-(4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン

*1 推定分解代謝物

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
Bil	ビリルビン
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
Urob	ウロビリノーゲン
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) 公的分析機関 最大値	公的分析機関 平均値	社内分析機関 最大値	社内分析機関 平均値
大豆 (露地) [乾燥子実] 平成 11 年	1	180	3	7	0.02	0.02	0.03	0.02
			3	14	0.03	0.03	0.04	0.04
			3	21	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	135	3	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			3	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
ばれいしょ (露地) [塊茎] 平成 9 年	1	450	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	450	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ (比較試験) [塊茎] 平成 15 年	1	450	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
		450	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
	1	450	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
		450	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
ばれいしょ (少量散布) [塊茎] 平成 18 年	1	141	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	141	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はくさい (露地) [茎葉] 平成 10 年	1	180	3	14	0.14	0.14	0.29	0.28
			3	21	0.16	0.16	0.05	0.04
	1	180	3	14	0.18	0.18	0.07	0.06
			3	21	0.08	0.08	0.03	0.03
たまねぎ (露地) [鱗茎] 平成 11 年	1	300	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300	3	3	0.03	0.03	0.07	0.07
			3	7	0.01	0.01	0.05	0.05
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
らっきょう [鱗茎] 平成 16 年	1	675	3	21			<0.02	<0.02
			3	28			<0.02	<0.02
			3	36			<0.02	<0.02
	1	675	3	21			<0.02	<0.02
			3	28			<0.02	<0.02
			3	36			<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態)	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	
トマト (施設) [果実] 平成 9 年	1	450	3	1	0.16	0.16	0.21	0.20
			3	3	0.29	0.29	0.18	0.18
			3	7	0.18	0.18	0.20	0.19
	1	450～525	3	1	0.77	0.74	0.35	0.34
			3	3	0.55	0.54	0.38	0.38
			3	7	0.69	0.67	0.33	0.32
ミニトマト [果実] 平成 19 年	1	300～450	3	1	1.39	1.37	1.00	0.99
			3	7	1.30	1.28	0.93	0.89
			3	14	1.06	1.05	0.70	0.70
	1	300～450	3	1	1.01	1.01	0.73	0.73
			3	7	0.86	0.84	0.42	0.41
			3	14	0.78	0.78	0.49	0.49
ミニトマト [果実] 平成 20 年	1	375	3	1			0.79	0.76
			3	7			0.49	0.49
			3	14			0.60	0.60
	1	375	3	1			0.76	0.73
			3	7			0.71	0.71
			3	14			0.69	0.69
	1	375	3	1			0.59	0.59
			3	7			0.36	0.36
			3	14			0.15	0.15
	1	375	3	1			0.91	0.90
			3	7			0.51	0.51
			3	14			0.49	0.48
なす (施設) [果実] 平成 15 年	1	135	3	1	0.29	0.28	0.32	0.32
			3	3	0.26	0.25	0.16	0.16
			3	7	0.11	0.10	<0.05	<0.05
	1	230	3	1	0.46	0.44	0.36	0.36
			3	3	0.27	0.26	0.24	0.24
			3	7	0.12	0.12	0.08	0.08
きゅうり (施設) [果実] 平成 9 年	1	270	3	1	0.17	0.17	0.12	0.12
			3	3	0.08	0.08	0.05	0.04
			3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	270	3	1	0.13	0.12	0.06	0.06
			3	3	0.04	0.04	0.03	0.03
			3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
すいか (施設) [果肉] 平成 10 年	1	180	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	180	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態)	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	
メロン (施設) [果実] 平成 11 年	1	180	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	225	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (施設) [果実] 平成 9 年	1	270	3	21	0.74	0.72	0.81	0.80
			3	30	0.93	0.90	0.86	0.83
	1	270	3	21	0.84	0.82	0.70	0.68
			3	30	0.27	0.27	0.24	0.24

*：全てドライ・フロアブル剤を用いた 。
／：実施せず。

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 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)	
					最大値	平均値
冬小麦 (1996 年)	1	580EC	3	45	<0.02	
		200EC			<0.02	
	1	580EC	3	36	<0.02	
		200EC			0.06	
	1	580EC	3	49	0.04	
		200EC			<0.02	
	1	580EC	3	66	<0.02	
		200EC			<0.02	
	1	580EC	3	34	<0.02	
	1	580EC	3	51	<0.02	
	1	580EC	3	50	<0.02	
		200EC			<0.02	
冬小麦 (1997 年)	1	580EC	3	52	<0.02	
	1	580EC	3	55	<0.02	
	1	580EC	3	49	<0.02	
春大麦 (1996 年)	1	150EC	2	35	0.02	
	1	150EC	2	32	0.11	
	1	150EC	2	41	<0.02	
	1	150EC	2	78	<0.02	
	1	200EC			<0.02	
	1	150EC	2	56	<0.02	
冬大麦 (1996 年)	1	200EC	2	62	0.02	
	1	150EC			<0.02	
	1	150EC	2	53	<0.02	
	1	200EC			<0.02	
	1	150EC	2	35	0.08	
	1	150EC	2	59	<0.02	
	1	150EC	2	52	0.04	
	1	200EC			0.18	
冬大麦 (1997 年)	1	151～172EC	2	68	<0.02	
	1	133～142EC	2	56	0.04	
ばれいしょ (1997 年)	1	194～224WG	12	14	<0.02	
	1	200WG	12	14	<0.02	
	1	198～218WG	6	14	<0.02	
	1	176～211WG	11	14	<0.02	
	1	200WG	12	14	<0.02	
	1	180WG	8	14	<0.02	
	1	175～189WG	8	14	<0.02	
	1	180～191WG	8	14	<0.02	
	1	164～192WG	8	14	<0.02	
	1	183～210WG	12	14	<0.02	
	1	195～215WG	12	14	<0.02	

作物名 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)	
					最大値	平均値
ばれいしょ (塊茎) (1997 年)	1	180～197WG	7	14	<0.02	
ばれいしょ (皮) (1997 年)					<0.02	
ばれいしょ (1998 年)	1	210WG	8	7	<0.007	<0.007
				13	<0.007	<0.007
	1		5	7	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
	1		8	7	<0.007	<0.007
				14	<0.02	<0.014
	1		8	7	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
	1		8	6	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
	1		8	6	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
	1		8	7	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
	1		5	7	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
	1	210WG	6	14	<0.007	<0.007
	1	210WG	6	14	<0.007	<0.007
	1	210WG	6	14	<0.007	<0.007
	1	1,05 WG	6	14	0.026	0.023*
	1	210WG	6	3	<0.007	<0.007
				7	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
	1	210WG	6	20	<0.007	<0.007
	1			14	<0.007	<0.007
	1			14	<0.007	<0.007
	1			14	<0.007	<0.007
	1			15	<0.007	<0.007
	1			14	<0.007	<0.007
	1			14	<0.007	<0.007
	1	210WG	6	3	<0.007	<0.007
				7	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007
				28	<0.007	<0.007
	1	210WG	6	14	<0.007	<0.007
	1				<0.007	<0.007
	1				<0.007	<0.007
	1	210WG	6	14	<0.007	<0.007

作物名 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)	
					最大値	平均値
	1				<0.007	<0.007
ばれいしょ (未洗浄塊茎) (1999 年)	1	1,050WG	6	15	<0.02	<0.02
ばれいしょ (洗浄塊茎) (1999 年)					<0.02	<0.02
ばれいしょ (塊茎の皮) (1999 年)					0.035	0.034
ばれいしょ (チップ) (1999 年)					0.020	0.020*
ばれいしょ (顆粒) (1999 年)					<0.007	<0.007
結球レタス (外葉あり) (1998 年)	1	140WG	7	1	6.8	6.1
				3	5.8	4.1
				7	3.9	3.3
				14	2.3	2.1
				21	2.2	1.3
				28	1.2	1.1
		210WG	7	1	12	12
				3	1.2	1.0
				7	0.87	0.68
				14	0.67	0.62
				21	0.21	0.18
				28	0.24	0.19
	1	140WG	7	3	7.6	7.2
		210WG			8.4	8.3
	1	140WG	7	3	1.9	1.8
		210WG			5.3	4.3
	1	140WG	7	5	0.87	0.77
		210WG			1.3	1.2
	1	140WG	7	3	4.7	4.7
		210WG			9.1	8.6
	1	140WG	7	3	0.73	0.67
		210WG			0.80	0.72
	1	140WG	7	3	8.6	8.3
		210WG			14	13
	1	140WG	7	3	4.1	3.4
		210WG			7.6	6.9

作物名 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)	
					最大値	平均値
結球レタス (外葉なし) (1998 年)	1	140WG	7	1	1.7	0.97
				3	1.1	0.76
				7	0.47	0.37
				14	0.094	0.073
				21	0.039	0.030*
				28	0.068	0.051
	1	210WG	7	1	0.24	0.18
				3	0.13	0.10
				7	0.058	0.052
				14	0.052	0.046
				21	<0.02	<0.02
				28	<0.02	<0.02
	1	140WG	7	3	1.9	1.39
		210WG			3.1	2.2
	1	140WG	7	3	0.090	0.078
		210WG			0.25	0.137
	1	140WG	7	3	0.033	0.027*
		210WG			0.086	0.056
	1	140WG	7	3	0.45	0.44
		210WG			0.16	0.116
	1	140WG	7	3	0.033	0.027*
		210WG			0.085	0.057
	1	140WG	7	3	0.097	0.096
		210WG			2.1	1.55
	1	140WG	7	3	0.14	0.106
		210WG			0.16	0.16
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420WG	4	1	7.4	7.2
				2	5.0	4.6
(洗浄葉) (2007 年)				1	4.2	4.1
				2	3.9	3.8
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420WG	4	1	7.4	7.3
				2	7.2	6.2
(洗浄葉) (2007 年)				1	6.1	5.3
				2	3.7	3.2
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420WG	4	1	8.4	7.6
				2	<0.020	<0.020
(洗浄葉) (2007 年)				1	5.0	5.0
				2	<0.020	<0.020
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420WG	4	1	0.42	0.33
				2	0.63	0.54
(洗浄葉) (2007 年)				1	2.2	1.9
				2	2.3	2.1

作物名 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)	
					最大値	平均値
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420WG	4	1	4.5	4.1
				2	4.4	4.0
(洗浄葉) (2007 年)				1	3.9	3.9
				2	7.2	6.3
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420WG	4	1	8.8	8.2
				2	6.6	5.0
(洗浄葉) (2007 年)				1	6.6	6.1
				2	5.0	4.6
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420WG	4	1	22	22
				2	11	10.3
(洗浄葉) (2007 年)				1	9.3	9.3
				2	8.4	7.8
たまねぎ (2007 年)	1	210WG	7	3	<0.05	<0.05
	1	210WG	7	3	<0.05	<0.05
	1	210WG	7	3	<0.05	<0.05
	1	210WG	7	3	<0.05	<0.05
	1	210WG	7	2	0.23	0.22
	1	210WG	7	2	<0.05	<0.05
	1	210WG	7	1	<0.05	<0.05
				3	0.079	0.078
				7	0.056	0.053
				14	<0.05	<0.05
	1	210WG	7	1	<0.05	<0.05
				3	0.06	0.06*
				8	<0.05	<0.05
				15	<0.05	<0.05
ねぎ (2007 年)	1	210WG	7	3	1.4	1.4
	1	210WG	7	3	16	15
	1	210WG	7	3	4.1	3.6
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	3.8	3.4
				2	2.4	2.3
(洗浄/トリム) (2007 年)				1	3.6	3.0
				2	3.0	2.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	1.8	1.8
				2	1.6	1.6
(洗浄/トリム) (2007 年)				1	1.2	1.2
				2	1.0	0.96
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	2.9	2.9
				2	2.2	2.2
(洗浄/トリム) (2007 年)				1	2.8	2.5
				2	2.4	2.4
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	4.0	3.2
				2	2.8	2.8
(洗浄/トリム)				1	2.8	2.7

作物名 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)	
					最大値	平均値
(2007年)				2	3.3	2.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	3.6	3.5
				2	1.8	1.8
(洗浄/トリム) (2007年)				1	2.2	2.1
				2	1.8	1.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	18	17
				2	14	13
(洗浄/トリム) (2007年)				1	13	11
				2	12	12
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	14	13
				2	17	16
(洗浄/トリム) (2007年)				1	14	13
				2	18	16
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	4.9	3.9
				2	4.5	4.0
(洗浄/トリム) (2007年)				1	5.0	4.4
				2	3.4	3.2
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	5.4	4.9
				2	4.4	4.3
(洗浄/トリム) (2007年)				1	4.8	4.2
				2	2.9	2.3
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	11	10.4
				2	8.2	8.1
(洗浄/トリム) (2007年)				1	7.4	6.6
				2	6.5	5.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	3.6	2.9
				2	2.6	2.6
(洗浄/トリム) (2007年)				1	3.4	2.9
				2	2.7	2.6
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	3.6	2.7
				2	2.2	1.7
(洗浄/トリム) (2007年)				1	2.7	2.7
				2	2.8	2.3
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210WG	4	1	2.0	1.6
				2	2.0	1.9
(洗浄/トリム) (2007年)				1	1.4	1.3
				2	1.2	1.9
トマト (1996年)	1	100WG	7	3	0.15	
				7	0.11	
				14	0.08	
	1	90～120WG	7	3	0.10	
				7	0.08	
				14	0.07	
	1	100WG	7	3	0.15	

作物名 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)	
					最大値	平均値
				7	0.10	
				14	0.06	
	1	90～120WG	7	3	0.10	
				7	0.08	
				14	0.03	
	1	97～105WG	7	3	0.03	
				5	0.04	
				7	0.03	
	1	90～120WG	7	3	0.03	
				5	0.03	
				7	0.04	
	1	100WG	7	3	0.02	
				7	<0.02	
				14	<0.02	
	1	90～120WG	7	3	0.02	
				7	0.02	
				14	<0.02	
	1	100～110WG	7	3	0.07	
				7	0.06	
				14	0.06	
	1	90～120WG	7	3	0.05	
				7	0.05	
				14	0.06	
	1	99～104WG	7	3	0.05	
				7	0.05	
				14	0.04	
	1	90～130WG	7	3	0.04	
				7	0.05	
				14	0.05	
トマト (1997 年)	1	94～120WG	7	3	0.08	
	1	90WG	7	3	0.04	
	1	87～93WG	7	3	0.03	
	1	87～92WG	7	3	0.02	
トマト (2001 年)	1	210WG	6	2	0.34	0.24
	1	210WG	6	3	0.34	0.33
	1	210WG	6	3	0.14	0.14
	1	210WG	6	3	0.18	0.17
	1	210WG	6	3	0.17	0.15
	1	210WG	6	3	0.32	0.30
	1	210WG	6	3	0.24	0.23
	1	210WG	6	3	0.79	0.69
	1	210WG	6	3	0.47	0.41

作物名 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)	
					最大値	平均値
	1	210WG	6	3	0.52	0.50
	1	210WG	6	3	0.15	0.15
	1	210WG	6	3	0.21	0.17
	1	210WG	6	3	0.14	0.14
トマト (2002 年)	1	62～92WG	5	3	0.03	
				5	0.01	
				7	0.02	
	1	63.4～136WG	5	3	0.08	
				5	0.04	
				7	0.10	
	1	84～96WG	5	3	0.12	
	1	90～132WG	5	3	0.15	
	1	84.2～90.0WG	5	3	0.10	
				5	0.12	
				7	0.10	
	1	89.5～136WG	5	3	0.10	
				5	0.11	
				7	0.11	
	1	69～89WG	5	3	0.09	
	1	70～130WG	5	3	0.11	
	1	60～90WG	5	3	0.11	
				5	0.14	
				7	0.12	
	1	60～140WG	5	3	0.16	
				5	0.12	
				7	0.14	
	1	70～91WG	5	3	0.74	
	1	70～137WG	5	3	1.1	
	1	72～90WG	5	3	0.04	
				5	0.02	
				7	0.03	
	1	72～131WG	5	3	0.05	
				5	0.05	
				7	0.04	
	1	70～90WG	5	3	0.18	
	1	73～136WG	5	3	0.33	
	1	90～98 WG	5	3	0.10	
				5	0.07	
				7	0.08	
	1	117～133WG	5	3	0.18	
				5	0.12	
				7	0.13	
	1	91～108WG	5	3	0.12	

作物名 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)	
					最大値	平均値
	1	131～137WG	5	3	0.20	
とうがらし (2001 年)	1	210WG	6	3	0.22	0.20
	1	210WG	6	3	0.79	0.65
	1	210WG	6	3	0.085	0.078
	1	210WG	6	3	0.36	0.35
	1	210WG	6	3	0.37	0.36
	1	210WG	6	3	0.67	0.63
	1	210WG	6	3	0.18	0.17
	1	210WG	6	3	3.7	3.7
	1	210WG	6	3	0.54	0.47
	1	210WG	6	3	0.56	0.51
	1	210WG	6	3	0.73	0.60
きゅうり (2001 年)	1	112～117WG	5	7	0.03	
きゅうり (2002 年)	1	103～113WG	5	7	0.03	
	1	80～110WG	5	7	0.05	
	1	65～118WG	5	7	0.05	
	1	65～110WG	5	7	0.02	
	1	110WG	5	7	0.02	
	1				0.01	
	1	77～117WG	5	7	0.02	
	1	110WG	5	7	0.10	
	1	112WG	5	7	0.01	
メロン (果肉)	1	112～113WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.18	
(果実) (2002 年)					0.06	
メロン (果肉)	1	110～112WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.21	
(果実) (2002 年)					0.12	
メロン (果肉)	1	110～112WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.37	
(果実) (2002 年)					0.22	
メロン (果肉)	1	110～113WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.14	
(果実)					0.08	

作物名 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)	
					最大値	平均値
(2002年)						
メロン (果肉)	1	113～116WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.39	
(果実) (2002年)					0.13	
メロン (果肉)	1	112～120WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.10	
(果実) (2002年)					0.04	
メロン (果肉)	1	110～120WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.26	
(果実) (2002年)					0.13	
メロン (果肉)	1	111～117WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.24	
(果実) (2002年)					0.12	
メロン (果肉)	1	110～114WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.03	
(果実) (2002年)					0.02	
メロン (果肉)	1	110～113WG	5	7	<0.01	
(皮)					0.05	
(果実) (2002年)					0.03	
ほうれんそう (未洗浄葉) (2007年)	1	210WG	7	1	17.4	13.8
				2	11.2	10.6
	1	210WG	7	1	15.3	13.6
				2	14.4	12.5
	1	210WG	7	1	8.30	7.07
				2	5.03	4.09
ほうれんそう (未洗浄葉)	1	210WG	7	1	20.5	17.9
				2	15.9	15.9
(洗浄葉) (2007年)			7	1	18.1	16.3
				2	21.5	20.4
ほうれんそう (未洗浄葉)	1	210WG	7	1	36.5	34.8
				2	29.4	21.6
(洗浄葉) (2007年)			7	1	32.0	31.5
				2	20.2	19.7

作物名 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)	
					最大値	平均値
ほうれんそう (未洗浄葉)	1	210WG	7	1	13.8	12.6
				2	10.2	9.77
(洗浄葉) (2007年)			7	1	11.0	10.8
				2	10.8	9.9
ほうれんそう (未洗浄葉)	1	210WG	7	1	20.2	20.2
				2	13.3	12.9
(洗浄葉) (2007年)			7	1	21.1	20.2
				2	11.7	10.5
ぶどう (1995年)	1	100WG	12	36	0.25	
		90～120WG			0.24	
	1	100WG	12	30	0.48	
		90～120WG			0.48	
	1	89～97WG	12	30	0.19	
	1	86～94WG	12	31	0.98	
	1	100WG	12	29	0.66	
		90～120WG			0.66	
	1	100WG	12	31	0.90	
		90～120WG			1.0	
	1	90WG	12	31	1.5	
	1	100WG	10	29	0.46	
		90～120WG			0.50	
	1	90WG	12	30	0.56	
	1	100WG	12	28	0.90	
		90～120WG			1.2	
ぶどう (1996年)	3	100WG	12	34	0.13	0.11
			11	48	0.09	0.08
			9	66	0.04	0.04
	3	100WG	12	28	0.25	0.22
			10	40	0.12	0.10
			7	60	0.05	0.03
	3	100WG	12	29	0.25	0.16
			10	43	0.13	0.12
			7	60	0.02	0.02*
	3	100WG	12	27	0.27	0.14
			10	41	0.10	0.07
			7	62	0.03	0.03
	1	57～108WG	12	28	0.57	0.50
	1	118～359WG	12	28	2.14	1.82
	1	93～102WG	12	27	1.11	1.04
	1	100～106WG	12	30	0.96	0.87
	1	100WG	12	28	0.64	0.58
	1	85～97WG	12	30	0.54	
	1	88～91WG	12	31	0.74	
	1	53～104WG	12	28	0.55	

作物名 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)	
					最大値	平均値
	1	90WG	12	30	0.56	
	1	84～92WG	12	28	0.50	
ぶどう (1999 年)	1	111～145WG	12	28	0.37	
	1	72～146WG	10	28	0.48	
	1	87～140WG	10	28	0.62	
	1	87～140WG	10	28	0.29	
ホップ (2005 年)	1	280DF	6	8	15.9	
	1	280DF	6	7	43.9	
	1	280DF	6	8	46.9	

EC：乳剤、WG：顆粒水和剤、DF：ドライ・フロアブル
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
・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。

＜参照＞
1 食品健康影響評価について（平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701012号）
2 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）
3 食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示499号）
4 農薬抄録　ファモキサドン（殺菌剤）（2010年）：デュポン株式会社、一部公表予定
5 JMPR:"Famoxadone", Pesticide residues in food-2003. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.96-110 (2003)
6 EFSA : Review report for the active substance famoxadone. (2002)
7 ファモキサドン残留基準値設定資料（2010）：デュポン株式会社、未公表
8 ファモキサドンの魚介類における最大推定残留値に係る資料、未公表
9 EPA : Famoxadone. Human Health Risk Assessment for the Proposed Food Use of Famoxadone on Bulb Vegetables, Crop Group3; Leafy Greens, Subgroup 4A; Leaf Petioles, Subgroup 4B; and Cirantro. (2008)
10 食品健康影響評価について（平成22年11月10日付け厚生労働省発食安1110第7号）
11 JMPR : "Famoxadone", Pestiside residues in food -2003 evaluations Part Ⅰ. Residues. p. 443-494(2003)
12 JMPR : "Famoxadone", Pesticide residues in food-2003 evaluations. Part II. Toxicology. nos 208 on INCHEM (2003)
13 ファモキサドンの食品健康影響評価に係る追加資料（2012年）：デュポン株式会社、未公表
14 農薬抄録　ファモキサドン（殺菌剤）（2013年）：デュポン株式会社、一部公表予定

厚生労働省発食安０２１７第３号
平成２６年２月１７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

フルフェナセット

平成２６年４月１４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２６年２月１７日付け厚生労働省発食安０２１７第３号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくフルフェナセットに係る食品規格（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。

フルフェナセット

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

1．概要

（1）品目名：フルフェナセット[Flufenacet(ISO)]

（2）用途：除草剤

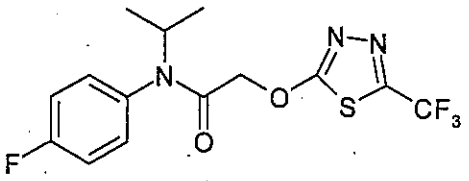
酸アミド系の除草剤である。長鎖脂肪酸の生合成を阻害することにより、細胞分裂の阻害を伴う生育抑制を起こし除草効果を発現すると考えられている。

（3）化学名：

4’-fluoro-*N*-isopropyl-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]acetanilide (IUPAC)

N-(4-fluorophenyl)-*N*-(1-methylethyl)-2-[[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy]acetamide (CAS)

（4）構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{13}F_4N_3O_2S$
分子量	363.33
水溶解度	56 mg/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow$ = 3.20 (24℃)

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、ばれいしょ、トマト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。

（1）国内での使用方法

33.6%フルフェナセット・8.4%ジフルフェニカンフロアブル剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ﾌﾙﾌｪﾅｾｯﾄを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
小麦（秋播栽培）	一年生雑草	は種後～麦3葉期（雑草発生前～イネ科雑草1葉期まで）	全土壌（砂土を除く）	60～80 mL/10a	100L/10a	1回	雑草茎葉散布又は全面土壌散布	全域	1回
大麦（秋播栽培）								全域（北海道を除く）	

（2）海外での使用方法

① 600g/Lフルフェナセット顆粒水和剤（EU）

作物名	適用雑草名	使用量		使用時期	使用回数	使用方法
		製品	水量			
ばれいしょ	畑地一年生雑草	0.6-0.8kg/ha	200-400 L/ha	萌芽前	1回	全面散布
トマト		0.7-0.85kg/ha		定植前		
ひまわり（種子）		0.6-0.8kg/ha		出芽前		

② 24%フルフェナセット・17.5%メトリブジン顆粒水和剤（EU）

作物名	適用雑草名	使用量		使用時期	使用回数	使用方法
		製品	水量			
ばれいしょ	畑地一年生雑草	2kg/ha	400-600L/ha	定植前	1回	全面散布
トマト						

③ 41.0%フルフェナセット水和剤（米国）

作物名	適用雑草名	使用量	使用時期	使用回数	使用方法
だいず	畑地一年生雑草	14 fl oz/A	出芽前	1回	全面土壌散布

④ 54.4%フルフェナセット・13.6%メトリブジンドライフロアブル剤（米国）

作物名	適用雑草名	使用量	使用時期	使用回数	使用方法
だいず	畑地一年生雑草	0.44 lb ai/A (493 g ai/ha)	播種前～出芽後初期	1回	全面散布
とうもろこし		0.78 lb ai/A (874 g ai/ha)			

ai:active ingredient（有効成分）

3．作物残留試験

（1）分析の概要

国内試験

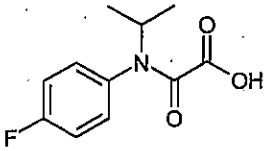
① 分析対象の化合物

・フルフェナセット

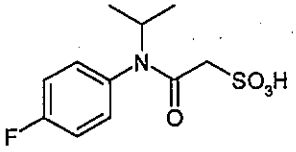
・[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]オキソ酢酸
（以下、代謝物Wという）

・4-フルオロ-*N*-メチルエチルアニリンスルホアセトアミド
（以下、代謝物Xという）

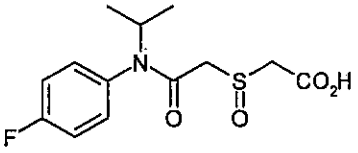
・[*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-(1-メチルエチル)アセトアミド]-2-スルフィニル酢酸（以下、代謝物P1という）



代謝物W



代謝物X



代謝物P1

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、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。

以下、代謝物W、代謝物X及び代謝物P1の残留量については、次の換算係数を用いてフルフェナセットに換算した値を示す。

代謝物W　：1.61
代謝物X　：1.32
代謝物P1：1.21

定量限界　フルフェナセット：0.01ppm
代謝物W、X及びP1：各0.02ppm（フルフェナセットとして）

海外試験

① 分析対象の化合物

・フルフェナセット（*N*-フルオロフェニル-*N*-イソプロピルアミノ基を含む代謝物を含む）

② 分析法の概要

試料に0.5 mol/L硫酸及び過マンガン酸カリウムを加えて酸化した後、9 mol/L

硫酸を加え加熱還流する。生成したフルオロアニリンをアルカリ性下水蒸気蒸留し、留液からジクロロメタンで抽出する。無水トリフルオロ酢酸で誘導体化し、誘導体（2,2,2-トリフルオロ-*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-イソプロピルアセトアミド）をC_{18}カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。

定量限界　フルフェナセット（*N*-フルオロフェニル-*N*-イソプロピルアミノ基を含む代謝物を含む）：0.05ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、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 及び 1-3 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 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルフェナセット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：1.14 mg/kg 体重/day

（動物種）	イヌ
（投与方法）	混餌
（試験方法）	慢性毒性試験
（期間）	1 年間

安全係数：100

ADI：0.011 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、米国において小麦、だいず等に、カナダにおいて小麦、だいず等に、EU において大麦、ばれいしょ等に、ニュージーランドにおいて小麦、大麦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

フルフェナセット、代謝物 W 及び代謝物 P1 とする。

海外の作物残留試験においては、フルフェナセット及びフルオロフェニル構造を持つ代謝物が、フルオロアニリンへ変換後、誘導体化され、一括して分析されている。しかしながら、当該分析法は、加熱還流（24 時間）、水蒸気蒸留及び誘導体化などの操作を含み、分析に際して多くの時間と熟練が必要であり、十分な精度を得ることが難しい。国内の作物残留試験では、フルフェナセットに加えて、標準品の入手が可能な代謝物 3 種（W、X、P1）が個別に分析されている。このうち、代謝物 X は代謝試験や作物残留試験において残留性は非常に低いことが判明している。

また、海外の作物残留試験においては、一部の農作物を除きいずれも定量限界未満である。

よって、これらの試験結果及び分析法の精度及び汎用性を考慮して、規制対象をフルフェナセット、代謝物 W 及び代謝物 P1 とした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてフルフェナセット及びフルオロフェニル構造を持つ代謝物、畜産物中の暴露評価対象物質としてフルフェナセット（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フルフェナセットが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果[注1)]における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

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

	TMDI／ADI(%)[注2)]
国民平均	6.7
幼小児（1～6 歳）	16.4
妊婦	7.1
高齢者（65 歳以上）	5.8

注 1）平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注 2）TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

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

（別紙１－１）

フルフェナセット国内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)	各化合物の残留量（ppm）【ﾌﾙﾌｪﾅｾｯﾄ本体/代謝物W/代謝物X/代謝物P1】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
小麦（種子）	2	33.6%フロアブル	80mL/100L/10a 散布	1回	136, 143, 150日	圃場A：0.07（1回, 150日）	圃場A:<0.01/0.02/<0.02/<0.02
					119, 125, 133日	圃場B：0.18（1回, 119日）	圃場B:<0.01/0.13/<0.02/<0.02
大麦（種子）	2	33.6%フロアブル	80mL/100L/10a 散布	1回	119, 126, 133日	圃場A：<0.07（1回, 119日）	圃場A:<0.01/<0.02/<0.02/<0.02
					113, 120, 127日	圃場B：<0.07（1回, 113日）	圃場B:<0.01/<0.02/<0.02/<0.02

注）「最大残留量」欄に記載した残留値は、フルフェナセット及び代謝物W、代謝物X、代謝物P1をフルフェナセットに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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。

（別紙１－２）

フルフェナセット海外作物残留試験一覧表（EU）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注] (ppm) 【フルフェナセット（N-フルオロフェニル-N-イソプロピルアミノ基を含む代謝物を含む）】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ（塊茎）	4	24%顆粒水和剤	120倍散布，300L/ha (0.6 kg ai/ha)	1回	83日	圃場A：<0.050
					119日	圃場B：<0.050
			112倍散布 280L/ha (0.6 kg ai/ha)		109日	圃場C：0.071
					114日	圃場D：0.054
	4				103日	圃場A：<0.050
					103日	圃場B：0.109
			120倍散布 300L/ha (0.6 kg ai/ha)		97日	圃場C：<0.050
					94日	圃場D：<0.050
	4				149日	圃場A：<0.050
					122日	圃場B：<0.050
					106日	圃場C：<0.050
			112倍散布，280L/ha (0.6 kg ai/ha)		132日	圃場D：<0.050
	4		120倍散布 300L/ha (0.6 kg ai/ha)		118日	圃場A：<0.05
					95日	圃場B：<0.05
					114日	圃場C：<0.05
			112倍散布，280L/ha (0.6 kg ai/ha)		92日	圃場D：<0.05
	2	60%水和剤	375倍散布，300L/ha (0.48 kg as/ha)		101日	圃場A：<0.05
			350倍散布，280L/ha (0.48 kg as/ha)		91日	圃場B：<0.05
		60%顆粒水和剤	375倍散布，300L/ha (0.48 kg as/ha)		101日	圃場A：<0.05
			350倍散布，280L/ha (0.48 kg as/ha)		91日	圃場B：<0.05
トマト（果実）	2	24%顆粒水和剤	120倍散布，300L/ha (0.6 kg as/ha)	1回	102日	圃場A：<0.05
			112倍散布，280L/ha (0.6 kg as/ha)		112日	圃場B：<0.05
	2				106日	圃場A：<0.05
			120倍散布，300L/ha (0.6 kg as/ha)		90日	圃場B：<0.05
	2	43%顆粒水和剤	250倍散布，300L/ha (0.504 kg as/ha)		108日	圃場A：<0.05
					65日	圃場B：<0.05
	4	60%顆粒水和剤	429倍散布 300L/ha (0.42 kg as/ha)		103日	圃場A：<0.05
					86日	圃場B：<0.05
					111日	圃場C：<0.05
			400倍散布，280L/ha (0.42 kg as/ha)		94日	圃場D：<0.05
	2		429倍散布 300L/ha (0.42 kg as/ha)		108日	圃場A：<0.05
					84日	圃場B：<0.05
		60%水和剤			108日	圃場A：<0.05
					62日	圃場B：<0.05
ひまわり（種子）	4	60%顆粒水和剤	280倍散布 280L/ha (0.6 kg ai/ha)	1回	134日	圃場A：<0.05
					121日	圃場B：<0.05
					134日	圃場C：<0.05
					126日	圃場D：<0.05
	4				134日	圃場A：<0.05
					146日	圃場B：<0.05
			400倍散布，400L/ha (0.6 kg ai/ha)		161日	圃場C：<0.05
					141日	圃場D：<0.05

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

（別紙１－３）

フルフェナセット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) 【フルフェナセット（N-フルオロフェニル-N-イソプロピルアミノ基を含む代謝物を含む）】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず（種実）	22	60%水和剤	0.9 lb ai/A (1009 g ai/ha)	1回	184日	圃場A：<0.05
					150日	圃場B：<0.05
					132日	圃場C：<0.05
					133日	圃場D：<0.05
					128日	圃場E：<0.05
					146日	圃場F：<0.05
					142日	圃場G：<0.05
					130日	圃場H：<0.05
					130日	圃場I：<0.05
					112日	圃場J：<0.05
					163日	圃場K：<0.05
					139日	圃場L：0.07
					123日	圃場M：0.10
					144日	圃場N：<0.05
					209日	圃場O：<0.05
					126日	圃場P：<0.05
					146日	圃場Q：<0.05
					137日	圃場R：<0.05
					140日	圃場S：<0.05
					130日	圃場T：<0.05
					156日	圃場U：<0.05
					123日	圃場V：<0.05
	3	54.4%ドライフロアブル剤	1008g/ha (有効成分として)		145日	圃場A：<0.05
					135, 142, 149, 155日	圃場B：<0.05 (1回, 135日)
					131, 138, 147, 150日	圃場C：<0.05 (1回, 131日)
とうもろこし（種実）	23	60%水和剤	0.9 lb ai/A (1009 g ai/ha)	1回	157日	圃場A：<0.05
					166日	圃場B：<0.05
					171日	圃場C：<0.05
					142日	圃場D：<0.05
					146日	圃場E：<0.05
					129日	圃場F：<0.05
					170日	圃場G：<0.05
					147日	圃場H：<0.05
					127日	圃場I：<0.05
					162日	圃場J：<0.05
					168日	圃場K：<0.05
					175日	圃場L：<0.05
					150日	圃場M：<0.05
					156日	圃場N：<0.05
					142日	圃場O：<0.05
					140日	圃場P：<0.05
					149日	圃場Q：<0.05
					154日	圃場R：<0.05
					161日	圃場S：<0.05
					161日	圃場T：<0.05
					141日	圃場U：<0.05
					161日	圃場V：<0.05
					150日	圃場W：<0.05
とうもろこし（種実）	8	54.4%ドライフロアブル剤	0.9 lb ai/A (1009 g ai/ha)	1回	155日	圃場A：<0.05
					158日	圃場B：<0.05
					136, 143, 150, 157日	圃場C：<0.05 (1回, 136日)
					146日	圃場D：<0.05
					129日	圃場E：<0.05
					140日	圃場F：<0.05
					124, 131, 140, 145日	圃場G：<0.05 (1回, 124日)
					152日	圃場H：<0.05

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

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

農薬名　フルフェナセット

(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	0.5	0.1	申				0.05,0.16
大麦	0.2		申・IT				<0.05, <0.05
とうもろこし	0.05	0.05			0.05	米国	【<0.05(n=31)(米国)】
大豆	0.1	0.1			0.1	米国	【<0.05-0.10(n=25)(米国)】
ばれいしょ	0.1		IT		0.1	EU	【<0.050-0.109(n=20)(EU)】
トマト	0.05		IT		0.05	EU	【<0.05(n=14)(EU)】
えだまめ		0.1					
ひまわりの種子	0.05		IT		0.05	EU	【<0.05(n=8)(EU)】
牛の筋肉		0.05					
豚の筋肉		0.05					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05					
牛の脂肪		0.05					
豚の脂肪		0.05					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05					
牛の肝臓		0.1					
豚の肝臓		0.1					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1					
牛の腎臓		0.5					
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		0.1					
豚の食用部分		0.1					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1					

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「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。
米国及びEU:フルフェナセット(*N*-フルオロフェニル-*N*-イソプロピルアミノ基を持つ代謝物を含む)

（別紙３）

フルフェナセット推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.5	29.9	22.2	34.5	25.0
大麦	0.2	1.1	0.9	1.8	0.9
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
大豆	0.1	3.9	2.0	3.1	4.6
ばれいしょ	0.1	3.8	3.4	4.2	3.5
トマト	0.05	1.6	1.0	1.6	1.8
ひまわりの種子	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計		40.5	29.7	45.5	36.0
ADI比（%）		6.7	16.4	7.1	5.8

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

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成１９年１２月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定係る食品健康響評価について要請
平成２２年　５月１８日	インポートトレランス設定の要請（大麦、ばれいしょ等）
平成２２年　５月２６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係る食品健康響評価について要請
平成２４年１０月１５日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康響評価について通知
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（新規：小麦及び大麦）
平成２５年　８月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定係る食品健康響評価について要請
平成２５年１１月１１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響評価について通知
平成２６年　２月１７日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成２６年　３月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

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

（○：部会長）

答申(案)

フルフェナセット

食品名	残留基準値 ppm
小麦 大麦 とうもろこし	0.5 0.2 0.05
大豆	0.1
ばれいしょ	0.1
トマト	0.05
ひまわりの種子	0.05

※今回基準値を設定するフルフェナセットとは、フルフェナセット、代謝物W【[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]オキソ酢酸】をフルフェナセットに換算したもの及び代謝物P1【[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アセトアミド]-2-スルフィニル酢酸】をフルフェナセットに換算したものの和をいう。

府食第 904 号
平成24年10月15日

厚生労働大臣
三井 辨雄 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年12月18日付け厚生労働省発食安第1218010号及び平成22年5月26日付け厚生労働省発食安 0526 第2号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルフェナセットに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

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

記

フルフェナセットの一日摂取許容量を0.011 mg/kg体重/日と設定する。

別添１

農薬評価書

フルフェナセット

２０１２年１０月

食品安全委員会

目次

頁

○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 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（原体） 10
　　（２）畜産動物（ヤギ、原体） 13
　　（３）畜産動物（ニワトリ、原体） 14
　　（４）ラット（代謝物 W） 15
　　（５）畜産動物（ヤギ、代謝物 W） 15
　　（６）畜産動物（ニワトリ、代謝物 W） 15
　　（７）ラット（代謝物 P5） 16
　　（８）畜産動物（ヤギ、代謝物 P5） 16
　２．植物体内運命試験 17
　　（１）小麦 17
　　（２）だいず 18
　　（３）とうもろこし① 19
　　（４）とうもろこし② 19
　　（５）ばれいしょ 20
　３．土壌中運命試験 21
　　（１）好気的土壌中運命試験 21
　　（２）嫌気的土壌中運命試験① 21
　　（３）土壌吸着試験 22
　４．水中運命試験 22
　　（１）加水分解試験 22

（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水） 22
５．土壌残留試験 23
６．作物残留試験 23
７．一般薬理試験 23
８．急性毒性試験 24
（１）急性毒性試験 24
（２）急性神経毒性試験 25
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 26
１０．亜急性毒性試験 27
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 27
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 28
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 29
（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 30
（５）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 31
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 31
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 31
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 32
（３）20 か月間発がん性試験（マウス） 33
１２．生殖発生毒性試験 34
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 34
（２）発生毒性試験（ラット） 35
（３）発生毒性試験（ウサギ） 35
（４）発達神経毒性試験（ラット） 35
１３．遺伝毒性試験 36
１４．その他の試験 37
（１）甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験 37
（２）イヌの脳への影響に関するメカニズム試験 40

Ⅲ．食品健康影響評価 42

・別紙 1：代謝物/分解物略称 47
・別紙 2：検査値等略称 49
・別紙 3：作物残留試験（海外） 51
・参照 55

＜審議の経緯＞

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	12月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1218010号）、関係書類の接受（参照2～4）
2007年	12月	20日	第220回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	9月	3日	第19回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年	5月	18日	インポートトレランス設定の要請
2010年	5月	26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0526第2号）、関係書類の接受（参照5～58）
2010年	6月	3日	第334回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	1月	21日	第5回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	7月	19日	追加資料受理（参照59～62）
2012年	8月	3日	第19回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	3日	第445回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	4日	から10月3日まで　国民からの御意見・情報の募集
2012年	10月	9日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	15日	第449回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（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
*：2009年7月9日から

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

（2012年7月1日から）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝

上安平洌子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林　　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明
泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗　忍

*：2007年4月11日から
**：2007年4月25日から
***：2007年6月30日まで
****：2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

三枝順三***　　根本信雄

*：2009年1月19日まで
**：2009年4月10日から
***：2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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

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

(2012年4月1日から)

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

<第19回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林　　真　　平塚　明

<第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾　　林　真

要 約

酸アミド系除草剤である「フルフェナセット」（CAS No. 142459-58-3）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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（小麦、ばれいしょ等）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、発達神経毒性（ラット）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルフェナセット投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大）、甲状腺（ろ胞上皮過形成等）、腎臓（腎盂上皮過形成等）、血液（MetHb 増加、貧血）及び眼（白内障：マウス）に認められた。亜急性毒性試験（イヌ）の 2,400 ppm 投与群の雌雄で大脳皮質空胞化、亜急性神経毒性試験（ラット）の 600 ppm 以上投与群の雌雄で小脳ー延髄及び脊髄における軸索腫脹が認められ、神経毒性が認められた。発生毒性試験（ラット）の 125 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨化遅延及び骨格変異（過剰肋骨）の増加が、発生毒性試験（ウサギ）の 125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体）の増加が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験の最低用量で白内障増加が認められ無毒性量が設定できなかった（50 ppm 未満：7.4 mg/kg 体重/日未満）が、同用量における発現頻度（16/50）は背景データ（13/50）を僅かに超える程度であり、同用量における所見は軽度で雄のみに認められたことから、マウス発がん性試験の無毒性量は 7.4 mg/kg 体重/日近傍にあると考えられた。

したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.14 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。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

除草剤

2．有効成分の一般名

和名：フルフェナセット

英名：flufenacet（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：4'-フルオロ-*N*-イソプロピル-2-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルオキシ)アセトアニリド

英名：4'-fluoro-*N*-isopropyl-2-(5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)acetanilide

CAS（No.142459-58-3）

和名：*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-(1-メチルエチル)-2-[[5-(トリフルオロ-メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]オキシ]アセトアミド

英名：*N*-(4-fluorophenyl)-*N*-(1-methylethyl)-2-[[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy]acetamide

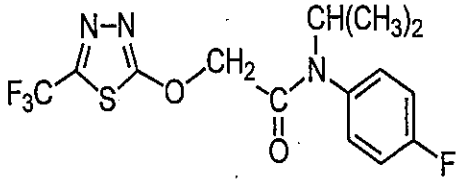
4．分子式

$C_{14}H_{13}F_4N_3O_2S$

5．分子量

363.3

6．構造式



7．開発の経緯

フルフェナセットは、バイエルクロップサイエンス株式会社によって開発された酸アミド系除草剤であり、その作用機構は脂肪酸生合成阻害によるものと考えられる。フルフェナセットは米国等で登録されており、2003 年に、米国において ADI が設

定されている。日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（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

インポートトレランス設定要請に係る資料及び米国資料（1998、2003、2006 及び 2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～62）

各種運命試験［Ⅱ．1～4］は、フルフェナセットのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe-^{14}C] フルフェナセット」という。）、チアジアゾール環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi-2-^{14}C]フルフェナセット」という。）、チアジアゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi-5-^{14}C]フルフェナセット」という。）、代謝物 W[1]のフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe-^{14}C] W」という。）及び代謝物 P5[2]のチアジアゾール環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi-^{14}C]P5」という。）を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度について特に断りがない場合はフルフェナセットに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット（原体）

SD ラットに[phe-^{14}C] フルフェナセット、[thi-2-^{14}C]フルフェナセット又は[thi-5-^{14}C]フルフェナセットを経口投与し体内運命試験が実施された。試験群及び投与量等は表 1 に記載されている。

表 1　試験群及び投与量等

標識体	試験群		投与回数	投与量	性別及び匹数	採取した試料
[phe-^{14}C] フルフェナセット	単回	i	1	1 mg/kg 体重（低用量）	雌雄各 5	血漿、組織、尿及び糞
		ii		150 mg/kg 体重（高用量）	雌雄各 5	血漿、組織、尿及び糞
	反復	iii	非標識体 14 日間連続投与後、標識体を 1 回投与	1 mg/kg 体重（低用量）	雌雄各 10	血漿、組織、尿及び糞
[thi-2-^{14}C] フルフェナセット	単回	iv	1	1 mg/kg 体重（低用量）	雌雄各 5	血漿、組織、尿及び糞
		v		170 mg/kg 体重（高用量）	雄 5	血漿、組織、尿及び糞
[thi-5-^{14}C] フルフェナセット		vi		1 mg/kg 体重（低用量）	雌雄各 5	組織、尿及び糞
		vii		170 mg/kg 体重（高用量）	雄 5	組織、尿及び糞

[1] 植物（小麦、だいず及びとうもろこし）固有の代謝物で 10%TRR 以上認められた。
[2] 植物（だいず）固有の代謝物で 10%TRR 以上認められた。

①吸収

a. 血中濃度推移

試験群 i ～ v において、投与 48、72 又は 96 時間後まで経時的に血漿が採取され、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中の薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。（参照 2、3、6、60）

表 2　血漿中の薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe-^{14}C] フルフェナセット		[thi-2-^{14}C] フルフェナセット		[phe-^{14}C] フルフェナセット		[thi-2-^{14}C] フルフェナセット	[phe-^{14}C] フルフェナセット	
群	単回							反復	
投与量	1 mg/kg 体重				150 mg/kg 体重		170 mg/kg 体重	1 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T_{max}(hr)	1	1	1	2	24	32	4	1	1
C_{max}(mg/L)	0.312	0.361	3.36	2.73	36.8	39.3	186	0.368	0.390
$T_{1/2}$(hr)	4	4	5	6	72	72	9	24	4
$AUC_{0\text{-}168}$ (mg・hr/L)	7.38	7.63	31.0	31.3	1,670	1,980	3,180	9.27	6.14

b. 吸収率

排泄試験［1.(1)④］の尿及び呼気中排泄率から推定した吸収率は、少なくとも 60%であった。（参照 2、3、6、60）

②分布

吸収試験［1.(1)①］の投与 48、72 又は 96 時間後のと殺時及び[thi-5-^{14}C]フルフェナセットを投与した単回低用量投与群の投与 72 時間後に血液及び組織を採取し、体内分布試験が実施された。

投与 48、72 又は 96 時間後にいずれも投与された放射能はほとんど排泄され、動物体内に残存した放射能は最大で、試験群 i 、ii 及び iii で約 3%TAR、試験群 iv 及び v で約 1%TAR、試験群 vi 及び vii で約 7%TAR であった。（参照 2、3、6、60）

③代謝

排泄試験［1.(1)④］で得られた尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中の代謝物は表 3 に示されている。[thi-2-^{14}C]フルフェナセット投与群の糞中の放射能濃度は極めて低かったため、分析に用いなかった。

フルフェナセットのラット体内における代謝は、①一次代謝としてエーテル結合の開裂によりフルオロフェニルとチアジアゾール環を生成、②フルオロフェニル側は、グルタチオン抱合体からグルタミン酸及びグリシンが開裂し、アセチル

化体Bの生成、Bはさらに様々な代謝を受け、スルホキシド体C、C-S結合が開裂しメチル化されたE、さらに酸化及びイソプロピル基の開裂によるIへの代謝、③一次代謝により生じたチアジアゾール環より生じたチアドンOは、オキサリル酢酸抱合体P及びグルクロン酸抱合体Qに変換され、最終的にはCO_2まで分解されると考えられた。（参照2、3、6、59、60）

表3　各投与群の尿及び糞中の代謝物（%TAR）

標識化合物	群	投与量	性別	試料	投与後時間	フルフェナセット	代謝物
[phe-^{14}C]フルフェナセット	単回	1 mg/kg体重	雄	尿	72	n.d.	C(21)、B(16)、I(12)、N(6)、K(3)、E(3)、H(1)、L(1)、J、M及びF(<1)
				糞	72	n.d.	U(2)、I、H及びB(1)、C、E及びF(<1)
			雌	尿	96	n.d.	B(51)、I(7)、C(6)、N及びE(3)、K、L及びH(1)、M、D及びF(<1)
				糞	96	<1	B(2)、J、I、C、E、H及びF(<1)、
		150 mg/kg体重	雄	尿	72	n.d.	I(14)、C(8)、N及びB(7)、J(5)、K(3)、E(2)、M、L、H及びF(1)、D(<1)
				糞	72	2	J及びI(2)、E、B及びG(1)、U、H及びF(<1)
			雌	尿	96	n.d.	B(22)、I(14)、N(7)、C(6)、J(5)、K及びE(4)、L及びF(2)、H(1)、M及びD(<1)
				糞	96	<1	I(2)、J(1)、E、H、B、F及びG(<1)
	反復	1 mg/kg体重	雄	尿	72	2	C(19)、B(14)、I(12)、N(8)、K(4)、J及びE(3)、H(2)、L(1)、M及びF(<1)
				糞	72	<1	U(2)、I、H及びB(1)、J、E、F及びG(<1)
			雌	尿	96	n.d.	B(55)、C(7)、I及びE(3)、N(2)、H(1)、J、K、M、L及びF(<1)
				糞	96	<1	U及びH(1)、J、B及びG(<1)
[thi-2-^{14}C]フルフェナセット	単回	1 mg/kg体重	雄	尿	48	<1	Q(32)、P(10)、O(5)
			雌	尿	48	n.d.	Q(28)、P(6)、O(5)
		170 mg/kg体重	雄	尿	48	<1	Q(40)、P(12)、O(7)
[thi-5-^{14}C]フルフェナセット		1 mg/kg体重	雄	尿	72	n.d.	Q(33)、P(17)、O(8)
				糞*	72	n.d.	P(2)
			雌	尿	72	n.d.	P(23)、Q(21)、O(9)
				糞*	72	n.d.	n.d.
		170 mg/kg体重	雄	尿	72	n.d.	Q(44)、P(17)、O(7)
				糞*	72	1	Q(3)

*：%TRRで表示　　n.d.：検出されず

④排泄

吸収試験［1.（1）①］の投与後48、72又は96時間の尿、糞及び呼気を採取し、排泄試験が実施された。

試験終了時（投与後48、72又は96時間）の尿、糞及び呼気中排泄率は表4

に示されている。

[phe-^{14}C] フルフェナセット及び[thi-5-^{14}C]フルフェナセット投与群では、投与後 72 時間で約 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、低用量では投与後 72 時間で 70%TAR 以上が尿中から排泄された。[thi-2-^{14}C]フルフェナセットを投与した場合、投与後 48 時間で呼気中に 22～32%TAR 排泄された。（参照 2、3、6、60）

表 4　尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

標識化合物	[phe-^{14}C] フルフェナセット						[thi-2-^{14}C] フルフェナセット			[thi-5-^{14}C] フルフェナセット		
群	単回				反復		単回			単回		
投与量（mg/kg 体重）	1		150		1		1		170	1		170
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌	雄
試料採取（投与後時間）	72	96	72	96	72		48		48	72		72
尿	72	79	59	76	76	79	51	41	59	89	87	82
糞	20	11	30	14	17	8	6	2	4	6	4	7
呼気	/	/	/	/	/	/	27	32	22	/	/	/
動物体	3	1	3	2	3	2	0.92	1.22	1.29	1	6	4
ケージ洗浄液	3	5	3	4	4	7	<1	<1	2	2	2	4
合計	98	96	95	96	100	96	84	75	87	98	99	97

/：試料採取せず

（2）畜産動物（ヤギ、原体）

泌乳期ヤギ（品種不明、一群雌 1 頭）に[phe-^{14}C]フルフェナセット又は[thi-2-^{14}C]フルフェナセットを 5 mg/kg 体重（飼料作物中の予想最大残留量の約 300 倍）で 3 日間カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

乳汁及び最終投与 4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物は表 5 に示されている。

未変化のフルフェナセットは組織中では極めて微量で、乳汁中では認められなかった。

[phe-^{14}C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、S が脂肪、筋肉、腎臓及び乳汁でそれぞれ 41～55%TRR、肝臓で 16%TRR、I 及び H が脂肪、筋肉及び乳汁に 14～22%TRR、B が腎臓で 24%TRR、R が肝臓で 58%TRR 認められた。

[thi-2-^{14}C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、O が脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓で 84～89%TRR、乳汁で 36～45%TRR 認められた。

フルフェナセットの泌乳期ヤギ体内における代謝は、ラット体内と同様であると考えられた。（参照 4、8、60）

表 5　乳汁及び最終投与 4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物（μg/g）

標識化合物	試料		総残留放射能濃度	フルフェナセット	代謝物
[phe-^{14}C]フルフェナセット	脂肪		0.276	0.006	S(0.152)、I(0.047)、H(0.041)
	筋肉		0.265	0.005	S(0.129)、I(0.058)、H(0.042)
	腎臓		3.77	n.d.	S(2.00)、B(0.906)、I(0.113)、H(0.038)
	肝臓		3.72	n.d.	R(2.16)、S(0.596)、H(0.261)、I(0.112)
	乳汁*	1 回目	0.148	n.d.	S(0.061)、I(0.032)、H(0.024)
		2 回目	0.222	n.d.	S(0.082)、I(0.062)、H(0.031)
		3 回目	0.301	n.d.	S(0.160)、I(0.060)、H(0.042)
[thi-2-^{14}C]フルフェナセット	脂肪		2.85	n.d.	O(2.65)
	筋肉		3.82	n.d.	O(3.21)
	腎臓		20.4	n.d.	O(18.2)、Q(1.84)
	肝臓		17.0	n.d.	O(14.6)、Q(0.848)
	乳汁*	1 回目	0.258	n.d.	O(0.103)、Q(0.026)
		2 回目	0.585	n.d.	O(0.211)、Q(0.070)
		3 回目	0.816	n.d.	O(0.367)、Q(0.065)

*：乳汁は投与日の夕方と翌日の投与前の乳汁を合わせ、1～3 回目試料とした。
n.d.：検出されず

（3）畜産動物（ニワトリ、原体）

産卵期ニワトリ（品種不明、一群雌 10 羽）に[phe-^{14}C]フルフェナセット及び[phe-^{13}C]フルフェナセットの混合物又は[thi-2-^{14}C]フルフェナセットを 5 mg/kg 体重（飼料作物中の予想最大残留量の 867 倍）で 3 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。

卵及び最終投与 3～4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物は表 6 に示されている。

[phe-^{14}C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、H が脂肪及び筋肉でそれぞれ 8～17%TRR、V が脂肪及び筋肉でそれぞれ 11～19%TRR、他に U が筋肉に 22%TRR 認められた。

[thi-2-^{14}C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、O が卵及び組織中に 72～94%TRR、Q が肝臓に 9～16%TRR 認められた。

フルフェナセットの産卵期ニワトリ体内における代謝は、ラット体内と同様であると考えられた。（参照 4、9、10、60）

表 6　卵及び最終投与 3～4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物（μg/g）

標識化合物	試料	試料採取（投与後時間等）	総残留放射能濃度	フルフェナセット	代謝物
[phe-^{14}C]フルフェナセット	肝臓	3～4	1.38	n.d.	B(0.124)、H(0.110)、S(0.096)、U(0.069)、F(0.041)、V(0.028)
	脂肪		0.443	0.244	H(0.075)、V(0.049)
	筋肉		0.201	0.006	U(0.044)、V(0.038)、H(0.028)、T(0.016)
	卵*	24	0.108	0.008	n.d.
[thi-2-^{14}C]フルフェナセット	肝臓	4	11.2	n.d.	O(8.62)、Q(0.935)
	脂肪		1.85	0.268	O(1.43)
	筋肉		2.54	n.d.	O(1.92)
	卵**	と殺直前	0.866	n.d.	O(0.653)

*：2 回目投与後　　**：最終投与後
n.d.：検出されず

（4）ラット（代謝物 W）

ラット（系統、性別及び匹数不明）に[phe-^{14}C]W を低用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

主要排泄経路は糞中であり、投与後 72 時間で 70%TAR が糞中、28%TAR が尿中から排泄されたことから、吸収率は 30%程度であると考えられた。

尿及び糞中の放射能中成分の大部分は、W であったことから、W は吸収されずにそのまま排泄されるか、吸収後は代謝されず尿から排泄されると考えられた。（参照 11、60）

（5）畜産動物（ヤギ、代謝物 W）

泌乳期ヤギ（品種不明、一群雌 1 頭）に[phe-^{14}C]W を 5.12 mg/kg 体重（飼料作物中の予想最大残留量の約 308 倍）で 3 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 4 時間後の主要組織の放射能濃度は腎臓で高く 1.21 μg/g、脂肪、肝臓及び筋肉で 0.036～0.232 μg/g であった。2 日目投与 24 時間後以内の乳汁中からは 0.011 μg/g の残留放射能が認められ、試験期間を通じて増加した。放射能中の主要成分は W（脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓で 77～99%TRR、乳汁中で 38%TRR）で、他に微量成分が 2 種存在したが同定されなかった。W は代謝されにくく、未変化のまま尿又は乳汁中に排泄されると考えられた。（参照 4、12、60）

（6）畜産動物（ニワトリ、代謝物 W）

産卵期ニワトリ（品種：白色レグホン、一群雌 10 羽）に[phe-^{14}C]W を 5 mg/kg 体重（飼料作物中の予想最大残留量の約 867 倍）で 3 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4時間後の放射能濃度は脂肪、肝臓及び筋肉で0.036～0.181 μg/gであった。経時的に採取された卵からは0.003～0.011 μg/gの残留放射能が認められ、試験期間を通じて増加した。放射能中の成分はWのみで、Wは産卵期ニワトリ体内で吸収後に代謝を受けないと考えられた。（参照4、13、60）

（7）ラット（代謝物P5）

ラット（系統、性別及び匹数不明）に[thi-2-^{14}C]P5を低用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

主要排泄経路は尿中であり、投与後72時間で84%TARが尿中、12%TARが糞中から排泄された。尿中排泄率から、吸収率は85%程度であると考えられた。

投与72時間後の臓器及び組織中に残留放射能はほとんど認められなかった。

尿及び糞中の放射能中成分の大部分は、P5であったことから、P5は多くが吸収されるが、代謝は受けずに尿及び糞中から排泄されると考えられた。（参照11、59、60）

（8）畜産動物（ヤギ、代謝物P5）

泌乳期ヤギ（品種：pygmy goat、雌1頭）に[thi-^{14}C]P5を0.432 mg/kg（飼料作物中の予想最大残留量の27又は33倍）でカプセル単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与168時間後の血中、可食部の組織及びカーカス中の総残留放射能は、約9%TARで、血液中に2%TAR、組織中にはそれぞれ0.5%TAR以下であった。残留放射能濃度が高かったのは腎臓の0.175 μg/g、最も低かったのは筋肉の0.025 μg/gであった。乳汁中の放射能は、投与7日後まで0.005～0.040 μg/gで推移した。

主要排泄経路は尿中であり、投与後168時間の排泄率は尿中へ73%TAR、糞中へ7%TAR、乳汁への移行は0.25%TARと僅かであった。尿中排泄のピークは投与後2日の20.7%TARであったが、その後も尿中への排泄は続き、投与5～7日までの間に16.3%TARが排泄された。尿中には、P5（17%TRR）、THNGA（51%TRR）、O及びTHNGSA（9.6%TRR）等が認められた。

尿及び糞中の代謝物は表7に示されている。

肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び胃腸管中の残留放射能中には、P5は認められず、Oが主要成分として認められ、脂肪で0.028 μg/g（48%TRR）、血液、肝臓、腎臓及び筋肉で0.024～0.194 μg/g（90～95%TRR）存在した。乳汁中には2、3の成分が含まれていたが、成分の同定には至らなかった。

P5のヤギ体内における代謝は、①グリコシド結合の酸化によるTHNGAの生成、②P5の硫酸抱合THNGSA及びグルクロン酸抱合体THNG-GAの生成、③P5からOの遊離であると考えられた。

P5は、ラットでは代謝されず尿中から速やかに排泄されたが、ヤギでは広範

に代謝され、THNGA（37%TAR）及び O（7%TAR）に変換されたことから、約 40%が吸収されると考えられた。（参照 4、14、59、60）

表 7　尿及び糞中の代謝物（代謝物 P5）

試料	採取時間（時間）	P5		代謝物	
		TAR%	TRR%	TAR%	TRR%
尿	0-168	12	17	THNGA(37)、O(7)、THNGSA(7)、THNG-GA(4)	THNGA(51)、O(9.6)、THNGSA(9.6)、THNG-GA(5.5)
糞	0-72	n.d.	n.d.	THNGA(1)、THNG-GA(1)	

n.d.：検出されず　/：データなし

2．植物体内運命試験

（1）小麦

小麦（品種不明）の 4 葉期（播種 46 日後）に、水和剤に調製した[phe-^{14}C] フルフェナセットを 420 g ai/ha（最大使用量の 1.5 倍）の用量で茎葉及び土壌表面に散布し、播種 64（6 葉期）、79、105（穂のみ）及び 112（穂以外の地上部）日後に採取された試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

散布された放射能は、収穫時（播種 105 及び 112 日後）に植物体全体に分布し、残留放射能濃度は、穀粒で 0.62 mg/kg、麦わらで 2.04 mg/kg であった。残留放射能は、メタノールで 80～96%TRR が抽出され、メタノール抽出画分の代謝物の分析が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

未変化のフルフェナセットはいずれの試料からも検出されなかった。総残留放射能中の主な成分として穀粒中には W が 65%TRR、麦わらで P2 が 35%TRR 検出された。（参照 4、15、60）

表 8　各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	採取日（播種後日数）	総残留放射能濃度（mg/kg）	フルフェナセット（%TRR）	代謝物（%TRR）
播種 64 日後	64	1.64	n.d.	P2*(30)、P3(21)、W(19)、P4*(12)、P1(2)
播種 79 日後	79	3.05	n.d.	W(36)、P2*(24)、P4*(15)、P3(8)、P1(4)
穀粒	105	0.40	n.d.	W(65)、P4* (≦1)
麦わら	112	1.53	n.d.	P2*(35)、X(15)、W(14)、P1(7)、P4*(3)、P3(<1)

n.d.：検出されず
*：異性体の合計

（2）だいず

だいず（品種：McCall）播種前の土壌に水和剤に調製した[phe-^{14}C] フルフェナセット又は[thi-2-^{14}C]フルフェナセットを 858 g ai/ha（最大使用量の 1.65 倍）の用量で処理し、処理土壌はポットに移され、だいずが播種された。播種 20～105 日後まで経時的に採取された試料を用いて、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 9 に示されている。

土壌処理された放射能は、根から吸収され植物体全体に分布が認められた。未変化のフルフェナセットはいずれの試料からも検出されなかった。総残留放射能中の主な成分は、[phe-^{14}C] フルフェナセット処理区で、メタノール抽出により 62～96%以上が回収され、主な成分は、茎葉中に最大で X が 3.27 mg/kg（48%TRR）、W が 1.77 mg/kg（26%TRR）、P1 が 3.69 mg/kg（17%TRR）、子実中に P1 が 0.27 mg/kg（26%TRR）、[thi-2-^{14}C]フルフェナセット処理区で、メタノール抽出により 72～91%が回収され、茎葉中に最大で P5 が 68%TRR 、子実中に P6 が 66%TRR 認められた。（参照 4、11、60）

表 9　各試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	試料	採取日（播種後日数）	総残留放射能濃度 (mg/kg)	フルフェナセット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
[phe-^{14}C] フルフェナセット	茎葉	20	2.20	n.d.	X(19)、P1(16)、W(15)、E(9)、H(6)、未同定(21)
	茎葉	42	6.82	n.d.	X(48)、W(26)、P1(10)、E(5)、H(3)、未同定(2)
	未成熟子実		0.17	n.d.	P1(49)、W(8)、X(6)、E(6)、H(3)、未同定(13)
	茎葉	66	8.49	n.d.	X(42)、W(18)、P1(17)、H(9)、E(6)、未同定(5)
	未成熟子実		0.48	n.d.	P1(43)、X(7)、W(6)、H(5)、E(2)、未同定(13)
	茎葉	80	21.7	n.d.	X(38)、W(19)、P1(17)、H(5)、E(2)、未同定(13)
	成熟子実		1.02	n.d.	P1(26)、E(6)、W(6)、X(5)、H(4)、未同定(6)
[thi-2-^{14}C] フルフェナセット	茎葉	21	2.60	n.d.	P5(68)、未同定(26)
	茎葉	48	1.23	n.d.	P5(61)、未同定(18)
	未成熟子実		0.27	-	-
	茎葉	91	1.22	n.d.	P5(58)、未同定(32)
	成熟子実		0.68	n.d.	P6(66)
	茎葉	105	5.78	n.d.	P5(66)、未同定(23)

n.d.：検出されず
-：残留放射能が低いため分析せず

(3) とうもろこし①

とうもろこし（品種：Great Lakes 584）播種前の土壌に[phe-^{14}C]フルフェナセット（48%メタノール含有水溶液）を 1,000 g ai/ha（最大使用量の 1.9 倍）の用量で処理し、処理土壌はポットに移され、とうもろこしが播種された。播種 96 及び 110 日後に採取された試料を用いて、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 10 に示されている。

土壌処理された放射能は、根から吸収され植物体全体に分布が認められたが、茎葉部に比べて可食部の穀粒中の総残留放射能は低かった。穀粒中の総残留放射能が非常に低かったことから、代謝物の分析は茎葉部のみで実施された。茎葉中に親化合物は検出されず、総残留放射能中の主な成分として最大で W が 44%TRR、P1 及び P2 が 10～11%TRR 認められた。（参照 4、16、60）

表 10　各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	採取日（播種後日数）	総残留放射能濃度 (mg/kg)	フルフェナセット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉	96	0.261	n.d.	W(44)、P1 及び P2(10)、X(7)、H4)、E(<1)、未同定(10)
穀粒		0.009		
茎葉（乾燥）	110	0.498	n.d.	W(41)、P1(11)、P2(9)、X(5)、H(3)、E(1)、未同定(13)
穀粒（乾燥）		0.012		

n.d.：検出されず　　/：未実施

(4) とうもろこし②

4～5 葉期のとうもろこし（品種不明）にフロアブル製剤に調製した[phe-^{14}C]フルフェナセットを 1,460 g ai/ha（最大使用量の 2.2 倍）の用量で散布し、処理 82 及び 129 日後に採取された試料を用いて、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 11 に示されている。

未変化のフルフェナセットは検出されず、穀粒中の総残留放射能の主な成分として最大で P4 が 23%TRR 認められた。（参照 4）

表 11　各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	採取日（処理後日数）	総残留放射能濃度(mg/kg)	フルフェナセット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉 1)	82	0.62	n.d.	W (27)、P3(25)、P2*(24)、P1(7)、P4(6)
茎葉 2)	129	1.91	n.d.	W(22)、P2*(21)、P4(18)、P1(5)
穀粒		0.11	n.d.	P4(23)、P1(9)、E(7)、P2*(4)、X(4)、

n.d.：検出されず　　*：異性体の合計　　1)：青刈茎葉　　2)：穀粒を除いた茎葉

（5）ばれいしょ

ばれいしょ（品質：Kennebec）を植え付けたポットに水和剤に調製した[phe-^{14}C]フルフェナセット及び[phe-^{13}C]フルフェナセットの混合物を 2,580 g ai/ha（最大使用量の約 2.6 倍）の用量で土壌に処理（土壌処理区）又は 3,020 g ai/ha（最大使用量の約 3 倍）の用量で葉面に散布（茎葉処理区）し、土壌処理区では植付け 40 及び 109 日後、茎葉処理区では 67 日後にそれぞれ採取された塊茎を用いて、植物体内運命試験が実施された。

処理量、処理方法及び試料採取時期等は表 12 に、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

土壌又は茎葉処理された放射能は、塊茎中に分布が認められた。未変化のフルフェナセットは検出されず、塊茎中の総残留放射能中の主な成分として最大で S が 52%TRR、P3 が 31%TRR 認められた。（参照 17、60）

表 12　処理量、処理方法及び試料採取時期等

処理区	処理量 (g ai/ha)	処理時期 (植え付け後日数)	処理方法	試料採取 (植え付け後日数)	試料
土壌	2,580*	0	薬剤処理した土壌を、種芋を植え付けた未処理土壌の 3 インチ(7.62 cm)被覆した上から覆土(厚さ 2.54 cm)	40	未熟塊茎
				109	成熟塊茎
茎葉	3,020**	42	葉面に均一に散布	67	成熟塊茎

*：最大使用量の約 2.6 倍　　**：最大使用量の約 3 倍

表 13　各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	総残留放射能濃度(mg/kg)	フルフェナセット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
土壌	未熟塊茎	1.77	n.d.	S(43)、P3(31)
	成熟塊茎	0.35	n.d.	S(44)、P3(19～20)、未同定(17)
茎葉	成熟塊茎	0.32	n.d.	S (52)、P3(16)、P1(7)、X(4)、未同定(11)

n.d.：検出されず

植物体中におけるフルフェナセットの代謝は速やかで、試料中に未変化のフルフェナセットは認められなかった。代謝経路は、①一次代謝としてエーテル結合の開裂によりフルオロフェニルとチアジアゾール環を生成、②フルオロフェニル側は、グルタチオン抱合体（想定代謝物）からグルタミン酸及びグリシンが開裂し、シス

テイン抱合体（想定代謝物）を生成、システインが開裂し酸化されW、脱アミノ、酸化によりP2、P1、X、E、H及びグルコース抱合体P3を生成、③一次代謝により生じたチアジアゾール環よりO（想定代謝物）が生じ、グルコース抱合体P5又はマロニルアラニン抱合体P6を生成、であると考えられた。

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験

①好気的土壌中運命試験①

[phe-^{14}C]フルフェナセットを砂壌土（米国）に1.10 mg/kg（最大使用量：0.897 kg ai/ha）となるように添加後、暗条件下20±1℃で常に新鮮な空気を送風しながら最長365日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

フルフェナセットは好気的土壌条件下で、処理直後の93.3%TARが処理365日後に35.2%TARに減少した。分解は二相性を示し、推定半減期はα相で33.8日、β相で599日であった。主要分解物は、エーテル結合開裂後の酸化体Wで、試験期間中に増加を続け、最大で26.5%TAR（365日後）認められた。その他分解物X、P1、S2、S3及びEが認められたが、いずれも試験期間を通じ8%TAR未満であった。（参照2、3、18、60）

②好気的土壌中運命試験②

[thi-2-^{14}C]フルフェナセットを砂壌土（米国）に2.9 mg/kg（最大使用量：（0.897 kg ai/ha）の約3倍）となるように添加後、最大含量75%に調整し、暗条件下21±1℃で最長368日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

処理直後の101%TARが処理368日後に43.7%TARに減少し、分解は二相性を示し、推定半減期はα相で63.6日、β相で468日であった。エーテル結合開裂後に生じるOが最大で1%TAR程度認められた。OはCO_2まで分解が進み、試験期間中にCO_2は増加を続け、最大で50.9%TAR（368日後）認められた。O以外の未同定代謝物は1%TAR未満であった。（参照2、3、19、60）

好気土壌中の主要な代謝経路は、①一次代謝としてエーテル結合の開裂によるS2及びOの生成、②S2の酸化によるWの生成及びOの開裂による二酸化炭素の生成、であると考えられた。

（2）嫌気的土壌中運命試験①

砂壌土（米国）に、10 mL/g乾土の自然水（池水、米国）、グルコース（5 mg/mL）及び硝酸カルシウム（8.4 mg/mL）を加え、38日間暗条件下でプレインキュベーションして嫌気状態を確認し、水面に[phe-^{14}C]フルフェナセットを1.04 mg/kg（最大使用量）となるように滴下後、試料容器を密閉し、暗条件下21±1℃で91日間インキュベートする嫌気的土壌中運命試験が実施された。さらに、代謝物の

同定のために、[phe-^{14}C]フルフェナセット及び[phe-^{13}C]フルフェナセットの混合物を 5.09 mg/kg（最大使用量の約 5 倍）で同様に処理する嫌気的土壌中運命試験が実施された。

フルフェナセットは嫌気的土壌条件下で安定で、処理 91 日後に 91.5%TAR が未変化のフルフェナセットとして存在した。推定半減期は 492 日であった。放射能は大部分が水層中に存在し、土壌中の放射能は徐々に増加したが 18%TAR 未満であった。

土壌中の主要な分解物は、エーテル結合開裂後のシステイン抱合体から開裂し生成した F であったが、最大で 1.6%TAR と微量であった。（参照 2、3、20、60）

（3）土壌吸着試験

[phe-^{14}C] フルフェナセットを用いて、2 種類の国内土壌［火山灰土壌（茨城）、沖積土壌（北海道）］における土壌吸脱着試験が実施された。吸着係数 Koc は 161～427 と中程度であった。

また、5 種類の海外土壌［砂土、埴質砂土、埴壌土、シルト質壌土（以上、米国）及び砂壌土（ドイツ）］を用いた土壌吸脱着試験では、吸着係数 K_{oc} は 213～742 と中程度であった。（参照 2、3、21、60）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

[phe-^{14}C]フルフェナセットを pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 10 mg/L となるように加えた後、25±1℃の暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 30 日後にフルフェナセットは 91.2～94.8%TAR 存在し、加水分解による分解は、ほとんどないと考えられた。

pH 5 と 7 における推定半減期は、分解がほとんど認められなかったため、半減期を算出できなかったが、pH 9 における推定半減期[3]は 654 日であった。（参照 2、3、22、60）

（2）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[phe-^{14}C]フルフェナセットを pH 5（酢酸緩衝液）の緩衝液、自然水（米国）、フミン酸溶液及び硝酸カリウム溶液に約 1 mg/L となるように加えた後、25±1℃で最長 260 時間キセノン光（光強度：682 W/m^2、波長：300～800 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

---

[3] 擬一次反応にあてはめた。

推定半減期[4]は表 14 に示されている。

フルフェナセットは緩衝液中では光分解されなかった。自然水、フミン酸溶液及び硝酸カリウム溶液中での推定半減期は春期太陽光換算で 376、1,360、432 及び 108 日であった。いずれにおいても分解物は微量であり、未変化のフルフェナセットのみが認められた。（参照 2、3、23、60）

表 14　水中光分解試験結果概要（推定半減期）

供試水	夏期太陽光（米国）換算値（日）			春期太陽光（北緯 35 度）換算値（日）		
	光照射区	暗所対照区	光分解	光照射区	暗所対照区	光分解
pH 5 緩衝液	3,200	3,240	347,000	4,390	4,440	475,000
自然水（池水、米国）	289	866	433	376	1,190	573
自然水（池水、米国）	990	3,470	1,390	1,360	4,750	1,900
フミン酸溶液	315	1,160	433	432	1,580	593
硝酸カリウム溶液	79	462	95	108	633	130

5．土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6．作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

海外において、ばれいしょ、稲、トマト、ひまわり（種子）及び大麦（種子）を用い、フルフェナセット及び加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物を含んだフルフェナセットの最大残留値は、最終散布 103 日後に収穫したばれいしょ（塊茎）で認められた 0.11 mg/kg であった。（参照 60）

7．一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 24、60）

[4] 擬一次反応にあてはめた。

表 15　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 4	0、25.6、64.0、160、400 及び 1,000 (経口)	64.0	160	1,000 mg/kg 体重投与群で受動性低下、外的刺激への反応性低下、疼痛反応の低下、耳介反射消失、異常歩行、握力低下、散瞳及び流涎 160 mg/kg 体重以上投与群で反射機能低下、自発運動低下及び体姿勢の変化 1,000 mg/kg 体重投与群で死亡
	抗痙攣	ICR マウス	雌 6	0、25.6、64.0、160、400 及び 800(経口)	800	－	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸	NZW ウサギ	雌 3 又は 1*	0、25.6、64.0、160、400 及び 800 (十二指腸内)	64.0	160	160 mg/kg 体重以上投与群で呼吸数増加
	心拍数				64.0	160	160 mg/kg 体重以上投与群で心拍数増加
	血圧・心電図				800	－	投与による影響なし
腎機能	尿及び電解質	SD ラット	雌 6	0、25.6、64.0、160、400 及び 800 (経口)	25.6	64.0	160 mg/kg 体重以上投与群でクロール排泄量減少 64.0 mg/kg 体重投与群で尿量減少

・検体は 2%Cremophor EL 溶液に懸濁して用いた。
-：最小作用量は設定できず。
*：3 低用量各 3 匹、2 高用量各 1 匹

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

フルフェナセット（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 2、3、25～29、60）

表 16 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) 雄	雌	観察された症状
経口	SD ラット 一群雄 5 匹	683		活動性の低下、流涙、紅涙、流涎及び天然孔の汚れ 625 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	1,620	589	運動失調、努力呼吸、活動性の低下、被毛の汚れ及び分泌亢進 雄：1,146 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 雌：514 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 5 匹	1,330	1,760	活動性の低下、反応性の亢進、痙攣、粗毛、流涎及び流涙 雄：669 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 雌：1,032 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌で尿の着色、雄で症状なし 死亡例なし
吸入	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/m³)		運動失調、首を傾ける（Head Tilt）、流涙、瀕死、鼻汁、ラッセル音、被毛の汚れ及び粗毛 死亡例なし
		>3,740	>3,740	

フルフェナセットの代謝物 O 及び X を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 30、31、60）

表 17 急性毒性試験結果概要（代謝物 O 及び X）

代謝物	投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重) 雄	雌	観察された症状
O	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	<1,650	<600	雌 1 例で痙攣 全例死亡
X		Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で下痢、雄で精巣の小型化 死亡例なし

（2）急性神経毒性試験

①急性神経毒性試験

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回経口（原体：雄；0、75、200 及び 450 mg/kg 体重、雌；0、75、150 及び 300 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。投与 14 日後まで観察期間が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

歩行失調、活動性の低下、被毛の汚れ、流涙及び体温上昇の臨床症状は、投与日に観察された一時的な症状で、投与 5 日後までにこれらの症状はほとんどが消失した。FOB に関する項目（活動性の低下、体温及び尿による被毛の汚れ）は投与日に認められ、雌の生殖器周囲の被毛の汚れを除き投与 7 日後までに消失し、臨床観察症状と一致がみられた。運動能試験において、200 mg/kg 体重以上投与

群の雄及び 150 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動能及び移動運動能の低下、75 mg/kg 体重以上投与群の雌で歩行失調等が認められた。（参照 2、3、32、60）

表 18　急性神経毒性試験①（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 mg/kg 体重	・死亡（4 例） ・流涙#及び口、眼並びに生殖器周囲の被毛の汚れ# ・体温上昇#	
300 mg/kg 体重		・死亡（12 例） ・流涙#、口周囲の汚れ#及び体温上昇#
200 mg/kg 体重以上	・歩行失調#及び活動性の低下# ・自発運動能§及び移動運動能§の低下	
150 mg/kg 体重以上		・自発運動能§及び移動運動能§の低下
75 mg/kg 体重以上	75 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・歩行失調#、活動性の低下#及び生殖器周囲の被毛の汚れ#

/：投与群なし
§：有意差はないが投与の影響と判断した。
#：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

②　急性神経毒性試験（追加試験）

急性神経毒性試験［8.(2)①］で雌の最低用量で遅発運動能及び移動運動能への影響が示唆され、無毒性量が求められなかったことから、追加試験として、Fischer ラット（一群雌 12 匹）を用いた単回経口（0、25 及び 50 mg/kg 体重）投与による臨床観察並びに体重、握力、結腸温及び開脚着地幅を除いた FOB を検討した急性神経毒性試験が実施された。急性神経毒性試験［8.(2)①］の毒性所見は投与 3～8 時間後と判断されたため、観察は投与日のみ実施された。

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。（参照 2、3、32、58、60）

先に実施された急性神経毒性試験［8.(2)①］の結果と合わせた総合評価を実施した結果、200 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 75 mg/kg 体重投与群の雌で歩行失調等が認められたので、一般毒性及び急性神経毒性に関する無毒性量は、雄で 75 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果

は陽性であった。一方、モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、陰性であった。（参照 2、3、33～35、60）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	6.0	24.3	109	191
	雌	7.2	28.8	127	225

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 以下投与群の雄で認められた T_4 の統計学的に有意な低下及び 400 ppm 投与群の雄で認められた T_3 の統計学的に有意な低下は、いずれも背景データの範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.0 mg/kg 体重/日、雌：7.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、36、58、59、60）

（甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は［14.（1）］を参照）

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
3,000 ppm	・PLT 増加 ・脾臓及び甲状腺絶対重量増加	・PLT 増加 ・T_3 増加 ・脾臓及び甲状腺比重量増加
1,600 ppm 以上	・体重増加抑制 ・網状赤血球増加 ・Chol 増加 ・T_3 及び T_4 減少 ・肝絶対重量増加 ・脾臓及び甲状腺比重量増加 ・肝単細胞壊死	・体重増加抑制 ・Ht 減少 ・網状赤血球増加 ・Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
400 ppm 以上	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TG 減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大及び滑面小胞体増加 ・近位尿細管硝子滴沈着及び変性、尿細管細胞の細胞質の硝子滴沈着、腎盂上皮過形成及び異物 ・赤脾髄内のヘモジデリン沈着	・RBC 及び Hb 減少 ・T_4 減少 ・肝細胞肥大、滑面小胞体増加及び肝単細胞壊死 ・近位尿細管褐色色素沈着及び近位尿細管上皮細胞の褐色色素沈着 ・赤脾髄内のヘモジデリン沈着
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（0、100、400、1,600 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	18.2	64.2	275	824
	雌	24.5	91.3	432	1,130

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：64.2 mg/kg 体重/日、雌：91.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、58、60、61）

（甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は［14. (1)］を参照）

表 22　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	・飼料の食べこぼし及び旋回行動 ・PLT、RBC、Hb 及び Ht 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝単細胞壊死 ・髄外造血 ・甲状腺コロイド増加	・PLT、RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T_3 及び T_4 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞過形成
1,600 ppm 以上	・活動性亢進及び頭部の揺れ ・T_4 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞過形成	・飼料の食べこぼし及び旋回行動 ・活動性亢進及び頭部の揺れ ・肝細胞肥大 ・脾臓色素沈着
400 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）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 2,400 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.67	7.20	27.7	96.9
	雌	1.70	6.90	28.0	93.2

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

2,400 ppm 投与群の雌雄で大脳皮質空胞化が認められ、亜急性神経毒性が認められた。

200 ppm 以下投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌で認められた T_4 の統計学的に有意な低下は、いずれも背景データの範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雄で脾臓ヘモジデリン沈着等、200 ppm 以上投与群の雌で LDH 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（7.20 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（1.70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性が認められた。（参照 2、3、37、58、59、60）

（甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は［14.(1)］、脳、心臓、腎臓等への影響に関するメカニズム試験は［14.(2)］を参照）

表 24　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
2,400 ppm	・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・PLT 増加 ・LDH、ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・骨髄過形成§ ・び漫性肝細胞肥大 ・大脳皮質空胞化	・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、MCHC、MCV 及び MCH 減少 ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大（2 例）§ ・腎比重量増加 ・骨髄過形成§ ・腎乳頭上皮細胞過形成 ・び漫性肝細胞肥大§ ・大脳皮質空胞化
800 ppm 以上	・T_3 及び T_4 減少 ・ヘモジデリン沈着（脾臓）§§ ・腎乳頭上皮細胞過形成§§	・T_3 及び T_4 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎集合管細胞質空胞化§§
200 ppm 以上	毒性所見なし	・LDH 増加 ・ヘモジデリン沈着（脾臓）§§§
50 ppm		毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。
§§：800 ppm では有意差はないが投与の影響と判断した。
§§§：200 及び 800 ppm では有意差はないが投与の影響と判断した。

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、120、600、及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25　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		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.30	38.1	219
	雌	8.40	42.6	247

3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量低下及び軸索腫脹が認められた。FOB では 3,000 ppm 投与群の雌雄で前肢握力低下、同群の雌で後肢開脚幅増加及び低体温（結腸温）、運動能試験では 3,000 ppm 投与群の雌雄で自発運動能及び移動運動能の増加が認められ、これらは検体投与による影響と考えられた。定量的脳波検査では検体投与による末梢神経及び中枢の障害が示唆される影響は認められなかった。病理組織学的検査で 600 ppm 以上投与群の雌雄で小脳―延髄及び脊髄における軸索腫脹の数が増加し、3,000 ppm 投与群では統計学的有意差が認められ、投与の影響であると考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 600 ppm（雄：38.1 mg/kg 体重/日、

雌：42.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。 600 ppm 投与群の雌雄で軸索腫脹が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 120 ppm（雄：7.30 mg/kg 体重/日、雌：8.40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、38、58、60）

（軸索腫脹の再現性については［11.(2)］を参照）

（5）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた経皮（原体：0、20、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で T_4 減少、同群雌で f-T_4 減少及び小葉中心性肝細胞肥大増加、150 mg/kg 体重/日以上投与群雄で f-T_4 減少、肝絶対及び比重量増加が認められた。

投与局所に対する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

150 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で f-T_4 減少等が認められたので、全身に対する無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、38、58、60）

（甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は［14.(1)］を参照）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40、800、及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.29	27.8	62.2
	雌	1.14	26.8	58.8

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 減少、脳波異常、中枢神経系の軸索変性等が認められたので、一般毒性及び慢性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：1.29 mg/kg 体重/日、雌：1.14 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、40、58、59、60）

（甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は［14.(1)］、脳、心臓、腎、等への影響に関するメカニズム試験は［14.(2)］を参照）

表 27　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・PLT 増加、RBC 減少 ・LDH 増加 ・心室期外収縮 ・反応性の低下、筋緊張亢進、姿勢反応の異常、異常歩行、異常姿勢及び異常な生理的眼振 ・脳波（δ波の絶対価及びδ波の相対価）異常 ・肝絶対重量及び比重量増加、心臓の比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大（3 例）§ ・小葉中心性肝細胞肥大 ・坐骨神経の軸索変性	・RBC 減少 ・ALP 増加 ・R 波ノッチ、T 波上昇及び T 波ノッチ ・反応性の低下、筋緊張亢進及び異常な生理的眼振 ・脳波（δ波の絶対価及びδ波の相対価、MT50 及び SF90）異常 ・肝絶対重量及び比重量増加、心臓の比重量増加 ・坐骨神経の軸索変性§
800 ppm 以上	・Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・Chol 及び ALP 増加、ALT 減少 ・T_3 及び T_4 減少 ・脳波（δ波及びβ波の相対価、MT50、SF50 及び SF90）異常 ・肝細胞空胞化§ ・毛様体上皮の空胞化 ・網膜の嚢胞性空胞化 ・脊髄§及び脳§の軸索変性	・Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ALT 減少 ・T_3 及び T_4 減少 ・姿勢反応の異常、異常歩行及び異常姿勢 ・脳波（δ波及びβ波の相対価、SF50）異常 ・小葉中心性肝細胞肥大§ ・肝細胞空胞化§ ・毛様体上皮の空胞化 ・網膜の嚢胞性空胞化 ・脊髄§及び脳§の軸索変性
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット［慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹（対照及び最高用量）又は一群雌雄各 10 匹（中間用量）、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹］を用いた混餌（原体：0、25、400 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与によるによる 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 28　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		25 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.2	19.3	39.0
	雌	1.5	24.4	49.8

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。
検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

慢性毒性試験群の 400 ppm 以上投与群雌で脊髄（横断切片）の軸索腫脹の頻度に増加が認められたことから、脊髄（長軸方向切片）の病理組織学的検査が実施されたが、軸索腫脹に差は認められなかった。また、発がん性試験群では神経腫脹は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb、血清カルシウム増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：1.2 mg/kg 体重/日、雌：1.5 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 2、3、41、58、59、60）

表 29　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
800 ppm	・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・尿中亜硝酸塩増加 ・脾臓及び甲状腺の絶対及び比重量増加 ・肝単細胞壊死 ・脾臓色素沈着	・嚢胞（子宮） ・肝単細胞壊死 ・腎盂の鉱質沈着 ・白内障 ・ハーダー氏腺のリンパ球性炎症
400 ppm 以上	・MetHb 増加 ・TG、Glob、TP 及びカルシウム増加 ・尿 pH 上昇 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び肝内胆管過形成 ・腎盂の鉱質沈着 ・腎盂上皮過形成 ・眼の強膜鉱質沈着	・体重増加抑制 ・MetHb 増加 ・Chol、Glob、TP 及びカルシウム増加 ・尿 pH 上昇 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・脾臓色素沈着 ・眼の強膜鉱質沈着 ・子宮の嚢胞性子宮内膜過形成
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）20 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与によるによる 20 か月間発がん性試験が実施された。

表 30　20 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.4	30.4	62.2
	雌	9.4	38.4	77.2

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で白内障増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（7.4 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（9.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

なお、雄の最低用量で白内障増加が認められ無毒性量が設定できなかったが、同用量における発現頻度（16/50）は背景データ（13/50）を僅かに超える程度であり、同用量における所見は軽度であった。（参照 2、3、42、60）

表 31　20 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		
200 ppm 以上	・MetHb 増加	・MetHb 増加 ・白内障
50 ppm 以上	・白内障	50 ppm 毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 32 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.4	7.4	37.5
		雌	1.5	8.2	41.2
	F_1 世代	雄	1.4	7.3	37.2
		雌	1.5	8.2	41.5

親動物では、500 ppm 投与群の P 世代雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で体重増加抑制及び肝単細胞壊死、F_1 世代雌で小葉中心性肝細胞肥大、100 ppm 以上投与群の F_1 世代雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。児動物では検体投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は親動物の雄で 20 ppm（P 雄：1.4 mg/kg 体重/日、F_1 雄：1.4 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（P 雌：8.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：8.2 mg/kg 体重/日）、児動物では本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：37.5 mg/kg 体重/日、P 雌：41.2 mg/kg 体重/日、F_1 雄：37.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：41.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3、43、58、60）

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 及び 0.4%Tween 80 NF 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では 125 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨化遅延及び過剰肋骨の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、44、58、60）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口［原体：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日（1 回目）、0 及び 200 mg/kg 体重/日（2 回目[5]）、溶媒：0.5%CMC 及び 0.4%Tween 80 NF 水溶液］投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で軟便、体重増加抑制、125 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞空胞化（泡沫様）、肝細胞肥大、肝細胞のくもりガラス様細胞質増加が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延、125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体）の増加が認められた。

本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞空胞化（泡沫様）等、胎児では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、45、58、60）

（4）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～哺育 11 日又は妊娠 6～24 日（出産しなかった場合）に混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 33 を参照）投与して発達神経毒性試験が実施された。

表 33　発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	100 ppm	500 ppm
妊娠期間の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	1.7	8.3	40.8

母動物では、100 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、児動物では、

[5] 125 mg/kg 体重/日投与群で明確な母動物毒性が認められなかったので追加の試験を実施した。

100 ppm 以上投与群で低体重、開眼遅延及び包皮分離遅延が認められた。20 ppm 投与群でみられた児動物の低体重は、対照群との差が小さく、出生初期（生後 5～12 日）の増体重に有意差がみられなかったことから、毒性学的に有意なものとは考えられなかった。

児動物では神経行動学的影響は認められなかった。

児動物における脳の形態計測において、100 ppm 以上投与群の雌で被殻/尾状核幅の有意な低値が認められているが、同所見は雌のみであり、用量相関性が認められなかったことから、本所見は検体投与の影響によるものではないと判断した。

本試験における無毒性量は、母動物及び児動物ともに 20 ppm（1.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 3、46、57、60）

１３．遺伝毒性試験

フルフェナセット（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由来 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由来 CHO 細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 34 に示されており、試験結果は全て陰性であったので、フルフェナセットに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、47～52、58、60）

表 34　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	16～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株）	3～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞（*Hgprt*）	7.8～500 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞	8～200 μg/mL（+/ - S9）（処理 4h、回収 8、24 及び 30h）	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	2.5～80 μg/mL（-S9）	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）（骨髄細胞）	250 mg/kg 体重（腹腔内投与）	陰性

注）+/ - S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

フルフェナセットの代謝物 O（動物及び土壌由来）、W（植物及び土壌由来）及

びXのナトリウム塩（植物及び土壌由来、以下「[X] Na」という）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V79細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター由来V79細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表35に示されているとおり、陰性であった。（参照53、54、60、62）

表35　遺伝毒性試験概要（代謝物O、W及び[X]Na）

代謝物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
O	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537株）	3～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
W		復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537株）	16～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来V79細胞（*Hgprt*）	300～2,400 μg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来V79細胞	600～2,400 μg/mL (+/-S9)	陰性
[X] Na		復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537株）	16～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来V79細胞（*Hgprt*）	50.5～807.5 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (-S9) 101.0～3,230 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

（1）甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験

90日間亜急性毒性試験（ラット）［10.(1)］等で甲状腺ホルモンの変動が認められた一方で、肝臓の重量変化等から肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたことからメカニズム試験が実施された。

①肝臓重量、甲状腺重量、T_4、T_3、TSHの測定及び病理組織学的検査

Fischerラット（一群雄10匹）に13週間混餌（原体：0、400、1,600及び3,000 ppm：平均検体摂取量は表36を参照）投与し、投与3～17週間後まで経時的に肝臓重量、甲状腺重量、T_4、T_3及びTSHの測定並びに病理組織学的検査が実施された。

表 36　甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験①の平均検体摂取量

投与群	400 ppm	1,600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	21.5	84.3	145

3,000 ppm 投与群で体重増加抑制、甲状腺絶対及び比重量増加、肝細胞の滑面小胞体増加及び甲状腺ろ胞細胞肥大、400 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。1,600 ppm 以上投与群で TSH 増加、400 ppm 以上投与群で T_4 及び T_3 減少が認められたが、これらは一時的で回復性が認められた。（参照 55、60）

②フルフェナセット投与による甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットにおける甲状腺ホルモンレベル等への影響

甲状腺摘出ラット及び非摘出ラット（Fischer ラット、一群雄各 4～6 匹）に 3 週間混餌（原体：0、25、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 を参照）投与し、投与開始から投与 3 週間後まで経時的に甲状腺ホルモンレベル（T_4、f-T_4、T_3、f-T_3 及び r-T_3）、TSH、肝及び甲状腺重量への影響が検討された。甲状腺摘出ラットは皮下に移植した T_3 及び T_4 の入った浸透圧ミニポンプから甲状腺ホルモンが供給され、ホルモンレベルが維持された。摘出 7 日後から検体投与を開始した。

表 37　甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験②の平均検体摂取量

投与群	25 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.7	70.5	224

検体投与により、甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットともに T_4 及び f-T_4 は用量依存的に経時的な減少傾向が認められ、T_3、f-T_3、r-T_3 及び TSH には明らかな変化は認められなかった。3,000 ppm 投与群の甲状腺非摘出ラット及び 1,000 ppm 以上投与群の甲状腺摘出ラットで肝絶対及び比重量増加が認められた。

甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットの間に明確な差は認められなかったことから、検体の甲状腺ホルモンへの影響は、甲状腺への直接的な作用によるものではないと考えられた。（参照 55、60）

③フルフェナセット投与による甲状腺ヨウ素取り込み率への影響

Fischer ラット（一群雄 20 匹）に 20 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与し、21 日目に［^{125}I］Na が腹腔内投与され、投与 2

～5 時間後まで経時的に放射性ヨウ素の取り込みが検討された。

[^{125}I] Na 投与 5 時間後までの [^{125}I] 甲状腺/血清比は経時的な増加を示したが、対照群と検体投与群の間に明確な差はなく、検体投与による甲状腺へのヨウ素の取り込みに影響はないと考えられた。（参照 55、60）

④血清中 T_4、f-T_4、T_3 及び TSH の測定

Fischer ラット（対照群：雄 5 匹、検体投与群：雄 4 匹）に 21 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与し、最終投与後に血清中 T_4、f-T_4、T_3 及び TSH の測定が実施された。

検体投与群では T_4 及び f-T_4 減少が認められた。（参照 55、60）

⑤TRH に対する下垂体の反応における検体の影響

Fischer ラット（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与した後、最終投与後に TRH を 5 μg/kg 体重で静脈内投与し、TRH 投与前後の血中 TSH 濃度が測定された。

対照群と検体投与群の間に血中 TSH 濃度に差は認められなかったことから、検体投与が TSH 分泌に与える影響はないと考えられた。（参照 55、60）

⑥T_4 の血液循環からのクリアランスへの影響

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に 21 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与した後、最終投与後に [^{125}I] T_4 を 0.0064 μg/kg 体重の用量で静脈内投与し、投与 4～96 時間後まで経時的に血清中放射能濃度が測定された。

検体投与群の血漿中放射能は対照群より低く、血漿クリアランス能の増加が考えられた。検体投与群の平均血漿クリアランス速度は、対照群の約 3 倍であった。（参照 55、60）

⑦T_4 の肝細胞取り込みへの影響

Fischer ラット（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与した後、最終投与後に [^{125}I] T_4 を 0.0064 μg/kg 体重で静脈内投与し、投与約 4 時間後の肝臓及び血漿中の放射能濃度が測定された。

検体投与群では、肝臓の絶対重量及び放射能の肝臓/血漿比に統計学的に有意な増加が認められた。（参照 55、60）

⑧T_4 の胆汁排泄への影響

Fischer ラット（対照群：雄 13 匹、検体投与群：雄 12 匹）に 14 日間混餌投与した後、15 日目に [^{125}I] T_4 を 0.0072 μg/kg 体重で静脈内投与し、胆汁の流速、累積胆汁排泄量、血漿及び肝臓中放射能濃度並びに体重及び肝臓重量が検討

された。

検体投与群では、T_4の胆汁排泄量に統計学的に有意な増加が認められた。（参照 55、60）

⑨過塩素酸塩放出試験による甲状腺への影響

Fischer ラット（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与した後、21 日目に［^{125}I］T_4を 0.0264 μg/kg 体重で腹腔内投与し、その6時間後に過塩素酸カリウムを 10 mg/kg 体重で腹腔内投与し、甲状腺及び血中放射能濃度並びに甲状腺重量が測定された。陽性対照として、プロピオチオウラシルを 200 mg/kg 体重で 4 日間投与された Fischer ラットに同様に過塩素酸放出試験が実施された。

検体投与群では、甲状腺絶対重量が増加したが、過塩素酸投与後のヨウ素イオンの取り込み及び有機化に対照群との間で差は認められなかった。陽性対照ではヨウ素イオンの甲状腺/血液比は低下した。

検体投与による甲状腺へのヨウ素イオンの取り込み及び有機化に影響はないと考えられた。（参照 55、60）

⑩肝臓中の UGT 及び脱ヨウ素酵素活性の測定

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に 21 日間混餌（原体：0、25、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与した後、最終投与後に肝臓を採取し、UGT 及び脱ヨウ素酵素活性が測定された。

1,000 ppm 以上投与群で UGT 増加が認められ、検体投与によるグルクロン酸抱合能の増大が考えられた。1,000 ppm 以上投与群で脱ヨウ素酵素活性は低下したが、明確な用量反応性は認められなかった。（参照 55、60）

以上の検討から、検体投与による T_4及び f-T_4減少は、甲状腺への直接的な影響によるものではなく、UGT 誘導による甲状腺ホルモンの代謝が活性化し、さらに胆汁中への排泄が増加することによると考えられた。甲状腺ホルモン低下が視床下部―下垂体前葉―甲状腺軸を活性化し、甲状腺の重量増加が認められたと考えられた。

（2）イヌの脳への影響に関するメカニズム試験

1 年間慢性毒性試験（イヌ）［11.（1）］において、脳、心臓、腎臓等への影響が認められたことから、メカニズム試験が実施された。

①イヌにおける尿及び脳の代謝物測定

1 年間慢性毒性試験（イヌ）［11.（1）］において高用量投与群で脳、心臓及び腎臓等に影響が認められたことから、試験終了直前の尿（一群雌雄各 2 匹）及び

脳（一群雌雄各1匹）中の代謝物が分析された。

尿中の代謝物濃度は表38に示されている。

尿中に親化合物は認められず、雌雄ともに800 ppm投与群以上でS、Q及びBの非線形な増加が認められた一方で、Oはプラトーに達していた。

また、脳ではOは40 ppm投与群では検出限界未満であったが、800 ppm以上投与群で0.092～0.299 μg/g認められ、血液脳関門を通過すると考えられた。（参照40、59、60）

表38　尿中の代謝物濃度

投与群	代謝物濃度（μg/mL）
1,600 ppm	S(2,370)、Q(388)、B(155)、O(23.2)、ジメチルスルホン(1.2)
800 ppm	S(820)、Q(42.7)、B(31.4)、O(18.6)、ジメチルスルホン(0.5)
40 ppm	S(90)、Q(16.2)、B(3.8)、O(2.8)、ジメチルスルホン(0.3)

②イヌを用いた55日間連続皮下投与毒性試験（代謝物O）

ビーグル犬（一群雌雄各1匹）を用いて、肝臓での初回通過効果を回避するために皮下に埋めたミニポンプを用いて、代謝物Oを55日間皮下（雄：13.5 mg/kg体重、雌：14.5 mg/kg体重）投与する毒性試験が実施された。

神経学的検査では、広い後肢幅姿勢、自発運動の亢進、姿勢異常（片足立ち反応、片足歩行反応、手押し車反応）、斜頸、測定過大症及びよろめき歩行（stumbling of gait）が認められた。

脳波検査では、総電流、δ波の絶対価及び相対価、θ波の相対価及びθ波とβ波の範囲にある総電流増加並びにβ波の相対価、θ波とβ波の範囲での波形50%部分に達した頻度、θ波とβ波の範囲にある波形最大幅の中央値及び波形90%部位に達した頻度の減少が認められた。

心電図及び血圧検査では、心室異常（R波及びT波のノッチ、T波の上昇、心室期外収縮）が認められた。

血液検査では、RBC、Hb及びHt減少が、その他、雌雄で肝臓比重量の増加並びに脳及び脊髄で軸索の好酸性腫脹、雄で肝細胞肥大、雌でミクログリアの反応を伴わない大脳皮質後部の空胞化が認められた。

また、尿及び脳中にはOが認められ、Oは血液脳関門を通過することが示された。グルタチオン関連酵素は、血液、脳（脳幹及び小脳）及び心臓（左心室）でGSH-PX及びGSSG-Rの活性低下が認められた。（参照56、59、60）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルフェナセット」の評価を実施した。

^{14}C で標識したフルフェナセットのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中排泄率より求めた吸収率は、少なくとも 60%であった。投与後 72 時間で約 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、低用量では投与後 72 時間で 70%TAR 以上が尿中から排泄された。

^{14}C で標識したフルフェナセットの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験において、残留放射能中に未変化のフルフェナセットは極めて微量であり、多数の代謝物が認められた。代謝物 R、S、T 及び V はラットでは検出されなかった代謝物であったがいずれも僅かであり、最高値はヤギの肝臓中に認められた代謝物 R の 2.16 μg/g であった。

^{14}C で標識されたフルフェナセットを用いた植物体内運命試験の結果、小麦、だいず、とうもろこし及びばれいしょ中に未変化のフルフェナセットは認められず、可食部において 10%TRR を超える代謝物として W が 65%TRR（小麦の穀粒）、P1 が 26%TRR（だいず子実）、P3 が 19～20%TRR（ばれいしょ塊茎）、S が 52%TRR（ばれいしょ塊茎）、P4 が 23%TRR（とうもろこし穀粒）及び P6 が 66%TRR（だいず子実中）認められた。これらの代謝物はラットでは検出されなかった。

海外で実施された作物残留試験におけるフルフェナセット及び加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物の最高値は、最終散布 103 日後に収穫されたばれいしょ（塊茎）の 0.11 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルフェナセット投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大）、甲状腺（ろ胞上皮過形成等）、腎臓（腎盂上皮過形成等）、血液（MetHb 増加、貧血）及び眼（白内障：マウス）に認められた。

亜急性毒性試験（イヌ）の 2,400 ppm 投与群の雌雄で大脳皮質空胞化、亜急性神経毒性試験（ラット）の 600 ppm 以上投与群の雌雄で小脳－延髄及び脊髄における軸索腫脹が認められ、神経毒性が認められた。

発生毒性試験（ラット）の 125 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨化遅延及び骨格変異（過剰肋骨）の増加が、発生毒性試験（ウサギ）の 125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体）の増加が認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、暴露評価対象物質は、農産物ではフルフェナセット及びフルオロフェニル構造を持つ代謝物、畜産物ではフルフェナセット（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 39 に示されている。

マウスを用いた発がん性試験の最低用量で白内障増加が認められ無毒性量が設定できなかった（50 ppm 未満：7.4 mg/kg 体重/日未満）が、同用量における発現頻度（16/50）は背景データ（13/50）を僅かに超える程度であり、同用量における

所見は軽度で雄のみに認められたことから、マウス発がん性試験の無毒性量は 7.4 mg/kg 体重/日近傍にあると考えられた。

したがって、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.14 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。

ADI	0.011 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)	1.14 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 39　各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]		
			米国	食品安全委員会	参考 (資料概要)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600、3,000 ppm 雄：0、6.0、24.3、109、191 雌：0、7.2、28.8、127、225	雄：- 雌：7.2 雄：T_4減少 雌：血液生化学的変動等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄：6.0 雌：7.2 雌雄:RBC 減少等	雄：6.0 雌：7.2 雌雄:RBC 減少等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、120、600、3,000 ppm 雄:0、7.30、38.1、219 雌：0、8.40、42.6、247	雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹（小脳ー延髄及び脊髄） (亜急性神経毒性が認められた)	一般毒性 雄：38.1 雌：42.6 雌雄：体重増加抑制等 亜急性神経毒性 雄： 7.30 雌： 8.40 雌雄：軸索腫脹（小脳ー延髄及び脊髄） (亜急性神経毒性が認められた)	雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹（小脳ー延髄及び脊髄） (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、25、400、800 ppm 雄：0、1.2、19.3、39.0 雌：0、1.5、24.4、49.8	雄：1.2 雌：- 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない) (慢性神経毒性が認められた)	雄：1.2 雌：1.5 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない)	雄：1.2 雌：1.5 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、20、100、500 ppm P 雄:0、1.4、7.4、37.5 P 雌:0、1.5、8.2、41.2 F_1雄:0、1.4、7.3、37.2 F_1雌：0、1.5、8.2、41.5	親動物 雄：1.4 雌：1.5 繁殖性：1.3 雄：肝細胞肥大 雌：肝絶対重量増加 繁殖性：死亡率増加	親動物 P 雄：1.4 P 雌：8.2 F_1雄：1.4 F_1雌：8.2 児動物 P 雄：37.5 P 雌：41.2 F_1雄：37.2 F_1雌：41.5	親動物 P 雄：37.5 P 雌：9.5 F_1雄：37.2 F_1雌：9.4 児動物 P 雄：37.5 P 雌：41.2 F_1雄：37.2 F_1雌：41.5

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)		
			米国	食品安全委員会	参考 (資料概要)
				親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、5、25、125	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
	発達神経毒性試験	0、20、100、500 ppm 0、1.7、8.3、40.8	母動物：40.8 児動物：- 母動物：毒性所見なし 児動物：低体重等 (発達神経毒性は認められない)	母動物及び児動物：1.7 母動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (発達神経毒性は認められない)	母動物及び児動物：1.7 母動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (発達神経毒性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、100、400、1,600、4,000 ppm 雄：0、18.2、64.2、275、824 雌：0、24.5、91.3、432、1,130	雄：18.2 雌：24.5 雌雄：肝臓、脾臓及び甲状腺の病理組織学的変化等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄：64.2 雌：91.3 雌雄：肝細胞肥大等	雄：64.2 雌：91.3 雌雄：肝細胞肥大等
	20 か月間発がん性試験	0、50、200、400 ppm 雄：0、7.4、30.4、62.2 雌：0、9.4、38.4、77.2	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 (発がん性は認められない) (慢性神経毒性が認められた)	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加等 (発がん性は認められない)	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)		
			米国	食品安全委員会	参考 (資料概要)
ウサギ	発生毒性試験	1回目:0、5、25、125 2回目:0、200	母動物:5 胎児:25 母動物:肝臓の病理組織学的変化 胎児:骨格変異	母動物及び胎児:25 母動物:肝細胞空胞化等 胎児:骨格変異 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児:25 母動物:肝細胞空胞化等 胎児:骨格変異 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、50、200、800、2,400 ppm 雄:0、1.67、7.20、27.7、96.9 雌:0、1.70、6.90、28.0、93.2	雄:1.67 雌:1.70 雌雄:T_4減少等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄:7.20 雌:1.70 雄:ヘモジデリン沈着(脾臓)等 雌:LDH 増加等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄:7.2 雌:1.7 雄:ヘモジデリン沈着(脾臓)等 雌:LDH 増加等
	1年間慢性毒性試験	0、40、800、1,600 ppm 雄:0、1.29、27.8、62.2 雌:0、1.14、26.8、58.8	雄:1.29 雌:1.14 雌雄:ALP 増加等 (慢性神経毒性が認められた)	雄:1.29 雌:1.14 雌雄:Hb 減少等 (慢性神経毒性が認められた)	雄:1.29 雌:1.14 雌雄:Hb 減少等
ADI			LOAEL:1.7 UF:1,000 cRfD:0.0017	NOAEL:1.14 SF:100 ADI:0.011	
ADI 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	

ADI:一日摂取許容量　SF:安全係数　NOAEL:無毒性量　LOAEL:最小毒性量
ー:無毒性量は設定できなかった。　/:記載なし
1):最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	化学名
B	*N*-アセチル-*S*-[2-[(4-フルオロフェニル)-(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
C	*N*-アセチル-*S*-[2-[(4-フルオロフェニル)-(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキソエチル]-*S*-オキソシステイン
D	*N*-アセチル-*S*-[2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
E	*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)アセタミド
F	*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-(1-メチルエチル)アセタミド
G	ビス[N-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチルエチル)アセタミド]
H	*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
I	*N*-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
J	*N*-(4-ヒドロキシフェニル)-2-（メチルスルフォニル）アセタミド
K	*N*-(4-ヒドロキシフェニル)アセタミド
L	*N*-(α-ヒドロキシ-4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
M	アセチルシステイン抱合体
N	2-アミノ－5－フルオロフェノール
O	5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3*H*)-オン
P	O のオキサル酢酸抱合体
Q	O のグルクロン酸抱合体
R	*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-イソプロピル-2-(S-グルタチオニル)アセタミド
S	S-[2-[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
T	*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)アセタミド
U	*N*-(4-フルオロフェニル)-*N*-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
V	*N*-(4-フルオロフェニル)アセタミド
W	[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]オキソ酢酸
X	4-フルオロ-N-メチルエチルアニリンスルホアセタミド
P1	[N-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチルエチル)アセタミド]-2-スルフィニル酢酸
P2	N-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)酪酸
P3	FAMSL：N-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチルエチル)-2-(メチルチオ)酪酸のグルコース抱合体
P4	P2 のグルコース抱合体
P5	O のグルコース抱合体

P6	O のマロニルアラニン抱合体
S2	*N*-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-*N*-(1-メチルエチル)アセタミド
S3	4-フルオロ-N-メチルエチルアニリン-スルフェニルジ酢酸アミド
THNG	3-グルコシル-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3*H*)-オン
THNGA	3-グルクロニド-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3*H*)- オン
THNG-GA	THNG のグルコース抱合体
THNGSA	THNG 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
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）]
AUC	薬物濃度曲線下面積
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
f-T_3	遊離トリヨードサイロニン
f-T_4	遊離サイロキシン
Glob	グロブリン
GSH-PX	グルタチオンペルオキシダーゼ
GSSG-R	グルタチオンレダクターゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
r-T_3	リバーストリヨードサイロニン
TG	トリグリセリド
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TSH	甲状腺刺激ホルモン

UDS	不定期 DNA 合成
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

＜別紙 3：作物残留試験（海外）＞

作物 (分析部位) 実施年	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	83	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	119	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	109	0.07
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	114	0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	103	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	103	0.11
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	97	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	94	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	149	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	122	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	106	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	132	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WG	1	101	<0.05

ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WG	1	91	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WP	1	101	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WP	1	91	<0.05
稲 (玄米) 2000 年	420 WP	1	161	<0.05
稲 (玄米) 2000 年	420 WP	1	171	<0.05
稲 (玄米) 2000 年	420 WP	1	178	<0.05
稲 (玄米) 2001 年	420 WP	1	163	<0.05
稲 (玄米) 2001 年	420 WP	1	179	<0.05
稲 (玄米) 2001 年	420 WP	1	171	<0.05
稲 (玄米) 2004 年	420 WG	1	165	<0.05
稲 (玄米) 2004 年	420 WG	1	156	<0.05
トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	102	<0.05
トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	112	<0.05
トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	105	<0.05

トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	90	<0.05
トマト (果実) 1998 年	504 WG#	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	504 WG#	1	65	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	103	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	94	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	86	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	111	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WG	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WG	1	84	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WP	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WP	1	62	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	121	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05

ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	126	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	146	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	161	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	141	<0.05
大麦 (種子) 1995 年	240 WG$	1	253	<0.05
大麦 (種子) 1998 年	126 WG¶	1	215	<0.05
大麦 (種子) 1998 年	126 WG¶	1	229	<0.05
大麦 (種子) 2000 年	240SC§	1	254	<0.05
大麦 (種子) 2000 年	254SC§	1	148	<0.05

残留値はフルフェナセットと加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物の合量である。

*：フルフェナセット(24%)・メトリブジン（17.5%）顆粒水和剤

#：フルフェナセット(43%)・メトリブジン（14.2%）顆粒水和剤

$：フルフェナセット(40%)・ジフルフェニカン（20%）顆粒水和剤

¶：フルフェナセット(35%)・ジフルフェニカン（35%）顆粒水和剤

§：フルフェナセット(40%)・ジフルフェニカン（20%）フロアブル

<参照>
1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
2 US EPA : Pesticide Fact Sheet/Flufenacet（1998）
3 US EPA : Flufenacet in/on Corn and Soybeans. Health Effects Division（HED）Risk Assessment（2003）
4 US EPA : Flufenacet, Summary of Analytical Chemistry and Residue Data（2006）
5 フルフェナセット（除草剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要（平成22年5月10日）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
6 ラットにおける代謝運命（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1995年、未公表
7 泌乳ヤギにおける代謝運命（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1995年、未公表
8 泌乳ヤギにおける代謝運命（GLP対応）：Bayer Corp.（米国）、1995年、未公表
9 産卵鶏における代謝運命（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1995年、未公表
10 産卵鶏における代謝運命（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1995年、未公表
11 だいずにおける代謝（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1995年、未公表
12 参考資料、泌乳ヤギにおけるFOEオキサレート［W］の代謝運命（GLP対応）：Bayer Corp.（米国）、1995年、未公表
13 参考資料、産卵鶏におけるTHNG［P5］の代謝運命（GLP対応）：Bayer Corp.（米国）、1995年、未公表
14 参考資料、泌乳ヤギにおけるFOEオキサレート［W］の代謝運命（GLP対応）：Bayer Corp.（米国）、1995年、未公表
15 小麦における代謝（GLP対応）：Bayer Corp.（米国）、1997年、未公表
16 とうもろこしにおける代謝（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1994年、未公表
17 ばれいしょにおける代謝（GLP対応）：Bayer Corp.（米国）、2000年、未公表
18 （1）好気的土壌中運命試験（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1994年、未公表
19 （2）好気的土壌中運命試験（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1994年、未公表
20 嫌気的土壌中運命試験（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1994年、未公表
21 土壌吸脱着試験（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1992年、未公表
22 加水分解運命試験（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1992年、未公表
23 水中光分解運命試験（緩衝液及び自然水）（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1992年、未公表
24 生体機能への影響、薬理試験（GLP対応）：化合物安全性研究所、2009年、未公表
25 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Miles Inc.（米国）、1993年、

未公表
26 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、未公表
27 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Morbay Corp.（米国）、1991 年、未公表
28 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、未公表
29 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Morbay Corp.（米国）、1992 年、未公表
30 代謝物［O］のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1993 年、未公表
31 代謝物［X］のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG.（ドイツ）、1993 年、未公表
32 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995、1998 年（追加報告）、未公表
33 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Morbay Corp.（米国）、1992 年、未公表
34 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Morbay Corp.（米国）、1992 年、未公表
35 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：Bayer AG.（ドイツ）、1994 年、未公表
36 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
37 イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（発がん性試験のための用量設定試験）（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
38 ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
39 ラットを用いた 3 週間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
40 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
41 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
42 マウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
43 ラットの繁殖性に及ぼす影響（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
44 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公

表
45 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
46 ラットにおける発達神経毒性試験（GLP 対応）：Argus Research Laboratories, Inc.、2000 年、未公表
47 細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：Bayer AG.（ドイツ）、1995 年、未公表
48 細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：Halan CCR（ドイツ）、2010 年、未公表
49 チャイニーズハムスター由来肺細胞（V79）を用いた HGPRT 前進突然変異試験（GLP 対応）：Bayer AG.（ドイツ）、1994 年、未公表
50 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（GLP 対応）：Bayer AG.（ドイツ）、1992 年、未公表
51 チャイニーズハムスター卵巣細胞（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
52 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Bayer AG.（ドイツ）、1993 年、未公表
53 代謝物［W］の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：Bayer Schering Pharama（ドイツ）、2009 年、未公表
54 代謝物［X］Na 塩の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：Bayer AG.（ドイツ）、2000 年、未公表
55 雄ラットを用いた甲状腺ホルモンに対する作用機作解明試験（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995、1996 年、未公表
56 イヌでみられた神経及び心臓に対する影響、代謝物［O］を用いた 55 日間連続皮下投与毒性（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
57 US EPA：Review of Developmental Neurotixicity Study（2006）
58 US EPA：Flufenacet HED Human Health Risk Assesment for uses on Wheat, Perennial Grasses Grown for Seed and sweet Corn.（2007）
59 追加資料等要求事項に対する回答：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
60 フルフェナセット（除草剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要（平成 24 年 7 月 9 日）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
61 代謝物［O］の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：Halan CCR（ドイツ）、2011 年、未公表
62 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（発がん性試験のための用量設定試験）（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表

別添２

フルフェナセットに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成２４年９月４日～平成２４年１０月３日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　１通

４．コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
【意見１】 資料は整理されわかりやすい資料です。 以下の意見をのべさせていただきます。 １．ADI 値の設定は妥当なものといえます。 ２．畜産動物ならびに対象作物における残留試験結果から、当該農薬は安全なものと想定されました。 ３．マウスの発がん性試験から低用量反復投与から白内障の発現が見られたことは、当該農薬が環境中で分解しにくいとことをも加味し、一般大衆の無差別持続性暴露を考慮するに、一般大衆の健康を守らなければならないう何らかの企業側と行政間において、当該農薬の使用法などについて相談・処置が必要性を感じがしました。	【回答１】 １．及び２．について ご意見ありがとうございます。 ３．について いただいたご意見はリスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省にお伝えします。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

厚生労働省発食安０１０８第１３号
平 成 ２ ６ 年 １ 月 ８ 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

メトコナゾール

平成２６年４月１４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２６年１月８日付け厚生労働省発食安０１０８第１３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項の規定に基づくメト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。

メトコナゾール

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準値の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準値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：メトコナゾール[Metconazole(ISO)]

（2）用　途：殺菌剤

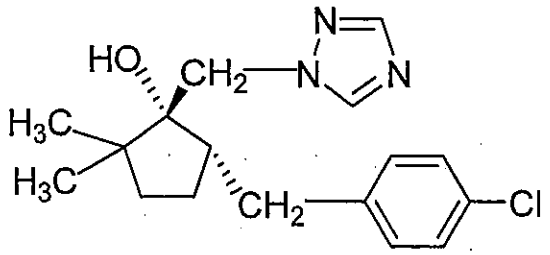
トリアゾール系殺菌剤である。菌類のエルゴステロール生合成経路中の14位の炭素原子の脱メチル化を阻害する作用により、殺菌効果をもたらすものと考えられている。*cis*体及び*trans*体の幾何異性体が存在するが、*cis*体の方が殺菌活性が高い。

（3）化学名

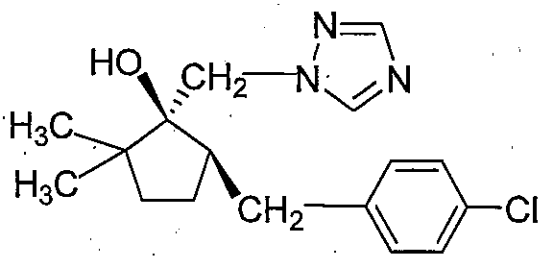
(1*RS*, 5*RS*;1*RS*, 5*SR*)-5-(4-chlorobenzyl)-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol (IUPAC)

(±)-5-[(4-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol (CAS)

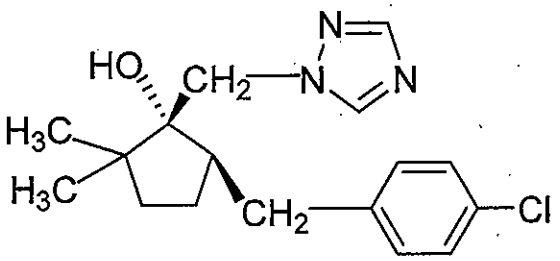
（4）構造式及び物性



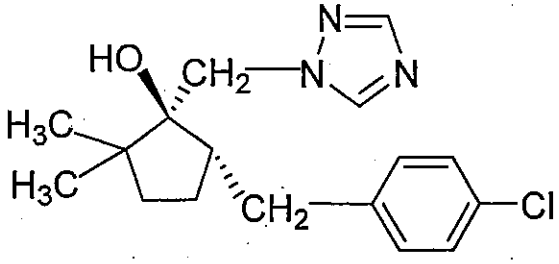
(+)-メトコナゾール-*cis*
(1*R*, 5*S*)



(-)-メトコナゾール-*cis*
(1*S*, 5*R*)



(+)-メトコナゾール-*trans*
(1*R*, 5*R*)



(-)-メトコナゾール-*trans*
(1*S*, 5*S*)

cis 体: *trans* 体≒84 : 13

分子式	$C_{17}H_{22}ClN_3O$
分子量	319.83
水溶解度	*cis* 体 16.4 mg/L (20℃)
	trans 体 11.9 mg/L (20℃)
分配係数	*cis* 体 $\log_{10}Pow$ = 3.89 (25℃)
	trans 体 $\log_{10}Pow$ = 3.93 (25℃)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

希釈倍数、使用液量、使用時期、使用回数、総使用回数となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、大豆、てんさい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。

(1) 国内での使用方法

① 9.0%メトコナゾール乳剤-1

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	ﾒﾄｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
麦類	うどんこ病、赤さび病、赤かび病	1000倍～1500倍	100～150L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内

②9.0%メトコナゾール乳剤-2

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	ﾒﾄｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
麦類	赤かび病、うどんこ病、赤さび病、網斑病	1000倍	100L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
	赤かび病	5～8倍	0.8L/10a			無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰによる散布	

③ 0.70%メトコナゾール粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾄｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
麦類	赤かび病、網斑病、うどんこ病、赤さび病	3kg/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内

④ 5.0%メトコナゾール・35.0%チオファネートメチル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾄｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
みかん	貯蔵病害(緑かび病)、貯蔵病害(青かび病)、貯蔵病害(軸腐病)	1000倍	200～700L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
	灰色かび病	1000倍		開花期			
かんきつ(みかんを除く)	貯蔵病害(緑かび病)、貯蔵病害(青かび病)、貯蔵病害(軸腐病)	1000倍		収穫14日前まで			
	灰色かび病	1000倍		開花期			

⑤ 18.0%メトコナゾールフロアブル

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	メトコナゾールを含む農薬の総使用回数
麦類(大麦を除く)	赤さび病、うどんこ病、雪腐小粒菌核病、黒点病	2000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
	赤かび病	2000倍					
		500倍	25L/10a				
		10～16倍	0.8L/10a			無人ヘリコプターによる散布	
大麦	うどんこ病、雪腐小粒菌核病、網斑病、黒点病	2000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
	赤かび病	2000倍					
		500倍	25L/10a				
		10～16倍	0.8L/10a			無人ヘリコプターによる散布	

（2）海外での使用方法

① 90 g/L メトコナゾール液剤(米国)

作物	1回当たりの使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
だいず	21.82～25.55g ai/A (54～63g ai/ha)	2回以内	126 g ai/ha	収穫30日前まで	散布
てんさい	23.95～45.25g ai/A (59～112g ai/ha)	2回以内	224 g ai/ha	収穫14日前まで	散布
とうもろこし	26.62～37.26g ai/A (66～92g ai/ha)	6回以内	396 g ai/ha	収穫20日前まで	散布

ai:active ingredient（有効成分）

② 80 g/L メトコナゾール・130 g/L　ピラクロストロビン乳剤(米国)

作物	1回当たりの使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
だいず	16.56～21.29 g ai/A 41～53g ai/ha	3回以内	159 g ai/ha	収穫30日前まで	散布
てんさい	16.56～23.66 g ai/A 41～59g ai/ha	3回以内	177 g ai/ha	収穫14日前まで	散布

③ 50% メトコナゾール顆粒水和剤(米国)

作物	1回当たりの使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ツリーナッツ類： アーモンド、ペカン、ピスタチオ、クルミ等	36.29～49.90g ai/A 88～140g ai/ha	4回以内	560 g ai/ha	収穫25日前まで	散布
らっかせい	24.49～56.70g ai/A 61～140g ai/ha	4回以内	560 g ai/ha	収穫14日前まで	散布
核果類： あんず、おうとう、ネクタリン、もも、プラム	36.29～56.70g ai/A 88～140g ai/ha	3回以内	420 g ai/ha	収穫14日前まで	散布
なたね	28.35～56.70g ai/A 70～140g ai/ha	1回以内	140 g ai/ha	収穫35日前まで	散布

④ 9.0%　メトコナゾール液剤(台湾)

作物	1回当たりの使用量	使用時期	使用方法
マンゴー	0.12 g ai/L	収穫12日前まで	散布

⑤ 90 g/L メトコナゾール液剤（コロンビア）

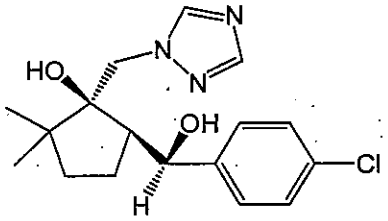
作物	1回当たりの使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
バナナ	90 g ai/ha	7回以内	630 g ai/ha	収穫当日まで	散布

3．作物残留試験

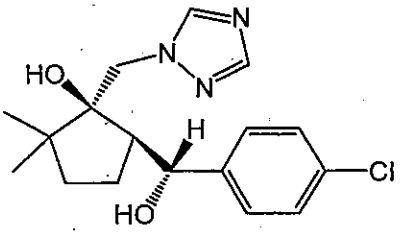
（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

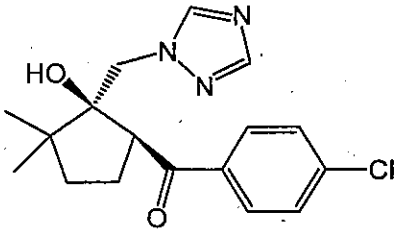
- メトコナゾール
- (1*RS*, 5*SR*)-5-[(1*RS*)-(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2, 2-ジメチル-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール（以下、代謝物 M11 という）
- (1*RS*, 5*SR*)-5-[(1*SR*)-(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2, 2－ジメチル-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール（以下、代謝物 M21 という）
- (1*RS*, 5*RS*)-5-(4-クロロベンゾイル)-2, 2-ジメチル-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール（以下、代謝物 M30 という）



代謝物M11



代謝物M21



代謝物M30

② 分析法の概要

メトコナゾール、代謝物 M11、M21（国内）

試料からアセトンまたは含水アセトンで抽出し、酢酸エチル・ヘキサン（1：1）混液に転溶する。多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラム、フロリジルカラム又はグラファイトカーボン・NH_2積層カラムを用いて精製、又はアセトニトリル／ヘキサン分配及びフロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）又はガスクロマトグラフ（NPD）で定量する。

メトコナゾール、代謝物 M30（国内）

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム、グラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、GC-MS で定量する。

定量限界：0.005～0.03 ppm

メトコナゾール、代謝物 M11、M21 及び M30（海外）

試料からアセトニトリル・水（7:3）混液で抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水（7:3）混液で抽出し、ヘキサン・酢酸エチル（9:1）混液に転溶した後、LC-MS/MS で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル・水（7:3）混液で抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。アセトニトリル／ヘキサン分配及び C_{18} カラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.005～0.03 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2～1-3 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メト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：2 mg/kg 体重/day
（動物種）　ウサギ

(投与方法)　強制経口投与
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間)　13 日間

安全係数：100

ADI：0.02mg/kg 体重/day

発がん性試験において、マウスの肝細胞腫瘍が、雄の 1,000 ppm (144 mg/kg 体重/day)、雌の 300 ppm (52.5 mg/kg 体重/day) 以上投与群で有意に増加したものの、遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。

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、米国においてバナナ、大麦等、カナダにおいて大麦、なたね等に、EU において麦類、なたね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

メトコナゾール (*cis* 体と *trans* 体の総和) とする。

作物残留試験において、代謝物 M11、M21 及び M30 の分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、代謝物 M11、M21 及び M30 は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてメトコナゾール (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までメトコナゾールが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果[注1)] における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が

全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI／ADI(%)注2)
国民平均	9.2
幼小児（1～6歳）	24.4
妊婦	11.2
高齢者（65歳以上）	8.1

注1）平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2）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。

メトコナゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm) [メトコナゾール/M11/M21/M30]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	2	9%乳剤-1	1000倍　散布 150 L/10a	2回	13, 20日	圃場A：<0.02 / <0.02 / <0.02 / －(2回, 13日)
					14, 21日	圃場B：0.03 / <0.02 / <0.02 / －(2回, 14日)
小麦 (玄麦)	2	9%乳剤-1	1000倍　散布 150 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.10 / － / － / －
						圃場B：0.05 / － / － / －
小麦 (玄麦)	2	9%乳剤-1	5倍　無人ヘリコプター散布 0.8 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.02 / － / － / －
						圃場B：0.47 / － / － / －
小麦 (玄麦)	2	9%乳剤	5倍　無人ヘリコプター散布 0.8 L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A：0.05 / － / － / －
						圃場B：0.03 / － / － / －
小麦 (玄麦)	2	18%フロアブル	2000倍　散布 150 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.03 / － / － / －
						圃場B：0.07 / － / － / －
小麦 (玄麦)	2	18%フロアブル	500倍　散布 25 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：<0.02 / － / － / －
						圃場B：0.02 / － / － / －
小麦 (玄麦)	2	18%フロアブル	10倍　無人ヘリコプター散布 0.8～0.914 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.02 / － / － / －
						圃場B：0.19 / － / － / －
小麦 (玄麦)	2	0.7%粉剤	散布 3 kg/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.02 (3回, 14日) / － / － / －
						圃場B：<0.02 / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	2	9%乳剤-1	1000倍　散布 150 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：2.43 / － / － / －
						圃場B：0.87 / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	2	9%乳剤	5倍　無人ヘリコプター散布 0.8 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：1.46 / － / － / －
						圃場B：1.67 / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	2	18%フロアブル	2000倍　散布 150 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.51 (3回, 21日) / － / － / －
						圃場B：0.62 / － / － / －
						圃場C：0.60 / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	1	18%フロアブル	2000倍　散布 150 L/10a	3回	7, 14, 21, 28日	圃場A：0.78 / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	2	18%フロアブル	500倍　散布 25 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.39 (3回, 21日) / － / － / －
						圃場B：0.14 / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	1	18%フロアブル	500倍　散布 25 L/10a	3回	7, 14, 21, 28日	圃場A：0.30 (3回, 14日) / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	2	18%フロアブル	10倍　無人ヘリコプター散布 0.8 L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.07 / － / － / －
						圃場B：0.17 / － / － / －
大麦 (脱穀種子)	2	0.7%粉剤	散布 3 kg/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A：0.73 / － / － / －
						圃場B：0.21 / － / － / －
みかん (果肉)	2	5%顆粒水和剤	1000倍　散布 500 L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A：<0.02 / － / － / <0.01
						圃場B：<0.02 / － / － / <0.01
みかん (果皮)	2	5%顆粒水和剤	1000倍　散布 500 L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A：0.66 / － / － / <0.02
						圃場B：1.06 / － / － / <0.02
なつみかん (果肉)	2	5%顆粒水和剤	1000倍　散布 500、600 L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A：<0.02 / － / － / <0.01
						圃場B：<0.02 / － / － / <0.01
なつみかん (果皮)	2	5%顆粒水和剤	1000倍　散布 500、600 L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A：0.05 / － / － / <0.02
						圃場B：0.12 (2回, 28日) / － / － / <0.02
なつみかん (果実)	2	5%顆粒水和剤	1000倍　散布 500、600 L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A：0.03 / － / － / －
						圃場B：0.05 (2回, 28日) / － / － / －
かぼす (果実)	1	5%顆粒水和剤	1000倍　散布 640 L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A：0.07 / － / － / <0.02
すだち (果実)	1	5%顆粒水和剤	1000倍　散布 500 L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A：0.05 / － / － / <0.02

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）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注3）なつみかん（果実）については、果肉・果皮の分析値及び果肉・果皮の重量比から、残留値を算出した。

(別紙１－２)

メトコナゾール海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm)【メトコナゾール/M11/M21/M30】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
バナナ (果実) (有袋)	12	*200 g a.i./L 乳剤*	*130-240* g a.i./ha 散布 (計1050-1140 g a.i./ha)	7回	0日	圃場A: <0.10/ − / − / − (#)[注2]
						圃場B: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場C: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場D: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場E: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場F: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場G: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場H: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場I: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場J: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場K: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場L: <0.10/ − / − / − (#)
バナナ (果実) (無袋)	12	*200 g a.i./L 乳剤*	*130-240* g a.i./ha 散布 (計1050-1140 g a.i./ha)	7回	0日	圃場A: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場B: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場C: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場D: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場E: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場F: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場G: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場H: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場I: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場J: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場K: <0.10/ − / − / − (#)
						圃場L: <0.10/ − / − / − (#)
[redacted]						

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm)【メトコナゾール/M11/M21/M30】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
アーモンド(仁)	2	50%顆粒水和剤	151-304 g a.i./ha 散布 (計450-456 g a.i./ha)	2回	25日	圃場A:<0.02/-/-/-
					25日	圃場B:<0.02/-/-/-
ペカン(仁)	2	*20.5%フロアブル*	*269-284* g a.i./ha 散布 (計543-561 g a.i./ha)	2回	25日	圃場A:<0.02/-/-/-(#)
					32日	圃場B:<0.02/-/-/-(#)
ペカン(仁)	1	50%顆粒水和剤	*287-306* g a.i./ha 散布 (計593 g a.i./ha)	2回	26日	圃場A:<0.02/-/-/-
らっかせい(仁)	1	*20.5%フロアブル*	*284-292* g a.i./ha 散布 (計576 g a.i./ha)	2回	14日	圃場A:<0.02/-/-/-(#)
らっかせい(仁)	13	50%顆粒水和剤	269-287 g a.i./ha 散布 (計546-574 g a.i./ha)	2回	13日	圃場A:<0.02/-/-/-
					14,19,22日	圃場B:<0.02/-/-/-
					14日	圃場C:<0.02/-/-/-
					15日	圃場D:<0.02/-/-/-
					14日	圃場E:<0.02/-/-/-
					14日	圃場F:<0.02/-/-/-
					14日	圃場G:<0.02/-/-/-
					15日	圃場H:<0.02/-/-/-
					15日	圃場I:<0.02/-/-/-
					15日	圃場J:<0.02/-/-/-
					*10*日	圃場K:<0.02/-/-/-
					13日	圃場L:<0.02/-/-/-
					18日	圃場M:<0.02/-/-/-
おうとう(果実)	8	*20.5%フロアブル*	*148-152* g a.i./ha 散布 (合計603 g a.i./ha)	4回	*13*日	圃場A:0.04/-/-/-(#)
			149-156 g a.i./ha 散布 (合計453-466 g a.i./ha)	3回	14日	圃場B:<0.02/-/-/-(#)
					14,18,22日	圃場C:0.06/-/-/-(#)
					*13*日	圃場D:0.07/-/-/-(#)
					14日	圃場E:0.08/-/-/-(#)
					14日	圃場F:0.16/-/-/-(#)
					14日	圃場G:0.07/-/-/-(#)
					14日	圃場H:0.02/-/-/-(#)
おうとう(果実)	2	50%顆粒水和剤	149-156 g a.i./ha 散布 (合計456-459 g a.i./ha)	3回	14日	圃場A:0.07/-/-/-
					14日	圃場B:0.04/-/-/-
もも(果実)	9	*20.5%フロアブル*	*152-154* g a.i./ha 散布 (計611 g a.i./ha)	4回	14日	圃場A:0.03/-/-/-(#)
			149-164 g a.i./ha 散布 (計451-467 g a.i./ha)	3回	14日	圃場B:0.03/-/-/-(#)
					14日	圃場C:0.03/-/-/-(#)
					14日	圃場D:0.09/-/-/-(#)
					14日	圃場E:0.02/-/-/-(#)
					14日	圃場F:0.03/-/-/-(#)
					14,18,22日	圃場G:0.06/-/-/-(#)
					14日	圃場H:0.03/-/-/-(#)
					*13*日	圃場I:0.03/-/-/-(#)
	1	50%顆粒水和剤	153-161 g a.i./ha 散布 (計468 g a.i./ha)	3回	13日	圃場A:0.02/-/-/-
プラム(果実)	5	*20.5%フロアブル*	*150-157* g a.i./ha 散布 (計453-466 g a.i./ha)	3回	14日	圃場A:<0.02/-/-/-(#)
					14日	圃場B:0.03/-/-/-(#)
					14日	圃場C:<0.02/-/-/-(#)
					14日	圃場D:0.02/-/-/-(#)
					14日	圃場E:0.02/-/-/-(#)
プラム(果実)	1	50%顆粒水和剤	152-153 g a.i./ha 散布 (計458 g a.i./ha)	3回	14日	圃場A:<0.02/-/-/-
とうもろこし(子実)	20	90 g a.i./L 液剤	110-115 g a.i./ha 散布 (計440-460 g a.i./ha)	4回	21日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					20日	圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					20日	圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					22日	圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場K:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場L:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場M:0.018/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場N:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場O:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場P:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場Q:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場R:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場S:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					21日	圃場T:0.010/<0.01/<0.01/<0.01
なたね(種子)	8	50%顆粒水和剤	139-145 g a.i./ha 散布 (計139-145 g a.i./ha)	1回	49日	圃場A:<0.02/-/-/-
					35日	圃場B:0.02/-/-/-
					35日	圃場C:<0.02/-/-/-
					35,42日	圃場D:<0.02/-/-/-
					35日	圃場E:<0.02/-/-/-
					40日	圃場F:0.04/-/-/-
					37日	圃場G:0.02/-/-/-
					35日	圃場H:<0.02/-/-/-

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

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

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示

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。

（別紙１－３）

メトコナゾール海外作物残留試験一覧表（台湾）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm)【メトコナゾール/M11/M21/M30】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ナシ（果実）	2	9%液剤	0.12 g a.i./L 散布	6回	12,15,18,21日	圃場A 0.35/-/-/-
					12,15,18,21日	圃場B 0.13/-/-/-

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

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

注2）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

農薬名　メトコナゾール　　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	1	0.2	申				0.02,0.47($)
大麦	5	3	申				2.43,0.87
ライ麦	5	3	申				（大麦参照）
とうもろこし	0.02		IT		0.02	アメリカ	【<0.01-0.018(n=20)(米国)】
その他の穀類	5	3	申				（大麦参照）
大豆	0.05		IT		0.05	アメリカ	【<0.01(#)-0.05(#)(n=21)(米国)】
らっかせい	0.04		IT		0.04	アメリカ	【<0.02(n=14)(米国)】
てんさい	0.07		IT		0.07	アメリカ	【<0.01-0.084(#)(n=24)(米国)】
みかん	0.1	0.1	○				<0.02,<0.02
なつみかんの果実全体	0.2	0.2	○				0.03,0.05
レモン	0.3	0.3	○				（すだち、かぼす参照）
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.3	0.3	○				（すだち、かぼす参照）
グレープフルーツ	0.3	0.3	○				（すだち、かぼす参照）
ライム	0.3	0.3	○				（すだち、かぼす参照）
その他のかんきつ類果実	0.3	0.3	○				0.07,0.05（すだち、かぼす）
ネクタリン	0.2		IT		0.2	アメリカ	【米国すもも、おうとう参照】
あんず（アプリコットを含む。）	0.2		IT		0.2	アメリカ	【米国すもも、おうとう参照】
すもも（プルーンを含む。）	0.2		IT		0.2	アメリカ	【<0.02-0.03(#)(n=6)(プラム)(米国)】
おうとう（チェリーを含む。）	0.2		IT		0.2	アメリカ	【<0.02(#)-0.15(#)(n=10)(米国)】
バナナ	0.1	0.1			0.1	アメリカ	【<0.10(#)(n=12)(有袋), <0.10(#)(n=12)(無袋)（米国）】
マンゴー	0.5		IT		0.5	台湾	【0.35,0.13(台湾)】
なたね	0.04		IT		0.04	アメリカ	【<0.02-0.04(n=8)(米国)】
くり	0.04		IT		0.04	アメリカ	【米国ペカン、アーモンド参照】
ペカン	0.04		IT		0.04	アメリカ	【<0.02(n=3)(米国)】
アーモンド	0.04		IT		0.04	アメリカ	【<0.02(n=10)(米国)】
くるみ	0.04		IT		0.04	アメリカ	【米国ペカン、アーモンド参照】
その他のナッツ類	0.04		IT		0.04	アメリカ	【米国ペカン、アーモンド参照】
その他のスパイス	3	3	○				0.66,1.06(#)(みかん果皮)

「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）

メトコナゾール推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	1	59.8	44.3	69.0	49.9
大麦	5	26.5	22.0	44.0	22.0
ライ麦	5	0.5	0.5	2.5	0.5
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の穀類	5	1.0	0.5	0.5	1.5
大豆	0.05	2.0	1.0	1.6	2.3
らっかせい	0.04	0.1	0.0	0.0	0.1
てんさい	0.07	2.3	1.9	2.9	2.3
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	0.2	0.3	0.1	1.0	0.4
レモン	0.3	0.2	0.0	0.1	0.2
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.3	2.1	4.4	3.8	1.3
グレープフルーツ	0.3	1.3	0.7	2.7	1.1
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	1.8	0.8	0.8	2.9
ネクタリン	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず（アプリコットを含む。）	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
すもも（プルーンを含む。）	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2
おうとう（チェリーを含む。）	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
バナナ	0.1	1.3	1.5	1.6	1.9
マンゴー	0.5	0.2	0.2	0.1	0.2
なたね	0.04	0.2	0.1	0.2	0.2
くり	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	3	0.3	0.3	0.3	0.6
計		101.9	80.6	131.3	90.3
ADI比（%）		9.2	24.4	11.2	8.1

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１５年　６月１２日	初回農薬登録
平成１６年　１月１６日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小麦及びかんきつ類果実）
平成１６年　２月１３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１８年　４月１９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成１８年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成１９年　７月３０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：大麦及び麦類（小麦を除く））
平成１９年　８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１９年１０月１１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２０年　６月３０日	残留農薬基準告示
平成２１年　３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：大麦、小麦等）
平成２１年　３月１７日	インポートトレランス申請（だいず、てんさい等）
平成２１年　３月２４日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２２年１２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：大麦、小麦等）
平成２３年１０月　４日	インポートトレランス申請（とうもろこし及びなたね）
平成２６年　１月　８日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２６年　２月２０日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２６年　３月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

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

（○：部会長）

答申(案)

メトコナゾール

食品名	残留基準値 ppm
小麦	1
大麦	5
ライ麦	5
とうもろこし	0.02
その他の穀類[注1)]	5
大豆	0.05
らっかせい	0.04
てんさい	0.07
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	0.2
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2)]	0.3
ネクタリン	0.2
あんず(アプリコットを含む。)	0.2
すもも(プルーンを含む。)	0.2
おうとう(チェリーを含む。)	0.2
バナナ	0.1
マンゴー	0.5
なたね	0.04
くり	0.04
ペカン	0.04
アーモンド	0.04
くるみ	0.04
その他のナッツ類[注3)]	0.04
その他のスパイス[注4)]	3

※今回基準値を設定するメトコナゾールとは、メトコナゾール(*cis*体と*trans*体の総和)とする。

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

注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。

府食第619号
平成25年7月29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21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324003号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメト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1のとおりです。

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

記

メトコナゾールの一日摂取許容量を0.02 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

メトコナゾール

（第３版）

２０１３年７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 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 10
　5．分子量 10
　6．構造式 10
　7．開発の経緯 10

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 12
　1．動物体内運命試験 13
　　（1）吸収 13
　　（2）分布 14
　　（3）代謝 15
　　（4）排泄 16
　2．植物体内運命試験 16
　　（1）小麦① 16
　　（2）小麦② 17
　　（3）みかん① 18
　　（4）みかん② 18
　3．土壌中運命試験 19
　　（1）好気的土壌中運命試験① 19
　　（2）好気的土壌中運命試験② 19
　　（3）土壌吸着試験 20
　4．水中運命試験 20
　　（1）加水分解試験（予備試験） 20
　　（2）水中光分解試験 20
　5．土壌残留試験 21
　6．作物残留試験 21
　7．一般薬理試験 23
　8．急性毒性試験 24

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 25
１０．亜急性毒性試験 25
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 25
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 26
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 27
（４）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 28
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 28
（１）2 年間慢性毒性試験（ラット） 28
（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 29
（３）2 年間発がん性試験（ラット） 30
（４）21 か月間発がん性試験（マウス） 31
１２．生殖発生毒性試験 32
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 32
（２）発生毒性試験（ラット）① 34
（３）発生毒性試験（ラット）② 34
（４）発生毒性試験（ウサギ）① 35
（５）発生毒性試験（ウサギ）②<①の追加試験> 35
（６）発生毒性試験（ウサギ）③ 36
（７）発生毒性試験（ウサギ）④ 36
（８）発生毒性試験（ウサギ）⑤ 36
（９）発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑥<参考資料> 37
１３．遺伝毒性試験 38
１４．その他の試験 39
（１）急性毒性試験（ラット・異性体間比較） 39
（２）90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル） 40
（３）ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量の測定 40
（４）肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験（マウス） 40
（５）免疫毒性試験（ラット） 40

Ⅲ．食品健康影響評価 42

・別紙 1：代謝物/分解物略称 47
・別紙 2：検査値等略称 48
・別紙 3：国内作物残留試験成績 50
・別紙 4：海外での作物残留試験 53
・参照 57

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

2004年　1月　16日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：小麦、かんきつ類）

2004年　2月　13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0213007号）、関係書類の接受（参照1～68）

2004年　2月　19日　第33回食品安全委員会（要請事項説明）

2004年　4月　28日　第10回農薬専門調査会

2004年　9月　7日　追加資料受理（参照69）

2004年　9月　22日　第17回農薬専門調査会

2005年　2月　8日　追加資料受理（参照70）

2005年　3月　16日　第27回農薬専門調査会

2006年　1月　14日　追加資料受理（参照71）

2006年　2月　1日　第41回農薬専門調査会

2006年　3月　9日　第134回食品安全委員会（報告）

2006年　3月　9日　から4月 5日まで　国民からの意見・情報の募集

2006年　4月　19日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2006年　4月　20日　第140回食品安全委員会（報告）

2006年　4月　27日　第141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73）

2006年　11月　29日　残留農薬基準告示（参照74）、初回農薬登録

－第２版関係－

2007年　7月　30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：大麦、麦類（小麦を除く。））

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0806013号）、関係書類の接受（参照75～77）

2007年　8月　9日　第202回食品安全委員会（要請事項説明）

2007年　10月　3日　第28回農薬専門調査会幹事会

2007年　10月　9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

2007年　10月　11日　第210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78）

2008年　6月　30日　残留農薬基準告示（参照79）

－第３版関係－

2009年　3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：大麦、小麦等）

2009年　3月　17日　インポートトレランス申請（だいず、てんさい等）

2009年　3月　24日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0324003号）、関係書類の接受（参照80～83）

2009年　3月　26日　第279回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年　9月　11日　第55回農薬専門調査会幹事会

2010年　12月　16日　農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小麦、大麦等）

2010年　12月　22日　追加資料受理（参照84～88）

2011年　10月　4日　インポートトレランスの設定要請（とうもろこし、なたね）

2011年　10月　5日　追加資料受理（参照89）

2012年　7月　19日　追加資料受理（参照90、91）

2012年　10月　26日　第87回農薬専門調査会幹事会

2013年　2月　25日　第1回農薬専門調査会生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループ

2013年　5月　31日　第93回農薬専門調査会幹事会

2013年　6月　17日　第478回食品安全委員会（報告）

2013年　6月　18日　から7月17日まで　国民からの意見・情報の募集

2013年　7月　25日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2013年　7月　29日　第483回食品安全委員会（報告）
（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

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）

見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から　　*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　　真
江馬　眞	津田修治*	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林　　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明

泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗　忍

*：2007年4月11日から
**：2007年4月25日から
***：2007年6月30日まで
****：2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

*：2009年1月19日まで
**：2009年4月10日から
***：2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明

赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

<第 87 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾　　林　真

<農薬専門調査会生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿>

・専門委員

桑形麻樹子　　納屋聖人　　福井義浩

代田眞理子　　八田稔久　　堀本政夫

・専門参考人

長尾哲二　　中塚敏夫

<第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾　　林　真

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「メトコナゾール」CAS（No.125116-23-6）について、食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（小麦、大麦等）、海外作物残留試験（だいず、てんさい等）、発生毒性試験（ウサギ）及び免疫毒性試験（ラット）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（小麦及びみかん）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、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。

各毒性試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液（赤血球小球化）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親 P 世代における妊娠期間の延長及び分娩時死亡が認められた。これらは、17β-エストラジオール濃度低下などにより、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされたものと考えられた。

生殖発生毒性試験については、農薬専門調査会に設置された生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループにおいて検討され、以下のとおり判断された。

ラットを用いた発生毒性試験においては、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨変異等が認められ、ウサギを用いた発生毒性試験においては、水頭症、内臓異常、骨格異常等が認められた。

ウサギを用いた発生毒性試験において 10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁については、1 つの試験のみの観察であり、また、他の複数の試験では 10 mg/kg 体重/日よりも高い投与量においても発現していないことから、偶発所見であると判断した。

水頭症を除く胎児所見についてはいずれも母動物に毒性が発現する用量で認められた。ウサギを用いた発生毒性試験は合計で 5 試験実施されたが、いずれの試験においても水頭症が発現した。その多くは母体に毒性が発現する用量で認められ、10 mg/kg 体重/日以上での水頭症発現については検体投与の影響によるものと推察された。5 試験を総合した結果、ウサギの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であった。

各試験の無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 2 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 0.02 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：メトコナゾール

英名：metconazole（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：（1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*）-5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-（1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

英名：（1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*）-5-(4-chlorobenzyl)-2,2-dimethyl-1-（1*H*-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)cyclopentanol

CAS（No.125116-23-6）

和名：（±）-5-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

英名：（±）-5-[(4-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol

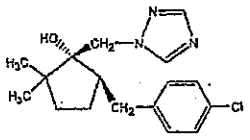
4．分子式

$C_{17}H_{22}ClN_3O$

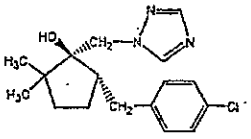
5．分子量

319.8

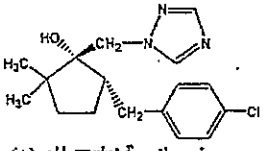
6．構造式



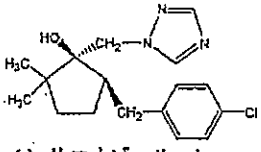
(+)-メトコナゾール-trans
(1*R*,5*R*)



(-)-メトコナゾール-trans
(1*S*,5*S*)



(+)-メトコナゾール-cis
(1*R*,5*S*)



(-)-メトコナゾール-cis
(1*S*,5*R*)

7．開発の経緯

メトコナゾールは、1986 年に呉羽化学工業株式会社（現 株式会社クレハ）により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は菌類のエルゴステロール生合成経路において、2,4-メチレンヒドロラノステロール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。メトコナゾール分子内のシクロペンチル環1位及び5位に2個の不斉炭素があり、1*R*, 5*R*体と1*S*, 5*S*体は側鎖が*trans*体の対掌体、1*R*, 5*S*体と1*S*, 5*R*体は側鎖が*cis*体の対掌体となっている。メトコナゾール原体は*cis*体を80～90%、*trans*体を10～20%含有している。

メトコナゾールは、フランス、イギリス、ドイツなどの欧州諸国や韓国、中南米、アフリカ諸国など30か国以上で登録され、主に穀類、果実に使用されており、我が国では2006年に小麦、かんきつ類を対象に初回農薬登録がなされている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（大麦、小麦等）及びインポートトレランス設定の要請（だいず、てんさい等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

メトコナゾールには *cis* 体と *trans* 体が存在し、それぞれ光学異性体が存在するが、単に「メトコナゾール」と表した場合は *cis* 体ラセミ体と *trans* 体ラセミ体の混合物を指す。

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、メトコナゾールのシクロペンチル環 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[cyc-^{14}C]メトコナゾール）及びトリアゾール環 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri-^{14}C]メトコナゾール）を用いて実施された。各種運命試験で用いられた標識体は表 1 に、各種毒性試験等で用いられた原体一覧（*cis/trans* 比）は表 2 に示されている。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合メトコナゾールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1　各種運命試験で用いられた標識体

標識体番号	放射化学的純度(%)	*cis* / *trans* 比
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ①	99.3	79 / 21
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ②	99.9	79 / 21
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ③	98.8	85 / 15
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ④	98.2	100 / 0
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ⑤	99.4	100 / 0
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ⑥	99.4	79 / 21
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ⑦	99.3	79 / 21
[tri-^{14}C]メトコナゾール ⑧	>99	>99 / <1
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ⑨	96.4	84.4/15.6
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ⑩	99.0	78.5/21.5
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ⑪	96.1	86.5/13.5
[tri-^{14}C]メトコナゾール ⑫	97.0	82.3/17.7
[tri-^{14}C]メトコナゾール ⑬	99.0	98 / 2
[tri-^{14}C]メトコナゾール ⑭	96.1	83.4/16.6
[cyc-^{14}C]メトコナゾール ⑮	98.0	84.7/15.3
[tri-^{14}C]メトコナゾール ⑯	98.2	81.6/18.4
[tri-^{14}C]メトコナゾール ⑰※	99.0	81 / 19
[tri-^{14}C]メトコナゾール ⑱	97.6	85 / 15

※トリアゾール 1 位のメチルの炭素に ^{13}C 安定同位体含有

表2　各種毒性試験等で用いられた原体一覧

原体番号		*cis /trans* 比
原体	①	79.8 / 15.5[1)]
原体	②	83.7 / 13.7
原体	③	76.5 / 18.0[2)]
原体	④	83.13 / 15.86
原体	⑤	85.7 / 13.9
原体	⑥	96.9 / <0.1
原体	⑦	91 / 0
原体	⑧	0.3 / 99.7
原体	⑨	83.7/16.3

1)：GC 法による再分析の結果、*cis/trans* 比は 81.86/14.95 であった。
2)：GC 法による再分析の結果、*cis/trans* 比は 80.80/15.30 であった。

1．動物体内運命試験

（1）吸収

①　血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を2又は200 mg/kg 体重の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。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表3に示されている。

表3　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	2		200	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}（hr）	0.25	0.25	4	4
C_{max}（μg/g）	0.25	0.19	16.7	16.6
$T_{1/2}$（hr）	20.0	33.6	24.6	34.1
AUC（hr・μg/g）	4.50	7.23	671	787

②　吸収

胆汁中排泄試験[1.(4)②]より得られた胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカスの合計から、吸収率は雄で少なくとも 96.7%、雌で少なくとも 86.8%と算出された。（参照3）

（2）分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を 2 若しくは 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与又は[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主な組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。（参照 4～6）

表 4　主な組織中の残留放射能濃度（μg/g）

投与条件			血漿中 T_{max} 付近[1]	投与 72 時間後[2]
単回投与	2 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.31)、副腎(2.11)、腎臓(0.44)、肺(0.23)、心臓(0.16)、脳下垂体(0.14)、甲状腺(0.13)、血漿(0.12)	副腎(1.77)、肝臓(0.13)、腎臓(0.04)、精巣(0.04)、肺(0.03)、全血液(0.02)、赤血球(0.02)、血漿(0.02)
		雌	肝臓(4.99)、副腎(3.19)、腎臓(0.75)、肺(0.49)、心臓(0.38)、脳(0.33)、脳下垂体(0.32)、卵巣(0.31)、甲状腺(0.29)、脂肪(0.28)、脾臓(0.23)、胸腺(0.19)、血漿(0.18)	肝臓(1.19)、副腎(1.05)、血漿(0.04)
	200 mg/kg 体重	雄	脂肪(337)、肝臓(138)、副腎(124)、腎臓(74.2)、前立腺(71.5)、脳(66.2)、肺(63.7)、心臓(58.9)、脳下垂体(52.0)、甲状腺(51.7)、脾臓(37.2)、精巣(37.2)、皮膚/毛(36.5)、胸腺(32.2)、筋肉(28.6)、精嚢(27.3)、血漿(17.0)	肝臓(5.6)、副腎(3.5)、脂肪(2.3)、腎臓(2.0)、脳下垂体(<1.7)、赤血球(1.5)、甲状腺(1.4)、皮膚/毛(1.2)、全血液(1.2)、血漿(1.0)
		雌	脂肪(402)、肝臓(192)、副腎(163)、脳(85.1)、腎臓(87.9)、卵巣(75.6)、肺(73.8)、心臓(71.5)、脳下垂体(67.9)、甲状腺(59.4)、皮膚/毛(54.8)、脾臓(44.6)、胸腺(39.2)、筋肉(31.7)、子宮(26.9)、骨(24.1)、血漿(21.5)	肝臓(5.3)、副腎(2.3)、腎臓(2.1)、全血液(1.8)、血漿(1.8)
反復投与	2 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(6.96)、副腎(5.25)、腎臓(1.00)、肺(0.59)、心臓(0.32)、血漿(0.31)	副腎(2.16)、肝臓(0.39)、脳下垂体(<0.18)、赤血球(0.16)、腎臓(0.13)、甲状腺(<0.11)、全血液(0.10)、精巣(0.07)、肺(0.06)、皮膚/毛(0.04)、脾臓(0.04)、血漿(0.04)
		雌	肝臓(10.5)、副腎(5.00)、腎臓(1.06)、肺(0.69)、血漿(0.54)	肝臓(2.25)、副腎(1.54)、甲状腺(<0.23)、血漿(0.17)

1) 2 mg/kg 体重投与群では投与 0.5 時間後（Tmax 付近）、200 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後（Tmax）

2) 200 mg/kg 体重では投与 120 時間後

3)不等号について：同一試料を 2 点以上に分けた副試料を液体シンチレーション測定した際に、その一部が 40dpm 以下（ND.）となった場合は、ND. を超えたものの実測値の平均を当該試料の放射能とした。（参照 5）

別途、[cyc-^{14}C]メトコナゾール①、⑤を用いて単回投与及び反復投与試験が実施されたが、[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を用いた場合と体内分布に大きな差異は認められなかった。なお、低用量で副腎へ残る傾向があった。

（3）代謝

Fischer ラットに[tri-^{14}C]メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重、[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑥を 164 mg/kg 体重、⑦を 2 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、又は非標識体メトコナゾール（*cis/trans*:100/0）を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与後、[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

本試験の試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合は表 5 に示されている。

尿中から M12、M20 が、糞中から親化合物、M1、M12、M19、M20 及び M13 が検出された。

メトコナゾールの主要代謝経路は、メチル基の水酸化（M1）及びそれに続く酸化（M12：カルボン酸）と考えられた。（参照 7～10、70）

表 5　試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合

標識体	[tri-^{14}C]メトコナゾール		[cyc-^{14}C]メトコナゾール					
標識体番号	⑧		⑥		⑦		⑤	
投与方法	単回		単回		単回		14 回（非標識）+1 回（標識体）	
投与量	200 mg/kg 体重		164 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日	
群構成	雄 6 匹		雌雄各 5 匹		雌雄各 5 匹		雌雄各 12 匹	
試料採取（糞・尿）	168 時間後まで		120 時間後まで		72 時間後まで		96 時間後まで	
投与量に対する割合（%TAR）								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール	－	－	－	2	－	2	－	－
M1	－	14	－	15~21	－	12~13	－	8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	－
M19	－	6	－	8	－	3~9	－	－
M20	5	－	－	－	－	－	－	12
M12/M13	－	3(M13)	－	1(M13、雄)	－	3(M13、雄)	－	16~17

－：検出されず

（4）排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール①を 2 mg/kg 体重又は[cyc-^{14}C]メトコナゾール②を 164 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、又は非標識体メトコナゾール（*cis/trans*:100/0）を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与後、[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

性別、投与条件にかかわらず、主要排泄経路は糞中であった。（参照 2）

表 6 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	2 mg/kg 体重				164 mg/kg 体重				2 mg/kg 体重/日			
投与方法	単回				単回				反復			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
排泄率 1)	14.8	80.3	25.9	67.1	13.6	81.3	28.4	65.5	14.8	82.2	29.9	65.4

1) 各排泄率は、2 mg/kg 体重単回投与群は投与後 72 時間、164 mg/kg 体重単回投与群は投与後 120 時間、2 mg/kg 体重/日反復投与群は最終投与後 96 時間の排泄率を示す。

② 胆汁中排泄

胆管挿管した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール④を 2 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、胆汁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 7 に示されている。（参照 3）

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄	雌
胆汁	78.7	83.3
尿	4.3	12.1
糞	0.2	0.3
ケージ洗液	0.2	0.3
消化管	8.5	0.2
カーカス	3.6	1.0
総計	95.5	97.2

2．植物体内運命試験

（1）小麦①

出穂期の小麦（品種：農林 61 号）に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑫及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑨を 135 g ai/ha の用量で植物体全面に 1 回手動散布し、植物体内運命

試験が実施された。散布直後に茎葉部を、登熟期(56 日後)には茎葉部を麦わら(葉、枝梗を含む)、もみ殻及び穀粒に分けて、それぞれを試料とした。

登熟期の小麦の残留放射能分布は表 8 に示されている。

表 8　登熟期の小麦の残留放射能分布

標識体	[tri-^{14}C]メトコナゾール⑫		[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑨	
試料	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
麦わら	94.6	5.50	93.8	7.76
もみ殻	5.37	0.31	6.17	0.51
穀粒	0.05	0.0029	<0.01	<0.0001

登熟期における穀粒への残留は僅かであった。散布直後の茎葉部、登熟期の麦わら及びもみ殻中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはそれぞれ総残留放射能の 95～96%、37～44%TRR、23～26%TRR 検出され、そのほかに M30、M21 を含む数種類の遊離代謝物及び 5 種類以上の抱合体代謝物（<6%TRR）が検出された。穀粒中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはほとんど検出されず、[tri-^{14}C]メトコナゾールに固有な主要代謝物として M35（トリアゾールアラニン）、M34（トリアゾール酢酸）が、それぞれ 64%TRR (0.088 mg/kg)、17%TRR（0.024 mg/kg）検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性物質について特徴付けを行った結果、[cyc-^{14}C]メトコナゾール処理での残留物はタンパク質、デンプンを主体とする植物体構成成分に取り込まれたものと考えられ、[tri-^{14}C] メトコナゾール処理では M35、M34 が残留していたものの、それらを取り除いた残留物は、[cyc-^{14}C]メトコナゾール同様、植物体構成成分に取り込まれていると考えられた。*trans* 体と *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。（参照 11）

（2）小麦②

圃場の小麦（品種：Avalon）に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑬及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑩をそれぞれ 370 及び 360 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

[tri-^{14}C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は 0.66 mg/kg（7%TRR）であり、主要代謝物として、M35 が 0.46 mg/kg、M34 が 0.16 mg/kg 検出された。麦わら中の残留放射能濃度は 6.33 mg/kg (93%TRR) であり、10%TRR を超える残留物はメトコナゾールのみであった。

[cyc-^{14}C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は、0.074 mg/kg（1%TRR）と微量であった。麦わら中の残留放射能濃度は 5.88 mg/kg (99%TRR) であり、メトコナゾールが 1.9 mg/kg、M11 及び M21 がそれぞれ 0.6 mg/kg、その他微量の代謝物が多数検出された。（参照 12）

（3）みかん①

着色期の温州みかん（品種：青島）の果実と葉の表面に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑭及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑪の処理液（5%顆粒水和剤の 1,000 倍液：200 g ai/ha に相当）を滴下・塗布し、植物体内運命試験が実施された。

果実と葉を処理直後、21 日後（収穫適期）、49 日後に収穫して試料とされた。果実における総残留放射能濃度は、処理直後で 0.26~0.28 mg/kg、21 日後で 0.24~0.28 mg/kg、49 日後で 0.36~0.39 mg/kg であった。葉における残留放射能は、処理直後で 8.0~12.4 mg /kg、28 日後で 8.4~11.8 mg/kg、49 日後で 6.4~7.4 mg/kg とやや減少した。

表面洗浄により、処理 49 日後の果実から 46~49%TRR が回収され、49～53%TRR は果皮に残留し、1%TRR が果肉に浸透した。葉では 59~67%TRR が洗浄液に回収された。このことから、メトコナゾールの果実及び葉での浸透移行は緩やかであると考えられた。

処理 49 日後の果皮から 45~49%TRR が抽出され、4.3~4.6%TRR が抽出されなかった。果肉では 1.1%TRR が抽出され、0.2%TRR が抽出されなかった。49 日後の果実から、主要残留物としてメトコナゾールが 63~64%TRR 検出された。その他、代謝物として M11、M21、M30 が 2%TRR 以下検出された。49 日後の葉では、メトコナゾールが 40~46%TRR 検出された。代謝物として M11、M21、M30 が約 2%TRR 検出された。みかんの果実及び葉における代謝運命に関し、[cyc-^{14}C]メトコナゾールと[tri-^{14}C]メトコナゾールの間で差は認められなかった。また、残留していたメトコナゾールの立体異性体の比率には変動がなかった。（参照 13）

（4）みかん②

果実肥大期（収穫約 2 か月前）の温州みかん（品種：早生温州）に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑭及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑪を 200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、植物体内運命試験が実施された。散布直後、28 日後、56 日後（果実成熟期）に果実及び葉を採取して、それぞれを試料とした。

果実及び葉中の残留放射能の分布推移は表 9 に示されている。

みかん果実表面に散布されたメトコナゾールはみかん果実組織中に速やかに浸透するが、大部分は果皮に存在し、果肉にはほとんど移行しないと考えられた。

果実の表面洗浄液中の放射性物質のうち、大部分がメトコナゾールであり、散布直後で 77～78%TRR、56 日後で 6～8%TRR 検出された。果皮から抽出された放射性物質のうち、メトコナゾールが散布直後で 14～17%TRR、56 日後で 39～43%TRR 検出され、その他、高極性の M1、M2 を含む糖抱合体、M21 といった数種類の代謝物も検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、葉に特有の代謝物は検出されなかった。*trans* 体と *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。（参照 14）

表 9　果実及び葉中の残留放射能の分布推移（%TRR）

試料		散布直後	散布 56 日後
果実	表面洗浄液	82～84	12～15
	果皮	16～18	82～87
	果肉	0.01～0.31	1.6～3.1
葉	表面洗浄液	80～82	39～46
	葉	18～20	54～61

植物におけるメトコナゾールの主要代謝経路は、①水酸化による M1 及び M2 を含む数種類の代謝物の生成とそれに続く糖抱合化、②開裂によるトリアゾール部位を有する M35 及び M34 の生成と考えられた。（参照 11、12、13、14）

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験①

[tri-^{14}C]メトコナゾール⑯及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑮を用いて、軽埴土（福井）に 0.25 mg/kg 乾土の濃度で添加後、好気的条件下、25±2℃の暗所で 196 日間インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は、196 日後に総処理放射能（TAR）の 49～60%に減少し、抽出不能残渣は 21~40%TAR に達した。$^{14}CO_2$ の 196 日間の累積発生量は 2.1（[tri-^{14}C]メトコナゾール）~21%TAR（[cyc-^{14}C]メトコナゾール）であった。メトコナゾールは 84 日後に 43～47%TAR まで減少したが、その後の減衰は緩やかであり、196 日後で 38～41%TAR であった。メトコナゾールの分解は 2 相性を示し、第 1 相の推定半減期は 14～22 日、第 2 相の推定半減期は 478～711 日であり、全体としての推定半減期は 49～74 日であった。分解物として M20、M30 が検出された。異性体比（*cis*/*trans*）は、初期の 5~6 から 196 日後には 3~4 へと経時的に *trans* 体の比率が増大した。このことは *trans* 体に比較して *cis* 体の分解が速いためと考えられた。滅菌土壌では、196 日後でもメトコナゾールが 90%TAR 以上残存していたことから、メトコナゾールの土壌中での分解消失は微生物分解の関与が大きいと考えられた。（参照 15）

（2）好気的土壌中運命試験②

[tri-^{14}C]メトコナゾール⑰を砂壌土（英国）に 400 g ai/ha（385 μg/ポット）の用量で添加し、好気的土壌中運命試験が実施された。

120 日後の土壌から 62.3%TAR の放射能が抽出された。このうち、36.9%TAR がメトコナゾールであった。メトコナゾールは分子内の 3 ヶ所で水酸化を受け、さらにケトン体やカルボン酸体に酸化され、多くの分解物が検出された。同定された分解物としてカルボン酸体 M12/13（2.4%）、ベンジル基ケトン体 M30（2.1%）、

クロロベンジル基が水酸化した M21（0.2%）が検出された。このほか、シクロペンタノン誘導体と思われる分解物（約 5%）が検出された。

以上のことから、メトコナゾールはシクロペンチル環 1 位及び 5 位で光学異性体を生じる構造を持ち、多数の立体構造異性体を生じる可能性があり、複数の水酸化物の生成やシクロペンチル環の開裂（[cyc-^{14}C]メトコナゾールでは CO_2 の発生が多い。）が起こり、多様な分解物を生成して無機化されると考えられた。（参照 16）

（3）土壌吸着試験

4 種類の土壌［2 種類の埴壌土（栃木及び米国）、シルト質埴壌土（米国）、砂土（宮崎）］を用いて、メトコナゾールの *cis* 体及び *trans* 体の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は *cis* 体で 11.5～39.8、*trans* 体で 12.6～81.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は *cis* 体で 362～1,200、*trans* 体で 736～1,310 であった。（参照 17）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験（予備試験）

メトコナゾールの *cis* 体及び *trans* 体を pH 4.0（0.05 M クエン酸緩衝液）、pH 7.0（0.05 M リン酸緩衝液）、pH 9.0（0.05 M 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に濃度 4 mg/L になるように加え、50±0.1℃において、5 日間インキュベーションし、加水分解試験（予備試験）が実施された。

本試験条件下で、メトコナゾール *cis* 体及び *trans* 体は、各 pH ともに残存率が 90%以上であり、25℃における推定半減期は 1 年以上であった。（参照 18）

（2）水中光分解試験

[tri-^{14}C]メトコナゾール⑱を pH 7.1 の蒸留水及び pH 8.1 の自然水（池水）に濃度 5 mg/L になるように加え、25.2±0.2℃で 14 日間キセノン光照射（光強度：43.1 W/m^2、測定波長：300～400 nm）し、水中光分解試験が実施された。

14 日後の蒸留水及び自然水中にメトコナゾールが 72～73%TAR 残存した。分解物として M20、M38 及び M39 が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で 6.7%TAR（14 日後）、3.5%TAR（5 日後）及び 2.9%TAR（3 日後）、自然水で 3.8%TAR（14 日後）、3.3%TAR（5 日後）及び 5.1%TAR（3 日後）であった。その他 5 種類の未同定分解物が僅かに検出された（それぞれ 7.0%TAR 以下）。$^{14}CO_2$ と他の揮発性物質はほとんど検出されなかった（<0.1%TAR）。

メトコナゾールは光分解され、推定半減期は蒸留水及び自然水ともに 29 日であり、春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算では 159 日であった。（参照 19）

5．土壌残留試験

火山灰土・壌土（北海道）、洪積土・埴壌土（福井）を用いてメトコナゾール（*cis* 体及び *trans* 体の合量）及び分解物（M12、M13 及び M30）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 10 に示されている。分解物 M12、M13 及び M30 は検出されなかった。（参照 20）

表 10　土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	0.09 mg/kg	火山灰土・壌土	38
		洪積土・埴壌土	12
圃場試験	135 g ai/ha	火山灰土・壌土	25
		洪積土・埴壌土	29

※容器内試験では純品（*cis* 82.7%, *trans* 14.5%）、圃場試験では液剤を使用

6．作物残留試験

麦類、かんきつ類を用いてメトコナゾール及び代謝物 M11、M21（小麦）及び M30（みかん、なつみかん、かぼす、すだち）を分析対象化合物とした国内における作物残留試験が実施された。また、だいず、てんさい等を用いてメトコナゾール及び代謝物 M11、M21 及び M30（だいず、てんさい及びとうもろこし）を分析対象化合物とした海外における作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び別紙 4 に示されている。国内試験におけるメトコナゾールの最高値は、135 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 7 日後に収穫した大麦（脱穀種子）の 2.53 mg/kg であり、海外での試験では、152 g ai/ha で 4 回散布し、最終散布 3 日後に収穫したおうとう（果肉）の 0.34 mg/kg であった。代謝物 M11、M21 及び M30 は国内、海外いずれでも全て定量限界未満であった。（参照 21、22、75、80、81）

上記の作物残留試験に基づき、メトコナゾール（*cis* 体と *trans* 体の合量）を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 11 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法又は海外での使用方法からメトコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された小麦、大麦を含む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11　食品中より摂取されるメトコナゾールの推定摂取量

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児（1～6歳） (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者（65歳以上） (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.47	117	54.9	82.3	36.7	123	58.0	83.4	39.2
大麦	1.67	5.9	9.85	0.1	0.17	0.3	0.50	3.6	6.01
ライ麦	1.67	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
トウモロコシ*	0.01	2.5	0.03	4.3	0.04	2.7	0.03	0.8	0.01
その他の穀類	1.67	0.3	0.50	0.2	0.33	0.5	0.84	0.3	0.50
だいず*	0.02	56.1	1.12	33.7	0.67	45.5	0.91	58.8	1.18
らっかせい*	0.03	0.5	0.02	0.3	0.01	0.2	0.01	0.6	0.02
てんさい*	0.027	4.5	0.12	3.7	0.10	3.4	0.09	4.0	0.11
なつみかんの皮	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
なつみかんの果実全体	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004
その他のかんきつ	0.07	2.4	0.17	1.4	0.10	3.4	0.24	2.0	0.14
もも*	0.05	0.5	0.03	0.7	0.04	4.0	0.20	0.1	0.01
すもも*	0.03	0.2	0.01	0.1	0.00	1.4	0.04	0.2	0.01
おうとう*	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
マンゴー*	0.25	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
なたね*	0.02	8.4	0.17	5	0.10	8.2	0.16	5.3	0.11
その他スパイス	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
合計			67.1		40.5		61.1		47.5

・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙3）。
・「ff」：平成10～12年の国民栄養調査（参照92～94）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メトコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）
・ライ麦及びその他の穀類の推定摂取量は、大麦の残留値を用いて算出した。
・みかん（果肉）、なつみかん（果肉）、アーモンド及びペカン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。
・その他のかんきつからの推定摂取量は、みかん及びなつみかんを除くかんきつ（かぼす及びすだちを含む）の摂取量及び残留値の高かったかぼすの0.07 mg/kgを用いて算出した。
*：「海外作物残留試験成績」を示す。

7．一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 23）

表 12　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	警戒性、受動性及び正向反射の低下、歩行失調等
		SD ラット	雄 5	0、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	警戒性、受動性及び正向反射の低下、歩行失調等
体温		SD ラット	雄 5※	0、128、320、800、2,000 (経口)	320	800	体温の低下
ヘキソバルビタール睡眠		ICR マウス	雄 8	0、0.3、1、3、10 (経口)	1	3	睡眠延長
循環器系	血圧・心拍数	SD ラット	雄 5	0、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	血圧及び心拍数ともに低下
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5※	0、128、320、800、2,000 (経口)	320	800	瞳孔径の拡大 1例を除き 24 時間で回復
消化器系	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0、128、320、800、2,000 (経口)	2,000	―	800 mg/kg 体重以上で炭末移行率の低下がみられたが、有意差なし
骨格筋握力		SD ラット	雄 5※	0、128、320、800、2,000 (経口)	320	800	前後肢握力の低下
腎機能		SD ラット	雄 5	0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	128	320	尿 pH 上昇、尿蛋白の増加等

・検体はメトコナゾール原体④を用いた。
・コーン油に懸濁したものを単回経口投与した。
※一般状態試験と同じ動物を使用した。
―：最小作用量は設定できなかった。

8．急性毒性試験

メトコナゾール（原体①）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 24～28）

表 13　急性毒性試験結果概要（原体①）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	727	595	粗毛及び異常姿勢（円背位）、下痢、嗜眠、流涙、肝臓の軟化、腫大、退色等 死亡動物で肝臓の退色及び肥大、腎髄質の退色等
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	718	410	運動失調、歩行不能、異常姿勢（円背位）、皮膚色蒼白化、眼球退色、常同行動（旋回行動）等 死亡動物で肝臓の暗調化及び肥大、腎髄質の退色等
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雄 2 例に落屑、死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		立毛、円背姿勢、両前足先のただれ、粗毛 雄で肺重量の減少、死亡例なし
		>5.59	>5.59	

代謝物 M1、M11、M12、M34 及び M35 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 29～33）

表 14　急性毒性試験結果概要（代謝物）

投与経路	化合物	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
経口	M1	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌 2 例に円背位、死亡例なし
経口	M11	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	M12	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、立毛、死亡例なし
経口	M34	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	運動失調、色素涙、チアノーゼ、脱水、削痩、円背位、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少等 死亡動物で肝臓の暗調化等
経口	M35	SD ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メトコナゾール（原体①）のNZWウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対する軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照34、35）

メトコナゾール（原体①）のDunkin-Hartleyモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler法）、メトコナゾール（原体②）のAlbinoモルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照36、37、69）

10．亜急性毒性試験

（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischerラット（主群：対照群雌雄各20匹、投与群雌雄各10匹、衛星群：対照群・投与群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体③：0、30、100、300、1,000及び3,000 ppm：平均検体摂取量は表15参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表15　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	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg体重/日）	雄	1.94	6.40	19.2	64.3	193
	雌	2.13	7.19	22.1	71.4	208

各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。

前胃/境界隆線部過形成/角化症増加については、メトコナゾールの粘膜刺激性によるものと考えられた。

3,000 ppm投与群で認められた、子宮壁萎縮性菲薄化はメトコナゾール投与によるアロマターゼ活性抑制あるいは肝臓の薬物代謝酵素アイソザイム誘導による17β-エストラジオール代謝亢進による血中17β-エストラジオール低下によりもたらされた可能性が示唆されたが、原因については明らかにならなかった。

本試験において、300 ppm以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、雌で脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 ppm（雄：6.40 mg/kg体重/日、雌：7.19 mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照39、70）

表 16　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	・食餌効率減少 ・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、平均赤血球直径、PLT 減少 ・ALP、AST、GGT 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・APTT 短縮 ・脾比重量[1]増加、精巣絶対重量減少 ・前立腺及び精嚢の小型化 ・中等度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・前胃/境界隆線部過形成/角化症増加	・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・Ht、MCV、PLT、TG、Glu 減少 ・ALP、AST、β-Glob 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・卵巣絶対重量減少 ・子宮壁萎縮性菲薄化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・ごく軽度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・子宮萎縮
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・PT 延長 ・ALT 増加、T.Chol 減少 ・TG 減少 ・β-Glob 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・Hb、MCH、MCHC、平均赤血球直径減少 ・GGT 増加 ・肝細胞脂肪化
300 ppm 以上	・肝細胞脂肪化	・脾絶対及び比重量増加
100 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 12 匹）を用いた混餌（原体①：0、30、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.6	50.5	341
	雌	6.5	60.7	439

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

臓器重量で、雄における心臓、脳、精巣重量の比重量及び雌における心臓、卵巣の絶対重量に有意差が認められたが、これらは体重の差によるものと考えられた。

300 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で AST 及び ALT 増加が認

[1] 最終体重を共変量として補正した値を比重量という（以下同じ）。

められ、肝細胞の単細胞壊死、食細胞色素沈着を伴っていることから、肝細胞障害が加わっていると考えられた。

30 ppm 投与群の雄では、肝細胞肥大/空胞化といった組織学的変化は認められなかったが、AST 増加が認められた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で AST 増加、300 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm 未満（4.6 mg/kg 体重/日未満）、雌で 30 ppm（6.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38、69、70、71）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH 減少、ALP 増加 ・肝腫大、脾腫 ・白脾髄リンパ球過形成 ・血清中塩素、無機リン増加 ・肝絶対重量、副腎、脾、精巣比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH、Ht、Lym、カルシウム減少 ・WBC、Neu、ALP、AST、ALT、カリウム増加 ・肝腫大、脾腫 ・白脾髄リンパ球過形成 ・卵巣絶対重量減少
300 ppm 以上	・TP、T.Chol 減少 ・肝及び脳比重量増加 ・ALT、AST 及び Cre 増加	・TP、T.Chol 減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大/空胞化
30 ppm 以上	・AST 増加	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体①：0、60、600 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.38	23.1	229
	雌	2.47	23.4	212

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で水晶体の変性（白内障）が認められたが、カニクイザルにおける 90 日間亜急性眼毒性試験[14. (2)]及びラット、マウスの各種毒性試験でも水晶体の変性（白内障）は認められないため、眼の水晶体の異常は、イヌにのみ発現した特有の症状と考えられた。また、6,000 ppm 投与群の雌雄で AST 及び ALP 増加が認められたが、これは肝細胞障害によるものと考えられた。甲状腺比重量増加、脾臓における血液残留は偶発的変化と考えられた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm（雄：23.1 mg/kg 体重/日、雌：23.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40、69、70、71）

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
6,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・水晶体の変性（白内障） ・Hb、RBC、WBC、MCV 減少 ・PLT 増加 ・AST、ALP、GGT 増加 ・PT 延長 ・尿中 Bil 検出 ・Alb、A/G 比低下 ・水晶体の腫脹及び膨化 ・肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・肝比重量増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・水晶体の変性（白内障） ・Hb、RBC、MCV 減少 ・PT 延長 ・AST、ALP 増加 ・Alb、A/G 比の低下 ・水晶体の腫脹及び膨化 ・肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・APTT の短縮 ・Glu 減少 ・脾比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体④：0、50、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21　28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	4.84	15.7	47.1
	雌	5.10	17.6	49.8

500 ppm 投与群の雌雄で投与開始から第 1 週で体重増加抑制が認められた。170 ppm 以上投与群の雌雄で食餌効率の僅かな減少が認められた。全投与群で神経毒性は認められなかった。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で食餌効率減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：4.84 mg/kg 体重/日、雌：5.10 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）

11．慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）2 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（主群：対照群雌雄各 40 匹、投与群雌雄各 20 匹、衛星群：対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体①：0、10、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が

実施された。

表 22　2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.44	4.29	13.1	44.0
(mg/kg 体重/日)	雌	0.52	5.27	16.0	53.8

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等が、雌で Alb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.29 mg/kg 体重/日、雌：5.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43、69、70）

表 23　2 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
1,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG、Glu、T.Chol 減少 ・TP、Alb 増加 ・腎、脾比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・肝色素沈着（クッパー細胞性）、肺限局性リンパ球増生、変異肝細胞巣（空胞）	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG 減少、GGT 増加 ・肝比重量、脾絶対及び比重量増加 ・脳比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪性大空胞、肝小葉中心性肝細胞脂肪空胞
300 ppm 以上	・肝比重量増加 ・中間帯肝細胞脂肪性大空胞	・T.Chol、TP、Alb 減少
100 ppm 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）を用いた混餌（原体①：0、30、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検体摂取量	雄	1.1	12.1	39.0	111
(mg/kg 体重/日)	雌	1.1	10.5	36.8	114

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：12.1 mg/kg 体重/日、雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42、69）

表 25　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
3,000 ppm	・体重増加抑制 ・MCH、MCHC 減少、WBC、PLT 増加 ・CPK 増加 ・眼球混濁、水晶体変性 ・肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加	・Hb、Ht 減少、PLT 増加 ・ALP、GGT 増加 ・眼球混濁、水晶体変性 ・肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加 ・眼の癒着、虹彩のう胞、気管扁平上皮化生
1,000 ppm 以上	・ALP 増加	・ALP 増加
300 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（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体①：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26　2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.61	13.8	46.5
	雌	5.51	16.6	56.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27、LGL（Large granular lymphocytic：顆粒性大リンパ球）白血病の発生頻度は表 28 に示されている。

腫瘍性病変について、LGL 白血病の発生頻度が全動物数を対象とした場合、1,000 ppm 投与群の雌でのみ有意に増加した。

しかし、雄の発生頻度に対照群との差がないこと、当該試験実施施設の背景データ（5～28%）の上限を僅かに上回るのみであること、公表文献における同系統ラットの背景データ（6～31%）の範囲内にあること、また、2 年間慢性毒性試験の 1,000 ppm 群の雌雄においては本腫瘍又は前腫瘍病変の発生頻度の増加が観察されなかったことから、偶発性の変化と判断した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質空胞化等が、1,000 ppm 投与群の雌で脾比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（4.61 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（16.6 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 45、46、69）

表 27　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加量抑制、摂餌量減少 ・小赤血球症 ・肝、腎及び副腎比重量増加 ・変異肝細胞巣増加（明細胞） ・脾臓組織球集簇増加 ・変異肝細胞巣増加（好酸性細胞）、小葉中心性肝細胞空胞化、肝脂肪性空胞巣 ・精巣限局性間細胞過形成	・体重増加量抑制、摂餌量減少 ・小赤血球症 ・肝及び脾比重量増加 ・変異肝細胞巣増加（明細胞） ・脾臓組織球集簇増加、脾腫
300 ppm 以上	・副腎皮質空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパー細胞色素沈着	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 28　LGL 白血病の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群（ppm）	0	100	300	1,000	0	100	300	1,000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
発生動物数	17	22	21	14	5	8	7	15*P
発生率（%）	34	44	42	28	10	16	14	30

*:Willams の多重比較法、$p<0.05$、P:Peto 検定、$p<0.01$

（4）21 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群雌雄各 51 匹、衛星群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体①：0、30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 29　21 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.2	40.3	144
	雌	5.2	52.5	178

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 31 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄に認められた精嚢腫大、300 ppm 投与群の雌に認められた脾臓萎縮は、軽微であるか、用量相関性を欠く変化であったため、毒性学的意義はないものと考えられた。

腫瘍性病変では、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発生頻度の増加が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計発生頻度で評価した場

合、1,000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、統計学的に有意な差が認められた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で WBC 増加等が、雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44、69、70、71）

表 30　21 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG 減少、AST、ALT 増加 ・肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・脾絶対重量減少、肝絶対及び比重量増加 ・胸骨骨髄球過形成 ・大腿骨骨髄球過形成 ・肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・血漿中 TG 減少、WBC 増加 ・肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・腎糸球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加 ・肺白血球集簇増加
300 ppm 以上	・T.Chol 減少、WBC 増加 ・肝細胞空胞化、肝肥大 ・副腎皮髄境界部色素沈着	・T.Chol 減少、AST、ALT 増加 ・肝細胞空胞化、肝肥大 ・脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化 ・副腎皮髄境界部色素沈着 ・肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着 ・副腎アミロイド沈着
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31　肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群（ppm）	0	30	300	1,000	0	30	300	1,000
検査動物数	62	63	63	62	62	63	63	63
肝細胞腺腫	11	17	16	35**	0	1	4*	50**
肝細胞癌	4	4	7	7	0	1	0	20**
肝細胞腫瘍（合計）	13	17	19	38**	0	2	4*	52**

Fisher の直接確率計算法、** : $p<0.001$、* : $p<0.05$

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体④：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.73	8.49	43.2
		雌	2.54	12.9	63.2
	F_1 世代	雄	1.81	9.05	45.7
		雌	2.51	12.7	62.1

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 750 ppm 投与群の雌雄で低体重等が、児動物では F_2 雌雄で生存児体重減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 150 ppm（P 雄：8.49 mg/kg 体重/日、P 雌：12.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：9.05 mg/kg 体重/日、F_1 雌：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能については、雄では投与に関連した影響は認められず、雌では 750 ppm 投与群で妊娠期間延長等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 750 ppm（P 雄：43.2 mg/kg 体重/日、F_1 雄：45.7 mg/kg 体重/日）、雌で 150 ppm（P 雌：12.9 mg/kg 体重/日、F_1 雌：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 47、71）

（妊娠期間延長及び分娩時死亡の発現機序に関しては、[14. (3)]参照。）

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 ppm	・低体重 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・肝及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡、出産率低下	・低体重 ・脳、下垂体及び腎絶対重量減少 ・精嚢比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・脳及び腎絶対重量減少 ・肝比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾うっ血増加 ・分娩時死亡、出産率低下
	150 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	750 ppm	750 ppm 以下毒性所見なし	750 ppm 以下毒性所見なし	・死産児数増加、生存児体重減少	・死産児数増加、生存児体重減少
	150 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）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体④：0、1、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、64 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、妊娠子宮重量を除いた補正体重減少、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少及び低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日以上の投与群で胎盤重量増加が認められた。

胎児では、64 mg/kg 体重/日投与群で、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨変異及び胸骨分節不完全骨化の発生頻度の増加が認められた。

母動物の 16 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎盤重量の増加は、対照群との比較で 5%増と僅かであったが、剖検時に胎盤の腫大が集中して観察される腹があったことから、有害影響と判断された。

本試験において、16 mg/kg 体重/日投与群の母動物で胎盤重量の増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の胎児で肋骨変異等が認められたので、無毒性量は母動物で 4 mg/kg 体重/日（実投与量：3.2 mg/kg 体重/日）[2]、胎児で 16 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 48、71）

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体④：0、12、30 及び 75 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日投与群で流涎、飲水量増加（軽度）及び摂餌量減少（軽度）が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、75 mg/kg 体重/日投与群で腹あたり死亡胚数増加、着床後損失率の増加、胎児体重減少及び生存胎児数減少が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で平均胎児体重減少が認められた。

また、75 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が 2 腹（9.1%）、2 例（0.8%）で認められた。発生頻度において対照群との統計学的有意差は認められなかったが、背景データ（最高で腹 0-4.76%、胎児 0-0.37%）を上回っていた。

内臓異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で内臓異常を有する胎児の発生率の増加が認められたが、特定の異常の増加は認められなかった。また、骨格異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の変異が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋及び未骨化胸骨分節が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児で平均胎児体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響の認められる用量で、低頻度ではあ

---

[2] 1 mg/kg 体重/日及び 4 mg/kg 体重/日投与群の実質投与量は、第 1 週で 1.4 mg/kg 体重/日（設定濃度の 140%）及び 3.2 mg/kg 体重/日（設定濃度の 79%）であったが、第 2 週及び第 3 週における投与量は許容範囲内であった。

るが、水頭症の発生が認められた。（参照 83、84）

＜発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の評価について＞

本剤の経口投与でのウサギを用いた発生毒性試験として 5 試験［12.(4)～(8)］の試験成績が提出された。各試験の項では、当該試験から得られる無毒性量を記載しているが、自然発生が極めて稀である水頭症等については、5 試験を総合的に勘案し評価を行うことが適切であると判断し、各試験の項において発生頻度を記載するとともに、発生毒性試験（ウサギ）⑤の後ろに 5 試験のまとめを記載した。

（4）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 16～17 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、4、10、25 及び 62.5 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、生存胎児数減少、胚死亡合計数増加、同腹児総体重低下及び耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が観察された。

胎児では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常増加が明瞭に観察され、25 mg/kg 体重/日以上投与群で後期胚死亡及び着床後胚死亡率増加が認められたほか、同群では 2 例の胎児に無肢症/短指症（amelia/peromelia）、4 例に水頭症が認められた。統計学的有意差はないが、水頭症はこのほかに 4 mg/kg 体重/日投与群でも 1 例の胎児に認められた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少、胎児で着床後胚死亡率増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

（5）発生毒性試験（ウサギ）②＜①の追加試験＞

ウサギを用いた発生毒性試験①［12. (4)］での低用量での影響を確認するため、NZW ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、2、4 及び 10 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験（追加試験）が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はなかったものの水頭症が 2 例の胎児に認められた。また、同群では内臓異常として角膜/水晶体白濁が 9 例の胎児に認められ、内臓異常を有する胎児の数が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物では本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日、胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

（6）発生毒性試験（ウサギ）③

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、2、4、10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で耳介温度低下、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少、胎児平均体重減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、黄体数及び着床数増加が観察された。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（3 例）、過剰胸/腰椎、肝臓異常増加が、10 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが水頭症（1 例）が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で水頭症の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

（7）発生毒性試験（ウサギ）④

NZW ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑥：0、0.5、1、2、10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重減少、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少及び平均胎児体重減少が認められた。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（1 例）、肢/指低形成、前肢湾曲/後肢回転異常、頬骨上顎骨結合異常及び頸部椎骨成分不整骨化が観察された。また、水頭症は対照群、1 mg/kg 体重/日投与群及び 10 mg/kg 体重/日投与群においても、それぞれ 1 例の胎児で認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等、胎児で頬骨上顎骨結合異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 53）

（8）発生毒性試験（ウサギ）⑤

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体⑤：0、5、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、Hb、Ht 及び MCV 減少、PLT 増加、血清中 ALP 増加が認められた。

胎児では、水頭症が 10 mg/kg 体重/日投与群と 40 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例認められ、40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡・吸収胚率増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 49）

<発生毒性試験（ウサギ）のまとめ>

ウサギを用いた発生毒性試験が合計で5試験[12. (4)～(8)]実施された。

10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁は、1つの試験のみでの観察であり、また、他の複数の試験では10 mg/kg 体重/日よりも高い投与量においても発現していないことから、偶発所見であると判断した。

いずれの試験においても水頭症が発現した。表34に発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の発現数が示されている。試験①においては4 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められているが、10 mg/kg 体重/日投与群では認められず、明確な用量相関はなく偶発的な所見とも考えられるが、他の4試験の10 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が発現しており、検体投与の影響も完全には否定できなかった。なお、試験④においては1 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められているが、同試験では対照群においても水頭症が認められていること、複数の試験における2 mg/kg 体重/日投与群では水頭症の発生は認められていないことから、自然発生奇形である可能性が高いと考えられた。

これら5試験の検討結果及びトリアゾール化合物がレチノイン酸の動態に影響するとの報告[3]を総合的に考慮して、食品安全委員会はウサギを用いた発生毒性試験における胎児に対する無毒性量は2 mg/kg 体重/日であると判断した。

表34　発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の発現数

試験番号	用量（mg/kg 体重/日）										
	0	0.5	1	2	4	5	10	20	25	40	62.5
①	0				1		0		4↑		0
②	0			0	0		2				
③	0			0	0		1			3	
④	1	0	1	0			1			1	
⑤	0					0	1	0		1	

↑：p≦0.05（Fisher 検定）

（9）発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑥<参考資料>[4]

NZW ウサギ（一群雌25匹）の妊娠6～28日に刈毛及び剃毛した背部皮膚に塗布[原体(cis/trans 比=84.2/15.5)：0、30、90、270 mg/kg 体重/日、逆浸透水に懸濁]して発生毒性試験が実施された。

母動物では、90及び270 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ1例流産が認められ、

[3] C. Roberts *et al.*, Human Molecular Genetics. (2006), Vol.15, No.23, 3394-3410
G. B. Mulder *et al.*, TERATOLOGY. (2000), 62, 214-226
E. Menegola *et al.*, Reproductive Toxicology.(2006), 22, 186-195
F. D. Renzo *et al.*, Reproductive Toxicology.(2007), 24, 326-332

[4] この試験では母動物の血中検体濃度が測定されておらず、経皮投与された検体が全身に暴露されたことが確認できないことから、参考資料とした。

270 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

胎児では、270 mg/kg 体重/日投与群の雄胎児に有意な低体重（対照群 44.0 g に対して 39.7 g）が認められたが、雌胎児では認められず、背景データ（36.6～45.2g）の範囲内であったので、検体投与の影響と考えられなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重/日投与群において、流産(1 例)が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかった。（参照 90、91）

１３．遺伝毒性試験

メトコナゾール（原体①）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びメトコナゾール（原体②）のラット肝初代培養肝細胞を用いた *in vivo*/*in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 35 に示されている。

チャイニーズハムスターCHO 培養細胞において S9mix 存在下で弱い染色体の構造異常誘発性が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、小核試験を含め、その他の試験は全て陰性であった。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験での陽性結果は最高用量のみで僅かな上昇を認めたものであり、また、一段階低い用量では陰性対照との差は無くなっており、毒性学的な意義が疑われる程度のものであった。さらに、同じ指標を *in vivo* で試験するマウスを用いた小核試験においては、ガイドラインで規定されている最高用量（2,000 mg/kg 体重）まで試験がなされており、陰性の結果であった。さらに、ラットの肝臓を用い、遺伝毒性の初期過程である DNA 損傷性を検討する不定期 DNA 合成（UDS）試験においても限界用量まで試験されており、陰性の結果であった。以上を総合的に判断すると、生体において特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 54～57、71）

表 35　遺伝毒性試験結果概要（原体①及び②）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体①	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E.coli*（WP2*uvrA*/pKM101 株）	31.3～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）	1.56～5.0 μg/プレート（-S9） 6.25～35.0 μg/プレート（+S9）	陽性（+S9）
原体②	*in vivo*/*in vitro*	UDS 試験	SD ラット肝細胞（一群雄 3 匹）	400、1,000、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
	in vivo	小核試験	ICR マウス骨髄細胞（一群雌雄各 5 匹）	400、1,000、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物及び植物由来の代謝物 M1 及び M12、主として植物由来の代謝物 M34 及び M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。（表 36）（参照 58～61、71）

表 36　遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M1	復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA100、TA98、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	15～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
代謝物 M12			15～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
代謝物 M34			15～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
代謝物 M35			156～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）急性毒性試験（ラット・異性体間比較）

メトコナゾール［*cis* 96.9%、*trans*<0.1%（以下「*cis*（ラセミ体）」という。）］、メトコナゾール［*cis* 0.3%、*trans* 99.7%（以下「*trans*（ラセミ体）」という。）］及びメトコナゾール［(-)*cis* 91%（以下「(-)*cis*」という。）］をそれぞれ 300、600 及び 900 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁し Fischer ラット（一群雄 3 匹）に経口投与し急性毒性試験が実施された。死亡例の認められなかった最高投与量が、*trans*（ラセミ体）で 300 mg/kg 体重、*cis*（ラセミ体）で 600 mg/kg 体重及び(-)*cis* で 900 mg/kg 体重の順であったことから、3 種の被験物質の急性経口毒性は毒性の強い順に、*trans*（ラセミ体）＞*cis*（ラセミ体）＞(-)*cis* とランク付けされた。（参照 62）

（2）90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル）

カニクイザル（一群雌 3 匹）を用いた経鼻胃内（原体④：25 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性眼毒性試験が実施された。

全例に被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。（参照 63）

（3）ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量の測定

SD ラット（一群雌各 24 匹）に交配前 3 週間、交配期 1 週間、妊娠期 3 週間からなる 7 週間、混餌［原体④：0、30、150 及び 750 ppm（0、1.82、8.89 及び 43.0 mg/kg 体重/日に相当）］投与し、血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量測定が実施された。ラットの 2 世代繁殖試験で観察された妊娠期間の延長及び分娩時死亡発現の機序を明らかにすることを目的とした。

750 ppm 投与群で、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数の減少、平均胚・胎児死亡率増加、17β-エストラジオール濃度減少、妊娠 19/20 日における 17β-エストラジオール濃度/プロゲステロン濃度比（E/P 比）減少及び PCNA 陽性黄体細胞頻度増加が、150 ppm 以上投与群で、肝ミクロソーム蛋白増加及び CYP 増加が認められた。

CYP3A2 増加により 17β-エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つとなったと考えられた。また、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加により、妊娠 19/20 日においてもプロゲステロン産生能が残されており、E/P 比上昇が抑制され、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされ、妊娠期間の延長と分娩時死亡が発現したと考えられた。（参照 64）

（4）肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 18 匹）を用い、肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能が調べられた。メトコナゾール［原体④：0、30、300 及び 1,000 ppm（4.49、47.6、151 mg/kg 体重/日に相当）を 2 週間混餌投与した。1,000 ppm 投与群で血漿中 AST 及び ALT の増加、血漿中 T.Chol 減少、肝比重量増加及び肝 PCNA 標識率増加が、300 ppm 以上投与群で血漿中 T.Bil 減少、各種肝ミクロソーム酵素活性増加（ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD）、CYP 分子種［CYP1A1（1,000 ppm のみ）、2B1、3A2］含量増加及び肝組織中過酸化脂質濃度（LPO）増加が認められた。（参照 65、71）

（5）免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用いた混餌［原体（84.6% cis、15.1% trans）：0、70、210 及び 630 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）］投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

その結果、630 ppm 投与群において、体重は統計学的な有意差はないが、投与期間中低値であり、体重増加量の有意な抑制が認められた。

いずれの検体投与群においても抗羊赤血球 IgM 価、脾臓及び胸腺の絶対及び比重量に対照群との差は認められなかった。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は 210 ppm（17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。（参照 86）

表 37　28 日間免疫毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群	70 ppm	210 ppm	630 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	5.4	17	52

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「メトコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したメトコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験において、吸収は速やかであり、吸収率は 86.8～96.7%であった。主な排泄経路は糞中であった。組織内濃度は肝臓、副腎、脂肪で高かった。尿中からはメトコナゾールは検出されず、主要代謝物はM12、M20 であった。糞中からはメトコナゾールが僅かに検出され、主要代謝物はM１、M12 及びM19 であった。

^{14}C で標識したメトコナゾール植物体内運命試験において、小麦では穀粒中への放射能残留が極めて低く、10%TRR を超える代謝物はトリアゾール系農薬に固有なM35 及びM34 であった。

メトコナゾール（*cis* 体及び *trans* 体の合量）及び代謝物 M11、M21 及び M30 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メトコナゾールの最大残留値は、大麦（脱穀種子）の 2.53 mg/kg であった。代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液（赤血球小球化）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスの肝細胞腫瘍が、雄の 1,000 ppm（144 mg/kg 体重/日）、雌の 300 ppm（52.5 mg/kg 体重/日）以上投与群で有意に増加したものの、遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親 P 世代における妊娠期間の延長及び分娩時死亡が認められた。これらは、17β-エストラジオール濃度低下などにより、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされたものと考えられた。

生殖発生毒性試験については、農薬専門調査会に設置された生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループにおいて検討され、以下のとおり判断された。

ラットを用いた発生毒性試験においては、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨変異等が認められ、ウサギを用いた発生毒性試験においては、水頭症、内臓異常、骨格異常等が認められた。

ウサギを用いた発生毒性試験において 10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁については、1 つの試験のみの観察であり、また、他の複数の試験では 10 mg/kg 体重/日よりも高い投与量においても発現していないことから、偶発所見であると判断した。

水頭症を除く胎児所見についてはいずれも母動物に毒性が発現する用量で認められた。ウサギを用いた発生毒性試験は合計で 5 試験実施されたが、いずれの試験においても水頭症が発現した。その多くは母体に毒性が発現する用量で認められ、10 mg/kg 体重/日以上での水頭症発現については検体投与の影響によるものと推察された。5 試験を総合した結果、ウサギの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であっ

た。

各種試験結果から、M35 及び M34 はメトコナゾールに比べ毒性が弱いため農産物中の暴露評価対象物質をメトコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 38 に示されている。

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかった（4.6 mg/kg 体重/日未満）が、より長期の 21 か月間発がん性試験での雄の無毒性量が、90 日間亜急性毒性試験での雄の最小毒性量より低用量の 4.2 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いであると考えられたことから、マウスの無毒性量は 4.2 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 2 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 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	13 日間
（投与方法）	強制経口投与
（無毒性量）	2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 38　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[5]
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、1,000、 3,000 ppm 雄：0、1.94、6.40、19.2、 64.3、193 雌：0、2.13、7.19、22.1、 71.4、208	雄：6.40 雌：7.19	雄：19.2 雌：22.1	雄：肝細胞脂肪化 雌：脾絶対及び比重量増加
	28 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、170、500 ppm 雄：0、4.84、15.7、47.1 雌：0、5.10、17.6、49.8	雄：4.84 雌：5.10	雄：15.7 雌：17.6	雌雄：食餌効率減少 （神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、1,000 ppm 雄：0、0.44、4.29、13.1、 44.0 雌：0、0.52、5.27、16.0、 53.8	雄：4.29 雌：5.27	雄：13.1 雌：16.0	雄：肝比重量増加等 雌：Alb 減少等
	2 年間 発がん性 試験	0、100、300、1,000 ppm 雄：0、4.61、13.8、46.5 雌：0、5.51、16.6、56.2	雄：4.61 雌：16.6	雄：13.8 雌：56.2	雄：副腎皮質空胞化等 雌：脾比重量増加等 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、30、150、750 ppm P 雄：0、1.73、8.49、43.2 P 雌：0、2.54、12.9、63.2 F_1雄：0、1.81、9.05、45.7 F_1雌：0、2.51、12.7、62.1	親動物及び児動物 P 雄：8.49 P 雌：12.9 F_1雄：9.05 F_1雌：12.7	親動物及び児動物 P 雄：43.2 P 雌：63.2 F_1雄：45.7 F_1雌：62.1	親動物 雌雄：低体重等 児動物 雌雄：生存児体重減少等
	発生毒性 試験①	0、1、4、16、64	母動物及び胎児：4（3.2）	母動物及び胎児：64	母動物：胎盤重量増加等胎児：肋骨変異等

[5] 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	発生毒性試験②	0、12、30、75	母動物及び胎児：12	母動物及び胎児：30	母動物：体重増加抑制 胎児：平均胎児体重減少等 （催奇形性は認められない）
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、30、300、2,000 ppm 雄：0、4.6、50.5、341 雌：0、6.5、60.7、439	雄：－ 雌：6.5	雄：4.6 雌：60.7	雄：AST増加 雌：脾絶対及び比重量増加等
	21か月間発がん性試験	0、30、300、1,000 ppm 雄：0、4.2、40.3、144 雌：0、5.2、52.5、178	雄：4.2 雌：5.2	雄：40.3 雌：52.5	雄：WBC増加等 雌：肝比重量増加等 （肝細胞腫瘍の増加）
ウサギ	発生毒性試験①	0、4、10、25、62.5	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：25	母動物：摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡率増加等
	発生毒性試験②（追加試験）	0、2、4、10	母動物：10 胎児：4	母動物：－ 胎児：10	母動物：毒性所見なし 胎児：内臓異常の増加
	発生毒性試験③	0、2、4、10、40	母動物及び胎児：4	母動物及び胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症増加
	発生毒性試験④	0、0.5、1、2、10、40	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：40	母動物：体重減少等 胎児：頬骨上顎骨結合異常等
	発生毒性試験⑤	0、5、10、20、40	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：40	母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡・胚吸収率増加 （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験①～⑤の総合評価		胎児：2		①～⑤の各試験で水頭症が認められた

イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、60、600、6,000 ppm 雄：0、2.38、23.1、229 雌：0、2.47、23.4、212	雄：23.1 雌：23.4	雄：229 雌：212	雌雄：体重増加抑制等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、30、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、1.1、12.1、39.0、111 雌：0、1.1、10.5、36.8、114	雄：12.1 雌：10.5	雄：39.0 雌：36.8	雌雄：ALP 増加

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
/：該当なし

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
M1	(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-5-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M2	(1*RS*,2*SR*,5*SR*)-5-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M11	(1*RS*,5*SR*)-5-[(1*RS*)-(4 クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M12	(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタンカルボン酸
M13	(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-3-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタンカルボン酸
M19	(1*RS*,5*SR*)-5-(3-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M20	1,2,4-トリアゾール
M21	(1*RS*,5*SR*)-5-[(1*SR*)-(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M30	(1*RS*,5*RS*)-5-(4-クロロベンゾイル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M34	1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-酢酸
M35	α-アミノ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-プロピオン酸
M38	(1*RS*,5*SR*)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M39	(1*RS*,5*SR*)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
ECOD	エトキシクマリン-*O*-デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［＝γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glu	グルコース（血糖）
β-Glob	β-グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシクマリン-*O*-デペンチラーゼ

PT	プロトロンビン時間
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
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙３：国内作物残留試験成績＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） メトコナゾール 公的分析機関 *cis*体 最高値	公的分析機関 *cis*体 平均値	公的分析機関 *trans*体 最高値	公的分析機関 *trans*体 平均値	公的分析機関 合計[1)]	社内分析機関 *cis*体 最高値	社内分析機関 *cis*体 平均値	社内分析機関 *trans*体 最高値	社内分析機関 *trans*体 平均値	社内分析機関 合計[1)]
小麦 (玄麦) 1999年度	2	135 EC	2	13/14 20/21	0.02 0.01	0.01* 0.01*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.02* 0.02*	0.015 0.01	0.009* 0.007*	0.006 <0.005	0.005* <0.005	0.014* 0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	2	210 DL	3	7 14 21	<0.01 0.01 <0.01	<0.01 0.01* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 0.02* <0.02	<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
小麦 (玄麦) 2003年度	2	135 EC	3	7 14 21	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	0.07* 0.04* 0.03*	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.02 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01	0.08* 0.05* 0.04*
小麦 (玄麦) 2006年度	2	144 EC	2	7 14 21	0.03 0.04 0.02	0.01 0.02* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.03* 0.02*	0.04 0.03 0.02	0.03 0.01 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.04* 0.02* 0.02*
小麦 (玄麦) 2003年度	1	144 EC	3	7 14 21	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.02* 0.02*	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*
小麦 (玄麦) 2005年度	1	144 EC	3	7 14 21	0.33 0.34 0.04	0.32 0.34 0.04	0.05 0.06 <0.01	0.04 0.06 <0.01	0.36 0.40 0.05*	0.41 0.39 0.04	0.40 0.37 0.04	0.07 0.07 <0.01	0.07 0.06 <0.01	0.47 0.43 0.05*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	135 SC	3	7 14 21	0.05 0.02 0.01	0.02 0.01* 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03* 0.03* 0.02*	0.07 0.03 0.01	0.04 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.05* 0.03* 0.03*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	90 SC	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<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
小麦 (玄麦) 2008年度	2	144～ 165 SC	3	7 14 21	0.12 0.05 0.06	0.01* 0.03* 0.03*	0.02 0.01 0.01	0.01* 0.01* 0.01*	0.08* 0.04* 0.04*	0.16 0.09 0.07	0.08 0.04 0.04	0.03 0.02 0.01	0.02* 0.01* 0.01*	0.10* 0.05* 0.05*
大麦 (脱穀種子) 2003年度	2	135 EC	3	7 14 21	2.16 1.16 0.49	1.36 0.66 0.28	0.37 0.22 0.09	0.25 0.13 0.06	1.61 0.79 0.35	1.99 1.02 0.43	1.34 0.63 0.29	0.34 0.18 0.11	0.25 0.12 0.07	1.59 0.75 0.36

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) メトコナゾール 公的分析機関 *cis*体 最高値	公的分析機関 *cis*体 平均値	公的分析機関 *trans*体 最高値	公的分析機関 *trans*体 平均値	公的分析機関 合計[1)]	社内分析機関 *cis*体 最高値	社内分析機関 *cis*体 平均値	社内分析機関 *trans*体 最高値	社内分析機関 *trans*体 平均値	社内分析機関 合計[1)]
大麦				7	0.62	0.40	0.12	0.07	0.47	0.59	0.37	0.13	0.05*	0.43*
(脱穀種子)	2	210 DL	3	14	0.30	0.17	0.05	0.03*	0.20*	0.29	0.15	0.06	0.03*	0.19*
2005年度				21	0.17	0.09	0.03	0.02*	0.11*	0.13	0.07	0.02	0.01*	0.09*
大麦				7	1.43	1.40	0.28	0.27	1.67	1.04	1.04	0.27	0.24	1.28
(脱穀種子)	1	144 EC	3	14	1.16	1.16	0.23	0.22	1.38	0.92	0.88	0.21	0.20	1.08
2004年度				21	0.44	0.44	0.09	0.09	0.53	0.38	0.34	0.09	0.08	0.42
大麦				7	1.33	1.22	0.24	0.24	1.46	1.10	1.06	0.20	0.20	1.26
(脱穀種子)	1	144 EC	3	14	0.96	0.90	0.14	0.14	1.04	0.59	0.56	0.10	0.10	0.66
2003年度				21	0.70	0.70	0.10	0.10	0.80	0.37	0.36	0.07	0.07	0.43
大麦				7	0.52	039	0.12	0.10	0.49	0.48	0.36	0.13	0.08	0.44
(脱穀種子)	3	135 SC	3	14	0.35	0.23	0.09	0.06	0.29	0.41	0.24	0.12	0.06	0.30
2008年度				21	0.41	0.18	0.04	0.05*	0.23*	0.28	0.15	0.07	0.04*	0.19*
大麦				7	0.15	0.11	0.03	0.02	0.12	0.14	0.12	0.04	0.04	0.16
(脱穀種子)	2	90 SC	3	14	0.10	0.07	0.02	0.01	0.08	0.11	0.07	0.03	0.02	0.09
2008年度				21	0.33	0.17	0.07	0.04*	0.21*	0.33	0.16	0.07	0.04*	0.20*
大麦				7	0.15	0.10	0.03	0.02	0.12	0.11	0.07	0.03	0.02	0.09
(脱穀種子)	2	144 SC	3	14	0.12	0.09	0.03	0.02	0.11	0.09	0.06	0.03	0.01	0.07
2008年度				21	0.07	0.05	0.02	0.01*	0.06*	0.07	0.04	0.02	0.01	0.05
みかん				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
(果肉)	2	250 WDG	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
2002年度				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
みかん				1	0.91	0.72	0.17	0.13	0.85	0.57	0.46	0.12	0.09	0.56
(果皮)	2		2	7	0.64	0.55	0.14	0.10	0.65	0.41	0.34	0.08	0.07	0.41
2002年度				14	0.52	0.42	0.11	0.07	0.50	0.38	0.29	0.08	0.06	0.35
なつみかん				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
(果肉)	2	250～300 WDG	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
2002年度				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
なつみかん				14	0.06	0.04	<0.02	<0.02	0.06*	0.04	0.03	<0.02	<0.02	0.05*
(果皮)	2		2	21	0.06	0.04	<0.02	<0.02	0.06*	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	0.04*
2002年度				28	0.10	0.06	<0.02	<0.02	0.08*	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	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)									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					*cis*体		*trans*体		合計[1]	*cis*体		*trans*体		合計[1]
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
なつみかん (全果実) 2002年度	2		2	14					0.03					0.03
				21					0.03					0.03*
				28					0.04					0.03*
かぼす (全果実) 2002年度	1	320 WDG	2	14						0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07
				21						0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05
				28						<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
すだち (全果実) 2002年度	1	250 WDG	2	14						0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05
				21						0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
				28						<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04

注) EC：乳剤、DL：粉剤、WDG：顆粒水和剤、SC：フロアブル剤

1) cis 体及び trans 体の平均値の合計値

・代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満（<0.01 又は<0.02）であった。

・一部に定量限界未満（<0.005、<0.01 及び<0.02）を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。

・なつみかん（全果実）については、果肉・果皮の分析値及び果肉・果皮の重量比から、残留値を算出した。

<別紙4：海外での作物残留試験>

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) メトコナゾール 親化合物 cis体 最高値	平均値	trans体 最高値	平均値	合計[1)]	代謝物 M11	M21	M30	合計[1)]
だいず (種子) 2004年度	6	80	2	30/31	0.036	0.010*	0.011	0.06*	0.02*				0.02*
だいず (種子) 2005年度	15	80	2	28~31	0.025	0.006*	0.006	0.005*	0.011*	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*
てんさい (根部) 2005年度	12	111~115	2	13~15	0.039	0.013*	0.021	0.007*	0.020*	<0.01	<0.01	<0.01	0.05*
てんさい (根部) 2005年度	12	163~175	2	13~15	0.070	0.020*	0.016	0.007*	0.027*	<0.01	<0.01	<0.01	0.06*
アーモンド (仁) 2003年度	4	304~309 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2003年度	1	605/608 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2005年度	1	309/304 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2005年度	1	153/306 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		152/304 WDG	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2005年度	1	150/299 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		151/299 WDG	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
ペカン (仁) 2004年度	1	284/277 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) メトコナゾール 親化合物 *cis*体 最高値	平均値	*trans*体 最高値	平均値	合計[1)]	代謝物 M11	M21	M30	合計[1)]
ペカン (仁) 2005年度	1	274/269 SC	2	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
ペカン (仁) 2005年度	1	287/306 SC	2	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2004年度	1	284/292 SC	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		566/586 SC	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	287 WDG	2	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	269~287 WDG	2	14/15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	279/284 WDG	2	15	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*
	1	558/571 WDG	2	15	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
らっかせい (仁) 2005年度	1	279/284 WDG	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	277/282 WDG	2	13	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*
らっかせい (仁) 2005年度	1	277/284 WDG	2	18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
おうとう (果肉) 2003年度	1	152 SC	4	3 6 10 13	0.27 0.17 0.07 0.03	0.26 0.16 0.07 0.03	0.07 0.04 0.02 0.01	0.07 0.04 0.02 0.01*	0.33 0.20 0.09 0.04*				0.33 0.20 0.09 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) メトコナゾール 親化合物 *cis*体 最高値	平均値	*trans*体 最高値	平均値	合計[1)]	代謝物 M11	M21	M30	合計[1)]
おうとう (果肉) 2004年度	3	152 SC	3	14	0.13	0.06*	0.03	0.02*	0.08*				0.08*
おうとう (果肉) 2004年度	1	152 SC	3	10 14 18 22	0.06 0.05 0.03 0.02	0.06 0.05 0.03 0.02	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.08 0.06 0.04* 0.03*				0.33 0.20 0.09 0.04*
おうとう (果肉) 2004年度	1	152 SC	3	13	0.05	0.05	0.02	0.02	0.07				0.07
おうとう (果肉) 2005年度	2	152 SC	3	14	0.05	0.03	0.02	0.02*	0.05*				0.05*
		152 WDG	3	14	0.06	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2003年度	1	153 SC	4	3 7 10 14	0.07 0.05 0.04 0.03	0.07 0.05 0.04 0.03	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.09 0.06 0.05* 0.04*				0.09 0.06 0.05* 0.04*
もも (果肉) 2004年度	7	151~158 SC	3	14	0.08	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2005年度	1	153~156 SC	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		153~161 WDG	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
プラム (果肉) 2004年度	4	151~156 SC	3	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
プラム (果肉) 2005年度	1	151~153 SC	3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		152 WDG	3	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) メトコナゾール 親化合物 *cis*体 最高値	平均値	*trans*体 最高値	平均値	合計[1)]	代謝物 M11	M21	M30	合計[1)]
マンゴー (全体、種を除く) 2007年度	2	0.12 g ai/L	6	0	0.59	0.49	0.14	0.13	0.62				0.62
				3	0.49	0.36	0.12	0.10	0.46				0.46
				6	0.45	0.31	0.10	0.08	0.39				0.39
				9	0.35	0.22	0.13	0.09	0.31				0.31
				12	0.28	0.19	0.07	0.06	0.25				0.25
				15	0.25	0.16	0.07	0.06	0.22				0.22
				18	0.28	0.19	0.07	0.07	0.26				0.26
				21	0.31	0.21	0.06	0.05	0.26				0.26
		0.24 g ai/L	6	0	1.07	0.88	0.24	0.22	1.10				1.10
				3	1.00	0.72	0.22	0.17	0.89				0.89
				6	0.98	0.67	0.22	0.18	0.85				0.85
				9	0.87	0.54	0.21	0.15	0.69				0.69
				12	0.82	0.51	0.19	0.14	0.65				0.65
				15	0.73	0.45	0.19	0.13	0.58				0.58
				18	0.63	0.43	0.17	0.12	0.55				0.55
				21	0.64	0.40	0.17	0.12	0.52				0.52
とうもろこし (子実) 2006年度	20	440～460	4	20-22	0.013	0.005	<0.005	<0.005	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*
なたね (種子) 2006年度	8	139～280 WDG	1	21-49	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*

注) SC：フロアブル剤、WDG：顆粒水和剤

1) *cis*体及び*trans*体の平均値の合計値

・代謝物M11、M21及びM30は全て定量限界未満（<0.01）であった。

・一部に定量限界未満（<0.01）を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。

・代謝物は親化合物に換算して記載した。換算係数はM11：0.95、M21：0.95、M30：0.96である。

<参照>
1 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2003年6月10日：呉羽化学工業株式会社、2003年、一部公表
2 [C-14C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（吸収・排泄）（GLP対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990-1992年、未公表
3 [C-14C]メトコナゾールの胆管挿管ラットにおける吸収・排泄（GLP対応）：ハンチンドンリサーチセンター（英国）、1991年、未公表
4 [C-14C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990年、未公表
5 [C-14C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP対応）：残留農薬研究所、2002年、未公表
6 [C-14C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
7 [14C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
8 [14C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
9 [14C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1991年、未公表
10 [14C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP対応）：Shell Research Limited、1990年、未公表
11 コムギにおける代謝試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
12 コムギにおける代謝試験（GLP対応）：Sittingbourne Research Centre（英国）、1991年、未公表
13 ミカンにおける代謝運命予備試験：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
14 ミカンにおける代謝試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
15 好気的土壌中運命に関する試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
16 好気的条件下での土壌分解経路（GLP対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
17 土壌吸着試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
18 加水分解運命試験（GLP対応）：（財）化学物質評価研究機構、2003年、未公表
19 [T-14C]メトコナゾールの水中光分解運命試験（GLP対応）：RCC Ltd. スイス、2002年、未公表
20 メトコナゾールの土壌残留試験：（株）クレハ分析センター、1999年、未公表
21 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、1999年、未公表
22 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、2002年、未公表
23 メトコナゾールにおける薬理試験（GLP対応）：株式会社環境バイリス研究所、2002年、未公表

24 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
26 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
27 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
28 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1990 年、未公表
29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
30 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：American Cyanamid Company、1997 年、未公表
31 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
32 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
33 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）化合物安全性研究所、2003 年、未公表
34 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
35 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、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）：Shell Research Limited、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）：Hazleton Wisconsin、1995 年、未公表
38 マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1989 年、未公表
39 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Sittingborne Research Centre（英国）、1991 年、未公表
40 イヌを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1991 年、未公表
41 ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 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）：Hazleton UK、1992 年、未公表
43 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間慢性毒性試験（GLP 対応）：Sittingborne Research Centre（英国）、1992 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）：Hazleton UK、1992 年、未公表

45 ラットを用いた飼料混入投与による2年間発癌性試験（GLP対応）：Sittingborne Research Centre（英国）、1992年、未公表
46 Haseman et al, 1990年, Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. In:Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas (Boorman, Eutis, Elwell, Montgomery, Mackenzie, Eds.), pp557-564. Academic Press.
47 ラットを用いた2世代繁殖毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1992年、未公表
48 ラットにおける催奇形性試験（GLP対応）：Huntingdon Life Science Ltd.、2002年、未公表
49 ウサギにおける催奇形性試験（GLP対応）：Argus Research Laboratories, Inc.、1997年、未公表
50 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体（KNF-S-474の3種異性体）の影響に関する予備試験：Huntingdon Research Centre、1990年、未公表
51 メトコナゾール原体（WL148271/KNF-S-474m）のウサギの妊娠に及ぼす作用に関する試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre、1991年、未公表
52 妊娠ウサギにおけるメトコナゾール原体（WL136184/KNF-S-474c）の影響試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre、1992年、未公表
53 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体（WL136184/KNF-S-474c）の影響に関する試験（GLP対応）：Huntingdon Research Centre、1992年、未公表
54 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP対応）：Sittingbourne Research Centre（英国）、1990年、未公表
55 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP対応）：Sittingbourne Research Centre、1991年、未公表
56 ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vivo* 不定期DNA合成（UDS）試験（GLP対応）：SITEK Research Laboratories、1995年、未公表
57 マウスを用いた小核試験（GLP対応）：SITEK Research Laboratories、1995年、未公表
58 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999年、未公表
59 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999年、未公表
60 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999年、未公表
61 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：（株）化合物安全性研究所、2003年、未公表
62 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Shell Research Limited、1989年、未公表
63 カニクイザルにおける13週間反復経口投与眼毒性試験（GLP対応）：（株）新日本科学安全性研究所、2002年、未公表

64 ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
65 メトコナゾールのマウスにおける肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験：（財）残留農薬研究所、2004年、未公表
66 Evaluation Part II"Triazolyl Alanine"：JMPR、1989年
67 「RTECS」より：CDC（米国）、1997年
68 食品健康影響評価について（平成16年2月13日付け、厚生労働省発食安第0213007号）
69 メトコナゾール回答資料：呉羽化学工業株式会社、2004年、未公表
70 メトコナゾール回答資料（その2）：呉羽化学工業株式会社、2005年、未公表
71 メトコナゾール回答資料（その3）：株式会社クレハ、2005年、未公表
72 食品健康影響評価の結果の通知について（平成18年4月27日付け、府食第337号）
73 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18年11月29日付け、厚生労働省告示第643号）
74 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2007年7月17日：株式会社クレハ、2007年、一部公表
75 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2007年、未公表
76 食品健康影響評価について（平成19年8月6日付、厚生労働省発食安0806013号）
77 食品健康影響評価の結果の通知について（平成19年10月11日付け、府食999号）
78 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20年6月30日付け、厚生労働省告示第643号）
79 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2009年2月12日：株式会社クレハ、2009年、一部公表予定
80 メトコナゾール作物残留性試験成績：株式会社クレハ、2009年、未公表
81 メトコナゾール　インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2009年、未公表
82 ラットにおける催奇形性試験（GLP対応）：Huntingdon Research Center、1991年、未公表
83 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2010年9月3日改訂：株式会社クレハ、2010年、一部公表
84 メトコナゾールの安全性評価資料の追加提出について：株式会社クレハ、2010年、未公表
85 Wistarラットを用いた4週間飼料混入投与による免疫毒性試験（GLP対応）：BASF SE（独国）、2010年、未公表
86 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2010年、未公表
87 トリアゾリルアラニン（KNF-474-M35）及びトリアゾリル酢酸（KNF-474-M34）の安全性：株式会社クレハ、2010年、未公表
88 メトコナゾール：インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2011年、未公表
89 食品健康影響評価について（平成21年3月24日付け、厚生労働省発食安0324003号）

90 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2012年6月11日改訂：株式会社クレハ、2012年、一部公表
91 メトコナゾール追加提出資料：ウサギ経皮投与による催奇形性試験（GLP 対応）、WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2012年、未公表
92 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
93 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
94 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

参　考

トリアゾール共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討において参考資料として利用するため、現時点で得られている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目　次

頁

○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 3
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○　要　約 5

Ⅰ．検討対象物質の概要 6
　1．一般名 6
　2．化学名 6
　3．分子式 6
　4．分子量 6
　5．構造式 7
　6．経緯 7

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 8
Ⅱ-1．【1,2,4-トリアゾール】 8
　1．動物体内運命試験 8
　　（1）ラット① 8
　　（2）ラット② 8
　　（3）ラット③ 9
　2．急性毒性試験 9
　3．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 10
　4．亜急性毒性試験 10
　　（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 10
　　（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） 11
　　（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 12
　　（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 12
　5．生殖発生毒性試験 13
　　（1）2 世代繁殖試験（ラット） 13
　　（2）発生毒性試験（ラット） 15
　　（3）発生毒性試験（ラット） 15
　　（4）発生毒性試験（ラット） 15
　　（5）発生毒性試験（ウサギ） 15
　6．遺伝毒性試験 16
　7．その他の試験 16
　　（1）エストロゲン生合成 16
　　（2）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験 16

Ⅱ-2．【トリアゾール酢酸】 17
1．動物体内運命試験 17
（1）ラット① 17
（2）ラット② 17
2．急性毒性試験 17
3．亜急性毒性試験 18
（1）14 日間亜急性毒性試験（ラット） 18
4．遺伝毒性試験 18
Ⅱ-3．【トリアゾールアラニン】 18
1．動物体内運命試験 19
（1）ラット① 19
（2）ラット② 19
2．急性毒性試験 19
3．亜急性毒性試験 20
（1）28 日間亜急性毒性試験（ラット） 20
（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 20
（3）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 21
（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 21
4．生殖発生毒性試験 21
（1）2 世代繁殖試験（ラット） 21
（2）2 世代繁殖試験（ラット） ＜参考資料＞ 21
（3）発生毒性試験（ラット） 22
5．遺伝毒性試験 22

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】 23
1．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*） 23
2．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用 24
3．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用 24
4．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路 25

Ⅳ．まとめ 26

・別紙 1：検査値等略称 31
・参照 32

＜審議の経緯＞

2012年	2月	14日	第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	3月	7日	第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	3日	第445回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	4日	から10月3日まで　国民からのご意見・情報の募集
2012年	10月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	15日	第449回食品安全委員会（報告）
2013年	5月	31日	第93回農薬専門調査会幹事会
2013年	7月	25日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年	7月	29日	第483回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

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

川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2012年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

＜第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（イヌ、ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅰ．検討対象物質の概要

1．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：Triazole alanine

2．化学名

1,2,4-トリアゾール（CAS No. 288-88-01）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール
英名： 1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸（CAS No. 28711-29-7）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸
英名： 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)
IUPAC
和名： 1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン
英名： 1,2,4-triazolyl-3-alanine

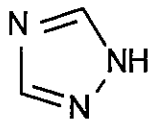
3．分子式

1,2,4-トリアゾール：$C_2H_3N_3$
トリアゾール酢酸：$C_4H_5N_3O_2$
トリアゾールアラニン：$C_5H_8N_4O_3$

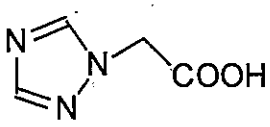
4．分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07
トリアゾール酢酸：127.10
トリアゾールアラニン: 172.14

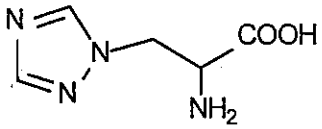
5．構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6．経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは 1989 年に JMPR において評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006 年に米国で、2008 年に JMPR で評価され ADI が設定された。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

Ⅱ-1．【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1、2）

各種運命試験［Ⅱ-1.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80%と推定された。（参照 1）

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

（2）ラット②

SD ラット（一群雄各 5 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 μg/g）、腎脂肪で最も低かった（0.48 μg/g）。

表 2　投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与経路	静脈内投与				経口投与
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60～65%TAR 及び糞中に 3.5～4%TAR が排泄された。また組織に 14～18%TAR、消化管に 6～9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

（3）ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

2．急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	$500<LD_{50}<5,000$		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5～20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	$200<LD_{50}<5,000$		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC_{50}（mg/ m^3） 2,050 mg/m^3		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m^3		参照した資料に記載なし

3．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson&Kligman 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

4．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、100、500 及び 2,500 ppm：検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量	雄	7.8	37.9	212
(mg/kg 体重/日)	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm[1]：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量	雄	16	33	183	210
(mg/kg 体重/日)	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T_3 及び T_4 に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

[1] 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm		
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・TG 及び尿酸減少 ・網膜変性 ・脳絶対重量減少 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・小脳組織の変性/壊死	・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞§1 ・脳絶対重量減少§2 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）§1 ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。
§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm（90 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（479 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm（161 mg/kg 体重/日）、雌で 3,000 ppm（663 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 9　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少	・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm[2]：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

[2] 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F_1 世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F_1 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F_1 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F_1 雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膣開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F_1 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張		
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	・異常精子増加 ・脳絶対重量減少	・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、25 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

（3）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（4）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（100 mg/kg 体重/日では有意差なし）が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 1）

（5）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16～24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形（腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1）

6．遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 遺伝子）、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	10~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S.typhimurium（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	100~7,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（*Hgprt* 遺伝子）	43.2~691 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 μg/mL	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

7．その他の試験

（1）エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、37℃で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。（参照 1）

（2）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児（9.5 日齢）に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 μmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 μmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 μmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。（参照 1）

Ⅱ-2．【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験［Ⅱ-2.］は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール酢酸」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3～103.7%TAR、糞中に 1.2～7.4%TAR が排泄され、組織中に 0.8～3.1%TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

（2）ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

2．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、背彎姿勢 死亡例なし

3．亜急性毒性試験

（1）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

4．遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2P、WP2P *uvrA* 株）	20~5,120 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	0.0801~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅱ-3．【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験［Ⅱ-3.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

SDラット（一群雌雄各4匹）に^{14}C-トリアゾールアラニンを0.5及び50 mg/kg体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後24時間でほとんど（雄：96.1～97.7%TAR、雌：92.0～99.0%TAR）が尿中に排泄された。投与後168時間の糞中排泄率は3～7%TAR、呼気中への排泄は0.5%TAR未満であった。0.5 mg/kg体重投与群では、投与後168時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に0.022 μg/g以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで86%TAR認められた。また尿中に2種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の72～86及び8～19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の69～89%TAR及び糞中の1～2%TARはトリアゾールアラニンであり、尿中の8～19%TAR及び糞中の1%未満はアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照1）

（2）ラット②

SDラット（一群雌雄各2匹）に^{14}C-トリアゾールアラニンを0.56、54.4及び993.7 mg/kg体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後48時間で尿中に87.4～97.4%TAR排泄され、糞中には投与後168時間で6～18%TAR排泄された。投与168時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の82～93%TAR及び糞中の1～2%TARはトリアゾールアラニンであり、13～30%TARはアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照1）

2．急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表16に示されている。（参照1）

表16　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg体重）		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3．亜急性毒性試験

（1）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（トリアゾールアラニン：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量[3]増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものだったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 5,000 ppm

[3] 体重比重量を比重量という。

（370 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（1,680 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（3）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[4]＞

Bor:WISW 系ラット（一群雄 10 匹）を用いた飲水（トリアゾールアラニン：0、3,000 及び 10,000 ppm：それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当）投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm（1,490 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm（850 mg/kg 体重/日）、雌で 8,000 ppm（345 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

4．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄各 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、500、2,000 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm（929 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（192 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1）

（2）2 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[5]＞

Wistar ラット（一群雄各 6 匹、雌 12 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニ

[4] 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。
[5] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm（1,000 mg/kg 体重/日[6]）、児動物で 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）、繁殖能に対して 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（3）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

5．遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞（BALB/3T3）を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*E. coli*（pol A$^+$、pol A$_1^-$）	62.5~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		Bacillus subtulis（H17、M45 株）	20~1,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
		ラット肝細胞	80~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	20~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

[6] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2*uvrA* 株)	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 μg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 μg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 μg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4～7)

1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢 ; 胚形成期 (1～3 体節)) にフルコナゾールを 125 μM 若しくはシトラールを 200 μM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7%及び 0.0%であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72%であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。（参照 4）

2．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール（CYP26 阻害剤）を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚(9.5 日齢)を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚（9.5～10.5 日齢）を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24～48 時間培養されたニワトリ胚（ステージ 10 又は 14）では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。（参照 5）

3．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酢酸を強制経口（0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日；それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当）投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25%で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。（参照 6）

4．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。（参照 7）

Ⅳ. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

^{14}C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80%TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20　各試験における無毒性量（1, 2, 4-トリアゾール）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm 雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等
	2 世代 繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm* P 雄：0、15.4、30.9、189 P 雌：0、17.5、36.2、218 F_1 雄：0、16.0、32.0 F_1 雌：0、18.9、37.5	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1 雄：32.0 F_1 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑制、脾臓重量減少等 児動物：体重減少、脾臓重量減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1 雄：32.0 F_1 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
	発生毒性 試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm 雄：0、9、47、90、356 雌：0、12、60、120、479	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90日間亜急性毒性試験	0、500、1,000、3,000、6,000 ppm 雄：0、80、161、487、988 雌：0、105、215、663、1,350	雄：161 雌：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。
*：3,000 ppm 投与群では F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20　各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28 日間亜急性毒性試験	雌雄：25、100、400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間亜急性毒性試験	0、1,250、5,000、20,000 ppm 雄：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
		2 世代繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm F0 雄：0、50、213、1,100 F0 雌：0、51、223、1,110 F1 雄：0、47、192、929 F1 雌：0、49、199、988	親動物：929 児動物：192 親動物：毒性所見なし 児動物：同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物：毒性所見なし 児動物：同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物：毒性所見なし 児動物：同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）
		発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
	イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、3,200、8,000、20,000、ppm 雄：0、144、322、850 雌：0、150、345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾール酢酸	ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm 雄：10.6、103、788 雌：10.1、97.2、704	雌雄：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788.3 雌：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照>

1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)

2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)

3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)

4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332

5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410

6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al:Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derivered structures:A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226

7 Menegola E, Broccia ML,: Citral, Renzo FD, Giavini E:Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

別添 2

メトコナゾールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1．実施期間　平成２５年６月１８日～平成２５年７月１７日

2．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

3．提出状況　１通

4．コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
【意見１】 良く整理された資料に基づき以下の意見を述べさせていただきます。 1．ADI 値は妥当です。 2．当該農薬は、自然界において比較的安定な物質であり、しかも基幹穀物等に幅広く使用されているので、人への影響には留意する必要はあると感じました。 3．毒性学的にはリスクが低い様子ですが、上述したように安定な物質なので、土壌から水系への影響を介した人へのリスクを払拭できない状況にあると感じたしだいです。 4．したがいまして、行政側としても水系への影響に留意してほしいと思います。	【回答１】 1．～4．について 御意見ありがとうございます。食品安全委員会としては、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省、農林水産省及び環境省に伝えます。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。