

分科会 報告事項（農薬関係）

- ・アシュラム（暫定基準の見直し+インポートトレランス申請）・・・ 1-1~1-72
- ・キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル（暫定基準の見直し+
魚介類への基準値設定+適用拡大）・・・ 2-1~2-152
- ・シモキサニル（暫定基準の見直し+インポートトレランス申請） 3-1~3- 92
- ・フェノチオカルブ（暫定基準の見直し）・・・ 4-1~4- 67
- ・フルチアセットメチル（暫定基準の見直し）・・・ 5-1~5- 68
- ・ベンジルアデニン（暫定基準の見直し）・・・ 6-1~6- 60
- ・メソトリオン（インポートトレランス申請）・・・ 7-1~7-101
- ・テフルベンズロン（暫定基準の見直し+インポートトレランス申請+
適用拡大）・・・ 8-1~8- 80
- ・トリクラベンダゾール（暫定基準の見直し）・・・ 9-1~9- 65

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

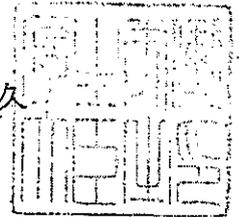
と2文書がございます。



厚生労働省発食安 0303 第 1 号
平成 27 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬 アシュラム
農薬 スルホキサフロル
農薬 セダキサン
動物用医薬品 トリクラベンダゾール
農薬 トルプロカルブ
農薬 フルチアセットメチル
農薬 ベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）

平成 27 年 5 月 8 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 27 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安 0303 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくアシュラムに係る食品規格（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。

アシュラム

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

1. 概要

(1) 品目名：アシュラム [Asulam(ISO)]

(2) 用途：除草剤

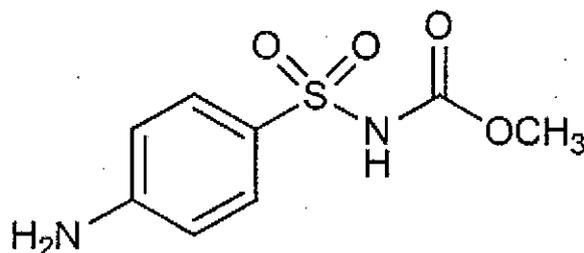
スルファニルアミド系/カーバメート系の除草剤である。雑草の茎葉部及び根部から吸収され、細胞分裂が盛んな部位で 7,8-ジヒドロプロテイン酸シンターゼを阻害し、葉酸の生合成を低下させることにより殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

Methyl *N*-[(4-aminophenyl)sulfonyl]carbamate (IUPAC)

Methyl [(4-aminophenyl)sulfonyl]carbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_8H_{10}N_2O_4S$
分子量	230.24
水溶解度	5.5 g/L (20°C, pH4.0) 1048 g/L (20°C, pH9.0)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 0.11$ (25°C, pH4) $= 0.15$ (25°C, pH7) $= 0.77$ (25°C, pH9)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

国内での使用方法

37.0%アシュラム液剤

作物名	適用雑草名	使用時期	希釈倍数又は 使用量	使用液量	本剤の 使用 回数	使用方法	アシュラムを 含む農薬 の総使用 回数
ほうれんそう	一年生雑草	は種後～ 子葉展開期	秋播き 600～800 mL/10a 春～初夏播き 800～1000 mL/10a ただし、芽出 し播きは 800mL/10a	100～200 L/10a	1回	全面 土壌 散布	1回
さとうきび	一年生雑草 多年生雑草	雑草生育期 (草丈 15cm 以下) ただし、収穫 30 日前まで	800～1000 mL/10a	150～200 L/10a	3回 以内	雑草 茎葉 散布	3回以内
しそ	一年生雑草	生育期 (本葉 2～3 葉期) ただし収穫 45 日前 まで	500mL/10a	100L/10a	1回	雑草 茎葉 散布	1回
おかひじき		は種直後	600mL/10a	100～150 L/10a		全面 土壌 散布	
えごま (種子)		展開葉 4 葉期以降 ただし、収穫 45 日 前まで (雑草発生初 期)	500mL/10a	100L/10a		雑草 茎葉 散布	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

アシュラム

② 分析法の概要

試料からメタノール又はアセトンで抽出し、凝固液処理した後、酢酸エチルに転溶する。ジアゾメタンでメチル化し、フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD、FTD又はNPD) を用いて定量する。

または、試料に炭酸水素ナトリウムを加えてアセトンで抽出し、アルカリ性下石油エーテル・ヘキサン（1：1）混液で洗浄する。リン酸酸性としてエーテルに転溶し、ジアゾメタンでメチル化した後、ガスクロマトグラフ（FPD）で定量する。

あるいは、試料からメタノールで抽出し、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体（HLB）カラム、多孔性ケイソウ土カラム及びグラファイトカーボン・NH₂積層カラム、又は凝固液処理後多孔性ケイソウ土カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。

定量限界：0.01～0.04 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

（1）家畜残留試験（動物飼養試験）

畜産物中の推定残留量を算出するにあたっては、米国において評価された際に用いられた残留試験等の結果を参照した。

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度としてアシュラムが0.5、5、50、200及び800 ppm含有する飼料を28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるアシュラム濃度を測定した（定量限界：0.05 ppm）。

また、乳については投与開始前5及び2日前、投与開始後1、3、5、8、12、18、23及び28日後に1日2回搾取したものを測定した（定量限界：0.025 ppm）。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量（ppm）

	50 ppm 投与群	200 ppm 投与群	800 ppm 投与群
筋肉	<0.05（最大）	<0.05（最大）	0.10（最大）
脂肪	<0.05（最大）	<0.05（最大）	<0.05（最大）
肝臓	<0.05（最大）	<0.05（最大）	0.11（最大）
腎臓	0.13（最大）	0.34（最大）	1.38（最大）
乳	<0.025（平均）	0.043（平均）	0.185（平均）

上記の結果に関連して、米国では反芻動物におけるMTDB^註を100 ppm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

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

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	0.05 (最大)	0.05 (最大)	0.05 (最大)	0.2 (最大)	0.029 (平均)

5. ADI 及び ARFD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアシュラム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。

①ADI

無毒性量：36 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2 年間

安全係数：100

ADI：0.36 mg/kg 体重/day

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの雄で副腎褐色細胞腫が認められ、マウスで精巣ライディッヒ細胞腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、食品安全委員会は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。

②ARFD

単回経口投与に関連した無毒性量：300 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 6 ヶ月及び 1 年間

安全係数：100

ARFD：3 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてさとうきび、牛乳等に、EU においてりんご、さとうきび等に、オーストラリアにおいてばれいしょ、ホップ等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アシュラムとする。

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、食品中の暴露評価対象物質としてアシュラム (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

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%)
一般 (1 歳以上)	0.1
幼小児 (1~6 歳)	0.5
妊婦	0.2
高齢者 (65 歳以上)	0.1

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を推定したところ、一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注) 基準値案又は最高残留濃度 (HR) を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を推定した。

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

アシュラム作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
さとうきび (茎部：外皮除外)	2	37%液剤	1500mL/10a 散布 100L/10a	2回	198日	圃場A：<0.04(注2)
					224日	圃場B：<0.04(注2)
さとうきび (茎部：外皮除外)	2	37%液剤	1000mL/10a 散布 150L/10a	3回	30, 45, 60日	圃場A：0.02 (3回、60日) 圃場B：<0.01 (3回、30日)
ほうれん草 (可食部)	2	37%液剤	1000mL/10a 散布 200L/10a	1回	37, 44日 71, 86日	圃場A：<0.02 圃場B：<0.02
しそ (葉部)	2	37%液剤	500mL/10a 散布 100L/10a	1回	28, 41, 56日	圃場A：0.07 (1回、28日)
					28, 42, 56日	圃場B：0.14 (1回、28日)
おかひじき (茎葉)	2	37%液剤	600mL/10a 散布 150L/10a	1回	55日	圃場A：<0.02
					51日	圃場B：<0.02
えごま (種子)	2	37%液剤	500mL/10a 散布 100L/10a	1回	45, 52, 59日	圃場A：<0.02
					42, 48, 56日	圃場B：<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) (#)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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにゃくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
さとうきび	0.1	0.05	○			<0.01, 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		0.02				
キャベツ		0.02				
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		0.02				
ブロッコリー		0.02				
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。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
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		0.02				
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				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.2				
トマト		0.2				
ピーマン		0.2				
なす		0.2				
その他のなす科野菜		0.2				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.2				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.2				
しろうり		0.2				
すいか		0.2				
メロン類果実		0.2				
まくわうり		0.2				
その他のうり科野菜		0.2				
ほうれんそう	0.1	0.2	○			<0.02, <0.02
たけのこ		0.2				
オクラ		0.2				
しょうが		0.2				
未成熟えんどう		0.2				
未成熟いんげん		0.2				
えだまめ		0.2				
マッシュルーム		0.2				
しいたけ		0.2				
その他のきのこ類		0.2				
その他の野菜	0.1	0.2	○			<0.02, <0.02(おかひじき)
みかん		0.2				
なつみかんの外果皮		0.5				
なつみかんの果実全体		0.2				
レモン		0.2				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.2				
グレープフルーツ		0.2				
ライム		0.2				
その他のかんきつ類果実		0.2				
りんご		0.2				
日本なし		0.2				
西洋なし		0.2				
マルメロ		0.2				
びわ		0.2				
もも		0.2				
ネクタリン		0.2				
あんず(アプリコットを含む。)		0.2				
すもも(ブルーンを含む。)		0.2				
うめ		0.2				
おうとう(チェリーを含む。)		0.2				
いちご		0.2				
ラズベリー		0.2				
ブラックベリー		0.2				
ブルーベリー		0.2				
クランベリー		0.2				
ハックルベリー		0.2				
その他のベリー類果実		0.2				
ぶどう		0.2				
かき		0.2				
バナナ		0.2				
キウイ		0.2				
パパイヤ		0.2				
アボカド		0.2				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
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		0.2				
その他の果実		0.2				
ひまわりの種子		0.2				
ごまの種子		0.2				
べにばなの種子		0.2				
綿実		0.2				
なたね		0.2				
その他のオイルシード	0.1	0.2	○			<0.02, <0.02(えごま)
ぎんなん		0.2				
くり		0.2				
ペカン		0.2				
アーモンド		0.2				
くるみ		0.2				
その他のナッツ類		0.2				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		0.2				
その他のハーブ	0.5	0.2	○			0.07, 0.14(しそ)
牛の筋肉	0.05	0.1	IT	0.05	アメリカ	【推:0.05】
豚の筋肉		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪	0.05	0.1	IT	0.05	アメリカ	【推:0.05】
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	0.05	0.1	IT	0.2	アメリカ	【推:0.05】
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	0.2	0.1	IT	0.2	アメリカ	【推:0.2】
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	0.2	0.1	IT	0.2	アメリカ	【牛の腎臓参照】
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	0.05	0.1	IT	0.05	アメリカ	【推:0.029】

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。
 「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)

アシュラム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
さとうきび	0.1	9.8	8.4	12.4	10.0
ほうれんそう	0.1	1.3	0.6	1.4	1.7
その他の野菜	0.1	1.3	0.6	1.0	1.4
その他のオイルシード	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.5	0.5	0.2	0.1	0.7
陸棲哺乳類の肉類	0.05	2.9	2.2	3.2	2.1
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.2	0.3	0.2	1.0	0.2
陸棲哺乳類の乳類	0.05	13.2	16.6	18.2	10.8
計		29.3	28.7	37.3	26.9
ADI比 (%)		0.1	0.5	0.2	0.1

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

(参考)

これまでの経緯

- 昭和47年 8月19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24年10月31日 インポートトレランス設定の要請（陸棲哺乳類の肉類及び乳類）
平成25年 8月19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年10月21日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年 3月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 3月13日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
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
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
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
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

アシユラム

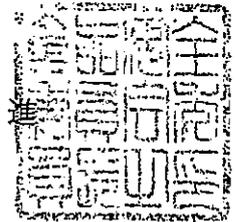
食品名	残留基準値	
	ppm	
さとうきび	0.1	注1)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。 注2)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、ペにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。 注3)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。 注4)「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。
ほうれんそう	0.1	
その他の野菜 ^{注1)}	0.1	
その他のオイルシード ^{注2)}	0.1	
その他のハーブ ^{注3)}	0.5	
牛の筋肉	0.05	
牛の脂肪	0.05	
牛の肝臓	0.05	
牛の腎臓	0.2	
牛の食用部分 ^{注4)}	0.2	
乳	0.05	



府食第 812 号
平成 26 年 10 月 21 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 10 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアシュラムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アシュラムの一日摂取許容量を 0.36 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 3 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

アシュラム

2014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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 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.....	12
(1) ラット.....	12
(2) ヤギ.....	16
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) さとうきび.....	18
(2) ライグラス.....	19
(3) アルファルファ.....	20
(4) ほうれんそう.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 土壌吸脱着試験.....	23
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験.....	25
5. 土壌残留試験.....	26
6. 作物等残留試験.....	27
(1) 作物残留試験.....	27
(2) 畜産物残留試験.....	27
(3) 乳汁移行試験.....	27
7. 一般薬理試験.....	28
8. 急性毒性試験.....	29

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験（アシユラム及びNa塩）	30
(1) アシユラム	30
(2) アシユラムNa塩	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット、Na塩）①	30
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット、Na塩）②	31
(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物M4）	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
(1) 6か月間慢性毒性試験（イヌ）	33
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	33
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	34
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、Na塩）	35
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	36
(2) 発生毒性試験（ラット）①	37
(3) 発生毒性試験（ラット）②	38
(4) 発生毒性試験（ウサギ）	38
13. 遺伝毒性試験	38
14. その他試験	40
III. 食品健康影響評価	41
▪ 別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	49
▪ 別紙2：検査値等略称	51
▪ 別紙3：作物残留試験成績	52
▪ 参照	54

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水関連－

- 1972年 2月 19日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（アシュラムを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照8）
- 2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明）

－インポートトレランス設定及びポジティブリスト制度関連－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2012年 10月 31日 インポートトレランス設定の要請（陸棲哺乳類の肉類及び乳類）
- 2013年 8月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0819第10号）
- 2013年 8月 20日 関係書類接受（参照4～7）
- 2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 2月 28日 第33回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 6月 6日 第34回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 7月 16日 第35回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 8月 20日 第111回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 9月 9日 第529回食品安全委員会（報告）
- 2014年 9月 10日 から10月9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 10月 15日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 10月 21日 第534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
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

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

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

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 真
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳* (座長代理)

三枝順三 (座長代理**)

赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

上路雅子

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

小野 敦

佐々木有

松本清司

山手丈至**

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

細川正清

本間正充

永田 清

八田稔久

浅野 哲
・評価第四部会
西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

田村廣人
川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

増村健一
根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第 33 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

佐藤 洋

吉田 充

要 約

スルファニルアミド系/カーバメート系除草剤である「アシュラム」(CAS No. 3337-71-1)について、農薬抄録及び各種資料(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(ラット及びヤギ)、植物体内運命(さとうきび、アルファルファ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アシュラム投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において新生児数減少が認められた。

慢性毒性/発がん性試験において、ラットの雄で副腎褐色細胞腫が認められ、マウスで精巣ライディッヒ細胞腫が増加したが、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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアシュラム(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の36 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0.36 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

アシュラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた6か月及び1年間慢性毒性試験の300 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3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：アシュラム

英名：asulam (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル スルファニルイルカーバメート

英名：methyl-sulphanilylcarbamate

CAS (No.3337-71-1)

和名：メチル[(4-アミノフェニル)スルフォニル]カーバメート

英名：methyl[(4-aminophenyl)sulfonyl]carbamate

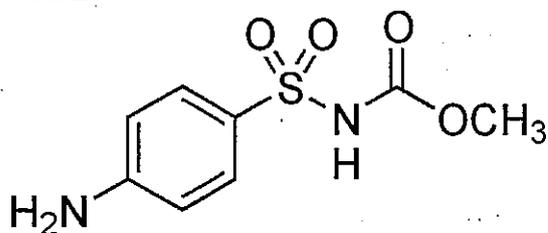
4. 分子式

$C_8H_{10}N_2O_4S$

5. 分子量

230.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

アシュラムは、メイ・アンド・ベーカー社により開発されたスルファニルアミド系/カーバメート系の除草剤であり、雑草の茎葉部及び根部から吸収され、細胞分裂が盛んな部位で7,8-ジヒドロプロテイン酸シンターゼを阻害し、葉酸の生合成を低下させることにより除草効果を示すと考えられている。

国内では1972年に初回農薬登録された。海外ではオーストラリア、マダガスカル等で登録されている。今回、インポートトレランス設定（陸棲哺乳類の肉類及び乳類）の要請がなされている。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（2013年）、米国資料（1995年）及びEU資料（2010年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照4～7）

各種運命試験〔II.1～4〕は、アシュラム Na 塩のフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ アシュラム Na」という。）又はアシュラムのフェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ アシュラム」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアシュラムに換算した値（ mg/kg 又は $\mu\text{g}/\text{g}$ ）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。

なお、基準値はアシュラムとして設定されている。農薬としては、アシュラムナトリウム塩（Na 塩）が使用されており、各種試験はアシュラム Na 塩又はアシュラムを用いて実施されている。

アシュラム及びアシュラム Na 塩の生体内動態は同様と考えて毒性評価を実施した。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移①

SD ラット（一群雌雄各5匹）に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ アシュラムを $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）又は $300 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重（以下〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、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4）

表1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	30		300		
	雄	雌	雄	雌	
T_{max} (hr)	0.5*	0.5	0.5	0.5**	
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{g}$)	17.9	21.6	167	164	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	3.84	2.62	4.21	3.44
	β 相	8.06	9.34	13.6	15.4

* : 5匹中1匹は0.25時間であった。

** : 5匹中1匹は1時間であった。

b. 血中濃度推移②

SD ラット（一群雌雄各4匹）に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ アシュラムを低用量又は高用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血中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)

表 2 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		30		300	
性別		雄	雌	雄	雌
T _{max} (min)		26	23	30	30
C _{max} (μg/g)		40.5	31.4	251	287
T _{1/2} (hr)	α相	4.94	4.74	5.71	2.91
	β相	8.52	7.88	13.8	11.5

c. 吸収率

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④]で得られた投与後 72 時間における尿中排泄率、カーカス¹及びケージ洗液の残留放射能から推定した投与後 72 時間の吸収率は、少なくとも 84.1%であると考えられた。(参照 4)

② 分布

a. 分布①

SD ラット (一群雌雄 5 匹) に[phe-¹⁴C]アシュラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量の非標識体を 14 日反復投与後、15 日目に[phe-¹⁴C]アシュラムを低用量で単回経口投与若しくは単回静脈内投与して、投与 72 時間後に主要臓器及び組織における放射能濃度を測定し、体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能量は表 3 に示されている。

投与 72 時間後の組織内分布残留放射能量は一貫して低く、皮膚・被毛を除き、多くの臓器及び組織中の残留放射能量は 0.2 μg/g 以下であった。皮膚・被毛で認められた高い残留放射能量は、尿による汚染であると考えられた。(参照 4)

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能量 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 72 時間後
30 (単回経口)	雄	皮膚・被毛(0.21)、カーカス(0.05)、脾臓(0.04)、腎臓(0.01)、骨格筋(0.01)、骨・骨髄(0.01)
	雌	皮膚・被毛(0.31)、カーカス(0.02)、腎臓(0.02)、心臓(0.01)
300 (単回経口)	雄	皮膚・被毛(1.35)、カーカス(0.69)、血液(0.17)、脾臓(0.14)、腎臓(0.10)、肝臓(0.08)、骨格筋(0.06)、肺(0.06)、脂肪(0.04)、生殖腺(0.04)、骨・骨髄(0.04)、脾臓(0.02)、心臓(0.01)

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

	雌	カーカス(1.71)、皮膚・被毛(1.38)、肺(0.80)、血液(0.19)、子宮(0.17)、腎臓(0.13)、脂肪(0.10)、膵臓(0.10)、肝臓(0.09)、骨格筋(0.08)、心臓(0.06)、生殖腺(0.05)、骨・骨髄(0.05)、脾臓(0.02)
30 (反復経口)	雄	皮膚・被毛(0.29)、膵臓(0.09)、カーカス(0.09)、脂肪(0.04)、心臓(0.02)、腎臓(0.02)、肝臓(0.01)
	雌	皮膚・被毛(0.27)、カーカス(0.25)、生殖腺(0.21)、骨格筋(0.12)、脂肪(0.07)、膵臓(0.07)、子宮(0.04)、腎臓(0.03)、骨・骨髄(0.03)、脾臓(0.02)、肝臓(0.01)
30 (単回静脈内)	雄	皮膚・被毛(0.52)、腎臓(0.17)、脾臓(0.07)、肝臓(0.05)、肺(0.04)、膵臓(0.04)、心臓(0.03)、骨格筋(0.01)、生殖腺(0.01)、骨・骨髄(0.01)、脳(0.01)
	雌	皮膚・被毛(0.84)、腎臓(0.16)、脾臓(0.07)、骨・骨髄(0.06)、肝臓(0.05)、心臓(0.02)、骨格筋(0.02)、膵臓(0.01)

b. 分布②

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C] アシュラム を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布について検討された。

主要臓器及び組織における残留放射エネルギーは表 4 に示されている。

T_{max} 付近では、いずれの投与群でも腎臓、血漿及び心臓内血液に高い残留放射エネルギーが認められた。投与 6 時間後では、腎臓及びカーカスに高い放射エネルギーが認められた。吸収された放射エネルギーは急速に排泄され、投与 6 時間後の組織残留率は投与量の約 5% であった。（参照 4）

表 4 主要臓器及び組織における残留放射エネルギー (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 6 時間後
30	雄	腎臓(114)、甲状腺(37.0)、血漿(31.9)、心臓内血液(23.0)、肝臓(17.8)、脾臓(14.6)、肺(13.3)、カーカス(12.9)、心臓(10.8)	腎臓(13.6)、カーカス(1.58)、膵臓(1.41)、心臓内血液(1.07)、皮膚・被毛(0.97)、肝臓(0.80)、脾臓(0.76)、副腎(0.44)、肺(0.43)、生殖腺(0.39)、骨格筋(0.34)、心臓(0.29)、血漿(0.28)
	雌	腎臓(117)、血漿(41.8)、心臓内血液(31.3)、子宮(24.1)、肝臓(21.7)、肺(17.9)、生殖腺(17.4)、脾臓(16.1)、皮膚・被毛(14.7)、心臓(13.3)、甲状腺(12.8)、副腎(11.4)、膵臓(11.2)、カーカス(10.2)	皮膚・被毛(2.22)、腎臓(1.08)、心臓内血液(0.89)、カーカス(0.49)、脾臓(0.40)、肺(0.40)、骨格筋(0.34)、肝臓(0.34)、膵臓(0.30)、生殖腺(0.30)、子宮(0.24)、心臓(0.23)、血漿(0.23)
300	雄	腎臓(1,310)、心臓内血液(350)、血漿(323)、肝臓(221)、肺(218)、甲状腺(180)、膵臓(174)、心臓(148)、副腎(148)、カーカス(142)	腎臓(21.8)、皮膚・被毛(16.9)、副腎(12.9)、心臓内血液(8.82)、生殖腺(6.18)、カーカス(4.07)、脾臓(3.47)、肺(3.23)、肝臓(3.17)、心臓(3.05)、血漿(2.90)

	雌	腎臓(935)、血漿(339)、心臓内血液(302)、子宮(269)、甲状腺(250)肝臓(214)、生殖腺(190)、肺(176)、被毛・皮膚(170)、副腎(143)、心臓(140)、カーカス(113)	腎臓(12.8)、皮膚・被毛(10.0)、心臓内血液(8.29)、子宮(4.40)、肺(3.91)、脾臓(3.63)、血漿(3.36)
--	---	---	---

* ; 30 mg/kg 体重投与群雄 : 26 分、雌 : 23 分、300 mg/kg 体重投与群雄 : 30 分、雌 : 30 分

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④]で採取された尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間における尿及び糞中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿中の主要成分は未変化のアシュラムであり 65.9~79.2%TAR であった。尿中の代謝物として M1 が 1.9~15.6%TAR、ほかに M2 が 0.6~2.8%TAR、M4 が 0.3~1.0%TAR 認められた。

糞中の主要成分は未変化のアシュラムであり、0.9~3.9%TAR であった。代謝物として M1 が 0.5~2.2%TAR 認められた。

ラットにおけるアシュラムの推定代謝経路は、4 位のアミノ基のアセチル化による M1 の生成、加水分解による M4 の生成及び M4 の 4 位のアミノ基のアセチル化による M2 の生成であると考えられた。(参照 4)

表 5 投与後 24 時間における尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	アシュラム	代謝物
30 (単回経口)	尿	雄	69.2	M1(12.8)、M2(1.7)、M4(1.0)
		雌	66.1	M1(10.7)、M2(2.4)、M4(0.3)
	糞	雄	2.5	M1(1.2)
		雌	3.9	M1(1.7)
300 (単回経口)	尿	雄	76.1	M1(7.5)、M2(2.8)
		雌	70.9	M1(7.3)、M2(2.7)
	糞	雄	1.4	M1(1.0)
		雌	2.9	M1(2.2)
30 (反復経口)	尿	雄	65.9	M1(10.8)、M2(2.6)、M4(0.3)
		雌	71.0	M1(15.6)、M2(2.6)
	糞	雄	3.9	M1(2.0)
		雌	2.9	M1(1.5)
30 (単回静脈内)	尿	雄	79.2	M1(1.9)、M2(1.1)、M4(0.9)
		雌	75.0	M1(14.6)、M2(0.6)
	糞	雄	1.5	M1(1.0)
		雌	0.9	M1(0.5)

④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]アシュラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量の非標識体を 14 日反復投与後、15 日目に[phe-¹⁴C]アシュラムを低用量で単回経口投与又は低用量で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 72 時間で尿及び糞中に 97%TAR 以上が排泄された。

アシュラムは投与量、投与経路及び性別にかかわらず主に尿中に排泄された。呼気中への排泄は認められなかった。（参照 4）

表 6 投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄	雌
30 (単回経口)	尿	82.0	83.6
	糞	17.3	15.0
	カーカス	0.31	0.23
	ケージ洗液	1.74	0.29
300 (単回経口)	尿	91.5	92.3
	糞	9.86	7.92
	カーカス	0.23	0.42
	ケージ洗液	0.41	0.47
30 (反復経口)	尿	91.3	86.1
	糞	8.83	13.4
	カーカス	0.49	0.80
	ケージ洗液	0.79	0.86
30 (単回静脈内)	尿	92.8	95.5
	糞	4.57	3.30
	カーカス	0.48	0.70
	ケージ洗液	2.49	2.92

(2) ヤギ

トッゲンブルグ種及びザーネン種泌乳ヤギ（雌各 2 頭）に[phe-¹⁴C]アシュラムを経口投与し、と殺直後に肝臓、腎臓、筋肉、心臓、脂肪（大網、腎臓及び皮下）及び血漿を採取して、動物体内運命試験が実施された。試験の概要は表 7 に示されている。

表7 試験の概要

ヤギ	品種	投与量 (mg/kg 体重) [投与方法]	試験期間	乳汁採取	尿及び糞採取
A	トッゲンブルグ	5 [単回経口]	7日間	15.5時間後及び 2回/日(7日間)	17時間後及び 1回/日(7日間)
B	ザーネン	5 [単回経口]	7日間	15.5時間後及び 2回/日(7日間)	17時間後及び 1回/日(7日間)
C	ザーネン	5 [非標識アシュラムを6 日間経口投与後に、 [phe- ¹⁴ C]アシュラム を経口投与]	17時間	15.5時間後	17時間後
D	トッゲンブルグ	5 [単回経口]	17時間	15.5時間後	17時間後

尿、乳汁及び臓器中代謝物は表8に示されている。

ヤギA及びBにおいて、放射能は72時間までに尿中に61.8~71.4%TAR、糞中に19.3~21.1%TAR、乳汁中に0.08~0.11%TAR排泄され、呼気中に7日間で0.23~0.40%TAR排泄された。乳汁中には72時間以降の排泄は僅かであった。ヤギC及びDにおいて、放射能の乳汁排泄はいずれも0.03%TARであり、ヤギA及びBと同等であった。

投与15.5時間後に採取された乳汁中の放射能はヤギAで0.036%TAR (0.074 µg/mL)、ヤギBで0.046%TAR (0.118 µg/mL)、ヤギCで0.026%TAR (0.105 µg/mL)及びヤギDで0.033%TAR (0.086 µg/mL)であり、5日以降は検出限界未満であった。

投与7日後のヤギA及びBの臓器及び組織中残留放射能は検出限界未満であり、投与17時間後のヤギC及びDの臓器及び組織中残留放射能は、最大でヤギCの腎臓に0.59 µg/g、ヤギDの腎臓に0.80 µg/g認められた。

乳汁中には未変化のアシュラムは認められず、主要代謝物としてM1が64.1~65.8%TRR認められた。また、ヤギDにおいてM2が7.14%TRR認められた。

尿中には未変化のアシュラムが34.1~70.5%TRR、代謝物としてM1が29.3~36.0%TRR認められた。

肝臓においては、未変化のアシュラムが6.55%TRR、代謝物としてM1がヤギCで23.4%TRR、ヤギDで6.36%TRR認められ、腎臓においては、未変化のアシュラムはヤギCで12.4%TRR、ヤギDで27.1%TRR、代謝物M1がヤギCで59.4%TRR、ヤギDで48.9%TRR認められた。代謝物M2はヤギDでのみ、乳汁に7.14%TRR、肝臓に16.0%TRR及び腎臓に6.47%TRR認められた。代謝物

M4 がヤギ C 及びヤギ D の肝臓に 33.0 及び 40.2%TRR 検出されたが、その大部分は分析操作の際に起こるアミド結合の加水分解により生成したものと考えられた。(参照 4)

表 8 尿、乳汁及び臓器中代謝物 (%TRR)

ヤギ	試料	アシュラム	代謝物		
			M1	M2	M4
A	乳汁	—	65.8	—	—
	尿	36.9	30.2	—	—
B	尿	70.5	29.8	—	—
C	乳汁	—	64.1	—	—
	尿	34.1	36.0	—	—
	肝臓	6.55	23.4	—	33.0
	腎臓	12.4	59.4	—	—
D	乳汁	—	64.3	7.14	—
	尿	57.2	29.3	—	—
	肝臓	n	6.36	16.0	40.2
	腎臓	27.1	48.9	6.47	—

n : <0.01%TRR

— : 未検出

2. 植物体内運命試験

(1) さとうきび

4 葉期のさとうきび (品種不明) に [phe-¹⁴C] アシュラムを 6,730 g ai/ha の用量で散布し、処理 14 日後に地上部を刈り取り、処理部位の葉 (以下 [2. (1)] において「処理葉」という。)、処理後に成長した部位 (以下 [2. (1)] において「生長部」という。) 及び茎を採取し植物体内運命試験が実施された。

処理葉中の代謝物は表 9 に示されている。

各部位における残留放射能は、処理葉の水洗浄液中に 22.7~37.6%TAR、処理葉抽出液 (アセトン、水及び酸抽出) 中に 25.3~31.1%TAR、抽出残渣に 4.84~5.66%TAR であり、生長部では 0.92~1.32%TAR、茎に 3.40~4.89%TAR 認められた。生長部の放射能は少なく、アシュラムの生長部への移行は小さいと考えられた。

葉の洗浄液及びアセトン抽出液における主要成分は未変化のアシュラムであり、10%TAR を超える代謝物は認められなかった。M2、M4 及び M5 は洗浄液のみに、M6 及び M12 はアセトン抽出液のみに認められた。(参照 4)

表9 処理葉中の代謝物 (%TAR)

試料	アシュラム	代謝物
洗浄液*	7.2~13.1	M4(0.6~3.2)、M14(0.3~3.0)、M15(2.4)、M5(0.3~2.0)、M20 [§] (1.4~1.6)、M32 [§] (0.8~1.2)、M13(0.2~0.9)、M2(0.3~0.7)、M1(0.6)
アセトン抽出液**	6.8	M12(0.3)、M6(0.2)、M15(0.2)、M1(0.1)、M13(0.1)、M14(<0.01)

* : 2 試験の試験結果を示す。

** : 1 試験の結果を示す。

§ : 分析操作中に生成したと考えられた。

(2) ライグラス

ライグラス [ライグラス : 94%、スズメノカタビラ : 5%、ホワイトクローバー : 1% (いずれも品種不明) からなる] に [phe-¹⁴C] アシュラム Na を 1,120 g ai/ha の用量で散布し、処理 0、2、7、14 及び 28 日後に地上部 (地上 0.5 cm で刈り取り) を採取した。また、14 日後に試料を採取した植物をさらに 14 日間若しくは 51 日間栽培後又は 28 日後に試料を採取した植物をさらに 37 日間栽培後に地上部 (地上 0.5 cm で刈り取り (以下 [2. (2)] において「再生部」という。)) 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 10、代謝物は表 11 に示されている。

アシュラムを処理したライグラスの再生部中の残留放射能は僅かであった。

処理 7 日後のアセトン抽出物に未変化のアシュラムが 3.66%TAR 認められ、代謝物として M1 が 5.46%TAR 認められ、ほかに M9 等が認められたが、いずれも 1%TAR 未満であった。水抽出物には、1%TAR を超える代謝物は認められなかった。繊維質には M21 が 0.42%TAR 認められた。(参照 4)

表 10 各試料中の放射能分布 (mg/kg)

経過日数 (日)	アセトン抽出物	水抽出物	酸抽出物	繊維質	総残留放射能
0	53.3	3.93	1.90	3.75	62.9
2	24.8	3.36	2.58	6.67	37.4
7	15.9	5.00	2.12	8.52	31.6
14	10.4	2.79	2.30	5.94	21.5
28	4.35	0.70	0.88	4.11	10.0
14+14 ^{a)}	0.45	0.68	0.62	1.13	2.88
14+51 ^{b)}	0.05	0.02	0.03	0.09	0.19
28+37 ^{c)}	0.03	<0.01	<0.01	0.06	<0.11

a) : 処理 14 日後に試料採取した後 14 日間栽培後の再生部。

b) : 処理 14 日後に試料採取した後 51 日間栽培後の再生部。

c) : 処理 28 日後に試料採取した後 37 日間栽培後の再生部。

表 11 各試料中の代謝物 (%TAR)

試料	採取時期			
	7日後		14日後	
	アシュラム	代謝物	アシュラム	代謝物
アセトン抽出物	3.66	M1(5.46)、M9(0.91)、M21(0.82)、M28(0.67)、M31(0.55)、M29(0.34)、M10(0.13)、M23(0.10)、M5/M8(0.07)*、M30(0.09)、M7(0.05)、M25(0.05)、M20 [§] (0.01)	/	/
水抽出物	—	M49(0.42)、M1(0.15)、M31(0.12)、M8/M45(0.11)*、M29(0.10)、M5(0.08)	—	M27(0.56)、M29(0.53)、M5/M8(0.34)*、M44(0.19)、M20 [§] (0.17)、M25(<0.01)、M26(<0.01)

§ : 分析操作中に生成したと考えられた。

* : 2種類の代謝物の分離が不明瞭であることを示す。

— : 未検出 / : 該当なし

(3) アルファルファ

ポット栽培されたアルファルファ (品種 : Europe) に [phe-¹⁴C]アシュラムを 4,480 g ai/ha の用量で散布し、処理 0、3、7、14、21 及び 28 日後に地上部 (地上 1 cm) を採取し、試料採取後 14~25 日間栽培後に生育した地上部 (地上 1 cm) (以下 [2. (3)] において「再生部」という。) 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 12、処理 21 日後における代謝物は表 13 に示されている。

アルファルファの再生部中の放射能は僅かであった。

アセトン抽出物中に未変化のアシュラムが 9.19%TAR 認められ、代謝物として M10 が 5.04%TAR、M7 が 4.07%TAR、M8 が 3.13%TAR、M21 が 2.23%TAR、M34 が 1.22%TAR、M14 が 1.08%TAR が認められ、そのほかの代謝物は 1%TAR 未満であった。水抽出物中には未変化のアシュラムは認められず、代謝物として、M45~M47、M22 等が認められたが、いずれも 1%TAR 未満であった。(参照 4)

表 12 各試料中の放射能分布 (mg/kg)

経過日数 (日)	アセトン抽出物	水抽出物	酸抽出物	繊維質	総残留放射能
0	191	10.9	1.16	1.33	203
3	120	15.8	6.31	7.89	150

7	79.1	12.5	6.15	9.74	108
14	44.3	11.7	3.31	6.87	66.2
21	29.7	8.06	2.37	6.93	49.1
28	21.2	13.4	1.91	6.35	42.9
3+25 ^{a)}	0.17	0.11	0.02	0.19	0.51
7+21 ^{b)}	0.38	0.18	0.04	0.21	0.80
14+14 ^{c)}	1.39	1.26	0.29	1.09	4.13
21+21 ^{d)}	0.46	0.29	0.09	0.60	1.44
28+14 ^{e)}	0.84	0.44	0.15	0.36	1.70

- a) : 処理 3 日後に試料採取後に 25 日間栽培後の再生部。
b) : 処理 7 日後に試料採取後に 21 日間栽培後の再生部。
c) : 処理 14 日後に試料採取後に 14 日間栽培後の再生部。
d) : 処理 21 日後に試料採取後に 21 日間栽培後の再生部。
e) : 処理 28 日後に試料採取後に 14 日間栽培後の再生部。

表 13 処理 21 日後における代謝物 (%TAR)

試料	アシュラム	代謝物
アセトン抽出物	9.19	M10(5.04)、M7(4.07)、M8(3.13)、M21(2.23)、M34(1.22)、M14(1.08)、M33(0.66)、M42(0.57)、M29(0.54)、M19(0.23)、M43(0.20)、M1(0.19)、M49(0.17)、M3(0.16)、M31(0.15)、M48(0.14)、M35(0.13)、M45~M47(0.11)、M24(0.09)、M15(0.07)、M11(0.04)、M2(0.03)、M27(0.03)
水抽出物	—	M45~M47(0.90)、M22(0.75)、M1(0.44)、M2(0.33)、M11(0.31)、M3(0.27)、M41(0.18)、M27(0.16)、M43(0.12)、M37(0.12)、M25(0.10)、M49(0.07)、M23(0.07)、M36(0.03)、M40(0.02)、M39/M38(0.01)*

* : 2 種類の代謝物の分離が不明瞭であることを示す。

— : 未検出

さとうきび、ライグラス及びアルファルファにおける主要代謝経路は、4 位のアミノ基のアセチル化による M1 の生成、加水分解による M4 の生成であると考えられた。

(4) ほうれんそう

ポット栽培された 4 葉期のほうれんそう (品種 : Lazio F1) に [phe-¹⁴C] アシュラムを 2,400 g ai/ha の用量でほうれんそう葉及び土壌に均一に散布し、処理 14 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉の抽出液及び抽出残渣中の残留放射能濃度は 184 及び 0.9 mg/kg であった。

葉における主要成分は未変化のアシュラムで 77.4%TRR (143 mg/kg) であり、代謝物として M50 が 9.0%TRR (16.5 mg/kg)、M51 が 6.4%TRR (11.9 mg/kg) 認められた。

ほうれんそうにおける主要代謝経路はアシュラムのグルコース又はマロン酸抱合化であると考えられた。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

4 種類の土壌（壤土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土、いずれも英国）に [phe-¹⁴C]アシュラムを 221 µg/g 乾土の用量で土壌に添加し、壤土については 10 又は 20°C、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土については 20°C で最長 120 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における分解物は表 14、好氣的土壌中のアシュラムの推定半減期は表 15 に示されている。

好氣的土壌においてアシュラムは速やかに減衰し、残留物が増加した。10% TAR を超える分解物として M4 が最大 13.9% TAR 認められた。ほかに M2 が最大 2.3% TAR、M1 が最大 1.9% TAR、M5 が最大 0.7% TAR 認められた。

壤土においては、未変化のアシュラムの減衰は 20°C よりも 10°C の方が緩やかだった。

処理 59 日後の土壌分析の結果、残留放射能はフルボ酸、腐植酸及びフミン全ての画分に分布し、残留物における放射能濃度はフルボ酸画分（10.6～32.3% TRR）で最も少なく、腐植酸画分（22.3～52.7% TRR）及びフミン画分（28.8～67.1% TRR）に多く認められた。

好氣的土壌における推定分解経路は、M4 への分解及びその後の残留物及び二酸化炭素への無機化であり、そのほかの広範囲の微量分解物に分解されると考えられた。（参照 4）

表 14 各土壌における分解物 (%TAR)

土壌 (試験温度)	試料採取日数 (日)	抽出液	残留物	アシュラム	M5	M4	M2	M1	揮発性物質
壤土 (20°C)	0	89.8	3.1	80.5	0.7	0.4	0.1	0.2	NA
	1	86.3	11.9	68.8	0.4	2.6	0.7	0.2	0.3
	3	73.2	15.5	48.6	0.1	4.5	0.1	0.3	0.7
	7	52.8	39.2	26.6	ND	2.9	ND	0.1	1.6
	14	45.7	45.0	11.2	ND	5.9	ND	ND	2.4
	28	26.3	64.3	3.7	ND	6.5	1.4	ND	3.8
	59	15.6	67.8	0.1	ND	1.0	0.6	ND	5.4
	120	8.8	76.0	ND	ND	1.0	0.2	ND	6.1
壤土 (10°C)	0	96.1	2.8	78.5	0.4	0.5	0.0	0.2	NA
	1	84.0	6.5	73.1	0.6	2.5	0.4	0.3	0.1
	3	82.0	9.0	62.5	0.4	4.0	ND	ND	0.3
	7	74.2	20.8	49.3	0.1	2.4	0.1	0.3	0.8
	14	64.3	31.2	33.6	0.1	7.1	ND	0.2	1.3

	28	33.9	52.9	16.1	ND	6.8	0.6	ND	2.2	
	59	30.0	59.2	0.1	ND	1.6	ND	ND	3.1	
	120	17.8	68.5	ND	ND	3.2	0.9	ND	4.3	
砂壌土 (20°C)	0	96.4	1.4	84.7	0.4	1.5	ND	ND	NA	
	1	85.6	10.1	66.2	0.3	6.7	0.4	1.9	0.2	
	3	78.8	11.2	44.3	0.1	10.1	ND	1.6	0.5	
	7	60.8	30.6	27.6	ND	6.4	ND	0.7	0.9	
	14	44.3	45.8	11.5	ND	9.2	ND	ND	1.7	
	28	40.5	45.8	3.0	ND	12.0	2.3	ND	2.6	
	59	24.3	52.8	0.1	ND	0.4	0.1	ND	3.8	
	120	16.0	63.9	ND	ND	1.9	ND	ND	6.3	
	シルト質壤 土(20°C)	0	83.5	10.2	71.0	0.3	0.9	0.1	ND	NA
		1	76.5	23.3	54.9	0.2	1.4	ND	0.2	0.2
3		63.4	28.0	35.0	ND	3.4	ND	0.2	0.7	
7		50.9	43.0	15.6	ND	4.6	0.1	0.1	1.3	
14		30.7	57.4	1.8	ND	3.6	ND	ND	0.8	
28		27.0	57.2	0.5	ND	2.6	ND	ND	3.6	
59		19.7	69.0	ND	ND	1.6	1.2	ND	4.9	
120		15.5	69.4	ND	ND	1.6	ND	ND	6.9	
埴壌土 (20°C)	0	93.7	5.5	63.3	0.7	0.4	0.1	ND	NA	
	1	83.7	13.8	68.7	0.5	3.6	ND	ND	0.2	
	3	75.4	16.5	51.4	0.2	7.9	ND	ND	0.6	
	7	55.1	37.7	29.1	ND	1.6	ND	ND	1.4	
	14	39.8	51.5	14.6	ND	13.9	ND	ND	1.7	
	28	25.8	63.1	3.4	ND	3.5	0.3	ND	3.7	
	59	15.8	68.9	ND	ND	3.3	0.2	ND	5.6	
	120	10.9	73.5	ND	ND	0.3	0.3	ND	7.5	

NA: 分析せず、ND: 検出限界以下

表 15 好氣的土壤中のアシュラムの推定半減期

土壤(試験温度)	推定半減期 (日)
壤土(20°C)	2.81
壤土(10°C)	7.38
砂壌土(20°C)	2.34
シルト質壤土(20°C)	1.49
埴壌土(20°C)	3.45

(2) 土壤吸脱着試験

① 土壤吸着試験

4種類の国内土壤 [埴壌土 (福島)、軽埴土 (和歌山)、砂質埴壌土 (岡山) 及びシルト質埴壌土 (熊本)] にアシュラム (Na 塩) を添加し、土壤吸着試験

が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} 及び有機炭素含有率により補正した $K_F^{ads}_{oc}$ は表 16 に示されている。(参照 4)

表 16 各土壌における土壌吸着係数

吸着係数	埴壤土	軽埴土	砂質埴壤土	シルト質埴壤土
K_F^{ads}	0.123	0.450	0.504	4.26
$K_F^{ads}_{oc}$	11.4	25.7	73.0	33.0

② 土壌吸脱着試験

6 種類の海外土壌 [2 種類の砂壤土 (英国)、埴土 (英国)、砂土 (米国)、シルト質埴土 (米国) 及び砂質埴壤土 (英国)] に [phe- ^{14}C] アシユラムを添加し、土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着及び脱着係数 K_F^{ads} 及び K_F^{des} 並びに有機炭素含有率により補正した吸着及び脱着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ 及び $K_F^{des}_{oc}$ は表 17 に示されている。

脱着係数が対応する吸着係数よりかなり高値であることから、吸着したアシユラムは、容易に脱着しないと考えられた。低処理濃度及び有機炭素含有量の多い土壌において顕著であった。また、砂壤土①、埴土、シルト質埴土及び砂質埴壤土においては、初期の高速の吸着に続いて、24 時間の平衡化以降にも、低速の吸着が持続している可能性が示された。(参照 4)

表 17 各土壌における吸着及び脱着係数

吸/脱着係数	砂壤土①	砂壤土②	埴土	砂土	シルト質 埴土	砂質 埴壤土
K_F^{ads}	0.4	0.3	0.8	0.1	0.6	2.6
$K_F^{ads}_{oc}$	15.5	23.4	15.4	150	25.5	42.5
K_F^{des}	1.2~3.3	0.7~1.5	2.5~6.4	0.3~0.7	1.6~3.8	5.6~10.8
$K_F^{des}_{oc}$	48.6~131	53.3~118	46.9~118	310~696	65.9~152	92.4~176

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 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [phe- ^{14}C] アシユラムを 4.9 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加し、暗条件下、24~26°C で最長 31 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

最長 31 日間の加水分解試験において、アシユラムはいずれの緩衝液中においてもほとんど分解されず、分解半減期は求められなかった。

主要成分は、いずれの pH においても未変化のアシユラムであり、90.9~

96.9%TARであった。(参照4)

(2) 水中光分解試験

① 緩衝液

滅菌緩衝液(酢酸緩衝液:pH 4及びグリシン緩衝液:pH 9)に[phe-¹⁴C]アシュラムを0.6 mg/Lとなるように添加し、無菌条件下、25±2°Cで最長55時間(pH 4)又は54時間(pH 9)、キセノンランプ光[光強度:306 W/m²(pH 4)又は309 W/m²(pH 9)(波長範囲:290~800nm)]を照射し、水中光分解試験が実施された。なお、暗所対照区が設けられた。

水中における光分解物は表18、アシュラムの推定半減期は表19に示されている。

pH 4の緩衝液中において、アシュラムは急速に減少し、処理25.8時間後に24.0%TARであった。主要分解物はM5で最大55.5%TARであった。そのほかに4種類の未知成分が認められたが、いずれも10%TAR未満であった。

pH 9の緩衝液中において、アシュラムは急速に減少し、処理51.8時間後で17.8%TARであった。主要分解物としてM17が最大24.2%TAR、M16が最大11.9%TAR認められ、ほかにM5が最大4.4%TAR認められた。そのほかに6種類の未知成分が認められたが、いずれも10%TAR未満であった。

揮発性分解生成物捕集液中の放射能は、pH 4緩衝液で最大0.2%TAR、pH 9緩衝液で最大0.4%TARであった。

pH 4緩衝液の暗所対照区では、主要成分は未変化のアシュラムであり、95.9~105%TAR認められた。代謝物としてM5が最大0.2%TAR、M4が最大0.8%TAR認められた。(参照4)

表18 水中における光分解物(%TAR)

緩衝液(pH)	光照射時間(時間)	アシュラム	代謝物		
			M5	M17	M16
酢酸緩衝液 (pH 4)	0	99.6	0.2	—	—
	1.3	94.3	3.4	—	—
	2.2	88.7	6.9	—	—
	3.8	87.2	10.2	—	—
	6.2	67.8	20.6	—	—
	8.2	55.9	25.5	—	—
	12.2	38.9	42.6	—	—
	15.1	38.1	43.0	—	—
	17.6	29.5	50.6	—	—
	20.1	21.0	55.5	—	—
	25.8	24.0	53.1	—	—
グリシン緩衝液	0	97.6	0.0	0.0	0.0

(pH 9)	2.3	96.5	0.0	0.7	0.0
	5.2	88.3	0.0	1.2	1.5
	6.7	92.3	0.0	1.1	1.3
	7.8	89.2	0.6	2.3	2.9
	14.2	64.4	2.9	14.3	3.4
	21.0	53.6	1.3	12.9	7.7
	26.7	37.9	4.4	15.1	5.0
	32.2	32.3	3.9	15.8	6.4
	39.7	29.4	3.4	15.2	9.3
	46.3	20.0	3.7	24.2	6.2
	51.8	17.8	3.4	14.5	11.9

—: 未検出

表 19 アシュラムの推定半減期 (滅菌緩衝液)

試験区	照射区	
	キセノン光 (日)	太陽光換算 (日) ^a
pH 4	0.44	1.36
pH 9	0.87	2.72

a: 北緯 35 度の春の太陽光下での推定値

② 自然水

滅菌自然水 [池水、pH 7.8 (英国)] に [phe-¹⁴C] アシュラムを 1 mg/L となるように添加し、滅菌条件下、25±2°C で最長 147 時間、キセノンランプ光 (光強度: 39.0 W/m², 290 nm 未満の波長をカット) を照射し、水中光分解試験が実施された。なお、暗所対照区 (最長 168 時間インキュベート) が設けられた。

光照射区においては、アシュラムは急速に分解し、処理 147 時間後に 0.9% TAR であった。暗所対照区においては、アシュラムの分解は認められなかった。

¹⁴CO₂ は光照射区で最大 27.0% TAR、暗所対照区で最大 1.07% TAR 認められた。多数の分解物が認められたが、10% TAR を超える成分は認められず、滅菌自然水中での主要分解物は ¹⁴CO₂ であった。

アシュラムの推定半減期は試験条件下で 0.84 日、北緯 35 度の春の太陽光下で 4.2 日と考えられた。(参照 4)

5. 土壌残留試験

沖積・砂壤土 (兵庫) 及び火山灰・埴壤土 (山梨) を用いてアシュラムを分析対象とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 4)

表 20 土壤残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期
ほ場試験	11.1 ^b kg ai/ha (1回散布)	沖積・砂壤土	3日以内
		火山灰・埴壤土	約7日
容器内試験	10 mg/kg 乾土	沖積・砂壤土	約2日
		火山灰・埴壤土	約10日

a: ほ場試験ではアシュラム Na 塩 37%液剤、容器内試験はアシュラム純品を用いた。

b: アシュラム換算値

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、牧草等を用いてアシュラムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

アシュラムの最大残留値は、散布4日後に収穫した牧草(アルファルファ)の242 mg/kg、可食部では散布60日後に収穫したさとうきびの0.02 mg/kgであった。(参照4)

(2) 畜産物残留試験

① 泌乳牛

ホルスタイン種泌乳牛(一群4頭)にアシュラム Na 塩をカプセル経口(0、50、200及び800 mg/kg 飼料相当)投与し、投与前日、投与4、7、13及び28日後に1日2回及び投与終了7日後に乳汁を採取した。また、投与終了直後及び投与終了14日後にと殺し、肝臓、血液、脂肪(腎臓周囲、大網及び皮下混合物)、腎臓及び筋肉(背最長筋及び大腿二頭筋)を採取し、畜産物残留試験が実施された。

乳汁中の残留量は投与開始直後に定常状態となり、50 mg/kg 飼料投与群で0.038~0.110 µg/mL、200 mg/kg 飼料投与群で0.102~0.322 µg/mL、800 mg/kg 飼料投与群で0.480~1.16 µg/mLで、投与終了7日後には0.01 µg/mL未満であった。

投与28日後におけるアシュラムの臓器中の残留量は、腎臓で最も高く、0.191~3.56 µg/g認められ、血液中に0.086~0.937 µg/mL、肝臓中に最大0.609 µg/g、筋肉中に最大0.262 µg/g及び脂肪中に最大0.052 µg/g認められた。投与終了後14日のウシの臓器中の残留量はいずれも検出限界(0.050 µg/g)未満であった。

(参照4)

(3) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛(一群2頭、800 mg/kg 飼料投与群のみ4頭とし、うち2頭は休薬群として、投与終了後2週間無処理飼料により飼育)にアシュラムを混餌[0、0.5、5.0、50.0、200及び800 mg/kg 飼料相当、検体摂取量:0、0.023、

0.139、1.62、6.91、21.7 及び 26.0 (800 mg/kg 飼料投与群の休薬群) mg/kg 体重/日] 投与し、投与開始 5 及び 2 日前、投与開始 1、3、5、8、12、18、23 及び 28 日後の朝夕に乳汁を採取した。また、800 mg/kg 飼料投与群の休薬群は、休薬期間 1 日、3 日、6 日及び 12 日後の朝夕に乳汁を採取し、乳汁移行試験が実施された。

200 mg/kg 飼料以上投与群の乳汁中にアシュラムが認められ、投与 3 日以降は定常状態となり、乳汁中のアシュラムの残留量は 200 mg/kg 飼料及び 800 mg/kg 飼料投与群で、それぞれ最大 0.050 µg/mL 及び 0.218 µg/mL であった。投与終了後の休薬期間 3 日後では検出限界 (0.025 µg/mL) 未満であった。

50 mg/kg 飼料以下投与群では、乳汁への移行は認められなかった。(参照 4)

7. 一般薬理試験

アシュラムのラット、マウス、ウサギ、モルモット、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 4)

表 21 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
一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 5	100、200、 400、800、 1,600、3,200、 6,400 [§] (単回経口)	1,600	3,200	3,200 mg/kg : 軽度鎮静作用 6,400 mg/kg : 体温低下を伴 う鎮静作用
神経筋伝達	ネコ (系統不明) (麻醉下)	5 (性別 不明)	1,000 [§] (単回経口)	1,000	—	影響なし
回腸収縮	モルモット (系統不明)	動物数 不明	8.5×10 ⁻⁶ 、8.5 ×10 ⁻⁵ 、8.5× 10 ⁻⁴ 、2.5× 10 ⁻⁴ 、8.5× 10 ⁻³ M (<i>in vitro</i>)	8.5×10 ⁻³ M	—	影響なし
血液凝固	Hy/Cr ウサギ	雌雄各 2	100、400 [§] (単回経口)	400	—	影響なし
血小板凝集	NZW ウサギ	5(性別 不明) (<i>in vivo</i>)	0、0.1、1.0、 10.0、100 µg/mL (<i>in vitro</i>) 0、1,500(単回 経口)	100 µg/mL (<i>in vitro</i>) 1,500 (<i>in vivo</i>)	—	影響なし
溶血作用	NZW ウサギ	4(性別 不明)	0、0.1、1.0、 10.0、100 µg/mL	100 µg/mL (<i>in vitro</i>)	—	影響なし

			(<i>in vitro</i>) 0、1,500(単回 経口)	1,500 (<i>in vivo</i>)		
心血管系	ネコ (麻酔下)	3 (性別 不明)	0、1,500 [§] (単回経口)	1,500	—	影響なし
	イヌ (麻酔下)	3 (性別 不明)	0、1,500 [#] (単回経口)	1,500	—	影響なし
	イヌ (無麻酔)	雄：1 雌：3	0、1,500 [#] (単回経口)	1,500	—	影響なし

: 0.25%トラガントゴム溶液、[§] : 0.20%トラガントゴム溶液、[§] : 10%アラビアゴム水溶液、
& : 0.75%トラガントゴム水溶液

8. 急性毒性試験

アシュラム又はアシュラム Na 塩の急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 4)

表 22 急性毒性試験概要 (原体)

原体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
アシュラム	経口 [§]	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、呼吸律 動性の乱れ及び静居状 態 死亡例なし
	経口 [§]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下及びうず くまり姿勢 死亡例なし
アシュラム Na 塩	経口 [#]	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下及びうず くまり姿勢 死亡例なし
	皮下 [§]	SD ラット 雌雄各 10 匹	8,550	8,520	自発運動低下、うずく まり姿勢、呼吸促迫、 振戦及び音反応過敏 雄：6,000 mg/kg 体重 以上で死亡例 雌：7,200 mg/kg 体重 以上で死亡例
	腹腔内 [§]	SD ラット 雌雄各 10 匹	5,800	6,570	自発運動低下、うずく まり姿勢、振戦及び間 代性痙攣 雌雄：5,000 mg/kg 体 重以上で死亡例
	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	経口 [#]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下及びうず くまり姿勢

					死亡例なし
	皮下 [§]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	7,600	6,600	自発運動低下、うずくまり姿勢、よろめき歩行、呼吸律動性の乱れ、振戦及び間代性痙攣 雌雄：6,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	腹腔内 [§]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	5,990	6,000	自発運動低下、うずくまり姿勢、よろめき歩行、呼吸促進、振戦及び間代性痙攣 雌雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		眼周囲湿潤
			>5.46	>5.46	死亡例なし

溶媒；#：注射用蒸留水、\$：生理食塩水、§：0.5%CMC

代謝物/原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 4)

表 23 急性毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M4/原体 混在物①	経口	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

溶媒；らっかせい油
/：該当なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (アシュラム及び Na 塩)

(1) アシュラム

NZW ウサギを用いて眼・皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

MRC/DO モルモットを用いて皮膚感作性試験 (試験方法不明) が実施され、アシュラムは皮膚感作性はないと考えられた。

(2) アシュラム Na 塩

Hartley モルモット (改良 Buehler 法) を用いて皮膚感作性試験が実施され、アシュラム Na 塩は皮膚感作性を有すると考えられた。(参照 4)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Na 塩) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (Na 塩：0、2,000、6,000

及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Na 塩) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2,000	6,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	129	387	1,330
	雌	158	479	1,650

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、6,000 ppm 以上投与群の雄で脾髄外造血亢進、雌で腎盂/腎乳頭の鉍質沈着が認められたので、無毒性量は雌雄で 2,000 ppm (雄: 129 mg/kg 体重/日、雌: 158 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Na 塩) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PT 延長 ・ TP 減少 ・ 脾絶対、比重量²及び対脳重量比³増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#] ・ 腎盂/腎乳頭の鉍質沈着[#] ・ 脾へモジデリン沈着[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 甲状腺絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#] ・ 脾へモジデリン沈着[#]
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾髄外造血亢進[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎盂/腎乳頭の鉍質沈着[#]
2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計検定は実施されていない。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Na 塩) ②

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (Na 塩: 0、500、5,000 及び 50,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Na 塩) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	5,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	345	3,630
	雌	39	374	3,950

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

³ 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下同じ。)

尿検査において雌雄とも 5,000 ppm 以上投与群でウロビリノーゲン陽性の結果が得られたが、検体を直接尿に添加しても同様の結果であることから、尿中に排泄された検体によりウロビリノーゲン検査が妨害されたためと考え、この変化を検体投与による毒性所見ではないと判断した。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は 5,000 ppm (雄：345 mg/kg 体重/日、雌：374 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Na 塩) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、飲水量増加 ・ T.Chol 及び TP 減少 ・ Glu 増加 ・ 肺胞マクロファージ増加[#] ・ 肝小葉周辺性脂肪化[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加 ・ T.Chol 減少 ・ Glu 増加 ・ 肺胞マクロファージ増加[#]、間質肺炎^{#,*} ・ 肝小葉周辺性脂肪化[#]、胆管増生[#] ・ 腎盂炎[#]及び水腎症[#]
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計検定の実施は不明。*：限局性変化

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M4)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (代謝物 M4：0、30、300 及び 600 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。本試験では神経学的検査が投与開始前及び投与期間中に実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。神経学的検査において投与 2 週の検査時に雄の全投与群で、投与 3 週の検査時に雌の 300 mg/kg 体重/日以上投与群で排尿頻度が増加したが、一過性であることから投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC、Hb、Ht 減少等、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で飲水量の増加が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 4)

表 28 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M4) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ MCHC、WBC、Lym 及び PLT 減少 ・ TP 及び Alb 減少、A/G 比上昇 ・ ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎 ・ MCV 増加 ・ 肝髄外造血充進[#]
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 及び MCV 増加 ・Ret 増加 ・BUN 及びカルシウム増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・前立腺/精囊絶対及び比重量減少 ・肝髓外造血亢進[#] ・脾うっ血[#]、ヘモジデリン沈着[#]、髓外造血[#]及び皮膜炎[#] ・胸骨骨髓[#]及び大腿骨骨髓[#]造血亢進 ・膀胱移行上皮び慢性肥大[#]及び粘膜固有層単核細胞巢[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾うっ血[#]、ヘモジデリン沈着[#]及び髓外造血亢進[#] ・胸骨骨髓[#]及び大腿骨骨髓造血亢進[#]
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・飲水量増加

: 統計検定は実施されていない。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた強制経口 (アシラム : 0、60、300 及び 1,500 mg/kg 体重/日) 投与による、6 か月間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

食品安全委員会は、1,500 mg/kg 体重/日投与群雌雄で投与初期から認められた嘔吐は、本剤の単回投与により生ずる可能性があるかと判断した。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu 増加、雌で甲状腺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 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

表 29 6 か月間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便/水様便[#]及び嘔吐 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・尿量増加[§] ・甲状腺絶対[§]及び比重量[§]増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便/水様便[#]及び嘔吐 ・Glu 増加 ・尿量増加[§]
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量[§]増加
60 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計検定は実施されていない。

§ : 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 mg/kg 体重/日投与群において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。1,500 mg/kg 体重/日投与群においてみられた嘔吐は投与初期から投与期間を通じて少数例に認められた。

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (アシラム : 0、100、300

及び 600 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群における毒性所見は表 30 に示されている。

食品安全委員会は、600 mg/kg 体重/日投与群雌で投与初期から認められた嘔吐は、本剤の単回投与により生ずる可能性がある一方、300 mg/kg 体重/日投与群雌及び 300 mg/kg 体重/日以上投与群雄における嘔吐は投与初期では観察されなかったため、単回投与では生じないと判断した。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

表 30 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	・投与液逆流	・甲状腺絶対及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日以上	・流涎 [#] 及び嘔吐 [#] ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [#]	・流涎 [#] 、投与液逆流 [#] 及び嘔吐 [#] ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [#]
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計検定は実施されていない。

300 mg/kg 体重/日投与群及び 600 mg/kg 体重/日投与群雌においてみられた嘔吐は投与初期では認められなかった。

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、衛星群 : 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (アシュラム : 0、1,000、5,000 及び 25,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。本試験ではビタミン K 含有量の低い飼料が使用され、血液凝固時間の延長が認められたため、第 31 週以降ビタミン K が飼料に追加された。

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	5,000	25,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36	180	953
	雌	47	243	1,280

各投与群における毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 32、腫瘍性病変の発生頻度は表 33 に示されている。

25,000 ppm 投与群の雄の副腎髄質に褐色細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞過形成、同投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 1,000 ppm (雄 : 36 mg/kg 体重/日、雌 : 47 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・尿 pH 低下 ・副腎髄質細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH 低下 ・前胃過形成/過角化症
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 33 雄の副腎髄質過形成及び褐色細胞腫の発生頻度（ラット）

性別		雄			
投与群(ppm)		0	1,000	5,000	25,000
副腎	髄質細胞過形成	7/50	6/50	12/50	13/50
	褐色細胞腫	3/50	5/50	4/50	10*/50

* : p<0.05 (χ^2 検定)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、Na 塩）

ICR マウス（一群雌雄各 75 匹、52 週で各群雌雄各 10 匹をと殺）を用いた混餌（Na 塩：0、500、5,000、50,000 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。

表 34 2年間慢性毒性/発がん性試験（マウス、Na 塩）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	5,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74	730	8,040
	雌	95	938	10,400

各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 35、腫瘍性病変の発生頻度は表 36 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雄で精巣ライディッヒ細胞腫の発生頻度増加が認められた。

52 週の間計画殺においてのみ雌の 500 及び 5,000 ppm 投与群で脾褐色色素沈着、雌の全投与群で腺胃粘膜上皮過形成が増加したが、いずれも用量相関性がないことから投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で RBC 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm（雄：730 mg/kg 体重/日、雌：938 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

表 35 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、Na 塩）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 及び Ht 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・脾絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着(52週のみ) ・脾褐色色素沈着 ・腎近位尿管上皮細胞褐色色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 及び Ht 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・脾絶対[§]、比重量及び対脳重量比[§]増加 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着[§] ・脾褐色色素沈着[§] ・甲状腺ろ胞肥大/過形成[§] ・腎近位尿管上皮細胞褐色色素沈着
5,000 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、検体投与の影響と考えられた。

表 36 腫瘍性病変の発生頻度（マウス、Na 塩）

性別		雄			
		投与群(ppm)			
		0	500	5,000	50,000
精巢	ライディッヒ細胞腫	0/59 (0)	2/36 (5.56)	1/40 (2.50)	5/57* (8.77)

*：p<0.05（Fisher の正確確率検定）

()：発生頻度 (%)

背景データ：ライディッヒ細胞腫：0～5.0%

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄：12 匹、雌：24 匹）を用いた混餌（アシュラム：0、1,000、5,000 及び 25,000 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照）投与による、2 世代繁殖試験が実施された。また、F₂ 離乳児を検体無添加の飼料で 30 日間飼育し、検体投与の影響が検討された。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	5,000	25,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	85	396	2,120
		雌	89	445	2,470
	F ₁ 世代	雄	90	452	2,210
		雌	94	474	2,410

各投与群における毒性所見は表 38 に示されている。

離乳後 30 日間無添加飼料で飼育した F₂ 離乳児においては、25,000 ppm 投与群の雄で腎絶対及び比重量増加、同投与群の雌で下垂体及び甲状腺の絶対及び比重量の増加が認められた。

5,000 ppm 以上投与群において、新生児数の減少が認められたが、食品安全委員会は、この事象は単回投与により発現する可能性は低く、反復投与により発現したものと判断した。

本試験において、親動物では、25,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では、5,000 ppm 以上投与群で新生児数減少等が認められたので、親動物に対する無毒性量は 5,000 ppm (P 雄: 396 mg/kg 体重/日、P 雌: 445 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 452 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 474 mg/kg 体重/日)、児動物に対する無毒性量は 1,000 ppm (P 雄: 85 mg/kg 体重/日、P 雌: 89 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 90 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 94 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、5,000 ppm 以上投与群で新生児数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 1,000 ppm (P 雄: 85 mg/kg 体重/日、P 雌: 89 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 90 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 94 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 38 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	25,000 ppm	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制	・甲状腺絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量減少
	5,000 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	25,000 ppm	・肝絶対及び比重量減少 (雌)		・新生児数減少 [§]	
	5,000 ppm 以上	・新生児数減少 (腹当たり)		5,000 ppm 以下毒性所見なし	
	1,000 ppm	毒性所見なし			

§ : 統計学的な有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 28 匹) の妊娠 4~16 日に強制経口 (アシュラム: 0、500、1,000 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.25% トラガントゴム水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、1,500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で着床数減少等、1,500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で着床前胚損失率増加等が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。(参照 4)

表 39 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§] ・ 着床数減少[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 総生存胎児数及び腹当たり生存胎児数減少[§] ・ 着床前胚損失率及び早期吸収胚数増加[§]
1,000 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的に有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 5～14 日に強制経口（アシュラム：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%トラガントゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量 2,000 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）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹以上）の妊娠 5～20 日に強制経口（アシュラム：0、150、300 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%トラガントゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群母動物において、統計学的に有意ではないが、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児において、300 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚損失率及び後期胚吸収数の増加が認められたが、300 mg/kg 体重/日投与群では、1 腹当たりの生存胎児数が多かったためと考えられた。よって、無毒性量は、母動物及び胎児ともに 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4）

1.3. 遺伝毒性試験

アシュラム及びアシュラム Na 塩の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験、マウス及び細菌を用いた宿主経由試験並びにマウスを用いた優性致死試験及び小核試験が実施された。

結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であったことから、アシュラムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4）

表 40 遺伝毒性試験概要 (アシュラム及びアシュラム Na 塩)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/ディスク (Na 塩)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr 株)	① 10~3,000 µg/プレート (-S9)(Na 塩) ② 10~1,000 µg/プレート (+S9)(Na 塩)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.9~2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	① 10~1,000 µg/プレート (+/-S9) ② 100~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 62~5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 62~5,000 µg/プレート (-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	① 125~1,000 µg/mL (-S9) ② 1,000~2,500 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y 細胞)	① 11.5~2,300 mg/L (-S9) ② 23~2,300 mg/L (+S9)	陰性
宿主經由	復帰突然変異試験	ICR マウス(一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	2,000 及び 4,000 mg/kg (Na 塩、2 回経口投与)	陰性
in vivo	優性致死試験	マウス (雄: CF-1、雌: ICR) (一群雄 5 匹)	1,500 及び 5,000 ppm 混餌投与 (45 日間反復投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス(骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重(Na 塩、2 回腹腔内投与)	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、植物及び土壌由来の代謝物 M4/原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 4)

表 41 遺伝毒性概要 (代謝物 M4/原体混在物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	430~1,720 µg/mL(+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK ⁺)	108~1,720 µg/mL(+/-S9)	陰性

14. その他試験

マウス由来線維芽細胞 (C3H/10T1/2) を用いた細胞形質転換試験が実施された。結果は表 42 に示されている。(参照 4)

表 42 細胞形質転換試験概要 (アシュラム)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
細胞形質転換試験	マウス由来線維芽細胞 (C3H/10T 1/2 細胞)	256~2,050 µg/mL	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げたアシュラム及びアシュラム Na 塩の資料を用いて農薬「アシュラム」の食品健康影響評価を実施した。アシュラム及びアシュラム Na 塩の生体内動態は同様と考えて毒性評価を実施した。

^{14}C で標識したアシュラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、アシュラムは投与後 23~30 分で T_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は 2.62~15.4 時間であった。経口投与されたアシュラムの吸収率は少なくとも 84.1% であり、投与後 72 時間で尿及び糞中に 97% TAR 以上排泄され、主に尿中に排泄された。 T_{\max} 付近での臓器及び組織中の残留放射能は、腎臓、血漿及び心臓内血液で高く、投与 6 時間後には腎臓及びカーカスで高かった。尿中の主要成分はアシュラムで最大 79.2% TAR 認められたほか、代謝物として M1、M2 及び M4 が認められた。

畜産物体内運命試験の結果、未変化のアシュラムは乳汁中には認められず、尿中に 34.1~70.5% TRR 認められた。10% TRR を超える代謝物として、M1 が乳汁中に 64.1~65.8% TRR、肝臓及び腎臓中に 6.36~23.4% TRR 及び 48.9~59.4% TRR 認められ、M2 が肝臓中に 16.0% TRR 認められた。

^{14}C で標識したアシュラムの植物体内運命試験の結果、さとうきびの葉、ライグラス、アルファルファ及びほうれんそうにおいて、主要成分は未変化のアシュラムであり、10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

アシュラムを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、アシュラムの最大残留値はアルファルファの 242 mg/kg で、可食部ではさとうきびの 0.02 mg/kg であった。

アシュラムを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、乳汁中に最大 1.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 認められ、臓器中には、腎臓に最大 3.56 $\mu\text{g}/\text{g}$ 認められた。

各種毒性試験結果から、アシュラム投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において新生児数減少が認められた。

慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの雄で副腎褐色細胞腫が認められ、マウスで精巣ライディッヒ細胞腫が増加したが、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。

畜産物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として M1 及び M2 が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアシュラム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 43 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 44 に示されている。

食品安全委員会は、アシュラム及びアシュラム Na 塩については毒性が同等であると考えられるため、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量のうち最小値を、一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とすることが適当であると判断した。各試験で

得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 36 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 0.36 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

アシュラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 6 か月間及び 1 年間慢性毒性試験の 300 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 3 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.36 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	36 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	6 か月及び 1 年間
(投与方法)	強制経口
(単回投与に関連した無毒性量)	300 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 43 各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⁾			参考 (農薬抄録)
			EPA	米国	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験① (Na 塩)	0, 2,000, 6,000, 20,000 ppm	129	/	雄: 129 雌: 158	雄: 387 雌: 479
		雄: 0, 129, 387, 1,330 雌: 0, 158, 479, 1,650	血液、腎臓並びに甲状腺 への影響		雄: 脾臓外造血亢進 雌: 腎盂/腎乳頭の鈣質 沈着	雌雄: RBC 減少等
		0, 500, 5,000, 50,000 ppm	/		雄: 345 雌: 374	雄: 34 雌: 39
ラット	90日間 亜急性 毒性試験② (Na 塩)	0, 500, 5,000, 50,000 ppm	/	/	雄: 345 雌: 374	雄: 体重増加抑制等 雌: T.Bil 減少等
		雄: 0, 34, 345, 3,630 雌: 0, 39, 374, 3,950	/	/	雄: 36 雌: 47	雄: 甲状腺ろ胞細胞過形成 雌: 体重増加抑制
		0, 1,000, 5,000, 25,000 ppm	36	36	雄: 36 雌: 47	雄: 甲状腺ろ胞細胞過形成 雌: 体重増加抑制
マウス	2年間 慢性毒 性発が ん性併 合試験	0, 36, 180, 953 雌: 0, 47, 243, 1,280	軽度貧血、副腎髄質過形成等 (発がん性は認められな い)	(雄で甲状腺 C 細胞腺腫 及び甲状腺 C 細胞癌増 加、副腎髄質褐色細胞腫 増加)	雄: 甲状腺ろ胞細胞過形 成 雌: 体重増加抑制	雄: 甲状腺ろ胞細胞過形 成 雌: 体重増加抑制等 (発がん性は認められな い)

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
2世代 繁殖試験		0、1,000、5,000、25,000 ppm	親動物：224	親動物：250	親動物：396	親動物：
		P雄：0、85、396、2,120 P雌：0、89、445、2,470 F ₁ 雄：0、90、452、2,210 F ₁ 雌：0、94、474、2,410	児動物：1,140 繁殖能：46	児動物：50 繁殖能：50	P雄：85 P雌：89 F ₁ 雄：90 F ₁ 雌：94	P雄：85 P雌：89 F ₁ 雄：90 F ₁ 雌：94
発生毒 性試験		0、500、1,000、1,500	親動物：体重増加抑制、 甲状腺重量増加 児動物：毒性所見なし 繁殖能：腹当たりの新生 児数減少	親動物：体重及び臓器重 量減少 繁殖能：腹当たりの新生 児数減少	親動物：体重増加抑制等 児動物：新生児数減少 繁殖能：新生児数減少	親動物：妊娠率低下 児動物：新生児数減少等 繁殖能：妊娠率低下
		0、500、1,000、1,500	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：500

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
①			/	体重増加抑制、胚吸収増加 (催奇形性は認められな い)	母動物：着床数減少等 胎児：着床前胚損失率増 加等 (催奇形性は認められな い)	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床前胚損失率増 加等 (催奇形性は認められな い)
				母動物：2,000 胎児：1,000 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：2,000 胎児：2,000 母動物及び胎児：毒性所 見なし (催奇形性は認められな い)
マウス	2年間慢性毒性発がん性併合試験(Na塩)	0、500、5,000、50,000 ppm	74	雄：730 雌：938 雄：脾臓重量増加 雌：脳重量減少、生存率 低下	雄：730 雌：938 雌雄：RBC及びHt減少 等 (雄：精巣ライディッヒ 細胞腫増加)	雄：730 雌：938 雌雄：体重増加抑制
		雄：0、74、730、8,040 雌：0、95、938、10,400	軽度貧血			

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾					
動物種	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		(発がん性は認められな い)	(発がん性は認められな い)		(発がん性は認められな い)
ウサギ	0、150、300、750	母動物：300 胎児：750 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：300 胎児：750 母動物：体重増加抑制	母動物：300 胎児：300 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：着床胚損失率増加 等	母動物：300 胎児：150 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：着床胚損失率増加 等
イヌ	0、60、300、1,500	(催奇形性は認められな い)	(催奇形性は認められな い)	(催奇形性は認められな い)	(催奇形性は認められな い)
	0、100、300、600	100 甲状腺への影響等	60 体重増加抑制、摂餌量減 少等	雌雄：60 雄：Glu増加 雌：甲状腺絶対及び比重 量増加	雌雄：60 雄：Glu増加 雌：甲状腺重量増加等
	ADI	NOAEL：36 SF：100	NOAEL：36 UF：100	NOAEL：36 SF：100	NOAEL：36 SF：100

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EFSA	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			ADI : 0.36	cRFD : 0.36	ADI : 0.36	ADI : 0.36
	ADI 設定根拠資料		ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

NOAEL: 無毒性量 ADI: 一日摂取許容量 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を記した。

/: 資料なし

表 44 単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ^D (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
イヌ	6 か月間慢性毒性試験	0、60、300、1,500	雌雄：300
	1 年間慢性毒性試験	0、100、300、600	雌雄：嘔吐 雌：300 雌：嘔吐
ARfD			NOAEL：300 SF：100 ARfD：3
ARfD 設定根拠資料			イヌ 6 か月間及び 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
D 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	化学名
M1	アセチルアシュラム(メチル 4-アセトアミドベンゼンスルホニルカーバメート)
M2	N4-アセチルスルファニルアミド
M3	N,N4-ジアセチルスルファニルアミド
M4/原体混在物	—
M5	スルファニル酸(4-アミノベンゼン-1-スルホン酸)
M6	ベンゼンスルホンアミド
M7	ベンゼンスルホン酸
M8	4-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸
M9	4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸
M10	メチル 4-メトキシベンゼンスルホニルカーバメート
M11	メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゼンスルファニルカーバメート
M12	フェノール
M13	4-アミノフェノール
M14	ハイドロキノン(1,4-ベンゼンジオール)
M15	キノン(1,4-ベンゾキノン)
M16	(4-(4-メトキシカルボニルアミノフェニル)アミノフェニル)カルバミン酸
M17	N(4-アミノフェニル)ホルムアミド
M18 [#]	アシュラム二量体
M19 [‡]	カテコール(1,2-ベンゼンジオール)
M20 [#]	4-アミノカテコール(4-アミノ-1,2-ベンゼンジオール)
M21 [‡]	サリチル酸(2-ヒドロキシ安息香酸)
M22 [‡]	β-レゾルシン酸(2,4-ジヒドロキシ安息香酸)
M23 [‡]	カフェイン酸(3,4-ジヒドロケイ皮酸)
M24 [‡]	馬尿酸(ベンゾイルグルコール)
M25 [‡]	フェニルアラニン(2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸)
M26 [‡]	チロシン(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸)
M27 [‡]	没食子酸(3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸)
M28 [‡]	シキミ酸(3,4,5-トリヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸)
M29 [‡]	キナ酸(1,3,4,5-テトラヒドロキシシクロヘキセンカルボン酸)
M30 [‡]	ウリジン(1-[3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]ピリミジン-2,4-ジオン)
M31 [‡]	ベンゼンスルホニルグリシン
M32 [#]	4-アミノベンゼンスルフィン酸
M33 [‡]	グリオキシル酸(オキソエタン酸)
M34 [‡]	β-ケトアジピン酸(3-オキソアジピン酸)
M35 [‡]	ムコ酸
M36 [‡]	アコニット酸(1-プロペン-1,2,3-トリカルボン酸)
M37 [‡]	オキサロコハク酸(1-オキソプロパン-1,2,3-トリカルボン酸)
M38 [‡]	セリン(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸)
M39 [‡]	トレオニン(2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸)
M40 [‡]	アスパラギン酸(2-アミノブタン二酸)
M41 [‡]	2-アミノ酪酸
M42 [‡]	バリン(2-アミノ-3-メチルブタン酸)
M43 [‡]	システイン酸(2-アミノ-3-スルホプロパン酸)

M44 [‡]	グリセロール(プロパン-1,2,3-トリオール)
M45 [‡]	ブドウ糖(6-(ヒドロキシメチル)オキサン-2,3,4,5-テトラール)
M46 [‡]	果糖(アラビノ-ヘキサロール)
M47 [‡]	マンノース
M48 [‡]	ホスホエタノールアミン(リン酸 2-アミノエチル)
M49 [‡]	ホスホエノールピルビン酸(2-ホスホノキシ-2-プロペノン酸)
M50	マロニルアシュラム
M51	アシュラムグルコシド

: 分析操作中に生成する人為的生成物と考えられる。

\$: これらの化合物の生成経路は明確ではない。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
T.Bil	総ビリルビン
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
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 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TP	総蛋白質
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					アシユラム			
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1989年度	1	11,100 ^L	3	30	<0.01	<0.01	/	/
				60	<0.01	<0.01		
				93	<0.01	<0.01		
	1		3	19	<0.01	<0.01	/	/
				49	<0.01	<0.01		
				79	<0.01	<0.01		
水稻 (稲わら) 1989年度	1	11,100 ^L	3	30	<0.02	<0.02	/	/
				60	<0.02	<0.02		
				93	<0.02	<0.02		
	1		3	19	<0.02	<0.02	/	/
				49	<0.02	<0.02		
				79	<0.02	<0.02		
さとうきび [露地] (外被を除く茎) 1983年度	1	5,550 ^{a,L}	2	198	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1		2	224	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
さとうきび [露地] (外被を除く茎) 2010年度	1	3,700 ^L	3	30	/	/	<0.01	<0.01
				45	/	/	<0.01	<0.01
				60	/	/	0.02	0.02
	1		3	30	/	/	<0.01	<0.01
				45	/	/	<0.01	<0.01
				60	/	/	<0.01	<0.01
ほうれんそう [露地] (ひげ根を除く可食部) 1973年度	1	3,700 ^L	1	37	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				44	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				86	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
しそ [露地] (葉部) 2004年度	1	1,850 ^L	1	28 ^a	/	/	0.07	0.07
				41 ^a	/	/	<0.02	<0.02
				56	/	/	<0.02	<0.02
	1		1	28 ^a	/	/	0.15	0.14
				42 ^a	/	/	<0.02	<0.02
				56	/	/	<0.02	<0.02
おかひじき [施設] (茎葉) 2004年度	1	2,220 ^L	1	55	/	/	<0.02	<0.02
	1		1	51	/	/	<0.02	<0.02
牧草(イネ科) [露地] (地上部茎葉) 1970年度	1	5,550 ^L	1	1	13.5	12.0	21.7	19.9
				5	1.20	1.05	1.51	1.28
				12	0.78	0.75	0.94	0.86
				17	0.48	0.44	0.28	0.27
				33	0.22	0.18	0.19	0.12

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					アシュラム			
					最高値	平均値	最高値	平均値
				66	<0.05	<0.05	<0.048	<0.048
	1	5,550 ^L	1	1	3.65	3.52	3.69	3.48
				5	2.95	2.62	2.15	2.04
				8	1.57	1.51	1.46	1.36
				16	2.41	2.20	2.29	1.99
				32	0.96	0.84	0.58	0.54
				63	0.24	0.22	0.23	0.15
牧草 [露地] (茎葉部) 1974年度	1	3,700 ^L	1	6	7.00	6.67	/	/
				12	5.00	4.64		
				29	1.43	1.26		
				60	0.66	0.56		
	1	336 ^L	1	6	/	/	5.40	5.36
				12			3.15	2.86
				29			0.06	0.05
				60			0.08	0.06
牧草 (アルファルファ) [露地] (乾燥茎葉部) 1977年度	1	37 ^L	1	4	113	102	75.9	75.0
				9	60.9	55.8	28.7	28.2
				16	24.8	24.7	6.85	6.76
				32	6.38	5.97	2.26	2.23
	1		1	4	242	238	157	151
				9	62.5	57.2	48.0	46.6
				16	64.8	63.8	22.8	22.2
				33	6.92	5.98	2.53	2.50
牧草 (アルファルファ) [露地] (茎葉部) 1978年度	1	2,220 ^L	1	4	0.8	0.7	0.47	0.46
				8	0.5	0.5	0.34	0.34
				16	0.3	0.3	0.27	0.26
				32	0.2	0.2	<0.05	<0.05
	1		1	4	4.1	3.9	2.81	2.58
				8	5.6	5.5	1.65	1.60
				16	2.2	2.2	1.08	1.01
				32	0.6	0.6	0.39	0.37
牧草 (オーチャード) [露地] (茎葉部) 1978年度	1	5,550 ^L	1	71	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
	1		71	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	

L: 液剤、/: 該当なし

- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均にくを付して記載した。
- ・農薬の使用量及び PHI が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、使用量及び PHI に a を付した。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省から意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示 499 号）
- 4 農薬抄録 アシュラム（除草剤）（2013 年 3 月 1 日改訂）：ユーピーエルジェヤパン株式会社、一部公表
- 5 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 10 号）
- 6 US EPA : Asulam.HED Human Health Assessment for the Tolerance Reassessment Eligibility Decision(TRED) (2002)
- 7 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance asulam (2010)
- 8 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）

アシュラム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26年9月10日～平成26年10月9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

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>1. ADI 値は妥当です。</p> <p>2. 代謝物 M4 の 28 日間反復毒性試験において、高用量よりも中間用量での毒性発現が顕著なのはかなり問題でしょう。つまり試験用量設定に問題があり、300と30mgの中間用量での毒性発現はどうなるのか、見極める必要性を感じます。</p> <p>3. 即ち用量反応曲線において、当試験用量設定は荒くしすぎたために、当該物質の毒性の性質を見逃しているくらいを禁じえないのではないのでしょうか。注意をようします。このような毒性試験の難しさがあるのは認めますが、用量設定する際、比較的低用量での用量設定をしていただくよう、企業側とも相談をお願いいたします。</p> <p>4. かなりの高用量設定での反復毒性用量設定は、毒性を示すのは当然です。むしろ、低い容量設定での反復毒性試験でどのような毒性が発現するのかどうか、毒性学者の腕の見せ所でしょう。よろしくお願ひします。</p>	<p>1. について 御意見ありがとうございます。</p> <p>2. ～5. について 28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M4）を含め、評価書に記載される全ての毒性試験においては、認められた毒性所見について、それぞれの所見が認められた最も低い投与量の欄に記載することとしており、表28もこの原則に従って作成しました。従って、300 mg/kg 体重/日以上投与群の欄に記載されている所見は、300 mg/kg 体重/日投与群のみで認められたものではなく、600 mg/kg 体重/日投与群においても認められていることを意味しており、高用量投与群における毒性の発現が顕著であることを示しております。 これらのことから、当該試験における用量設定は適切に行われ、結果として毒性所見が用量相関的に発現していると考えます。</p>

<p>5. 経験豊富な毒性学者であれば、化学構造をみて、反復毒性試験のため、およその適切な用量設定は出来るものと感じます。</p>	
---	--

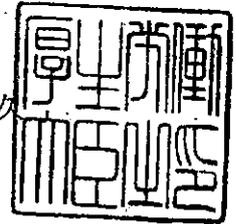
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

大

厚生労働省発食安1215第1号
平成26年12月15日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬 キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル
農薬 ジクロベニル
農薬及び動物用医薬品 テフルベンズロン
農薬 フルミオキサジン
農薬 マラチオン
動物用医薬品 メロキシカム
動物用医薬品 モサプリド
動物用医薬品及び飼料添加物 ラサロシド

平成 27 年 5 月 8 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 12 月 15 日付け厚生労働省発食安 1215 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくキザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルに係る食品規格（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。

キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル

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。

(参考) キザロホップエチルの現行基準は、「キザロホップ、キザロホップエチル、キザロホップP、キザロホップPエチル及びキザロホップPテフリルが含まれる。」とされている。

1. 概要

(1) 品目名：キザロホップエチル [Quizalofop-ethyl (ISO)]

キザロホップPエチル [Quizalofop-P-ethyl (ISO)]

キザロホップPテフリル [Quizalofop-P-tefuryl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

フェノキシプロピオン酸系の茎葉処理型選択性除草剤である。作用機構は、茎葉処理によって葉面より速やかに吸収された後、特に脂質合成阻害により分裂組織の壊死や生長抑制などを引き起こすことで、枯死させるものと考えられている。

(3) 化学名：

キザロホップエチル

Ethyl (*RS*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]propionate (IUPAC)

Ethyl 2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]propanoate (CAS)

キザロホップPエチル

Ethyl (*R*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]propionate (IUPAC)

Ethyl (2*R*)-2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]propanoate (CAS)

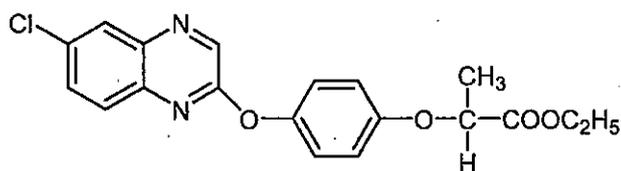
キザロホップPテフリル

(*RS*)-tetrahydrofurfuryl (*R*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]propionate (IUPAC)

(Tetrahydro-2-furanyl)methyl (2*R*)-2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]propanoate (CAS)

(4) 構造式及び物性

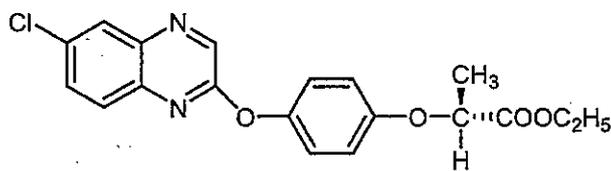
キザロホップエチル (ラセミ体)



S体 : R体 = 50 : 50

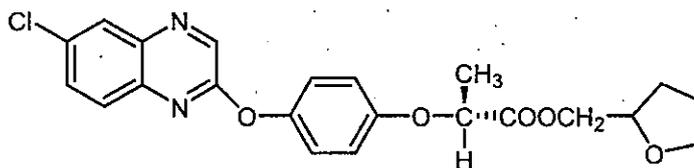
分子式	$C_{19}H_{17}ClN_2O_4$
分子量	372.80
水溶解度	0.19 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 4.28$ (23±1°C)

キザロホップPエチル (R体)



分子式	$C_{19}H_{17}ClN_2O_4$
分子量	372.80
水溶解度	0.61 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 4.32$ (23°C)

キザロホップPテフリル (R体)



分子式	$C_{22}H_{21}ClN_2O_5$
分子量	428.86
水溶解度	3.15 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 4.32$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

キザロホップエチル、キザロホップPエチル及びキザロホップPテフリルの適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 7.0%キザロホップエチルフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	キザロホップエチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
だいず	一年生 イネ科雑草 (スズメノカタビラを除く)	雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫30日前まで	200~300 mL/10a	通常散布 50~100L/10a 少量散布 25~50L/10a	1回	雑草茎葉散布	北海道	1回
		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~10葉期) 収穫30日前まで		全域 (北海道を除く)				
雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫14日前まで		全域						
雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫50日前まで		北海道						
雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫7日前まで		全域						
雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫14日前まで		全域(北海道を除く)						
雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫前日まで								
雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫30日前まで		北海道						
雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫30日前まで		2回以内		2回以内				
たまねぎ		一年生 イネ科雑草 (スズメノカタビラを除く)		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫30日前まで			200~300 mL/10a	

① 7.0%キザロホップエチルフロアブル (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	キザロホップエチルフロアブルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
にんじん	一年生 イネ科雑草 (スズメノカタビラを除く)	雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫45日前まで	200~300 mL/10a	100L/10a	1回	雑草茎葉散布	全域	1回
だいこん		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~8葉期) 収穫14日前まで						
キャベツ		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫30日前まで	200 mL/10a					
はくさい		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫21日前まで						

② 10.0%キザロホップエチルフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	キザロホップエチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
だいず えだまめ あずき いんげんまめ らっかせい かんしょ てんさい	畑地一年生 イネ科雑草 (スズメノカタビラ を除く)	雑草生育期 (イネ科雑草の 3~5葉期) 収穫 60 日前まで	75~100 mL/10a	100~150 L/10a	1 回	雑草茎葉散布	全域	1 回
ばれいしょ		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~5葉期) 収穫 45 日前まで	100~120 mL/10a				北海道	
			75~100 mL/10a	東北 以西				
キャベツ		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 30 日前まで					1 回	
はくさい		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 21 日前まで						
たまねぎ		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 60 日前まで			2 回 以内		2 回以内	
にんじん		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 45 日前まで						
アスパラガス		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫打切り後	80~120 mL/10a	100L/10a			全域	
やまのいも		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 30 日前まで			1 回		1 回	
だいこん		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 40 日前まで						
セルリー		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期)						
すいか		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 30 日前まで						
いちご (親株床)		雑草生育期 (イネ科雑草の 3~6葉期) 収穫 150 日前まで			2 回 以内		2 回以内	

(2) 海外での使用方法

① 10.3%キザロホップPエチル乳剤 (米国)

作物	適用雑草名	使用時期	栽培期間中の 総使用量	散布水量	総使用 回数
レンズ豆	一年生又は 多年生イネ科 雑草	収穫 60 日前まで	14 oz/A (101 g ai/ha)	乾燥地域： 15-40ガロン/A (140-374L/ha) 非乾燥地域： 10-40 (94-374L/ha)	-
未成熟えんどう		収穫 30 日前まで			
えんどうまめ		収穫 60 日前まで			
未成熟いんげん		収穫 15 日前まで			
いんげんまめ		収穫 30 日前まで	28 oz/A (202 g ai/ha)		
ひわまり(種子)		収穫 60 日前まで (散布間隔は 7 日以上)	18 oz/A (130 g ai/ha)		
棉(種子)		収穫 80 日前まで			
なたね(種子)		収穫 60 日前まで	24 oz/A (173 g ai/ha)		
亜麻(種子)		収穫 70 日前まで (散布間隔は 7 日以上)			
ミント (スペアミント、 ペパーミント)	収穫 30 日前まで	30 oz/A (216 g ai/ha)	2		

ai : active ingredient (有効成分)

②99.5 g/L キザロホップPエチル乳剤 (オーストラリア)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	使用方法
ビート	冬期 一年生又は 多年生イネ科雑草	収穫 14 日前まで	125~375mL/ha (12~37g ai/ha)	ブームスプレーヤー による 茎葉散布
カリフラワー		収穫 14 日前まで		
きゅうり		収穫 14 日前まで		
メロン		収穫 9 週前まで		
かぼちゃ		収穫 9 週前まで		
トマト		収穫 4 週前まで		
ビート	夏期 一年生又は 多年生イネ科雑草	収穫 14 日前まで	250~1000mL/ha (25~100g ai/ha)	ブームスプレーヤー による 茎葉散布
カリフラワー		収穫 14 日前まで		
きゅうり		収穫 14 日前まで		
メロン		収穫 9 週前まで		
パイナップル		収穫 7 日前まで		
かぼちゃ		収穫 9 週前まで		
トマト	収穫 4 週前まで			

②99.5 g/L キザロホップ P エチル乳剤 (オーストラリア) (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	使用方法
ビート	一年生又は 多年生イネ科雑草	収穫 14 日前まで	1000mL/ha (99.5g ai/ha)	ハンドガン スプレーによる 茎葉散布
カリフラワー		収穫 14 日前まで		
きゅうり		収穫 14 日前まで		
ぶどう		—		
メロン		収穫 9 週前まで	2000mL/ha (199g ai/ha)	
パイナップル		収穫 7 日前まで		
かぼちゃ		収穫 9 週前まで		
トマト		収穫 4 週前まで		

③120 g/L キザロホップ P テフリル乳剤 (オーストラリア)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	使用方法
ビート	冬期 一年生又は 多年生イネ科雑草	収穫 14 日前まで	300~375mL/ha	ブームスプレヤーに よる 茎葉散布
キャベツ		収穫 9 週前まで		
なたね		収穫 11 週前まで	250mL/ha	
にんじん		収穫 10 週前まで		
カリフラワー		収穫 14 日前まで	125~250mL/ha	
ひよこ豆		収穫 12 週前まで		
きゅうり		収穫 14 日前まで		
そらまめ		収穫 12 週前まで		
フィールドピー		収穫 9 週前まで		
メロン		収穫 9 週前まで		
レンズ豆		収穫 12 週前まで		
ルピン豆		収穫 6 週前まで		
たまねぎ		収穫 18 週前まで		
ばれいしょ		収穫 10 週前まで		
かぼちゃ		収穫 9 週前まで		
だいこん		収穫 21 日前まで		
トマト		収穫 4 週前まで		

③120 g/L キザロホップPテフリル乳剤 (オーストラリア) (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	使用方法
ビート	夏季 一年生又は 多年生イネ科雑草	収穫14日前まで	500~750mL/ha	ブームスプレーによる 茎葉散布
キャベツ		収穫9週前まで		
にんじん		収穫10週前まで	250~376mL/ha	
カリフラワー		収穫14日前まで	500mL/ha	
きゅうり		収穫14日前まで	500mL/ha	
グリーンビーン		収穫5週前まで	250~500mL/ha	
メロン		収穫9週前まで	500~750mL/ha	
たまねぎ		収穫18週前まで	250~500mL/ha	
らっかせい		収穫11週前まで	500mL/ha	
ばれいしょ		収穫10週前まで	500~1000mL/ha	
パイナップル		収穫7日前まで		
かぼちゃ		収穫9週前まで		
ひまわり		収穫9週前まで		
だいこん		収穫21日前まで		
トマト		収穫4週前まで		

③120 g/L キザロホップPテフリル乳剤（オーストラリア）（つづき）

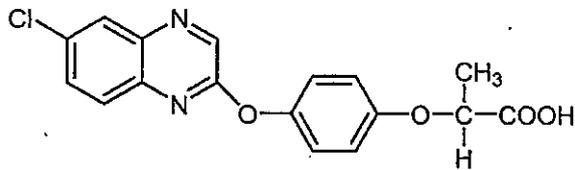
作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	使用方法
ビート	一年生又は 多年生イネ科雑草	収穫 14 日前まで	125mL/ha	ブームスプレーヤーによる 茎葉散布
キャベツ		収穫 9 週前まで		
なたね		収穫 11 週前まで		
カリフラワー		収穫 14 日前まで		
にんじん		収穫 10 週前まで	250mL/ha	
ひよこ豆		収穫 12 週前まで		
きゅうり		収穫 14 日前まで		
そらまめ		収穫 12 週前まで		
フィールドピー		収穫 9 週前まで		
メロン		収穫 9 週前まで		
レンズ豆		収穫 12 週前まで		
ルピン豆		収穫 6 週前まで		
たまねぎ		収穫 18 週前まで		
らっかせい		収穫 11 週前まで		
ばれいしょ		収穫 10 週前まで		
パイナップル		収穫 7 日前まで		
かぼちゃ		収穫 9 週前まで		
だいこん		収穫 21 日前まで		
大豆		収穫 12 週前まで		
ひまわり		収穫 9 週前まで		
トマト	収穫 4 週前まで			

3. 作物残留試験

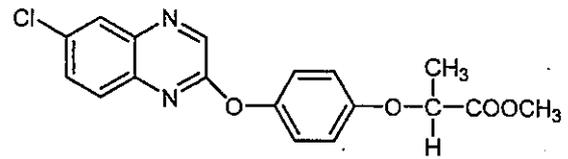
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ キザロホップエチル
- ・ キザロホップPエチル
- ・ キザロホップPテフリル
- ・ 2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸(キザロホップ。以下、代謝物Bという)
- ・ 代謝物Bの抱合体
- ・ 2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸メチル(代謝物Bのメチルエステル体。以下、代謝物Dという)



代謝物 B (キザロホップ)



代謝物 D

② 分析法の概要

【国内】

方法 1 (測定対象: キザロホップエチル、代謝物 B 及び代謝物 D)

試料からアセトン・エタノール・水(3:1:1 又は 2:1:1) 混液又はアセトニトリルで抽出し、ヘキサン・エチルエーテル(2:1) 混液に転溶する。水酸化ナトリウムでキザロホップエチルを代謝物 B に加水分解し、ついでジアゾメタン/エーテル溶液、トリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液又はジメチルホルムアミドジメチルアセタールを用いてメチル化する。メチルエステル(代謝物 D) をフロリジルカラム、グラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムなどで精製した後、ガスクロマトグラフ(NPD)を用いて定量する。得られた代謝物 D の濃度に換算係数(1.039) を乗じてキザロホップエチルとしての残留濃度を算出する。

定量限界 キザロホップエチル: 0.001~0.01 ppm

方法 2 (測定対象: キザロホップエチル及び代謝物 B)

試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサン・エチルエーテル(2:1) 混液に転溶する。水酸化ナトリウムでキザロホップエチルを代謝物 B に加水分解する。酸性にした後、ヘキサン・エチルエーテル混液に転溶し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)を用いて定量する。得られた代謝物 B の濃度に換算係数(1.08) を乗じてキザロホップエチルとしての残留濃度を算出する。

定量限界 キザロホップエチル: 0.005~0.03 ppm

【海外】

方法 1 (測定対象: キザロホップ P エチル、代謝物 B 及び代謝物 B の抱合体)

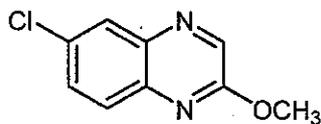
試料からメタノール・水酸化カリウム溶液で加熱抽出し、キザロホップ P エチル、代謝物 B 及びその抱合体を MeCHQ に変換する。酸性にした後、ヘキサンに転溶し、ゲル浸透クロマトグラフ(GPC) で精製した後、高速液体クロマトグラフ(FL) を用いて MeCHQ の濃度を求める。これに換算係数(1.917) を乗じてキザロホップ P エチルとしての残留濃度を算出する。

定量限界 キザロホップ P エチル : 0.05 ppm

方法 2 (測定対象 : キザロホップ P テフリル、代謝物 B 及び代謝物 B の抱合体)

キザロホップ P テフリルは、試料からアセトン・ヘキサン (1:99) 混液で抽出し、アセトニトリルに転溶した後、SPE カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。代謝物 B 及びその代謝物は、アセトン・ヘキサン混液で抽出した後の残渣からアセトニトリル・メタノール・1%アンモニア水 (2:1:1) 混液で抽出し、次いでアセトニトリル・1%アンモニア水 (1:1) 混液で抽出する。水酸化カリウムで代謝物 B 及びその抱合体を MeCHQ に変換する。酸性にして転溶した後、SPE カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (FL) で定量する。

定量限界 キザロホップ P テフリル及び代謝物 B : 0.02 ppm



6-クロロ-2-メトキシキノキサリン (MeCHQ)

(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結果の概要については別紙 1-2~1-4 を参照。

国内で実施された作物残留試験と海外で実施された作物残留試験における分析対象はそれぞれ異なるが、食品安全委員会においては、キザロホップエチルのラセミ体及び R 体の試験の比較から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた、と評価がなされており、また、オーストラリアでは、キザロホップ P エチル製剤とキザロホップ P テフリル製剤を使用した場合の残留の程度は、ほぼ同等であると評価がなされている。

以上の評価結果から、キザロホップエチル、キザロホップ P エチル及びキザロホップ P テフリルについては、それらを一本化して残留基準値を設定しても良いと判断した。

4. 魚介類への推定残留量

国内で使用されているキザロホップエチル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、キザロホップエチルの水産動植物被害予測濃度^{註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

キザロホップエチルが水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECtier2^{注2)}及び非水田 PECtier1^{注3)}を算出したところ、水田 PECtier2 は 0.11ppb、非水田 PECtier1 は 0.0008ppb となったことから、水田 PECtier2 の 0.11ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

キザロホップエチル（第一濃度区：0.02ppm、第二濃度区：0.002ppm）を用いた 8 週間の取込期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。キザロホップエチルの分析（キザロホップエチル及び代謝物 B をキザロホップエチルに換算したものの和）の結果から、BCF_{ss}^{注4)} は 199（第一濃度区）、194（第二濃度区）と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、キザロホップエチルの水産動植物被害予測濃度：0.11ppb、BCF：199 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.11\text{ppb} \times (199 \times 5) = 109.48\text{ppb} \approx 0.109\text{ppm}$$

これに換算係数 0.925 を乗じて、代謝物 B の推定残留量を 0.10ppm とした。

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) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・低質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注4) BCF_{ss}: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF。

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

5. 畜産物への推定残留量

(1) 家畜残留試験（動物飼養試験）

①乳牛における残留試験

乳牛に対して、キザロホップエチルが飼料中濃度として 0、0.1、0.5、5.0ppm に相当する量を含む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キザロホップエチル、代謝物 B 及び代謝物 D を加水分解して代謝物 B に変換し、代謝物 B 含量を測定した。（定量限界：筋肉：0.02ppm、脂肪：0.05ppm、

肝臓：0.05ppm、腎臓：0.05ppm)

また、乳については投与当日以降6日までの毎日、13、20、27、28、30、32、34日後に搾乳したものを測定した。(定量限界：0.01ppm) 結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

	0.1ppm 投与群	0.5ppm 投与群	5.0ppm 投与群
筋肉 代謝物 B	<0.02	<0.02	<0.02
脂肪 代謝物 B	-	<0.05	<0.05
肝臓 代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓 代謝物 B	<0.05	<0.05	0.05
乳 代謝物 B	<0.01	<0.01	0.02

-: 測定していない。

上記の結果に関連して、オーストラリアでは乳牛におけるMFL^{注)}を10ppmと評価している。

注) Maximum Feeding Level (MFL) : 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。最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) と同等のものとして推定残留量の算定に用いた。

②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、キザロホップエチルが飼料中濃度として0、0.1、0.5、5.0ppmに相当する量を含む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キザロホップエチル、代謝物B及び代謝物Dを加水分解して代謝物Bに変換し、代謝物B含量を測定した。(定量限界: 筋肉: 0.02ppm、脂肪: 0.05ppm、肝臓: 0.05ppm、腎臓: 0.05ppm)

また、鶏卵については投与当日、1、4、7、14、21、28日後に採卵したものを測定した。(定量限界: 0.02ppm) 結果については表2を参照。

表2. 産卵鶏の組織中の最大残留量(ppm)

	0.1ppm 投与群	0.5ppm 投与群	5.0ppm 投与群
筋肉 代謝物 B	-	<0.02	<0.02
脂肪 代謝物 B	<0.05	<0.05	0.06
肝臓 代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓 代謝物 B	<0.05	<0.05	0.09
卵 代謝物 B	-	-	0.02

-: 測定していない。

上記の結果に関連して、オーストラリアでは産卵鶏におけるMFLを0.5ppmと評価している。

(2) 推定残留量

乳牛及び産卵鶏について、MFLと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果については代謝物Bの値で示した。

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	0.02	0.05	0.05	0.10	0.04

表 3-2. 畜産物中の推定残留量；産卵鶏(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵
産卵鶏	0.02	0.05	0.05	0.05	0.02

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キザロホップエチル及びキザロホップPテフリ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。

①キザロホップエチル

無毒性量：0.9 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.009 mg/kg 体重/day

②キザロホップPテフリル

無毒性量：1.3 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.013 mg/kg 体重/day

ラットを用いた発がん性試験において、腎扁平上皮癌、ライディッヒ細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したが、その発生機序は遺伝毒性メカニズム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。

これらの総合的な評価として、キザロホップエチルの一日摂取許容量 (ADI) である 0.009 mg/kg 体重/day 及びキザロホップP テフリルのADIである 0.013 mg/kg 体重/day のうち、より低い値である 0.009 mg/kg 体重/day をキザロホップエチル及びキザロホップP テフリルのグループADI と設定した。

7. 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、EU、カナダ、オーストラリアにおいて、豆類、てんさい等に、ニュージーランドにおいて、豆類、うり類、ばれいしょ等に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

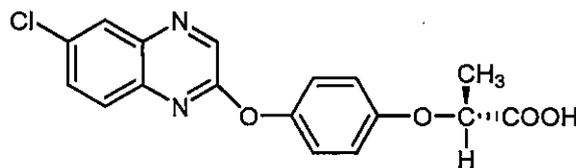
農産物及び畜産物にあつては、

- ・キザロホップエチル
- ・キザロホップPテフリル
- ・代謝物 B
- ・加水分解により代謝物 B に変換される代謝物をそれぞれ代謝物 B に換算したものの和とする。

魚介類にあつては、

- ・キザロホップエチル
- ・代謝物 B
- ・加水分解により代謝物 B に変換される代謝物をそれぞれ代謝物 B に換算したものの和とする。

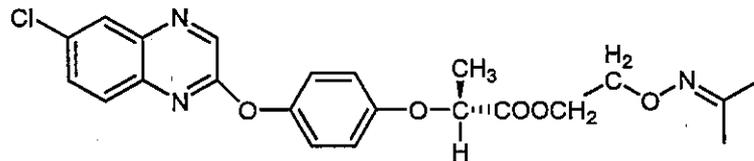
ただし、キザロホップエチルにはキザロホップP エチルが含まれ、代謝物 B にはキザロホップP が含まれるものとする。



キザロホップP (代謝物 B の R 体)

代謝物 B はキザロホップエチル、キザロホップ P エチル及びキザロホップ P テフリルから、加水分解によって共通して生成される代謝物であり、親化合物に換算して管理することが困難であると考えられることから、それぞれ親化合物を代謝物 B に換算したものの和を規制対象とした。

また、代謝物 B は農薬プロパキザホップの代謝物でもある。そのため、プロパキザホップの基準が設定されている食品において、代謝物 B が検出された場合には、プロパキザホップの使用状況又は残留試験結果を踏まえ、規格基準への適否を判断することとする。



プロパキザホップ

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、農畜産物中の暴露評価対象物質としてキザロホップエチル、キザロホップ P テフリル及び代謝物 B、魚介類中の暴露評価対象物質としてキザロホップエチル及び代謝物 B を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取するキザロホップエチルの量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	22.6
幼小児 (1~6 歳)	45.2
妊婦	22.7
高齢者 (65 歳以上)	25.9

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

TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算した。

基準値案に換算係数 1.08 を乗じて、キザロホップエチルとして暴露評価を行った。

- (4) キザロホップエチルについては、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。

キザロホップエチ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 (ppm) ^{註1)} 【キザロホップエチル/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず (乾燥子実)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	56, 56, 76日 47, 59, 69日	圃場A: 0.026/0.024(1回, 56日) 圃場B: 0.069/0.064(1回, 59日)
だいず (乾燥子実)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	30, 45, 57, 71, 87日 28, 43, 58, 72, 90日	圃場A: 0.084/0.078(1回, 45日) 圃場B: 0.068/0.063(1回, 43日)
だいず (乾燥子実)	1	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	30, 45, 60, 76, 91日	圃場A: 0.103/0.095(1回, 60日)
だいず (乾燥子実)	4	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 25L/10a	1回	28, 43, 59, 74, 89日 30, 45, 60, 76, 90日 29, 45, 59, 72, 90日 30, 45, 60, 75, 90日	圃場A: 0.05/0.056(1回, 74日) 圃場B: 0.08/0.074(1回, 60日) 圃場C: 0.12/0.11(1回, 59日) 圃場D: 0.06/0.056
だいず (乾燥子実)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	100日 75日	圃場A: <0.002(μg)/<0.0019(μg) 圃場B: <0.002(μg)/<0.0019(μg)
だいず (乾燥子実)	2	10%フロアブル剤	100ml/10a 散布 100L/10a	1回	36, 65日 28, 57日	圃場A: 0.038/0.035(1回, 65日) 圃場B: 0.005/0.0046(1回, 57日)
あずき (乾燥子実)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	45, 56, 66日 50, 60, 70日	圃場A: 0.005/0.0046(1回, 56日) 圃場B: 0.005/0.0046
あずき (乾燥子実)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	95日 80日	圃場A: <0.005(μg)/<0.0046(μg) 圃場B: <0.005(μg)/<0.0046(μg)
あずき (乾燥子実)	2	10%フロアブル剤	100ml/10a 散布 100L/10a	1回	28, 59日 27, 52日	圃場A: 0.005/0.0046 圃場B: <0.005/<0.0046
いんげんまめ (乾燥子実)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	50, 53, 64日 50, 60, 70日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: 0.022/0.020(1回, 70日)
いんげんまめ (乾燥子実)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100, 120L/10a	1回	85日 81日	圃場A: <0.005(μg)/<0.0046(μg) 圃場B: <0.005(μg)/<0.0046(μg)
いんげんまめ (乾燥子実)	2	10%フロアブル剤	100ml/10a 散布 100L/10a	1回	59日 62日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: 0.005/0.0046
らっかせい (乾燥子実)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	55, 102日 60, 90日	圃場A: <0.005(μg)/<0.0046(μg)(1回, 65日) 圃場B: <0.005(μg)/<0.0046(μg)(1回, 60日)
ばれいしょ (塊茎)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	1, 14, 21, 28, 35, 46, 60日 1, 14, 21, 28, 35, 45, 58日	圃場A: 0.01/0.009(1回, 35日) 圃場B: 0.01/0.009(1回, 14日)
ばれいしょ (塊茎)	2	10%フロアブル剤	120ml/10a 散布 100L/10a	1回	45, 60, 74日 45, 60, 75日	圃場A: 0.012/0.011(1回, 46日) 圃場B: 0.016/0.015
かんしょ (塊根)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	14, 30, 45, 60, 90日	圃場A: 0.009/0.008(1回, 45日) 圃場B: <0.005/<0.0046
かんしょ (塊根)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	60, 90日 60, 91日	圃場A: 0.003(μg)/0.0028(μg)(1回, 60日) 圃場B: 0.007(μg)/0.0065(μg)(1回, 60日)
やまのいも (塊茎)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	1, 14, 21, 28, 45, 60, 90日 1, 14, 21, 28, 43, 59, 90日	圃場A: <0.01/<0.009 圃場B: <0.01/<0.009
やまのいも (塊茎)	2	10%フロアブル剤	120ml/10a 散布 100L/10a	1回	30, 59, 91日 35, 65, 96日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: <0.005/<0.0046(1回, 35日)
てんさい (根莖)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	34, 47, 62日 30, 45, 60日	圃場A: 0.012/0.011(1回, 62日) 圃場B: 0.006/0.0056
てんさい (根莖)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	2回	30, 45, 60, 90日	圃場A: 0.016/0.015 圃場B: 0.020/0.019
てんさい (根莖)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	128日 132日	圃場A: <0.001(μg)/<0.0009(μg) 圃場B: <0.001(μg)/<0.0009(μg)
てんさい (根莖)	2	10%フロアブル剤	100ml/10a 散布 100L/10a	1回	56, 71, 93日 60, 71, 91日	圃場A: <0.005/<0.0046(1回, 56日) 圃場B: 0.008/0.0074
だいこん (根莖)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	14, 28, 35, 41, 56日 13, 26, 34, 42, 56日	圃場A: 0.042/0.039(1回, 35日) 圃場B: 0.032/0.030(1回, 42日)
だいこん (根莖)	2	10%フロアブル剤	120, 125ml/10a 散布 100L/10a	1回	21, 30, 45日	圃場A: <0.005/<0.0046(1回, 45日) 圃場B: 0.012/0.011(1回, 45日)
だいこん (根莖)	2	10%フロアブル剤	120ml/10a 散布 100L/10a	1回	41日 40日	圃場A: 0.005/0.0046 圃場B: 0.010/0.0092
だいこん (葉部)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	14, 28, 35, 41, 56日 13, 26, 34, 42, 56日	圃場A: 2.50/2.31 圃場B: 3.76/3.47(1回, 13日)
だいこん (葉部)	2	10%フロアブル剤	120, 125ml/10a 散布 100L/10a	1回	21, 30, 45日	圃場A: <0.005/<0.0046(1回, 45日) 圃場B: 0.058/0.054(1回, 45日)
だいこん (葉部)	2	10%フロアブル剤	120ml/10a 散布 100L/10a	1回	33, 36, 41日 32, 35, 40日	圃場A: 0.005/0.0046(1回, 41日) 圃場B: 0.006/0.0056
はくさい (茎葉)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	21, 31日 20, 29日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: <0.005/<0.0046(1回, 20日)
キャベツ (葉球)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	20, 35日 29, 45日	圃場A: 0.043/0.040(1回, 35日) 圃場B: 0.066/0.061(1回, 29日)
たまねぎ (鱗茎)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	2回	31, 47, 62日 30, 44, 61日	圃場A: <0.005/<0.0046(2回, 31日) 圃場B: <0.005/<0.0046
たまねぎ (鱗茎)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	2回	62日 48日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: <0.005/<0.0046
たまねぎ (鱗茎)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	62日 48日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: <0.005/<0.0046
アスパラガス (若莖)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	339日 321日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: <0.005/<0.0046

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【キザロホップエチル/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
にんじん (根莖)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	44日 45日	圃場A: 0.013/0.012 圃場B: <0.005/<0.0046
にんじん (根莖)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	45日	圃場A: 0.004/0.0037 圃場B: 0.002/0.0019
セルリー (葉菜)	2	10%フロアブル剤	120ml/10a 散布 100L/10a	1回	30, 45, 60日	圃場A: <0.005/<0.0046 圃場B: 0.020/0.019
すいか (果実)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	31, 45日 30, 45日	圃場A: <0.005/<0.0046(1回, 31日) 圃場B: <0.005/<0.0046
えだまめ (さや)	2	7%フロアブル剤	300ml/10a 散布 100L/10a	1回	3, 7, 14, 28, 55日 3, 7, 14, 30, 47日	圃場A: 0.07/0.065 圃場B: 0.05/0.046
えだまめ (さや)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	1回	68日 46日	圃場A: <0.002(＃)/<0.0019(＃) 圃場B: <0.002(＃)/<0.0019(＃)
えだまめ (さや)	2	10%フロアブル剤	100ml/10a 散布 100L/10a	1回	31, 45日 30, 44日	圃場A: 0.005(＃)/<0.0046(1回, 45日)(＃) 圃場B: 0.005(＃)/<0.0046(1回, 44日)(＃)
いちご (果実)	2	10%フロアブル剤	150ml/10a 散布 100L/10a	2回	137日 155日	圃場A: <0.004/<0.0037 圃場B: <0.004/<0.0037

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、キザロホップエチルに換算したもの/代謝物Bに換算したもの。(換算係数: 1.08)

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

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

注2) (＃)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

キザロホップエチル作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【キザロホップエチル/代謝物B】
いんげんまめ (乾燥子実)	8	9.4%乳剤	1.5 oz ai/A (210 g ai/ha) 散布	2回	41, 55日	圃場A: <0.054/<0.05
					30, 45日	圃場B: 0.108/0.100(2回, 45日)
					25, 39日	圃場C: <0.054/<0.05
					30, 44日	圃場D: <0.054/<0.05
					30, 45日	圃場E: 0.094/0.087(2回, 45日)
					28, 45日	圃場F: 0.087/0.081(2回, 28日)
					30, 45日	圃場G: 0.205/0.190(2回, 30日)
					30, 46日	圃場H: <0.054/<0.05
	8		2回	74日	圃場A: <0.054/<0.05	
				77日	圃場B: <0.054/<0.05	
				54日	圃場C: <0.054/<0.05	
				59日	圃場D: <0.054/<0.05	
				64日	圃場E: <0.054/<0.05	
				60日	圃場F: <0.054/<0.05	
				73日	圃場G: <0.054/<0.05	
				70日	圃場H: <0.054/<0.05	
	8		2回	41日	圃場A: <0.054/<0.05	
				30日	圃場B: <0.054/<0.05	
				25日	圃場C: <0.054/<0.05	
				30日	圃場D: 0.075/0.069	
				30日	圃場E: <0.054/<0.05	
				28日	圃場F: 0.184/0.170	
				30日	圃場G: 0.281/0.260	
				30日	圃場H: 0.162/0.150	
いんげんまめ (乾燥子実)	6	10.3%乳剤	0.0275 lb ai/A (30.8 g ai/ha) 散布 + 0.0825 lb ai/A (92.4 g ai/ha) 散布	1+2回	29日	圃場A: 0.165/0.153
					31日	圃場B: 0.145/0.134
					32日	圃場C: <0.05/<0.045
					29日	圃場D: 0.081/0.075
					29日	圃場E: 0.14/0.13
					30日	圃場F: 0.2/0.19
えんどうまめ (乾燥子実)	14	9.4%乳剤	1.5 oz ai/A (105 g ai/ha) 散布	1回	62日	圃場A: <0.054/<0.05
					44日	圃場B: 0.068/0.063
					59日	圃場C: <0.054/<0.05
					60日	圃場D: <0.054/<0.05
					60日	圃場E: <0.054/<0.05
					51日	圃場F: <0.054/<0.05
					45日	圃場G: <0.054/<0.05
					53日	圃場H: <0.054/<0.05
					58日	圃場I: <0.054/<0.05
					60日	圃場J: <0.054/<0.05
					59日	圃場K: <0.054/<0.05
					43日	圃場L: <0.054/<0.05
					60日	圃場M: <0.054/<0.05
					60日	圃場N: <0.054/<0.05
	14		1回	62日	圃場A: <0.054/<0.05	
				44日	圃場B: <0.054/<0.05	
				59日	圃場C: <0.054/<0.05	
				60日	圃場D: <0.054/<0.05	
				60日	圃場E: <0.054/<0.05	
				51日	圃場F: <0.054/<0.05	
				45日	圃場G: <0.054/<0.05	
				53日	圃場H: <0.054/<0.05	
				58日	圃場I: <0.054/<0.05	
				60日	圃場J: <0.054/<0.05	
				59日	圃場K: 0.083/0.077	
				43日	圃場L: <0.054/<0.05	
				60日	圃場M: <0.054/<0.05	
				60日	圃場N: <0.054/<0.05	

農作物	試験圃番号	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注1)					
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【キザロホップエチル/代謝物B】				
未成熟えんどう (さや)	14	9.4%乳剤	1.5 oz ai/A (105 g ai/ha) 散布	1回	35日	圃場A: <0.054/<0.05				
					28日	圃場B: <0.054/<0.05				
					30日	圃場C: <0.054/<0.05				
					31日	圃場D: <0.054/<0.05				
					30日	圃場E: <0.054/<0.05				
					28日	圃場F: <0.054/<0.05				
					25日	圃場G: <0.054/<0.05				
					27日	圃場H: <0.054/<0.05				
					28日	圃場I: <0.054/<0.05				
					30日	圃場J: <0.054/<0.05				
					28日	圃場K: <0.054/<0.05				
					20日	圃場L: <0.054/<0.05				
					30日	圃場M: <0.054/<0.05				
					32日	圃場N: <0.054/<0.05				
	13	9.4%乳剤	3.0 oz ai/A (210 g/ha) 散布	1回	35日	圃場A: <0.054/<0.05				
					28日	圃場B: <0.054/<0.05				
					30日	圃場C: <0.054/<0.05				
					31日	圃場D: <0.054/<0.05				
					30日	圃場E: <0.054/<0.05				
					28日	圃場F: <0.054/<0.05				
					27日	圃場G: 0.084/0.078				
					28日	圃場H: <0.054/<0.05				
					30日	圃場I: <0.054/<0.05				
					28日	圃場J: <0.054/<0.05				
					20日	圃場K: <0.054/<0.05				
					30日	圃場L: <0.054/<0.05				
32日	圃場M: <0.054/<0.05									
未成熟いんげん (さや)	8	9.4%乳剤	1.5 oz ai/A (105 g ai/ha) 散布	1回	19, 32日	圃場A: <0.054/<0.05				
					15, 30日	圃場B: <0.054/<0.05				
					15, 30日	圃場C: 0.058/0.054(1回, 15日)				
					15, 30日	圃場D: <0.054/<0.05				
					15, 30日	圃場E: 0.067/0.052(1回, 15日)				
					15, 41日	圃場F: <0.054/<0.05				
					15, 30日	圃場G: <0.054/<0.05				
					14, 28日	圃場H: 0.119/0.110(1回, 14日)				
					8	9.4%乳剤	1.5 oz ai/A (105 g ai/ha) 散布	2回	19日	圃場A: <0.054/<0.05
									15日	圃場B: <0.054/<0.05
									15日	圃場C: <0.054/<0.05
									15日	圃場D: <0.054/<0.05
	15日	圃場E: <0.054/<0.05								
	15日	圃場F: <0.054/<0.05								
	15日	圃場G: <0.054/<0.05								
	14日	圃場H: <0.054/<0.05								
	8	9.4%乳剤	3.0 oz ai/A (210 g ai/ha) 散布	1回					19日	圃場A: <0.054/<0.05
									15日	圃場B: <0.054/<0.05
									15日	圃場C: <0.054/<0.05
									15日	圃場D: <0.054/<0.05
					15日	圃場E: <0.054/<0.05				
					15日	圃場F: <0.054/<0.05				
					15日	圃場G: 0.119/0.110				
					14日	圃場H: 0.083/0.077				
未成熟いんげん (さや)					3	10.3%乳剤	0.0276 lb ai/A (30.9 g ai/ha) 散布 + 0.0688 lb ai/A (77.1 g ai/ha)、散布	1+1回	17日	圃場A: <0.05/<0.046
									15日	圃場B: <0.05/<0.046
									15日	圃場C: 0.059/0.055
パイナップル (果実)					2	96 g/L乳剤	448 g ai/ha、散布	1回	160日	圃場A: <0.05/<0.046
	160日	圃場B: <0.05/<0.046								
パイナップル (果実)	2	96 g/L乳剤	896 g ai/ha、散布	1回	160日	圃場A: <0.05/<0.046				
					160日	圃場B: <0.05/<0.046				
ひまわり (種子)	8	10.3%乳剤	0.0537 lb ai/A (60.1 g ai/ha) 散布 + 0.0672 lb ai/A (75.3 g ai/ha) 散布	1+1回	60日	圃場A: 0.25/0.23				
					60日	圃場B: 0.64/0.59				
					60日	圃場C: 0.61/0.56				
					60日	圃場D: 0.38/0.35				
					60日	圃場E: 0.15/0.14				
					61日	圃場F: 0.53/0.49				
					61日	圃場G: 0.43/0.40				
					60日	圃場H: 1.32/1.22				
亜麻 (種子)	4	10.3%乳剤	0.0806 lb ai/A (90.3 g ai/ha) 散布	2回	74日	圃場A: <0.05/<0.046				
					71日	圃場B: <0.05/<0.046				
					70日	圃場C: <0.05/<0.046				
					70日	圃場D: <0.05/<0.046				
なたね (種子)	9	9.4%乳剤	1.5 oz ai/A (105 g ai/ha) 散布	1回	59日	圃場A: 0.130/0.120				
					53日	圃場B: 0.087/0.081				
					56日	圃場C: <0.054/<0.05				
					43日	圃場D: 0.130/0.120				
					38日	圃場E: <0.054/<0.05				
					60日	圃場F: <0.054/<0.05				
					47日	圃場G: 0.335/0.0310				
					74日	圃場H: 0.227/0.210				
					55日	圃場I: 0.766/0.700				

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【キザロホップPエチル/代謝物B】
なたね (種子)	9	9.4%乳剤	3.0 oz ai/A (210 g ai/ha) 散布	1回	59日	圃場A: 0.194/0.180
					53日	圃場B: 0.270/0.250
					56日	圃場C: <0.054/<0.05
					43日	圃場D: 0.550/0.510
					38日	圃場E: 0.091/0.084
					60日	圃場F: <0.054/<0.05
					47日	圃場G: 0.648/0.600
					74日	圃場H: 0.302/0.280
					55日	圃場I: 1.620/1.500
					80日	圃場A: <0.054/<0.05
					播 (種子)	12
80日	圃場B: <0.054/<0.05					
79日	圃場C: <0.05/<0.046					
79日	圃場D: <0.05/<0.046					
80日	圃場E: <0.05/<0.046					
80日	圃場F: <0.05/<0.046					
79日	圃場G: <0.05/<0.046					
80日	圃場H: <0.05/<0.046					
70日	圃場I: <0.05/<0.046					
74日	圃場J: <0.05/<0.046					
11	9.4%乳剤	4.0 oz ai/A (280 g ai/ha) 散布	1回	80日		圃場A: <0.05/<0.046
				93日		圃場L: <0.05/<0.046
				80日		圃場A: <0.054/<0.05
				80日		圃場B: <0.054/<0.05
				79日		圃場C: <0.05/<0.046
				79日		圃場D: <0.05/<0.046
				80日		圃場E: <0.05/<0.046
				80日		圃場F: <0.05/<0.046
				79日		圃場G: <0.05/<0.046
				80日		圃場H: <0.05/<0.046
ペパーミント (生葉)	2	96g/L乳剤	0.2 lb ai/A (224 g ai/ha) 散布	1回	29, 43日	圃場A: 0.24/0.22(1回, 29日)
					28, 43日	圃場B: 0.50/0.46(1回, 28日)
	2		0.4 lb ai/A (448 g ai/ha) 散布	1回	29, 43日	圃場A: 0.38/0.35(1回, 29日)
					28, 43日	圃場B: 1.3/1.2(1回, 28日)
スペアミント (生葉)	2	96g/L乳剤	0.2 lb ai/A (224 g ai/ha) 散布	1回	29, 42日	圃場A: 1.1/1.0(1回, 29日)
					0.4 lb ai/A (448 g ai/ha) 散布	1回

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、キザロホップPエチルに換算したもの/代謝物Bに換算したもの。(換算係数: 1.08)
 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。

キザロホップPエチル作物残留試験一覧表 (オーストラリア)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{B1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【キザロホップPエチル/代謝物B】
カリフラワー (花蕾)	1	94.0 g/L乳剤	70.5 g ai/ha、散布	1回	0, 4, 7, 14, 21日	圃場A: 0.0208/0.019
			141 g ai/ha、散布	1回	0, 4, 7, 14, 21日	圃場A: 0.0208/0.019
トマト (果実)	1	95.8 g/L乳剤	96 g ai/ha、散布	1回	27, 41日	圃場A: <0.02/<0.019
			192 g ai/ha、散布	1回	27, 41日	圃場A: <0.02/<0.019
きゅうり (果実)	1	94.0 g/L乳剤	70.5 g ai/ha、散布	1回	14, 21, 28日	圃場A: <0.02/<0.019
			141 g ai/ha、散布	1回	14, 21, 28日	圃場A: <0.02/<0.019
かぼちゃ (果実)	1	95.8 g/L乳剤	96 g ai/ha、散布	1回	58日	圃場A: <0.02/<0.019
			192 g ai/ha、散布	1回	58日	圃場A: <0.02/<0.019
メロン (果実)	1	94.0 g/L乳剤	47 g ai/ha、散布	1回	63日	圃場A: <0.02/<0.019
			94 g ai/ha、散布	1回	63日	圃場A: <0.02/<0.019
			188 g ai/ha、散布	1回	63日	圃場A: <0.02/<0.019
ビート (根部)	1	94.0 g/L乳剤	70.5 g ai/ha、散布	1回	0, 4, 7, 10, 14, 21日	圃場A: 0.0208/0.019
			141 g ai/ha、散布	1回	0, 4, 7, 10, 14, 21日	圃場A: 0.0208/0.019
ぶどう (果実)	1	94.0 g/L乳剤	240 g ai/ha、散布	1回	0, 2, 5, 8, 14, 23, 27日	圃場A: <0.02/<0.019
			480 g ai/ha、散布	1回	0, 2, 5, 8, 14, 23, 27日	圃場A: <0.02/<0.019

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留量は、キザロホップPエチルに換算したもの/代謝物Bに換算したもの。(換算係数: 1.08)
 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。

キザロホップPテフリル作物残留試験一覧表 (オーストラリア)

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1) 【キザロホップPテフリル/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
そらまめ (種子)	1	120 g/L乳剤	60 g ai/ha、散布	1回	38, 70, 98, 120日	圃場A: 0.093(＃) 注2) / 0.075(＃) (1回, 98日)
			120 g ai/ha、散布			圃場A: 0.078(＃) / 0.063(＃) (1回, 120日)
なたね (種子)	1	120 g/L乳剤	60 g ai/ha、散布	1回	30, 60, 90, 120日	圃場A: 0.085(＃) / 0.069(＃) (1回, 90日)
			120 g ai/ha、散布			圃場A: 0.169(＃) / 0.136(＃) (1回, 90日)
			240 g ai/ha、散布			圃場A: 0.341(＃) / 0.275(＃) (1回, 90日)
ルビン豆 (種子)	1	120 g/L乳剤	60 g ai/ha、散布	1回	30, 60, 90, 120日	圃場A: <0.02(＃) / <0.016(＃) (1回, 60日)
			120 g ai/ha、散布			圃場A: <0.02(＃) / <0.016(＃) (1回, 60日)
			240 g ai/ha、散布			圃場A: <0.02(＃) / <0.016(＃) (1回, 61日)
ひよこ豆 (種子)	1	120 g/L乳剤	60 g ai/ha、散布	1回	31, 61日	圃場A: <0.02(＃) / <0.016(＃) (1回, 61日)
			120 g ai/ha、散布			圃場A: <0.02(＃) / <0.016(＃)
			240 g ai/ha、散布			圃場A: 0.029(＃) / 0.023(＃)
フィールドビー (種子)	1	120 g/L乳剤	60 g ai/ha、散布	1回	30, 60, 120日	圃場A: 0.114(＃) / 0.092(＃) (1回, 60日)
			120 g ai/ha、散布			圃場A: 0.093(＃) / 0.075(＃)
			240 g ai/ha、散布			

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留量は、キザロホップPテフリルに換算したもの/代謝物Bに換算したもの。(換算係数: 1.24)
 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)
 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) (＃)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
大豆	0.3	0.3	○			0.056,0.0741,0.11,0.056	
小豆類	0.2	0.25	○				
えんどう	0.2	0.25					
そら豆	0.2	0.25					
らっかせい	0.1	0.1	○				
その他の豆類	0.2	0.25					
ばれいしょ	0.1	0.1	○			0.011,0.015	
さといも類(やつがしらを含む。)		0.1					
かんしょ	0.1	0.1	○				
やまいも(長いもをいう。)	0.1	0.1	○				
こんにゃくいも		0.1					
その他のいも類		0.1					
てんさい	0.1	0.1	○			0.015,0.019	
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.2	0.1	申 申			0.039,0.03 3.47(\$),2.31	
だいこん類(ラディッシュを含む。)	10	0.3					
かぶ類の根		0.1				0.04,0.061	
かぶ類の葉		0.3					
西洋わさび		0.1					
クレソン		0.3					
はくさい	0.3	0.3	○				
キャベツ	0.3	0.3	○				
芽キャベツ	0.3	0.3					
ケール		0.3					
こまつな		0.3					
きょうな		0.3					
チンゲンサイ		0.3					
カリフラワー	0.05	0.05					
ブロッコリー		0.3					
その他のあぶらな科野菜		0.3					
ごぼう		0.1					
サルシフィー		0.1					
アーティチョーク		0.3					
チコリ		0.3					
エンダイブ		0.3					
しゅんぎく		0.3					
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.3					
その他のきく科野菜		0.3					
たまねぎ	0.05	0.05	○				
ねぎ(リーキを含む。)	0.05	0.05					
にんにく	0.05	0.05					
にら		0.3					
アスパラガス	0.3	0.3	○				
わけぎ		0.3					
その他のゆり科野菜		0.3					
にんじん	0.1	0.1	○				
パースニップ		0.1					
パセリ		0.3					
セロリ	0.3	0.3	○				
みつば		0.3					
その他のせり科野菜		0.3					
トマト	0.05	0.05					
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.02	0.02					
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.02	0.02					
すいか	0.05	0.05	○				
メロン類果実	0.02	0.02					
まくわり		0.05					

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ほうれんそう たけのこ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ	0.05 0.2 0.2 0.3	0.05 0.1 0.1 0.25 0.25 0.25	○			0.065,0.046
その他の野菜	0.02	0.3			0.02 オーストラリア	【0.019(n=2)(ビート)(オーストラリア)】
りんご びわ	0.05	0.05 0.05				
もも あんず(アプレコットを含む。) すもも(プルーンを含む。) うめ おうとう(チェリーを含む。)	0.05	0.05 0.05 0.05 0.05				
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー その他のベリー類果実	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	○			
ぶどう	0.02	0.02				
キウイ パイナップル なつめやし	0.05	0.05 0.05				
その他の果実		0.05				
ひまわりの種子 べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード	0.05 0.01 0.1 1 0.05	0.05 0.01 0.1 1 0.05			0.05 米国	【<0.046(n=4)(亜麻)(米国)】
その他のスパイス		0.3				
その他のハーブ	2	0.3			2.0 米国	【0.22-1.2(n=4)(ペパーミント)(米国)/1.0,2.6(スペアミント)(米国)】
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02				【推:0.02】 【牛の筋肉参照】 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05 0.05 0.05	0.05 0.05 0.05				【推:0.05】 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1 0.1 0.1	0.1 0.1 0.1				【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1 0.1 0.1	0.1 0.1 0.1				【推:0.10】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1 0.1 0.1	0.1 0.1 0.1				【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
乳	0.04	0.04				【推:0.04】

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.02 0.02	0.04 0.04				【推:0.02】 【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.05 0.05	0.05 0.05				【推:0.05】 【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.05 0.05	0.05 0.05				【推:0.05】 【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.05 0.05	0.05 0.05				【推:0.05】 【鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.05 0.05	0.05 0.05				【鶏の肝臓及び腎臓参照】 【鶏の肝臓及び腎臓参照】
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.02 0.02	0.02 0.02				【推:0.02】 【鶏の卵参照】
魚介類	0.1		申			推:0.10

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。
 (3)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。
 表中の基準値現行については、キザロホップエチル相当量で表している。
 表中の基準値案及び作物残留試験成績等については、代謝物B相当量で表している。

キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた値 (ppm) (キザロホップエチル換算*)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.3	0.324	12.6	6.6	10.1	14.9
小豆類	0.2	0.216	0.5	0.2	0.2	0.8
えんどう	0.2	0.216	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.2	0.216	0.2	0.0	0.2	0.2
らっかせい	0.1	0.108	0.1	0.1	0.1	0.2
その他の豆類	0.2	0.216	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.1	0.108	4.1	3.7	4.5	3.8
かんしょ	0.1	0.108	0.7	0.7	1.3	1.1
やまいも (長いもをいう。)	0.1	0.108	0.3	0.1	0.2	0.5
てんさい	0.1	0.108	3.5	3.0	4.4	3.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.2	0.216	7.1	2.5	4.4	9.9
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	10	10.8	18.4	6.5	33.5	30.2
はくさい	0.3	0.324	5.7	1.7	5.4	7.0
キャベツ	0.3	0.324	7.8	3.8	6.2	7.7
芽キャベツ	0.3	0.324	0.0	0.0	0.0	0.0
カリフラワー	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
たまねぎ	0.05	0.054	1.7	1.2	1.9	1.5
ねぎ (リーキを含む。)	0.05	0.054	0.5	0.2	0.4	0.6
にんにく	0.05	0.054	0.0	0.0	0.1	0.0
アスパラガス	0.3	0.324	0.6	0.2	0.3	0.8
にんじん	0.1	0.108	2.0	1.5	2.4	2.0
セロリ	0.3	0.324	0.4	0.2	0.1	0.4
トマト	0.05	0.054	1.7	1.0	1.7	2.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.02	0.022	0.4	0.2	0.3	0.6
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.02	0.022	0.2	0.1	0.2	0.3
すいか	0.05	0.054	0.4	0.3	0.8	0.6
メロン類果実	0.02	0.022	0.1	0.1	0.1	0.1
ほうれんそう	0.05	0.054	0.7	0.3	0.8	0.9
未成熟えんどう	0.2	0.216	0.3	0.1	0.0	0.5
未成熟いんげん	0.2	0.216	0.5	0.2	0.0	0.7
えだまめ	0.3	0.324	0.6	0.3	0.2	0.9
その他の野菜	0.02	0.022	0.3	0.1	0.2	0.3
りんご	0.05	0.054	1.3	1.7	1.0	1.7
もも	0.05	0.054	0.2	0.2	0.3	0.2
いちご	0.05	0.054	0.3	0.4	0.3	0.3
ラズベリー	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	0.05	0.054	0.1	0.0	0.0	0.1
クランベリー	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
ハuckleベリー	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.02	0.022	0.2	0.2	0.4	0.2
パイナップル	0.05	0.054	0.1	0.1	0.1	0.1
ひまわりの種子	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
ペにばなの種子	0.01	0.011	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.1	0.108	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	1	1.080	6.4	4.0	5.8	5.0
その他のオイルシード	0.05	0.054	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	2	2.16	1.9	0.6	0.2	3.0
陸棲哺乳類の肉類	0.05	0.054	6.2	4.7	7.0	4.4
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類を除く)	0.1	0.108	0.2	0.1	0.5	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.04	0.043	11.4	14.3	15.8	9.3
家禽の肉類	0.05	0.054	1.2	0.8	1.2	0.9
家禽の卵類	0.02	0.022	0.9	0.7	1.0	0.8
魚介類	0.1	0.108	10.1	4.3	5.7	12.4
計			112.1	67.2	119.5	130.8
ADI比 (%)			22.6	45.2	22.7	25.9

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

※基準値案に換算係数1.08を乗じて、キザロホップエチルとして暴露評価を行った。

(参考)

これまでの経緯

- | | |
|--------------|--|
| 平成 元年 11月16日 | 初回農薬登録 |
| 平成17年 11月29日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成19年 3月 5日 | 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 |
| 平成19年 8月 6日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（魚介類） |
| 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21年 10月22日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成22年 12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24年 10月 5日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん） |
| 平成25年 11月11日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成26年 4月 8日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成26年 12月15日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成27年 1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27年 3月13日 | 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会 |

● 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 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 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 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 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 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会環境事業推進部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル

食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.3	※今回基準値を設定するキザロホップエチル及びキザロホップPテフリルとは、農産物及び畜産物にあつては、キザロホップエチルを代謝物B【2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェキシ]プロピオン酸】に換算したもの、キザロホップPテフリルを代謝物Bに換算したもの、代謝物B及び加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を代謝物Bに換算したものの和とし、魚介類にあつては、キザロホップエチルを代謝物Bに換算したものの、代謝物B及び加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を代謝物Bに換算したものの和とする。 ただし、キザロホップエチルにはキザロホップエチルが含まれ、代謝物BにはキザロホップPが含まれるものとする。 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)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。 注4)「その他のベリー類果実」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。
小豆類 ^{注1)}	0.2	
えんどう	0.2	
そら豆	0.2	
らっかせい	0.1	
その他の豆類 ^{注2)}	0.2	
ばれいしょ	0.1	
かんしょ	0.1	
やまいも(長いもをいう。)	0.1	
てんさい	0.1	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.2	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10	
はくさい	0.3	
キャベツ	0.3	
芽キャベツ	0.3	
カリフラワー	0.05	
たまねぎ	0.05	
ねぎ(リーキを含む。)	0.05	
にんにく	0.05	
アスパラガス	0.3	
にんじん	0.1	
セロリ	0.3	
トマト	0.05	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.02	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.02	
すいか	0.05	
メロン類果実	0.02	
ほうれんそう	0.05	
未成熟えんどう	0.2	
未成熟いんげん	0.2	
えだまめ	0.3	
その他の野菜 ^{注3)}	0.02	
りんご	0.05	
もも	0.05	
いちご	0.05	
ラズベリー	0.05	
ブラックベリー	0.05	
ブルーベリー	0.05	
クランベリー	0.05	
ハックルベリー	0.05	
その他のベリー類果実 ^{注4)}	0.05	
ぶどう	0.02	
パイナップル	0.05	
ひまわりの種子	0.05	
べにばなの種子	0.01	

食品名	残留基準値	
	ppm	
綿実		0.1
なたね	1	
その他のオイルシード ^{注5)}		0.05
その他のハーブ ^{注6)}	2	
牛の筋肉		0.02
豚の筋肉		0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注7)} の筋肉		0.02
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		0.1
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8)}		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		0.04
鶏の筋肉		0.02
その他の家きん ^{注9)} の筋肉		0.02
鶏の脂肪		0.05
その他の家きんの脂肪		0.05
鶏の肝臓		0.05
その他の家きんの肝臓		0.05
鶏の腎臓		0.05
その他の家きんの腎臓		0.05
鶏の食用部分		0.05
その他の家きんの食用部分		0.05
鶏の卵		0.02
その他の家きんの卵		0.02
魚介類		0.1

注5)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

注6)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注7)「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8)「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9)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

府 食 第 288 号
平成 26 年 4 月 8 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 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 5 号及び平成 25 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食安 1111 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたキザロホップエチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルの
グループ ADI を 0.009 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

キザロホップエチル及び キザロホップPテフリル*

(第2版)

2014年4月

食品安全委員会

*第1版では「キザロホップエチル」が評価されたが、「キザロホップPテフリル」についての評価資料が提出されたことから、第2版では「キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル」について評価を行った。

目 次

	頁
○ 総合評価.....	ii
(1) キザロホップエチルの評価の要約.....	ii
(2) キザロホップPテフリルの評価の要約.....	ii
(3) 総合評価.....	iii
○ 第一部	
キザロホップエチル評価書.....	1-1
○ 第二部	
キザロホップPテフリル評価書.....	2-1

総合評価

キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルはエステル部分の構造が異なり、それぞれ独立した毒性試験等が行われており、同一の物として合わせて評価できないことから、個別に評価した。その上で、キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルの動物体内及び植物体内での代謝経路は同様であること等を考慮して総合評価を実施した。なお、キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルの個別の評価については、それぞれ第一部及び第二部に示されている。

(1) キザロホップエチルの評価の要約

フェノキシプロピオン酸系除草剤「キザロホップエチル」(CAS No.76578-14-8)について、農薬抄録及び各種資料(米国、豪州等)を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(だいこん)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス及びイヌ)、植物体内運命(だいず、てんさい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キザロホップエチル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大)及び精巣(萎縮)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

(2) キザロホップ P テフリルの評価の要約

フェノキシプロピオン酸系除草剤「キザロホップ P テフリル」(CAS No.119738-06-6)について、豪州(2010年)及びEU(2008年)の評価書を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、ばれいしょ等)、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、キザロホップ P テフリル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、精巣(重量減少等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、

及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、腎扁平上皮癌、ライディツヒ細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、受胎率低下、生存児数低下等が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキザロホップ P テフリル及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

(3) 総合評価

食品安全委員会は、これらの総合的な評価として、キザロホップエチルの一日摂取許容量 (ADI) である 0.009 mg/kg 体重/日及びキザロホップ P テフリルの ADI である 0.013 mg/kg 体重/日のうち、より低い値である 0.009 mg/kg 体重/日をキザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルのグループ ADI と設定した。

また、農産物中の暴露評価対象物質については、キザロホップエチル、キザロホップ P テフリル及び代謝物 B、魚介類中の暴露評価対象物質については、キザロホップエチル及び代謝物 B と設定した。

第一部

農薬評価書

キザロホップエチル

(第2版)

2014年4月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット (ラセミ体)	12
(2) ラット (<i>R</i> 体及び <i>S</i> 体)	17
(3) ラット (ラセミ体、 <i>R</i> 体及び <i>S</i> 体)	19
(4) ラット (ラセミ体、静脈内投与)	21
(5) ラット及びマウス (ラセミ体)	22
(6) イヌ (ラセミ体)	23
(7) <i>in vitro</i> (ラセミ体)	24
(8) ラット (代謝物D)	25
2. 植物体内運命試験.....	26
(1) だいず (葉面処理) (ラセミ体)	26
(2) だいず (群葉処理) (ラセミ体)	27
(3) だいず (土壌混和处理) (ラセミ体)	27
(4) てんさい (ラセミ体)	27
(5) ばれいしょ (ラセミ体)	28
(6) トマト (<i>R</i> 体)	29
3. 土壌中運命試験.....	29
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (<i>R</i> 体)	29
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験 (ラセミ体)	31
(3) 土壌表面光分解試験 (ラセミ体)	32
(4) 土壌吸着試験 (ラセミ体)	32

(5) 土壤吸脱着試験 (分解物 B)	32
4. 水中運命試験	32
(1) 加水分解試験 (蒸留水) (ラセミ体)	32
(2) 加水分解試験 (緩衝液) (分解物 B)	33
(3) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ①	33
(4) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ②	33
(5) 水中光分解試験 (自然水) (ラセミ体)	34
5. 土壤残留試験 (ラセミ体)	34
6. 作物等残留試験 (ラセミ体)	35
(1) 作物残留試験	35
(2) 魚介類における最大推定残留値	35
7. 一般薬理試験 (ラセミ体)	35
8. 急性毒性試験 (ラセミ体)	36
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体)	37
10. 亜急性毒性試験	37
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (ラセミ体)	37
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (R体)	38
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (ラセミ体)	39
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (R体)	40
(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)	40
(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)	41
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	41
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)	41
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体)	41
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) (ラセミ体)	42
12. 生殖発生毒性試験	43
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (ラセミ体)	43
(2) 発生毒性試験 (ラット) (ラセミ体)	44
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ①	45
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ②	45
13. 遺伝毒性試験 (ラセミ体)	46
14. その他の試験	47
(1) ラットを用いた肝及び精巣への影響に関する検討試験 (ラセミ体)	47
(2) ラットを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体)	47
(3) マウスを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体)	47
III. 食品健康影響評価	49

▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	57
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	58
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	59
▪ 参照	63

<審議の経緯>

—第1版関係—

1989年	11月	16日	初回農薬登録
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0305012号）
2007年	3月	6日	関係書類の接受（参照2～9）
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	8月	6日	農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2007年	8月	6日	厚生労働大臣から残留基準値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0806007号）、関係書類の接受（参照10、11）
2007年	8月	9日	第202回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	6月	10日	第24回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年	8月	21日	第54回農薬専門調査会幹事会
2009年	9月	3日	第300回食品安全委員会（報告）
2009年	9月	3日	から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年	10月	21日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009年	10月	22日	第306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14）

—第2版関係—

2010年	12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1210第5号）（参照15）
2010年	12月	16日	第360回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	10月	5日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん）
2013年	11月	11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1111第1号）、関係書類の接受（参照16～18）
2013年	11月	18日	第494回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	2月	14日	第102回農薬専門調査会幹事会
2014年	2月	24日	第504回食品安全委員会（報告）
2014年	2月	25日	から3月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	3月	28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
2014年	4月	8日	第510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）

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）

（2011年1月6日まで）

小泉直子（委員長）

小泉直子 (委員長代理*)

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄**

本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

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

見上 彪 (委員長代理*)

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)

熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

村田容常

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森国敏 (委員長代理)

石井克枝

上安平冽子

村田容常

<食品安全委員会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)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

根岸友恵

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

三枝順三

佐々木有

西川秋佳**

布柴達男

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)

佐々木有
代田眞理子

平塚 明
福井義浩

相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

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

藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

*: 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第102回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

フェノキシプロピオン酸系除草剤「キザロホップエチル」(CAS No.76578-14-8)について、農薬抄録及び各種資料(米国、豪州等)を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(だいこん)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス及びイヌ)、植物体内運命(だいず、てんさい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キザロホップエチル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大)及び精巣(萎縮)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル及び代謝物Bと設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：キザロホップエチル

英名：quizalofop ethyl (ISO 名)

和名：キザロホップ P エチル

英名：quizalofop P ethyl (ISO 名)

3. 化学名

キザロホップエチル

IUPAC

和名：エチル=(*RS*)-2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]
プロピオナート

英名：ethyl (*RS*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]
propionate

CAS (No. 76578-14-8)

和名：エチル=2-[4-[(6-クロロ-2-キノキサリニル)オキシ]フェノキシ]
プロパノアート

英名：ethyl 2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]
propanoate

キザロホップ P エチル

IUPAC

和名：エチル=(*R*)-2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]
プロピオナート

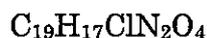
英名：ethyl (*R*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]
propionate

CAS (No. 100646-51-3)

和名：エチル=(*2R*)-2-[4-[(6-クロロ-2-キノキサリニル)オキシ]フェノキシ]
プロパノアート

英名：ethyl (*2R*)-2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]
propanoate

4. 分子式

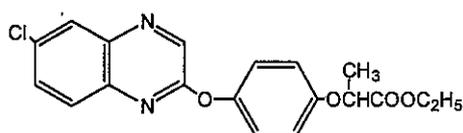


5. 分子量

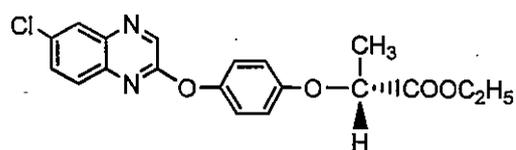
372.8

6. 構造式

キザロホップエチル (ラセミ体)



キザロホップPエチル (*R*体)



*S*体:*R*体=50:50

7. 開発の経緯

キザロホップエチルは、日産化学工業株式会社により開発されたフェノキシプロピオン酸系除草剤で、光学異性体 (*S*体及び *R*体) のラセミ体である。イネ科雑草に対して除草活性を示す。作用機序は、茎葉処理によって葉面より速やかに吸収され、植物体基部に移行し、活性体 (*R*体の酸、キザロホップ) が一次作用点として脂肪酸生合成の初期段階の酵素アセチル CoA カルボキシラーゼを阻害してマロニル CoA 生成・脂肪酸生合成を阻害し、分裂組織を破壊することにより植物体を枯死させるものと考えられている。

国内ではだいた、えだまめ等に農薬登録されている。海外では、光学活性体のキザロホップPエチル (*R*体) が米国、豪州、カナダ等において登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請 (適用拡大: だいこん) 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¹が設定されている。

¹ キザロホップエチルの暫定基準には、キザロホップ、キザロホップエチル、キザロホップP、キザロホップPエチル及びキザロホップPテフリルが含まれる。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）、米国資料（1995、1997及び2006年）、豪州資料（2002年）、カナダ資料（1991年）及びEU資料（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～8、12、13、16）

各種運命試験[II.1～4]に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から親化合物に換算した値（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に示されている。

略称	標識位置
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル	キザロホップエチル（ラセミ体）のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル	キザロホップエチル（ラセミ体）のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]キザロホップPエチル	キザロホップPエチル（R体）のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[qui- ¹⁴ C]キザロホップPエチル	キザロホップPエチル（R体）のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル(S体)	キザロホップエチル（S体）のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル(S体)	キザロホップエチル（S体）のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]代謝物D	キザロホップメチル(代謝物D)のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット（ラセミ体）

① 吸収

a. 血中濃度推移

(i) SD ラット（一群雌雄各5匹）に[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを1.5 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）若しくは160 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、(ii) SD ラット（一群雄3匹）に[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを1.5、10、30、50、100若しくは160 mg/kg 体重で単回経口投与、(iii) SD ラット（一群雌雄各5匹）に非標識体を低用量で14日間反復経口投与後、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを単回経口投与、又は(iv) SD ラット（一群雌雄各3匹）に[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量で28日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

なお、[qui-¹⁴C]キザロホップエチルは投与後速やかに加水分解されるため、血清中の放射能濃度はカルボン酸体であるキザロホップ及びその代謝産物が測定された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回投与における C_{max} は、投与量の増加とともに高くなり、1.5~50 mg/kg 体重の範囲で高い用量相関性が認められた。 $T_{1/2}$ は、いずれの投与量においても類似していた。 T_{max} は、低用量で 3~6 時間、高用量で 6~9 時間であった。

14 日間反復投与においても、血中放射能濃度推移は単回投与とほぼ同様であった。

[qui- ^{14}C]キザロホップエチルの 28 日間反復投与では、投与開始 3~5 日後に血中放射能濃度は定常状態に達し、その濃度は雌雄とも単回投与後の濃度の約 2 倍であった。最終投与後の血中濃度は経時的に減少した。(参照 2、12)

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与条件	単回経口投与				単回経口投与						14 日間反復経口投与 ¹⁾	
	1.5		160		1.5	10	30	50	100	160	1.5	
投与量 (mg/kg 体重)												
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雌
T_{max} (hr)	6	6	6	9	3	6	6	6	9	9	9	9
C_{max} (μ g/mL)	4.6	4.2	183	256	4.0	17.8	56.1	89.0	162	210	3.6	3.6
$T_{1/2}$ (hr)	20	20	27	19	22.2	20.6	21.0	22.8	23.9	21.8	18.9	19.8
AUC(μ g · hr/g)	—	—	—	—	131	603	2,040	3,250	5,890	7,230	—	—

¹⁾：非標識体を 14 日間反復投与後、[phe- ^{14}C]標識体を単回投与

—：参照した資料に記載がなかった。

b. 吸収率

10 mg/kg 体重の単回投与による胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]において、投与後 48 時間で、胆汁、尿、糞及び消化管（内容物を含む）から約 60% TAR が回収された。残りの約 40% TAR は体内に残存しているものと考えられ、吸収率は糞中排泄率（10.9% TAR）を差し引いた約 90% であると推定された。また、血中濃度推移の検討試験[1. (1)①a.]において、1.5~50 mg/kg 体重の用量では血中濃度推移に高い用量相関性が認められたことから、この用量範囲における吸収率は 10 mg/kg 体重の場合と同様の 90% 程度であると考えられた。高用量投与時の吸収率は、用量-AUC 相関より約 70% と推定された。(参照 2)

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]キザロホップエチルを低用量若しくは高用量で、単回経口投与又は非標識体を 14 日間反復経口投与後に [phe- ^{14}C]標識体を単回経口投与して、体内分布試験が実施された。また、SD ラット（一群雄 4~5 匹）に、[qui- ^{14}C]キザロホップエチルを低用量で単回若しくは 28 日間反復経口投与又は SD ラット（一群雄 3~5 匹）に [phe- ^{14}C]キザロホップエチルを高用量で 3、7 若しくは 14 日間反復経口投与して、組織蓄積性について検

討された。

各投与群における主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、組織中放射能濃度は、血漿、全血、腎臓及び肝臓で高く、脳及び脊髄で最も低かった。高用量単回投与及び低用量の 28 日間反復投与群において実施された全身オートラジオグラフィーでも、脳及び脊髄では放射能はほとんど検出されなかった。各組織中濃度は、脂肪を除き、血中又は血漿中濃度と並行して消失した。脂肪では消失速度がやや遅延した。投与 168 時間後には組織中放射能はほとんど消失し、組織残留性は認められなかった。

低用量の 28 日間反復投与では、最終投与 24 時間後の血漿、肝臓、腎臓、心臓、肺及び脾臓中濃度は単回投与 24 時間後の濃度の 2 倍以下であり、24 時間以降の消失速度は単回投与と類似していた。脂肪では、最終投与 24 時間後の濃度は単回投与の 2.4 倍で、消失速度に遅延がみられたが、その濃度は約 1 µg/g と低かった。

高用量の 14 日間反復投与では、肝臓及び脂肪中濃度は投与回数の増加に伴って徐々に増大した。その他の組織中濃度は 3 回投与でほぼ最高濃度に達し、さらに投与を続けても濃度の増大はみられなかった。投与後の各組織からの放射能消失速度は単回投与と類似していた。したがって、キザロホップエチルの反復投与による組織蓄積性は低いと考えられた。(参照 2、12)

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	投与 24 時間後 ¹⁾	投与 168 時間後 ¹⁾
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	雄	血漿(4.3)、全血(2.6)、腎臓(1.8)、 肝臓(1.3)、その他(1.0 未満)	全ての組織(0.05 以下)
	雌	血漿(2.6)、全血(1.6)、腎臓(1.2)、 その他(1.0 未満)	全ての組織(0.05 未満)
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)	雄	血漿(159)、全血(113)、肝臓(109)、 腎臓(86)、その他(50 未満)	脂肪(17.4)、副腎(6.2)、腎臓(5.5)、 その他(5.0 未満)
	雌	血漿(212)、肝臓(160)、全血(150)、 腎臓(106)、副腎(59)、その他(40 未 満)	脂肪(13.3)、その他(3.0 未満)
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (14 日間反復経口投与) ²⁾	雄	血漿(3.1)、全血(1.9)、腎臓(1.3)、 肝臓(1.1)、その他(1.0 未満)	全ての組織(0.02 以下)
	雌	血漿(3.0)、全血(1.7)、腎臓(1.2)、 肝臓(1.0)、その他(1.0 未満)	全ての組織(0.03 以下)
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	雄	血漿(3.4)、全血(2.3)、腎臓(1.7)、 肝臓(1.2)、肺(0.7)、心臓(0.6)、 脂肪(0.4)、脾臓(0.2)	腎臓及び脂肪(1.0 未満)、血漿、全 血、肝臓、肺、心臓及び脾臓(0.1 未満)
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (28 日間反復経口投与)	雄	血漿(4.6)、全血(3.0)、腎臓(2.5)、 肝臓(2.4)、肺(0.9)、脂肪(0.9)、 心臓(0.7)、脾臓(0.4)	全血、腎臓、肝臓及び脂肪(1.0 未 満)、血漿、肺、心臓及び脾臓(0.1 未満)

[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (14 日間反復経口投与)	雄	肝臓(264)、脂肪(246)、血漿(226)、 腎臓(164)、全血(157)、その他(70 未満)	脂肪(131)、肝臓(18.3)、腎臓 (14.1)、血漿(14.0)、その他(10 未 満)
--	---	---	---

1) : 反復投与群では、最終投与後の経過時間 2) : 非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を単回投与

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]において投与後 48 時間で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]において投与後 24 時間で得られた胆汁、体内分布試験[1. (1)②]において低用量単回投与群の投与 24 時間後に採取された血漿、肝臓及び腎臓、高用量単回投与群の投与 6 時間後に採取された血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪並びに低用量の 28 日間反復投与群の最終投与 24 時間後に採取された血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 3 に、単回投与群における血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪中代謝物は表 4 に示されている。

尿及び糞中の主要代謝物は B 及び G であった。親化合物は糞中には存在したが、尿中では検出されなかった。[qui-¹⁴C]キザロホップエチル投与群では、水溶性代謝物として、尿中から I の抱合体が検出された。

胆汁中の主要代謝物は B 及びそのグルクロン酸抱合体であり、親化合物は検出されなかった。

血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪における主要代謝物は B であった。脂肪では脂質複合体と推定される未知代謝物が約 1%検出され、これは代謝物 B がエステル結合したトリアシルグリセロールであると推定された。

28 日間反復投与群の血漿及び肝臓中においても、主要代謝物は B であり、総残留放射能 (TRR) の 72~93%検出された。

主要代謝経路は、プロピオン酸エステルの加水分解 (代謝物 B の生成)、プロピオン酸 2 位エーテル結合の酸化 (又は脱アルキル化) (代謝物 C の生成)、代謝物 B のキノキサリン環 3 位の水酸化 (代謝物 E の生成)、代謝物 B 又は E のフェニル基及びキノキサリン環エーテル結合の酸化 (又は脱アルキル化) (代謝物 G、H 又は I の生成) であると推定された。(参照 2、12)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与群	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (単回経口投与)				[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)				[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (反復経口投与) ¹⁾			
	雄		雌		雄		雌		雄		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
親化合物	<0.1	6.6	<0.1	5.3	<0.01	22.5	<0.02	22.6	<0.01	24.1	<0.1	2.8	<0.1	2.0
B	1.4	14.3	18.2	14.7	1.2	24.6	8.8	14.5	1.1	23.6	4.0	24.4	28.6	16.1
C	0.2	0.3	0.1	0.3	tr	tr	tr	tr	0.1	0.5	<0.1	0.2	0.1	0.3

E	2.4	2.7	1.1	0.8	0.6	2.2	0.8	1.2	0.6	2.5	1.7	6.3	1.2	1.1
G	8.2	12.5	6.8	12.8	2.6	10.3	4.1	8.9	/	/	4.5	10.2	3.8	6.2
H	/	/	/	/	/	/	/	/	0.1	0.9	/	/	/	/
その他	4.1	2.9	5.5	2.4	0.7	4.5	2.6	2.8	2.1	9.4	0.7	2.6	1.2	2.1
水溶性	1.2	0.9	0.5	1.0	0.2	1.6	0.3	0.9	1.5	2.2	4.2	2.2	0.8	1.1
抽出 残渣	/	5.5	/	5.3	/	7.7	/	7.8	/	9.3	/	6.8	/	4.4

D: 非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を単回投与 tr: 痕跡量 /: 該当なし

表 4 血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪中代謝物 (%TRR)

投与群	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重(単回経口投与)						[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重(単回経口投与)									
	雄			雌			雄					雌				
性別	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	脳	脂肪	血漿	肝臓	腎臓	脳	脂肪
親化合物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-
B	94.4	87.4	82.1	94.4	88.6	80.9	95.3	85.3	90.7	78.8	78.3	94.9	90.8	90	93.8	90.1
C	0.2	0.9	0.9	0.2	0.3	0.3	0.4	1.6	0.9	-	1.3	0.3	0.5	1.4	-	0.8
E	2.0	1.1	1.0	2.2	0.9	0.7	1.1	2.5	1.7	-	-	1.6	1.2	1.1	-	-
G	<0.1	1.0	0.7	0.1	1.1	0.8	0.3	3.2	0.8	-	-	0.1	1.0	1.1	-	-
その他	0.8	0.9	0.3	1.0	0.3	0.2	1.9	5.9	5.0	17.6	8.0	2.6	5.0	5.5	4.8	5.5
水溶性	0.8	0.9	0.3	1.0	0.3	0.2	1.0	0.3	0.2	2.8	1.9	0.5	0.3	0.1	0.7	0.6
抽出 残渣	/	3.7	2.5	/	3.7	3.1	/	0.2	0.8	0.8	2.6	/	1.2	0.8	0.7	3.1

-: 検出されず /: 該当なし

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

(i) SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、(ii) SD ラット (一群雄 3~5 匹) に [qui-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は (iii) SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与した後、[phe-¹⁴C]標識体を単回投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

各投与群の投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。投与後 168 時間で 89.5~99.7% TAR が糞尿中に排泄された。雄では主に糞中に排泄されたが、雌では尿中排泄率が雄より高く、尿及び糞中排泄の差が小さかった。呼気中に放射能は検出されなかった。胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] では、投与後 24 時間で胆汁中に 22~26% TAR が排泄され、尿中への排泄量が大きく減少したことから、糞中排泄率には、胆汁中排泄の寄与が考えられた。(参照 2、12)

表5 投与後168時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与群	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル (単回経口投与)		[qui- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル (単回経口投与)		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル (反復経口投与) ¹⁾			
	1.5		160		1.5			
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
尿	27.4	42.5	8.0	26.2	25.4	8.2	23.1	49.2
糞	69.0	57.2	85.5	72.6	68.1	81.3	72.9	44.9
呼気	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス ²⁾	3.0	1.0	2.7	1.9	3.8	3.1	1.1	0.6

¹⁾: 非標識体を14日間反復投与後、標識体を単回投与

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(雄2匹)に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを10 mg/kg 体重の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6に示されている。

投与後48時間で約60%TARが胆汁、尿及び糞中に排泄され、残りの約40%TARは体内に残存しているものと考えられた。(参照2)

表6 胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

	投与後24時間	投与後48時間
胆汁	25.8	42.6
尿	2.1	5.8
糞	6.4	10.9
消化管(含内容物)	-	1.1
回収率	34.3	60.4

-: 未測定

(2) ラット(R体及びS体)

SDラット(一群雌雄各3匹)に、[qui-¹⁴C]キザロホップPエチル又は[qui-¹⁴C]キザロホップエチル(S体)を1.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血中薬物動態学的パラメータは、表7に示されているとおり、両異性体間で類似しており、雌雄間でも有意な差は認められなかった。(参照12)

²⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

表 7 血中薬物動態学的パラメータ

異性体	R体		S体	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	6~9			
C _{max} (μg/mL)	5.8	7.1	5.7	7.8
T _{1/2} (hr)	24.0	21.0	23.5	21.6

② 分布

主要組織の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 24 時間後における組織中放射能濃度は血漿で最も高く、次いで全血、腎臓及び肝臓で高かった。投与 168 時間後には、全ての組織で 0.1 μg/g 未満に減少した。両異性体間で体内分布に差は認められなかった。(参照 12)

表 8 主要組織の残留放射能濃度 (μg/g)

異性体	性別	投与 24 時間後	投与 168 時間後
R体	雄	血漿(4.7)、全血(2.8)、腎臓(1.9)、肝臓(1.3)、その他(1.0 未満)	全ての組織(0.1 未満)
	雌	血漿(4.6)、全血(2.6)、腎臓(2.0)、肝臓(1.1)、卵巣(1.1)、その他(1.0 未満)	全ての組織(0.1 未満)
S体	雄	血漿(4.6)、全血(2.6)、腎臓(1.5)、肝臓(1.2)、その他(1.0 未満)	全ての組織(0.1 未満)
	雌	血漿(3.4)、腎臓(2.0)、全血(1.9)、肝臓(1.0)、その他(1.0 未満)	全ての組織(0.1 未満)

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験 [1. (2) ④] で得られた尿及び糞並びに体内分布試験 [1. (2) ②] で採取した血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間で得られた尿、投与 24 時間後に採取された血漿及び投与後 24 時間で得られた糞中の代謝物は表 9 に示されている。

いずれの試料においても、主要代謝物は B であった。親化合物は糞中には少量存在したが、尿及び血漿中では検出されなかった。(参照 12)

表 9 尿、血漿及び糞中代謝物 (%TRR)

異性体	R体						S体					
	雄			雌			雄			雌		
性別	尿	血漿	糞									
親化合物	<0.1	<0.1	0.6	<0.1	<0.1	0.9	<0.1	<0.1	0.5	<0.1	<0.1	0.5
B	19.1	94.7	56.8	69.6	93.1	61.1	17.3	94.4	46.5	55.7	94.3	55.1
C	0.8	<0.1	0.6	0.5	<0.1	0.6	0.7	<0.1	1.2	0.8	<0.1	0.5
E	6.2	1.6	2.9	2.0	2.4	1.8	9.1	1.9	5.3	4.7	2.3	3.8
H	0.4	<0.1	2.3	0.3	<0.1	0.6	0.3	<0.1	0.8	1.0	<0.1	1.9

未知代謝物	11.1	—	0.7	5.9	—	1.0	10.6	—	1.2	6.3	—	0.9
原点物質	20.5	0.3	2.8	8.5	0.2	4.4	16.4	0.1	6.7	11.4	0.2	3.8
その他	11.8	2.5	4.7	5.9	3.5	6.8	11.0	2.2	7.4	8.2	2.5	5.5
水溶性	30.1	0.4	4.8	7.3	0.6	6.7	34.6	0.5	3.0	11.9	0.4	5.9
抽出残渣			23.8				16.1				27.4	

—：検出されず /：該当なし

④ 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 168 時間で 94%TAR 以上が糞尿中に排泄された。排泄パターンに異性体による違いはみられなかったが、尿中排泄率に性差が認められ、雄より雌で高かった。(参照 12)

表 10 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

異性体	R体		S体	
	雄	雌	雄	雌
尿	27.2	53.6	26.0	46.0
糞	64.5	44.4	64.2	48.9
ケージ洗浄液	0.3	0.2	0.3	0.6
カーカス	3.3	2.0	3.8	1.9

(3) ラット (ラセミ体、R体及びS体)

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチル、[qui-¹⁴C]キザロホップエチル、[phe-¹⁴C]キザロホップ P エチル又は[phe-¹⁴C]キザロホップエチル (S体) を 1.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は、表 11 に示されているとおり、ラセミ体と異性体、標識体間及び異性体間で大きな差は認められなかった。(参照 12)

表 11 血中放射能濃度推移 (µg/mL)

試料	投与後 経過時間 (時間)	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップPエチル (R体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	9	2.3	2.3	2.7	2.0	4.8	2.7	2.0	2.8
	24	2.3	1.9	2.8	1.4	4.1	2.9	2.2	1.8
	48	1.5	0.8	0.9	0.9	0.7	1.3	1.2	1.3
血漿	9	5.6	5.2	6.0	6.7	7.9	6.2	8.8	6.5
	24	5.5	4.4	6.9	3.3	6.3	5.3	3.4	3.3
	48	3.0	1.7	1.5	1.7	1.3	2.5	2.4	3.0

② 肝臓中濃度推移

肝臓における放射能濃度推移について検討された結果、表 12 に示されているとおり、群間で大きな差は認められなかった。(参照 12)

表 12 肝臓中放射能濃度推移 (µg/g)

投与後 経過時間 (時間)	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップPエチル (R体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
9	2.3	2.1	2.7	2.6	3.1	2.3	3.5	2.7
24	1.6	1.6	2.6	1.3	3.3	1.8	1.4	1.1
48	1.2	1.0	0.6	1.1	0.6	1.5	0.9	1.0

③ 代謝物同定・定量

投与 9、24 及び 48 時間後に採取した血液及び肝臓、投与後 48 時間で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 13 に示されている。

糞中では親化合物が少量検出されたが、肝臓、血漿及び尿中には親化合物は認められなかった。いずれの投与群においても主要代謝物は B の R 体であった。(参照 12)

表 13 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)				[phe- ¹⁴ C] キザロホップPエチル (R体)				[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)				
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	
回収放射能	10.6	48.5	25.9	37.6	5.7	53.1	26.9	35.4	6.4	50.9	25.8	31.6	
親化合物	R体	—	6.7	—	5.4	—	1.4	—	2.2	—	0.1	—	0.03
	S体	—	5.9	—	4.7	—	—	—	—	—	0.4	—	0.3
	分離不可	/	/	/	/	/	/	/	0.1	/	0.1	/	0.4
B	R体	1.2	14.0	14.9	14.6	0.5	21.4	17.2	18.7	1.1	22.4	18.6	16.5
	S体	0.01	2.9	0.04	1.8	0.01	6.8	0.1	0.2	0.02	8.3	0.1	1.0
	分離不可	/	/	/	/	0.3	/	/	/	0.9	/	/	/
E	R体	0.7	0.1	1.1	0.4	—	0.2	—	—	—	—	—	—
	S体	0.03	0.3	0.1	—	—	0.8	—	—	—	—	—	—
	分離不可	/	0.2	/	/	0.2	2.6	0.1	0.2	0.2	1.5	0.8	0.7
G	R体	2.6	3.7	2.8	4.0	1.7	3.5	2.8	3.1	—	4.9	—	3.1
	S体	0.7	0.9	0.4	0.6	0.3	1.4	0.2	0.1	—	2.2	—	0.1
	分離不可	/	/	/	/	/	/	/	/	1.9	/	1.9	1.0
未知代謝物	2.6	3.0	3.5	1.7	1.2	2.2	4.2	1.4	1.2	1.1	2.0	1.1	
その他	0.9	0.5	1.0	0.7	0.04	0.4	0.1	1.0	0.2	0.6	0.1	0.9	
水溶性	1.2	0.4	0.8	1.3	1.1	1.0	0.5	0.8	0.8	1.1	0.3	0.5	

抽出残渣	4.7	2.7	5.2	3.4	4.4	3.2
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

—: 検出されず / : 該当なし

④ 尿及び糞中排泄

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 14 に示されている。

雄では主に糞中に排泄されたが、雌では尿中排泄率が雄の 2.5~5 倍であった。糞中には 13%TAR の未変化体が排泄された。カーカスには最大で 46%TAR が残存していた。(参照 12)

表 14 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップPエチル (R体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	11.4	30.2	10.9	25.1	6.0	29.4	7.5	25.2
糞	44.5	39.3	54.0	32.9	63.8	28.7	48.0	33.3
カーカス	38.7	24.0	24.6	25.5	23.4	29.7	30.1	22.5
ケージ洗浄液	1.4	4.0	1.2	5.7	0.8	5.0	1.0	3.1

(4) ラット (ラセミ体、静脈内投与)

SD ラット (血中濃度推移及び排泄試験: 雌雄各 5 匹、体内分布試験: 雄 40 匹、全身オートラジオグラフィ: 雄 6 匹) に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血中放射能濃度の $T_{1/2}$ は雄で 21.1 時間、雌で 16.9 時間であった。血漿及び全血における T_{max} は 5 分、 C_{max} はそれぞれ 79.8 及び 46.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 12)

② 分布

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。血中及び脂肪を除く組織中の残留放射能の消失パターンは類似していた。全身オートラジオグラフィでは、投与 1~24 時間後において小腸、腎臓、肝臓、肺及び血中に放射能が認められたが、72 時間後にはほとんど認められなかった。(参照 12)

表 15 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与後経過時間	血漿	全血	肝臓	腎臓	精巣	脳	脂肪
5分	79.8	46.6	38.7	31.6	1.8	9.1	1.4
24時間	38.9	25.5	11.7	23.3	4.1	0.5	2.8
168時間	1.5	1.0	0.5	1.4	0.1	<0.1	0.8

③ 代謝物同定・定量

投与後 24 時間における雄の尿中から、代謝物 B、C、E、G 及び I が検出され、主要代謝物は G であった。投与後 24 時間における雄の糞中では、代謝物のプロファイルは尿中と同様であったが、主要代謝物は B であった。尿及び糞中に親化合物は検出されなかった。(参照 12)

④ 排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

静脈内投与されたキザロホップエチルは、投与後 168 時間で約 90% TAR が糞尿中に排泄された。雄では主に糞中に排泄されたが、雌では尿中排泄率が雄より高く、排泄パターンに性差が認められた。(参照 12)

表 16 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿	16.5	38.7
糞	70.9	51.1
呼気	<0.01	<0.01
被毛	0.8	0.9
カーカス	3.4	2.1

(5) ラット及びマウス (ラセミ体)

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) 及び ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C] キザロホップエチルを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

投与 168 時間後におけるマウスの組織中残留放射能濃度は極めて低く、最も濃度が高かった脂肪でも 0.02~0.03 µg/g であった。マウスでは全体的に、残留放射能濃度は雄より雌で低かった。(参照 12)

② 代謝物同定・定量

投与後 48 時間における尿及び糞中代謝物は表 17 に示されている。

尿及び糞中の主要代謝物は、ラットでは B 及び G であった。マウスでは、尿

中の主要代謝物は雄でG、雌でBであり、糞中の主要代謝物は雌雄ともBであった。さらに、雄の糞中では未知代謝物3が10%TAR以上検出された。(参照12)

表 17 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

動物種 試料 性別	ラット				マウス			
	尿		糞		尿		糞	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親化合物	—	—	0.4	0.2	—	—	0.6	1.0
B	2.2	23.5	22.2	15.2	0.5	4.8	29.1	21.0
C	0.2	0.7	0.7	0.3	0.4	0.4	0.9	0.5
G	3.4	4.0	9.4	7.0	3.1	2.4	5.9	3.4
未知代謝物 1	0.8	1.7	1.1	0.9	1.0	2.2	8.1	6.6
未知代謝物 3	0.9	1.5	2.3	0.9	2.1	2.4	10.7	5.2
未知代謝物 4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.5	0.3
未知代謝物 5	0.1	0.2	0.3	0.2	<0.1	—	0.4	0.2

—: 検出されず

③ 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 18 に示されている。

ラット及びマウスとも、投与後 168 時間で尿及び糞中に 83~87%TAR が排泄された。ラットの雄では主に糞中に排泄されたが、雌では尿中排泄率が糞中排泄率をやや上回った。マウスでは、雌雄とも主に糞中に排泄されたが、雌の尿中排泄率は雄より高かった。呼気への排泄は認められなかった。(参照 12)

表 18 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物種	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌
尿	18.3	43.3	12.5	25.0
糞	61.4	38.3	68.6	58.4
ケージ洗浄液	0.2	0.3	0.2	0.9
ケージ残屑	/	/	2.9	1.8
カーカス	2.6	0.7	0.8	0.6

/: 該当なし

(6) イヌ (ラセミ体)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) に、[phe-¹⁴C]又は[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

全血及び血漿中における T_{max} は、[phe-¹⁴C] キザロホップエチル投与群で 1.5

～3 時間、[qui-¹⁴C]キザロホップエチル投与群で 0.5～2 時間であった。(参照 12)

② 分布

投与 168 時間後におけるイヌの組織中残留放射能濃度は極めて低かった。濃度が高かったのは胆汁 (0.03～0.08 µg/g)、胆嚢 (0.04 µg/g)、肝臓 (0.02～0.04 µg/g) 及び副腎 (0.01～0.02 µg/g) であった。(参照 12)

③ 代謝物同定・定量

尿、糞及び血漿中の主要代謝物は表 19 に示されている。

いずれの試料においても、主要代謝物は B であった。(参照 12)

表 19 尿、糞及び血漿中の主要代謝物 (%TAR、雌雄の平均値)

標識体 試料	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル				[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル			
	尿	糞	血漿	血漿	尿	糞	血漿	血漿
採取時間 (時間)	6~12/ 12~24	0~24	T _{max} ¹⁾	48	6~12/ 12~24	0~24	T _{max} ²⁾	48
親化合物	<0.1	4.5	0.0001	—	—	1.8	0.00006	0.00001
B	1.5	24.1	0.03	0.0004	1.3	13.8	0.03	0.001
C	<0.1	0.4	0.00008	—	<0.1	0.7	0.00005	—
G	0.3	0.1	—	—	/	/	/	/
H	/	/	/	/	<0.1	1.2	—	—

—: 検出されず 1): 1.5～3 時間 2): 0.5～2 時間 /: 該当なし

④ 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 20 に示されている。

雌雄とも主に糞中に排泄され、投与放射能の大部分が投与後 48 時間で排泄された。投与後 168 時間における糞尿中の回収放射能は 72～90.3%TAR であったことから、残りはカーカス又は胃腸管に残留していると考えられた。(参照 12)

表 20 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル		[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル	
	雄	雌	雄	雌
尿	5.2	2.9	3.9	4.2
糞 (抽出液)	40.4	34.5	35.5	31.2
糞 (残渣)	35.2	34.2	43.8	53.5
ケージ洗浄液	1.2	0.3	0.7	0.9
ケージ残屑	0.1	0.1	0.1	0.5

(7) *in vitro* (ラセミ体)

雌雄の SD ラットの肝ホモジネートに、[phe-¹⁴C]又は[qui-¹⁴C]キザロホップ

エチル 0.08 mg を加え、37°C でインキュベートして、肝 *in vitro* 系での代謝について検討された。

ラット肝ホモジネート中の放射能分布は表 21 に示されている。

キザロホップエチルは、肝ホモジネート中で極めて速やかに代謝され、インキュベート 1 時間後で親化合物は 3% TAR 未満となり、5 時間後には検出されなかった。主要代謝物は B 及びその水酸化体の E であり、他に 3 種類の未同定代謝物が少量検出された。代謝物 B については、インキュベート時間の経過につれて R 体の比率が増加したが、E の異性体比はほぼ一定であった。(参照 12)

表 21 ラット肝ホモジネート中の放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル				[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル			
性別		雄		雌		雄		雌	
培養時間 (時間)		1	5	1	5	1	5	1	5
親化合物	%TAR	1.1	—	—	—	—	—	2.5	—
	B	%TAR	90.6	82.1	98.7	96.5	92.4	81.1	86.0
	R体:S体	56:44	62:38	51:49	54:46	56:44	61:39	57:43	65:35
E	%TAR	7.5	15.2	1.3	3.5	6.6	17.3	9.5	22.7
	R体:S体	8:92	9:91	/	/	8:92	9:91	8:92	10:90
未同定	%TAR	0.9	2.7	0	0	1.0	1.6	2.1	1.3

— : 検出されず / : 該当なし

(8) ラット (代謝物 D)

植物体中の代謝物 D は、ラット体内では検出されなかったため、代謝物 D のラットにおける動物体内運命試験が実施された。SD ラット (一群雄 2 匹) に、[phe-¹⁴C]代謝物 D 又は[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 1.5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、血中濃度推移及び組織中残留放射能濃度について比較検討された。また、肝ホモジネート 9,000 g 上清に、NADPH 及び[phe-¹⁴C]代謝物 D 又は[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを、2 ppm の濃度になるように加え、37°C でインキュベートして、肝 *in vitro* 系での代謝について比較検討された。

① 血中濃度推移

代謝物 D 又はキザロホップエチル投与後の血中薬物動態学的パラメータは、表 22 に示されているとおり類似していた。(参照 2)

表 22 血中薬物動態学的パラメータ

被験物質	代謝物 D	キザロホップエチル
T _{max} (hr)	6	3
C _{max} (µg/mL)	4.3	4.5
T _{1/2} (hr)	20	25

② 分布

投与 120 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 23 に示されている。いずれの投与においても、組織中の残留放射能濃度は低く、顕著な組織残留性はみられなかった。(参照 2)

表 23 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

被験物質	血液	血漿	肝臓	腎臓	脳	副腎	白色脂肪	精巣	皮膚	その他
代謝物 D	0.11	0.16	0.05	0.08	<0.01	0.07	0.13	0.03	0.07	<0.06
キザロホップエチル	0.29	0.43	0.12	0.17	0.01	0.13	0.19	0.06	0.12	<0.1

③ 肝 *in vitro* 系での代謝

肝ホモジネート 9,000 g 上清中での代謝物 D 及びキザロホップエチルは、極めて速やかに代謝され、基質添加直後 (10 秒) で、両化合物はそれぞれ 15 及び 16% TAR に減少し、いずれも 85% TAR 以上が代謝物 B に分解されていた。5 分後では両化合物とも親化合物は 1% TAR 以下となり、90% TAR 以上が B であった。ほかに代謝物 E の生成がみられ、60 分後には E は 9~10% TAR となった。(参照 2)

以上のように、代謝物 D 又はキザロホップエチル投与後の血中放射能濃度及び組織中残留放射能濃度には、ほとんど差は認められず、代謝速度及び経路は極めて類似していたことから、代謝物 D のラット体内での動態はキザロホップエチルと同等であると考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) だいず (葉面処理) (ラセミ体)

だいず (品種名: Amsoy 71) の 2 葉初期の第 1 葉の 3 枚に、1,000 ppm 乳剤に調製した [phe-¹⁴C] キザロホップエチルを塗布 (12 μL) した後、60 日間温室で栽培し、処理直後から 60 日後 (収穫時) まで経時的に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

だいずの処理葉における代謝物は表 24 に示されている。

処理 1 日後では、処理葉で約 98% TAR、無処理葉で 0.4% TAR が検出された。処理 60 日後では、処理葉で 71% TAR、無処理葉部位で 5% TAR、子実で 0.2% TAR (0.004 mg/kg)、さやで 0.3 %TAR (0.003 mg/kg) 検出された。子実中の放射能濃度が低かったため、これ以上の分析は実施されなかった。

処理葉における残留放射能の主要成分は親化合物であり、主要代謝物として B 及び B の抱合体がそれぞれ最大 14.2% TAR 及び 15.6% TAR 検出された。そ

のほかに代謝物 C、D、F 及び G が検出された。(参照 2)

表 24 だいでの処理葉における代謝物 (%TAR)

処理後 日数	親化 合物	B	C	D	F/G	主にBの 抱合体	極性 代謝物	抽出 残渣	合計
1	72.9	14.2	0.4	4.8	0.4	3.2	1.1	1.2	98.1
14	51.7	3.0	0.4	1.6	0.5	10.7	9.2	4.8	82.0
42	36.1	6.0	1.7	0.8	0.7	15.6	9.0	8.6	78.4
60	34.3	5.7	1.5	1.1	0.8	11.7	6.9	9.2	71.2

(2) だいで (群葉処理) (ラセミ体)

だいで (品種名: Enrey) の生殖生長初期の群葉 (第 4~9 葉の 18 枚) 全体に、500 ppm 乳剤に調製した [phe-¹⁴C] 又は [qui-¹⁴C] キザロホップエチルを処理した後、7 週間温室で栽培して、成熟子実中代謝物の同定が行われた。

成熟子実中の主要残留成分は代謝物 B で、いずれの標識体処理区でも約 40%TAR が検出された。ほかに代謝物 B の抱合体が確認されたが、生成量は少なく、B の 1/4 程度と推定された。(参照 2)

(3) だいで (土壌混和处理) (ラセミ体)

2 種類の国内土壌 [シルト質壤土 (千葉) 及び軽埴土 (長野)] に、[phe-¹⁴C] 又は [qui-¹⁴C] キザロホップエチルを 2 mg/kg 乾土となるように混和处理した後、だいで (品種名: Amsoy) を移植し、移植 60 日後に植物体及び土壌を採取して植物体内運命試験が実施された。

土壌中放射能は、抽出画分に 9~35%TAR、抽出残渣画分に 44~48%TAR が存在し、キザロホップエチルは土壌に比較的強く吸着していることが推察された。抽出画分の主要成分は代謝物 B であり、ほかに E が 5%TAR 以上検出された。

植物体への放射能の吸収及び移行量には、土壌及び標識体による差は認められなかった。植物体各部の放射能量は、根部で 0.38~0.42%TAR、地上部で 0.08~0.11%TAR、子実及びさやで 0.004~0.007%TAR であり、土壌処理されたキザロホップエチル及びその分解物が植物体に取り込まれる量は少なく、さらに可食部へ移行する量は極めて少ないことが示唆された。

根部における抽出放射能の主要成分は代謝物 B (23~27%TRR) であり、ほかに代謝物 E が検出された。(参照 2)

(4) てんさい (ラセミ体)

てんさい (品種名: Kowemegano) の 5 葉初期の第 1~4 葉に 1,000 ppm 乳剤に調製した [phe-¹⁴C] 又は [qui-¹⁴C] キザロホップエチルを塗布 (10~20 µL) し、処理 120 日後に植物体を採取 (試験(i))、又は同様の処理液を 5 葉初期の

第1～2葉に塗布（20 μL）し、処理直後から28日後まで経時的に植物体を採取（試験(ii)）して、植物体内運命試験が実施された。

試験(ii)のてんさいの処理葉における代謝物は表25に示されている。

処理28日後において、無処理部位に移行した放射能は1% TAR以下であった。処理120日後の根部における総残留放射能も0.6% TAR (0.003 mg/kg)と微量であり、葉面処理されたキザロホップエチルの吸収、移行性は極めて小さいことが示唆された。

処理葉では、処理28日後においても親化合物が約90% TRRを占め、代謝物としてB、C、D、F、G及びHが5.1% TAR以下で検出された。（参照2）

表25 てんさいの処理葉における代謝物 (%TAR)

標識体	処理後 日数	親化 合物	B	C	D	F/G	H	B,Cの 抱合体 ^{D)}	極性 代謝物	抽出 残渣	合計
[phe- ¹⁴ C] キザロホップ エチル	1	94.5	1.8	0.2	1.8	0.1	/	0.9	0.1	0.1	99.6
	28	65.4	1.3	0.2	2.1	0.1		1.3	2.4	0.3	73.2
[qui- ¹⁴ C] キザロホップ エチル	1	85.8	2.2	0.2	2.4	/	0.3	1.4	—	0.2	92.5
	28	61.1	2.1	0.2	2.1		0.2	2.5	1.5	1.8	71.9

^{D)} : [qui-¹⁴C] キザロホップエチル処理区ではB、C、Hの抱合体 — : 検出されず / : 該当なし

(5) ばれいしょ (ラセミ体)

ばれいしょ (品種名: 男爵) の10～15 cmの高さに生育した植物体の第2～5葉に、500 ppm 乳剤に調製した[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを塗布 (5～10 μL) し、処理直後から14日後まで経時的に植物体を、45日後に塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょの処理葉における代謝物は表26に示されている。

処理14日後における総残留放射能は、処理葉で91% TAR、根部で0.1% TAR以下であった。処理45日後の塊茎中に検出された放射能は0.9～1.4% TAR (0.01 mg/kg)であった。キザロホップエチルはほとんどが処理葉に留まり、他部位への移行は極めて緩慢であった。

処理葉における残留放射能の主要成分は親化合物であり、主要代謝物はB及びその抱合体であった。（参照2）

表26 ばれいしょの処理葉における代謝物 (%TAR)

処理後 日数	親化 合物	B	C	D	H	主にBの 抱合体	極性 代謝物	抽出 残渣	合計
1	87.7	4.0	0.4	1.6	0.8	1.5	0.1	0.3	96.4
14	63.1	3.4	0.6	1.5	2.4	9.8	4.0	5.7	90.6

(6) トマト (R体)

トマト (品種名: Sunny) の播種 50 日後の開花時期の茎葉部に、[phe-¹⁴C] 又は [qui-¹⁴C] キザロホップ P エチルを 448 g ai/ha の用量で 1 回散布処理し、茎葉部は処理 0~48 日後まで、果実は処理 7~30 又は 48 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。

果実及び茎葉中の放射能分布及び代謝物は表 27 に示されている。

果実では、親化合物 (R体) の濃度は低く、最大で 0.075 mg/kg であった。主要代謝物は B (最大 0.041 mg/kg) であり、ほかに C、F、H 及び I が検出された。茎葉では、親化合物 (R体) の濃度は経時的に減少し、処理 48 日後には処理直後の 3~4% となった。主要代謝物は B (最大 0.941~1.01 mg/kg) であり、ほかに C、F、G、H 及び I が検出された。(参照 2)

表 27 トマトの果実及び茎葉中の放射能分布及び代謝物

試料	標識体	処理後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	代謝物 (%TRR)								
				親化合物 (R体)	B	C	F	G	H	I	その他	残渣
果実	[phe- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	7	0.346	—	11.8	1.2	—	—	/	/	15.6	5.2
	[phe- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	48	0.019	—	—	—	<5.3	—	/	/	<5.3	10.5
	[qui- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	7	0.188	39.9	5.9	2.7	/	/	8.0	—	10.6	11.7
	[qui- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	30	0.017	NA	NA	NA	/	/	NA	NA	NA	17.6
茎葉	[phe- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	0	4.87	59.8	20.7	—	—	—	/	/	—	1.4
	[phe- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	48	0.853	10.4	4.8	0.7	6.2	7.0	/	/	33.2	19.5
	[qui- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	0	3.86	65.3	24.4	—	/	/	—	—	—	1.3
	[qui- ¹⁴ C] キザロホップ P エチル	48	0.794	12.5	6.5	0.5	/	/	8.4	2.3	13.9	23.7

— : 検出されず NA : 分析せず / : 該当なし

植物におけるキザロホップエチルの主要代謝経路は、プロピオン酸エステルの加水分解による代謝物 B の生成及びその抱合化、エーテル結合の開裂による C、F、G 及び H の生成並びにそれらの抱合化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (R体)

2 種類の英国の底質土壌 (砂土及びシルト質埴壤土) に、それぞれの底質に付

随した水（河川水及び池水）を加え、[phe-¹⁴C]キザロホップ P エチルを 188 g ai/ha の濃度で添加し、10°Cの暗条件下で 158 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。また、各水相及び底質抽出画分について、キラルカラムを用いた異性体比率分析が実施された。

各土壤中の放射能分布及び分解物は表 28 に示されている。

非滅菌処理区では、両土壤とも水相中放射能の減衰は 2 相性を示した。砂土では 63 日後、シルト質埴壤土では 102 日後まで緩やかに、その後はより速やかに減衰した。底質抽出画分は、28 日後に砂土で 23.4%TAR、シルト質埴壤土で 44.3%TAR と最大値に達した後、158 日後にはそれぞれ 15.3 及び 22.5%TAR まで減衰した。底質残渣及び ¹⁴CO₂ は経時的に増加し、158 日後には両画分合わせて 50%TAR 以上となった。

滅菌処理区では、放射能の大部分が底質抽出画分中に認められ、残渣中の放射能は極めて少なかった。

いずれの試験区においても、主要分解物は B であった。この加水分解は滅菌処理区よりも非滅菌処理区で速やかであり、微生物によって促進されていることが示唆された。その他の分解物として C、E、G 及び F が検出された。

キザロホップエチル及び分解物 B の推定半減期は、それぞれ 1~2 日及び 84~134 日と算出された。

各水相及び底質抽出画分のキラル分析の結果、非滅菌土壤では低率（処理放射能の 0.2~3.5%）であるが、分解物 B の R 体が徐々に S 体へキラル変換することが確認された。また、砂土では極めて少量（0.9%TAR）のキザロホップエチルの S 体が検出された。滅菌土壤ではキラル変換はほとんど認められなかった。（参照 2）

表 28 各土壤中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

土 壤	化合物	非滅菌						滅菌			
		処理0日後		処理102日後		処理158日後		処理102日後		処理158日後	
		水相	底質	水相	底質	水相	底質	水相	底質	水相	底質
砂 土	親化合物 (R体)	57.8	19.7	0.1	0.3	0	0.2	5.4	49.3	4.1	62.5
	B	6.0	7.5	22.7	9.3	1.5	4.9	23.6	2.7	25.6	4.2
	C	0	0	0.5	5.1	0	3.8	0	0.2	0	0.3
	E	0	0	2.4	0.7	1.8	0	0	0	0	0
	G	0	0	0	0.2	0	0	0	0	0	0
	その他 ¹⁾	0	0	5.5	2.5	7.0	6.4	0.1	0.8	0.3	1.1
	底質残渣	0.4		29.1		37.9		0.9		1.3	
¹⁴ CO ₂	NA		7.5		22.7		11.9		6.1		
シルト質埴壤	親化合物 (R体)	53.4	28.8	0	0.2	0	0.1	3.4	72.8	1.8	61.9
	B	5.1	5.0	37.8	37.2	2.2	15.3	5.4	2.9	5.7	3.8
	C	0	0	0	2.3	0	1.1	0	0.2	0	0.5
	E	0	0	0.9	0.9	0.4	2.5	0	0	0	0
	G	0	0	1.0	0	0	0	0	0	0	0

土	その他 ^{D)}	0	0	1.9	1.6	6.9	3.5	0.2	0.2	0.3	1.0
	底質残渣	0.2		5.9		31.6		0.4		0.6	
	¹⁴ CO ₂	NA		3.4		21.9		7.1		3.3	

^{D)} : 原点部と未知化合物の合計値 NA : 分析せず

(2) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)

シルト質壤土 (千葉) 及び軽埴土 (長野) を、好氣的又は嫌氣的条件下、30℃の暗所で1週間予備培養した後、[phe-¹⁴C]又は[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを2 mg/kgとなるように添加し、30℃の暗所で最長360日間インキュベートして、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤における放射能分布及び分解物は表29に示されている。

好氣的及び嫌氣的条件下では、処理直後に親化合物は77.6~93.3% TAR 検出されたが、試験終了時 [シルト質壤土 (好氣条件) : 処理360日後、軽埴土 (好氣条件) : 処理60日後、シルト質壤土 (嫌氣条件) : 処理90日後] には2.4~7.5% TAR まで減少した。土壤の種類及び好氣的、嫌氣的条件にかかわらず、キザロホップエチルの分解はほぼ同じであった。推定半減期はいずれも1日以内であり、微生物に助長された速やかな分解を示した。

好氣的土壤中の主要分解物はB (処理15日後に最大35.6% TAR) 及びE (処理180日後に最大10.9% TAR) であり、その他の分解物としてC、F、G、H及びIが検出された。嫌氣的土壤中の主要分解物はB (処理30日後に最大35.2% TAR) であり、ほかにC、F及びGが検出された。(参照2)

表29 各土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験条件 土壤	好氣的条件						滅菌条件		嫌氣的条件	
	シルト質壤土				軽埴土		シルト質壤土		シルト質壤土	
標識体	[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[qui- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル	
処理後 日数	1	90	30	90	1	60	1	90	1	90
親化合物	39.1	6.0	9.3	5.6	36.0	7.5	95.4	48.6	40.7	3.0
B	21.1	14.5	23.2	15.1	32.3	17.3	0.6	6.3	21.6	25.6
C	1.4	3.2	1.3	3.2	0.8	1.5	0.2	0.5	1.3	0.3
E	2.6	0.9	1.6	4.0	0.4	4.7	/	/	/	/
F	1.2	0	/	/	0.2	0	1.3	1.1	0.7	0
G	3.1	6.3	/	/	0.8	6.9	0.1	0.7	1.9	1.4
H	/	/	tr	tr	/	/	/	/	/	/
I	/	/	5.0	4.9	/	/	/	/	/	/
抽出残渣	21.1	46.2	47.0	49.5	18.6	43.6	1.2	41.1	25.6	49.8
¹⁴ CO ₂	NA	13.2	1.1	4.1	/	/	/	/	/	/

NA : 分析せず tr : 痕跡量 / : 該当なし

(3) 土壤表面光分解試験 (ラセミ体)

シルト質壤土 (千葉) の土壤薄層上に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 40 g ai/ha となるように均一に処理した後、25~30°C で 30 日間紫外線 (光強度: 450~1,800 W/m²、波長: 365 nm) を照射して土壤表面光分解試験が実施された。

照射 3 日後には親化合物は 67% TAR まで減少したが、以後の減少は緩慢であり、30 日後においても親化合物は 47.1% TAR 残存していた。主要分解物は B (30 日後で 4.7% TAR) であり、ほかに C 及び F が 1.4% TAR、¹⁴CO₂ が 16.8% TAR 検出された。キザロホップエチルの推定半減期は 14~30 日と算出された。(参照 2)

(4) 土壤吸着試験 (ラセミ体)

国内及び米国の 4 種類の土壤 [埴壤土 (栃木及び米国)、シルト質壤土 (米国) 及び砂土 (宮崎)] を用いて、土壤吸着試験が実施された。

土壤中分解物 B への速やかな分解が確認され、Freundlich の吸着等温試験の実施は困難と判断された。各土壤の一濃度での直接法により算出された吸着係数 K_{ads} は 21.6~149、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 982~1,740 であった。(参照 2)

(5) 土壤吸脱着試験 (分解物 B)

4 種類の英国土壤 [埴土、埴壤土及び壤質砂土] 及び 1 種類の国内土壤 [シルト質埴壤土 (茨城)] を用いて、分解物 B の土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 8~125、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 214~1,790、脱着係数 K_{des} は 13~157、補正脱着係数 $K_{des,oc}$ は 277~2,640 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (蒸留水) (ラセミ体)

pH 7 の非滅菌及び滅菌蒸留水並びに pH 2~11 の 10 種類の滅菌緩衝液 (リン酸、酢酸及びホウ酸の混合水溶液に水酸化ナトリウム水溶液を加えて調製) に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 0.2 mg/L となるように添加し、25°C の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 2~9 の滅菌緩衝液中における分解物及びキザロホップエチルの推定半減期は表 30 に示されている。

pH 7 の非滅菌蒸留水中では、処理 7 日後に親化合物は 0.4% TAR に減少し、分解物 B が 94.6% TAR 検出された。推定半減期は 1~3 日であった。pH 7 の滅菌蒸留水中では、処理 7 日後においても約 90% TAR が親化合物であったことから、蒸留水中での加水分解は、主として生物学的な分解であることが示唆された。

pH 3~7 (弱酸性及び中性下) の滅菌緩衝液中では、親化合物は処理 4 日後

においても 90%TAR 以上残存しており、比較的安定であったが、pH 9 以上では急速に分解された。各 pH における共通の主要分解物は B であった。(参照 2)

表 30 滅菌緩衝液中における分解物 (%TAR) 及びキザロホップエチルの推定半減期

pH	2		5		7		9	
処理後日数	1	14	3	14	1	14	1	14
親化合物	85.4	41.4	95.7	93.3	92.1	94.4	46.1	5.8
B	3.3	23.9	0.4	0.7	0.8	10.5	40.9	76.4
C	/	/	/	/	/	/	0.4	1.1
F	4.0	14.7	1.5	1.3	0.8	0	0.5	3.8
G	0.2	10.3	/	/	0.1	0.2	/	/
その他	1.1	2.3	4.7	3.6	0.7	0.8	0.6	2.6
推定半減期(日)	12.2		360		157		3.7	

/: 該当なし

(2) 加水分解試験(緩衝液) (分解物 B)

pH 5 (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) の各滅菌緩衝液に、非標識の分解物 B を 100 mg/L となるように添加し、22°C の暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても B の分解は認められず、安定であった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験(緩衝液) (ラセミ体) ①

pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチル又は[qui-¹⁴C] キザロホップエチルを 0.05 mg/L となるように添加し、25°C で 28 日間人工光(光源: 蛍光サンランプ及び蛍光ブラックランプ、光強度: 16 W/m²、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。

両標識体処理区において、親化合物は 28 日後には 64~67%TAR に減少した。分解物として B、C 及び H が検出されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、28 日後に 8~9%TAR 検出された。キザロホップエチルの推定半減期は 69 日と算出された。(参照 2)

(4) 水中光分解試験(緩衝液) (ラセミ体) ②

pH 7 の滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 0.2 mg/L となるように添加し、25±1°C で 24 時間紫外線(光強度: 450~1,800 W/m²、波長: 365 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 24 時間後において、親化合物は 1.9%TAR に減少し、分解物 B、C、F 及び G が 2%TAR 未満、水溶性未同定代謝物が 33.4%TAR、¹⁴CO₂ が 41.2%TAR 検出された。キザロホップエチルの推定半減期は 3~6 時間と算出された。(参

照 2)

(5) 水中光分解試験 (自然水) (ラセミ体)

滅菌自然水 [河川水 (茨城)、pH 8.1~9.1] に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチル又は[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを 0.1 mg/L となるように添加し、25±2°C で 6 日間キセノン光照射 (光強度: 300 W/m²、波長範囲: 300~800 nm) して水中光分解試験が実施された。

両標識体処理区において、親化合物は、照射区又は暗所区に関係なく速やかに減少し、6 日後には 0.1~0.3% TAR となった。主要分解物として、照射区では B が 46.7~47.3% TAR、C が 12.6~14.3% TAR 検出された。他に分解物 E、F、G 及び H が 2% TAR 未満検出された。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、6 日後には 3.5~5.9% TAR 検出された。暗所区では 6 日後における残留放射能のほとんど (94.4~101% TAR) が分解物 B として残存し、ほかに C、E、G 及び H が 2% TAR 未満検出された。キザロホップエチル及び分解物 B の推定半減期は、それぞれ 0.7 及び 6.3 日、北緯 35° (東京)、春の太陽光下に換算すると、それぞれ 2.2 及び 19.1 日であった。

キザロホップエチル及び分解物 B のキラル変換の有無について確認したところ、R 及び S 体の存在比はほぼ 1 対 1 であり、キラル変換は認められなかった。

(参照 2)

5. 土壌残留試験 (ラセミ体)

火山灰・砂壌土 (千葉)、洪積・埴壌土 (大阪)、火山灰・埴壌土 (岩手)、沖積・埴壌土 (①三重、②岡山、③福岡) 及び洪積火山灰・軽埴土 (茨城) を用いて、キザロホップエチル及び代謝物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。結果は表 31 に示されている。(参照 2)

表 31 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)
				キザロホップエチル+B
容器内試験	畑水分状態	2 mg/kg	火山灰・砂壌土	3~7
			洪積・埴壌土	3~7
		0.15 mg/kg	火山灰・埴壌土	≤1
	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積・埴壌土①	7~15
			洪積火山灰・軽埴土	約 47
			沖積・埴壌土②	約 33
		沖積・埴壌土③	約 5	
ほ場試験	畑地状態	150 g ai/ha	火山灰・埴壌土	7~15
			沖積・埴壌土①	7~15
	水田状態	100 g ai/ha	沖積・埴壌土②	約 15
			沖積・埴壌土③	約 2

1): 容器内試験の畑水分状態では原体、湛水状態では純品、ほ場試験では 10%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験（ラセミ体）

(1) 作物残留試験

国内において、だいず、あずき、いんげんまめ等を用いて、キザロホップエチル及び代謝物 B 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。なお、分析は全てキザロホップ（代謝物 B）に加水分解して実施されており、残留値は、キザロホップエチル及び B の含量のキザロホップエチル換算値で示されている。

キザロホップエチル及び B の含量の最大残留値は、散布 13 日後に収穫しただいこん（葉部）で認められた 3.91 mg/kg であった。（参照 2、16、17）

(2) 魚介類における最大推定残留値

キザロホップエチルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

キザロホップエチルの水産 PEC は 0.11 µg/L、BCF は 199（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.109 mg/kg であった。（参照 10）

7. 一般薬理試験（ラセミ体）

キザロホップエチルのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 32 に示されている。（参照 2）

表 32 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)	DD マウス 雄 3 雌 3	0、100、300、500 (皮下) ①	300	500	運動性低下、耳介反射鈍化及び体温低下等の軽度の中枢抑制作用
	自発運動量 (回転籠法)	DD マウス 雄 7	0、300、1,000 (皮下) ①	1,000	—	影響なし
	抗痙攣作用	DD マウス 雄 7	0、300、1,000 (皮下) ①	1,000	—	予防的効果なし
	筋弛緩作用 (懸垂法)	DD マウス 雄 7	0、100、300、500 (皮下) ①	500	—	作用なし
	筋弛緩作用 (斜面法)	DD マウス 雄 7	0、100、300、500 (皮下) ①	500	—	作用なし
	体温	ウサギ 雄 3	0、30、100 (筋肉内) ①	—	30	体温低下
	脳波	ウサギ 1	0、10、30 (静脈内) ②	—	10	脳機能障害 (一過性)

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸・循環器系	呼吸	雑種イヌ	対照 3 処理 7	0、1、5、10 (静脈内) ²⁾	5	10	呼吸数増加
	血圧	雑種イヌ	対照 3 処理 7	0、1、5、10 (静脈内) ²⁾	1	5	血圧下降
	心電図	雑種イヌ	対照 3 処理 7	0、1、5、10 (静脈内) ²⁾	10	—	影響なし
	腎機能 (尿量、電解質)	Wistarラット	雄 5	0、100、300 (皮下) ¹⁾	—	100	尿量減少
消化器系	小腸輸送能	DD マウス	雄 7	0、300、500、1,000 (皮下) ¹⁾	300	500	小腸炭末輸送能低下
	皮膚刺激性 (Draize 法)	ウサギ	6	0、1、5% (塗布) ¹⁾	5%	—	刺激性なし
	肝機能	ウサギ	3	0、30、100 (筋肉内) ¹⁾	—	30	AST、BUN 軽度上昇 (一過性)
血液系	血液凝固	ウサギ	3	0、30、100 (筋肉内) ¹⁾	30	100	血液凝固時間延長 (約 1~2 分)
	溶血性試験	ウサギ	3	0、30、100 (筋肉内) ¹⁾	100	—	影響なし

注) 溶媒として、¹⁾ は Tween 80、²⁾ は 30%NIKKOL-DMSO を用いた。

— : 最大無作用量又は最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験 (ラセミ体)

キザロホップエチル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 33 に示されている。(参照 2)

表 33 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	1,670	1,480	自発運動低下又は消失、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢、立毛
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,360	2,350	自発運動低下又は消失、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,680	2,510	自発運動の低下、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	642	641	自発運動の低下、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢

皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		赤色鼻汁、脱毛、立毛、下痢、会陰部の 汚れと着色、鼻汁、蹲踞姿勢、体軀蒼白、 眼球の混濁、眼分泌物、部分的閉眼
		5.8		

代謝物 B、C、G 及び H の SD ラット（雌雄各 10 匹）を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 34 に示されている。（参照 2）

表 34 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
B	1,670	1,480	自発運動低下又は消失、うずくまり姿勢、 歩行緩慢、腹臥位姿勢、立毛
C	2,360	2,350	自発運動低下、うずくまり姿勢、腹臥位 姿勢 死亡例なし
G	>5,000	>5,000	自発運動低下、うずくまり姿勢 死亡例なし
H	>5,000	>5,000	自発運動低下、うずくまり姿勢 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（ラセミ体）

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼及び皮膚のいずれに対しても刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、40、128 及び 1,280 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間の投与終了後、各群の雌雄各 5 匹には 6 週間の回復期間が設けられた。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与量		40 ppm	128 ppm	1,280 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	8.4	82.9
	雌	3.0	9.7	93.6

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

投与終了時に 1,280 ppm 投与群の雌雄に認められた肝臓の変化は、回復期間終了時には消失したが、同群雄の精巣には、回復期間終了時においても低頻度ながら投与終了時と同様に萎縮等の変化が認められた。

本試験において、128 ppm 以上投与群の雄で Alb 増加及び A/G 比上昇、雌で肝及び腎重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、8、12)

(肝臓及び精巣への影響に関する検討試験については[14. (1)]を参照)

表 36 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
1,280 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ β-Glob 減少 ・ BUN、Cre、ALP、ALT、AST 及び LDH 増加 ・ 肝重量増加 ・ 精巣重量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 精巣萎縮及び精子低形成 ・ 肺の限局性炎症性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 減少 ・ β-Glob 減少 ・ ALP 及び Chol 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
128 ppm 以上	・ Alb 増加及び A/G 比上昇	・ 肝及び腎重量増加
40 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) (R 体)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、12、40、128 及び 1,280 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間の投与終了後、各群の雌雄各 10 匹には 6 週間の回復期間が設けられた。

表 37 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) における平均検体摂取量

投与量		12 ppm	40 ppm	128 ppm	1,280 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	2.5	7.7	82.4
	雌	0.8	2.9	9.0	91.6

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、1,280 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 128 ppm (雄：7.7 mg/kg 体重/日、雌：9.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、12)

表 38 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
1,280 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ Glob、T.Chol 減少 ・ Alb、A/G 比、BUN、ALP 及び血清 ChE 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ 飲水量増加 ・ Glob 減少 ・ Alb、A/G 比及び ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
128 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（マウス）（ラセミ体）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹、1,000 ppm 投与群は雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、316 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間の投与終了後、1,000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹には 4 週間の回復期間が設けられた。

表 39 90 日間亜急性毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与量		100 ppm	316 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.6	41.1	189
	雌	24.5	73.1	276

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

投与終了時には全投与群で肝細胞肥大/過形成が認められたが、100 ppm 投与群でみられた肝臓の組織学的変化には回復性が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で、病理組織学的変化を伴う肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：14.6 mg/kg 体重/日、雌：24.5 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 2、8、12）

表 40 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹部膨満 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加 ・ T.Chol 減少 ・ TP、BUN 及び AST 増加 ・ 副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、BUN 及び ALT 増加 ・ 黄体数減少
316 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb、ALP 及び ALT 増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 肝臓：緑褐色色素沈着及び胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹部膨満 ・ 肝臓：緑褐色色素沈着及び胆管増生
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大/過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大/過形成

(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) (R体)

ICR マウス (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、316 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、投与終了後、一群雌雄各 10 匹には 4 週間の回復期間が設けられた。

表 41 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) における平均検体摂取量

投与量		10 ppm	100 ppm	316 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	17.4	55.8	175
	雌	2.0	21.0	66.8	205

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 1.7 mg/kg 体重/日、雌: 2.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 12)

表 42 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
1,000 ppm	・TP、Alb、A/G 比、ALT、ALP、LDH、AST 及び血漿 ChE 増加	・TP、Alb、ALT、ALP 及び LDH 増加
316 ppm 以上	・副腎比重量増加	・肝比重量増加
100 ppm 以上	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 400 ppm: 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) における平均検体摂取量

投与量		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.79	3.20	12.8
	雌	0.82	3.17	12.4

400 mg/kg 投与群の雄 2 例に一部精細管の萎縮が認められ、正常像に分類できる所見ではあったが、検体投与の影響も否定できなかった。

本試験において、400 ppm 投与群の雄で BUN の増加傾向、雌で有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.20 mg/kg 体重/日、雌: 3.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、8、12)

(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の動物にも検体投与による悪影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4、12)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 400 ppm: 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、本試験に先だてて実施された 6 か月間亜急性毒性試験 [10. (5)] では、400 ppm 投与群の雌雄で BUN の増加が認められたため、無毒性量は 100 ppm と考えられた。本試験では、投与期間の延長に伴う毒性発現が期待できたことから、投与量は亜急性毒性試験と同じ用量に設定された。

表 44 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) における平均検体摂取量

投与量		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	3.4	13.4
	雌	0.99	3.8	14.7

BUN は、400 ppm 投与群で、全投与期間を通じて軽度の増加傾向を示したが、統計学的に有意な変化ではなかった。また、肝比重量が 100 ppm 投与群の雌及び全投与群の雄で僅かに高値を示したが、統計学的に有意な変化ではなく、肝臓に病理組織学的変化も認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による悪影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 ppm (雄: 13.4 mg/kg 体重/日、雌: 14.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、12)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 400 ppm: 平均検体摂取量は表 45 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 45 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における平均検体摂取量

投与量		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	3.7	15.5
	雌	1.1	4.6	18.6

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

肝細胞腫瘍が対照群を含む全群に認められ、2群間の比較では発生頻度に統計学的な有意差は認められなかったが、良性腫瘍、悪性腫瘍及び良性+悪性腫瘍の発生頻度の検定では、100 ppm 以上投与群の雌において、悪性腫瘍の発生頻度に増加傾向がみられた。しかし、雌の全肝臓標本について再評価を行った結果、いずれの投与群においても対照群との差は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：0.9 mg/kg 体重/日、雌：1.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2～4、8、12）

（肝酵素誘導試験に関しては[14. (2)]を参照）

表 46 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	<ul style="list-style-type: none"> 好中球数増加 Alb 増加、Glob 減少、A/G 比上昇 ALP 増加 肝補正重量³増加 肝臓：び慢性肝細胞肥大、細胞質好酸性変化 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 好中球数増加 ALP 増加 肝補正重量増加 肝臓：細胞質好酸性変化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> Alb 増加、Glob 減少、A/G 比上昇 小葉中心性肝細胞肥大
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）（ラセミ体）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 70 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、80 及び 320 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 47 18 か月発がん性毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与量		2 ppm	10 ppm	80 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.32	1.55	12.3	49.8
	雌	0.39	1.88	14.9	58.5

³ 体重を共変量として補正した値（以下同じ。）。

各投与群で認められた毒性所見は表 48 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。

10 ppm 以上投与群の雄で、最終と殺時に副腎比重量の増加が認められた。しかし、衛星群では変化がみられず、雌では全く影響が認められないこと、対応する生物学的変化が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

80 ppm 以上投与群の雄では、統計学的に有意ではないが、精巣萎縮（両側）の発生頻度の増加傾向がみられた。雄の最大耐性量であった 320 ppm 投与群では、雄で肝細胞腫瘍（悪性：10/70、良性：8/70）、雌で卵巣黄体腫（3/69）の発生頻度に増加傾向がみられた。しかし、いずれの腫瘍発生頻度にも統計学的な有意差は認められず、背景データ（肝細胞腫瘍：悪性 6～28%、良性 0～16%、卵巣黄体腫：0～5.3%）内の変動であった。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.55 mg/kg 体重/日、雌：1.88 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、4、12）

（肝酵素誘導試験に関しては[14. (3)]を参照）

表 48 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
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・腹部腫脹 ・Alb 及び ALP 増加 ・精巣絶対及び比重量減少 ・肝臓：び慢性肝細胞肥大、限局性マクロファージ色素沈着 ・精巣萎縮（両側） 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部腫脹 ・ALP 増加 ・肝臓：び慢性肝細胞肥大、限局性マクロファージ色素沈着
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：肝細胞色素沈着、類洞細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：肝細胞色素沈着、類洞細胞色素沈着
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（一群雌雄各 23 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 49 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.4	9.4	37.8
		雌	2.6	10.2	41.1
	F ₁ 世代	雄	3.2	12.8	54.4
		雌	3.3	13.2	57.4

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、親動物では 400 ppm 投与群の P 雄及び F₁ 雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 100 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で肝細胞好酸性変化等が認められたので、無毒性量は親動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄: 9.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 10.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 13.2 mg/kg 体重/日)、児動物では 25 ppm (P 雄: 2.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 3.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 3.3 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、12)

表 50 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F _{1a} 、F _{1b}		親: F ₁ 、児: F _{2a} 、F _{2b}		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	400 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制
	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	400 ppm	・生存児数減少 ・低体重	・生存児数減少 ・哺育 4 日生存率低下 ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対及び比重量減少 (雄のみ)		
	100 ppm 以上	100 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞好酸性変化		
	25 ppm		毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（開腹群：一群雌 20~24 匹、哺育群：一群雌 13~14 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。哺育群の児動物については、8 週齢時に各腹雌雄各 2 匹を残し、その他全例を剖検して、内臓及び骨格検査が行われた。残りの児動物については、10 週齢以降に一群雌雄各 20 匹以上を選別して同群内で交配させ、生殖能力試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、14 肋骨の発生頻度が有意に増加したが、哺育群の 8 週齢時における児動物の骨格検査では、14 肋骨の発現頻度に

異常は認められなかった。胎児期に認められた小型の 14 肋骨は椎弓に癒合一体化していると考えられ、本試験で認められた胎児の 14 肋骨は、生後発育過程で消失するものと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、300 mg/kg 体重/日投与群の胎児で生存率低下（胎盤遺残数増加）等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 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 2）

表 51 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	開腹群		哺育群	
	母動物	胎児	母動物	児動物
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対重量増加 ・胎盤遺残数増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下（胎盤遺残数増加） ・14 肋骨 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	

（3）発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）①

NZW ウサギ（一群雌 15～18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、7、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 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、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺及び胸腺重量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与による悪影響は認められなかった。無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 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、12）

（4）発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）②

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、7、20 及び 60 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、60 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認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与による悪影響は認められなかった。無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、4）

13. 遺伝毒性試験（ラセミ体）

キザロホップエチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス及びラット精原細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 52 に示されているとおり、全て陰性であり、キザロホップエチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 52 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M45、H17 株)	125~4,000 µg/テイスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr)	313~5,000 µg/7° 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）	125~1,000 µg/mL 3.91~125 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 8 匹）	0、300、600、1,200 mg/kg 体重 （24 時間間隔で 2 回、強制経口投与）	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス（精原細胞） （一群雄 10 匹）	0、180、600、1,800 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
	染色体異常試験	SD ラット（精原細胞） （一群雄 5 匹）	0、6、60、600 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
	優性致死試験	SD ラット （一群雄 18 匹）	0、16、50、160 mg/kg 体重/日 （5 日間強制経口投与）	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主に植物由来の代謝物 D の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 53 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 2）

表 53 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
D	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (M45、H17 株)	20~2,000 µg/テイスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2hcr)	1~1,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ラットを用いた肝及び精巣への影響に関する検討試験（ラセミ体）

雄の SD ラットに、非標識体で希釈した [phe-¹⁴C] キザロホップエチルを 160 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与し、投与終了 1 日及び 7 日後に肝臓及び精巣を採取して、光学及び電子顕微鏡による検討試験が実施された。

結果は表 54 に示されている。

肝臓では、投与終了 7 日後の光顕所見及び電顕所見とも対照群と同様であり、ほぼ完全な回復性が認められたが、精巣への影響は継続しており、7 日後においても精子細胞壊死、単核細胞浸潤及び大食細胞出現が認められた。（参照 2）

表 54 ラットにおける肝及び精巣への影響に関する検討試験結果

	投与終了 1 日後		投与終了 7 日後	
	光顕所見	電顕所見	光顕所見	電顕所見
肝臓	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞腫脹 細胞質好酸性 核濃染する変性細胞 細胞質内顆粒 	<ul style="list-style-type: none"> ミトコンドリア増生 粗面小胞体拡張傾向 	対照群と同様	対照群と同様
精巣	<ul style="list-style-type: none"> 間質水腫 精子細胞変性、壊死 	<ul style="list-style-type: none"> 精子細胞膜崩壊 	対照群と同様	<ul style="list-style-type: none"> 精子細胞壊死 単核細胞浸潤、大食細胞出現

(2) ラットを用いた肝酵素誘導試験（ラセミ体）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、キザロホップエチルを 0、25、400 及び 1,280 ppm の用量で 7 日間混餌投与し、肝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群には、フェノバルビタール（PB）を 50 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間腹腔内投与された。動物は 8 日目にと殺し、肝重量、ミクロソーム蛋白濃度、チトクローム P450、チトクローム b5 及び DNA 量が測定された。

400 ppm 投与群の雄を除き、いずれの投与群においても、チトクローム P450 及び b5 の増加は認められなかった。400 ppm 投与群の雄ではチトクローム P450 の有意な増加が認められたが、PB 投与群のように顕著ではなく、肝酵素誘導剤とは考えられなかった。400 ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量増加が認められたが、対応する DNA の増加はなく、キザロホップエチルの投与により DNA 合成が刺激され、肝重量増加が引き起こされるとは考えられなかった。（参照 2）

(3) マウスを用いた肝酵素誘導試験（ラセミ体）

Balb/C マウス（一群雌雄各 5～6 匹）に、キザロホップエチルを 0、10、320 及び 1,000 ppm の用量で 7 日間混餌投与し、肝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群には、PB を 50 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間腹腔内投与された。動物

は 8 日目にと殺し、肝絶対及び比重量、ミクロソーム蛋白濃度、チトクローム P450 及びチトクローム b5 が測定された。

いずれの投与群においても、チトクローム P450 の増加は認められなかった。320 ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量並びにミクロソーム蛋白濃度が用量依存性に増加し、同群の雄ではチトクローム b5 も有意に増加した。PB 投与群との比較では、対照群及び投与群の雌雄のチトクローム P450 及び b5 は有意に低かったが、320 ppm 以上投与群の雌雄の肝絶対及び比重量は有意に高かった。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「キザロホップエチル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（だいこん）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したキザロホップエチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたキザロホップエチルは速やかに吸収され、血液、腎臓及び肝臓に多く分布したが、投与 168 時間後には組織中放射能濃度はほとんど消失し、組織残留性及び組織蓄積性は認められなかった。排泄は比較的速やかで、投与後 168 時間で 89.5～99.7% TAR が糞尿中に排泄された。雄では主に糞中に排泄された。雌では尿中排泄率が雄より高く、尿及び糞中排泄の差が小さかった。組織中の主要代謝物は B であり、尿及び糞中の主要代謝物は B 及び G であった。主要代謝経路は、加水分解、キノキサリン環の水酸化、フェニル基及びキノキサリン環エーテル結合の酸化（又は脱アルキル化）であると考えられた。

¹⁴C で標識したキザロホップエチルの植物体内運命試験の結果、可食部の残留放射能は微量であり、処理部からの浸透移行性は小さいと考えられた。主要代謝物は B 及びその抱合体であり、主要代謝経路は、加水分解及びその抱合化であると考えられた。

キザロホップエチル及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、キザロホップエチル及び B の含量の最大残留値はだいこん（葉部）の 3.91 mg/kg であった。また、魚介類におけるキザロホップエチルの最大推定残留値は 0.109 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、キザロホップエチル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大）及び精巣（萎縮）に認められた。発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

キザロホップエチルのラセミ体及び R 体の試験の比較から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。

各種試験結果及び分析法を踏まえ、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 55 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無毒性量が設定できなかったが、より長期でかつより低用量の濃度を設定した試験（18 か月間発がん性試験）において無毒性量が得られていることから、マウスについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 0.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.009 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 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 55 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	豪州 ³⁾	カナダ	EU	食品安全 委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、128、1280 ppm 雄：0、2.6、8.4、 82.9 雌：0、3.0、9.7、 93.6	雄：8.4 雌：9.7 体重増加抑制、肝 重量増加、 小葉中心性肝細 胞肥大	2.8 赤血球パラー メータの変化、肝及 び腎重量増加等	雄：2.6 雌：3.0 生化学的検査 値の変化、肝及 び腎重量増加 等	雄：2.6 雌：3.0 雄：Alb 増加 及び A/G 比 上昇 雌：肝及び腎 重量増加	雄：2.6 雌：3.0 雄：Alb 増加及 び A/G 比上昇 雌：肝及び腎 重量増加
	90日間 亜急性 毒性試験 (R 体)	0、12、40、128、1280 ppm 雄：0、0.7、2.5、7.7、 82.4 雌：0、0.8、2.9、9.0、 91.6 [0、0.6、2、6.4、 64] ²⁾	雌雄：6.4 雌雄：体重増加抑 制等	雄：7.7 雌：9.0 生化学的検査値 の変化、肝重量 増加、体重増加 抑制等	雄：7.7 雌：9.0 雌雄：体重増 加抑制等	雄：7.7 雌：9.0 雌雄：体重増 加抑制等	雄：7.7 雌：9.0 雌雄：体重増 加抑制等
	2年間 慢性毒性 発がん性 併合試験	0、25、100、400 ppm 雄：0、0.9、3.7、 15.5 雌：0、1.1、4.6、 18.6	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 (発がん性は認 められない)	1.25 (NOEL) 肝細胞肥大等 (発がん性は認 められない)	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 (発がん性は認 められない)	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中 心性肝細胞 肥大等 (発がん性は認 められない)	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中 心性肝細胞 肥大等 (発がん性は認 められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾								
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験	0、25、100、400 ppm ----- P雄：0、24、94、378 P雌：0、26、102、 41.1 F ₁ 雄：0、32、128、 544 F ₁ 雌：0、33、132、 574 [0、1.25、5.0、20] ²⁾	親動物：5.0 児動物：5.0 繁殖能：5.0 親動物：体重増加 抑制 児動物：低体重 繁殖能：生産児数 減少		1.25 (NOEL) 親動物：体重増加 加抑制 (400 ppm) 児動物：肝比重 量増加、肝細胞 好酸化性変化	親動物 雄：9.4~12.8 雌：10.2~13.2 児動物 雄：2.4~3.2 雌：2.6~3.3 繁殖能 雄：37.8~54.4 雌：42.1~54.4	親動物 P雄：9.4 P雌：10.2 F ₁ 雄：12.8 F ₁ 雌：13.2 児動物 P雄：2.4 P雌：2.6 F ₁ 雄：3.2 F ₁ 雌：3.3	親動物 P雄：9.4 P雌：10.2 F ₁ 雄：12.8 F ₁ 雌：13.2 児動物 P雄：2.4 P雌：2.6 F ₁ 雄：3.2 F ₁ 雌：3.3
						親動物：体重増加 加抑制 児動物：病理組織 学的変化を伴 う肝重量増加 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物 雌雄：体重増加 加抑制等 児動物：肝細胞 好酸化性変化等 (繁殖能に 対する影響は認 められない)	親動物 雌雄：体重増加 加抑制 児動物：肝細胞 好酸化性変化 等 (繁殖能に 対する影響は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)							
			米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	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、30、100、300	母動物：30 胎児：300 母動物：体重増加 抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	△	30 (NOEL) 母動物：体重増加抑制、摂食量減少 胎児：吸卵数、骨格変異増加 哺育児：体重増加抑制、摂食量減少	母動物：30 胎児：30 哺育児：100 母動物：体重増加抑制、摂食量減少 胎児：吸卵数、骨格変異増加 哺育児：体重増加抑制、摂食量減少	母動物：30 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：生存率低下	母動物：30 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：生存率低下	母動物：30 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：生存率低下	母動物：30 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：生存率低下
		0、100、316、1,000 ppm 雄：0、14.6、41.1、189 雌：0、24.5、73.1、276	雄：15未満 (NOEL) 組織学的変化を伴う肝重量増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 (NOEL) 組織学的変化を伴う肝重量増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 組織学的変化を伴う肝重量増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 組織学的変化を伴う肝絶対対及び比重増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 組織学的変化を伴う肝絶対対及び比重増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 組織学的変化を伴う肝絶対対及び比重増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 組織学的変化を伴う肝絶対対及び比重増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 組織学的変化を伴う肝絶対対及び比重増加
	90日間 亜急性	0、10、100、316、1,000 ppm	△	△	△	雄：1.7 雌：2.0	雄：1.7 雌：2.0	雄：1.7 雌：2.0	雄：1.7 雌：2.0	雄：1.7 雌：2.0

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	毒性試験 (R体)	雄: 0, 1.7, 17.4, 55.8, 175 雌: 0, 2.0, 21.0, 66.8, 205				小葉中心性肝細胞肥大等	雌雄: 小葉中心性肝細胞肥大等	
	18か月間発がん性試験	0, 2, 10, 80, 320 ppm 雄: 0, 0.32, 1.55, 12.3, 49.8 雌: 0, 0.39, 1.88, 14.9, 58.5 [0, 0.3, 1.4, 11.4, 45.7] ²⁾	1.4 精巣萎縮 (両側) 発生頻度増加、肝腫大、肝毒性を示す病理組織学的変化		1.5 副腎重量増加 最大耐量で肝細胞腫瘍増加 (雄)	雄: 1.6 雌: 1.9 肝臓及び精巣の非腫瘍性変化	雄: 1.55 雌: 1.88 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄: 1.55 雌: 1.88 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0, 7, 15, 30, 60			胎児: 15 (NOEL) 胎児: 骨化遅延	母動物: 30 (NOEL) 胎児: 60 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物: 30 胎児: 60 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物: 30 胎児: 60 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

		無毒性量 (mg/kg体重/日) 1)					参考 (農薬抄録)
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	食品安全 委員会
	発生毒性 試験②	0、7、20、60	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑 制、採卵量減少 胎児：毒性所見なし	/	母動物：60 胎児：60 母動物、胎児： 毒性所見なし	/	母動物：20 胎児：60 母動物：体重 増加抑制等 胎児：毒性所 見なし
			(催奇形性は認められない)	/	(催奇形性は認められない)	/	(催奇形性は認められない)
イヌ	6か月間 亜急性 毒性試験	0、25、100、400	2.5	/	2.5 (NOEL)	雄：3.20 雌：3.17	雄：3.20 雌：3.17
		ppm 雄：0.079、3.20、12.8 雌：0.082、3.17、12.4	精巢萎縮発生活 度増加	/	雄：精巣萎縮発 生頻度増加 雌：BUN増加	雄：BUN増加傾向 雌：BUN増加	雄：BUN増加 雌：BUN増加
ADI (gRED)	1年間 慢性毒性 試験	0、25、100、400	雌雄：10	/	2.5 (NOEL)	雄：13.4 雌：14.7	雄：13.4 雌：14.7
		ppm 雄：0、0.8、3.4、 13.4 雌：0、0.99、3.8、 14.7	雌雄：毒性所見 なし	/	肝比重量増傾向	雌雄：毒性所見 なし	雌雄：毒性所 見なし
		[0、0.625、2.5、10] ²⁾	NOAEL：0.9 UF：100	NOEL： 1.25	NOEL：1.25 SF：250	NOAEL：0.9 SF：100	NOAEL：0.9 SF：100
		[0、0.625、2.5、10] ²⁾	NOAEL：0.9	NOEL： 1.25	NOEL：1.25 SF：250	NOAEL：0.9 SF：100	NOAEL：0.9 SF：100

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
			cRFD : 0.009	SF : 100 ADI : 0.01	ADI : 0.005	ADI : 0.009	ADI : 0.009	ADI : 0.009
ADI (cRFD) 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		ラット2世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

/: 試験記載なし

NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 LOAEL: 最小毒性量 LOEL: 最小影響量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数 ADI: 一日摂取許容量 cRFD: 慢性参照用量

1): 無毒性量欄には、最小毒性量又は最小影響量で認められた主な所見を記した。

2): 標準変換係数による換算値。

3): 豪州資料には、毒性試験の詳細は記載されていないかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	キザロホップ QUIZ	2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ] プロピオン酸
C	キザロホップフェノール CQOP	4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノール
D	キザロホップメチル	メチル=2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオナート
E	3-OH-キザロホップ QUIZ-OH	2-[4-(6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸
F	EPP	エチル=2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオナート
G	ヒドロキシフェノキシプロ ピオン酸 PPA	2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオン酸
H	CQO	6-クロロキノキサリン-2-オン
I	3-OH-CQO	6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-オン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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
BUN	血液尿素窒素
β-Glob	β-グロブリン
ChE	コリンエステラーゼ
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
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
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
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
PB	フェノバルビタール
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
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 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップエチル +代謝物 B	
					最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 1984年	2	150	2	75~100	<0.002	<0.002
だいず (乾燥子実) 1990年	2	100	1	28~36 57~65	0.072 0.039	0.033* 0.017*
			2	28~36 57~65	0.115 0.042	0.041 0.018
だいず (乾燥子実) 1995年	2	210	1	47~56 59~65 69~76	0.029 0.070 0.042	0.025 0.034* 0.020*
だいず (乾燥子実) 2007年	2	210	1	28~30 43~45 57~58 71~72 87~90	0.060 0.088 0.010 0.033 <0.005	0.043 0.069 0.007* 0.017* <0.005
だいず (乾燥子実) 2007年	1	210	1	30 45 60 76 91	<0.005 0.052 0.107 0.006 0.006	<0.005 0.051 0.103 0.006 0.006
あずき (乾燥子実) 1986年	2	150	1	80~95	<0.005	<0.004
あずき (乾燥子実) 1990年	2	100	1	27~28 52~59	0.014 0.005	0.010 0.004*
			2	27~28 52~59	0.021 0.005	0.011 0.004*
あずき (乾燥子実) 1995年	2	210	1	45~50 56~60 66~70	0.005 0.005 <0.005	0.005* 0.005* <0.005
いんげんまめ (乾燥子実) 1986年	2	150	1	81~85	<0.005	<0.004
いんげんまめ (乾燥子実) 1990年	2	100	1	29~34 59~62	0.028 0.005	0.019 0.004*
			2	29~34 59~62	0.032 <0.005	0.020 0.004*
いんげんまめ (乾燥子実) 1995年	2	210	1	50 53~60 64~70	0.011 0.007 0.022	0.007* 0.005* 0.009*

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップエチル +代謝物 B	
					最高値	平均値
らっかせい (乾燥子実) 1985年	2	150	1	60~65	<0.005	<0.005
				90~102	<0.005	<0.005
ばれいしょ (塊茎) 1993年	2	120	1	45~46	0.016	0.013
				60	0.009	0.007
				74~75	0.005	0.004*
ばれいしょ (塊茎) 2004年	2	210	1	1	<0.01	<0.01
				14	0.01	0.01*
				21	<0.01	<0.01
				28	0.01	0.01*
				35	0.01	0.01*
				45	0.01	0.01*
58~60	0.01	0.01*				
かんしょ (塊根) 1985年	2	150	1	60	0.007	0.004
				90~91	<0.002	<0.002
かんしょ (塊根) 2008年	2	210	1	14	0.005	0.005*
				30	<0.005	<0.005
				45	0.009	0.006*
				60	0.008	0.006*
				90	<0.005	<0.005
やまのいも (根部) 1991年	2	120	1	30~35	<0.005	<0.003
				59~65	<0.005	<0.003
				91~96	<0.005	<0.003
やまのいも (塊茎) 2005年	2	210	1	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
				43~45	<0.01	<0.01
				59~60	<0.01	<0.01
90	<0.01	<0.01				
てんさい (根部) 1984年	2	150	1	128~132	<0.001	<0.001
てんさい (根部) 1990年	2	100	1	56~60	0.008	0.005*
				71	0.008	0.005*
				91~93	<0.005	0.004*
てんさい (根部) 1995年	2	210	1	30~34	0.007	0.006
				45~47	0.007	0.005
				60~62	0.013	0.007
てんさい (根部) 2008年	2	210	2	30	0.021	0.016
				45	0.017	0.012
				60	0.019	0.016
				90	0.006	0.005*

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップエチル +代謝物 B	
					最高値	平均値
てんさい (葉部) 1984年	2	150	1	128~132	0.002	0.002*
てんさい (葉部) 1990年	2	100	1	56~60 71 91~93	0.038 0.047 0.005	0.022 0.020 0.004
だいこん (根部) 1991年	2	120~125	1	21 30 45	0.022 0.014 0.013	0.016 0.010 0.008*
だいこん (根部) 1993年	2	120	1	32~33 35~36 40~41	0.025 0.019 0.011	0.015 0.011 0.007
だいこん (根部) 2010年	2	210	1	13~14 26~28 34~35 41~42 56	0.025 0.030 0.042 0.035 0.018	0.017 0.023 0.035 0.032 0.012
だいこん (葉部) 1991年	2	120~125	1	21 30 45	0.737 0.462 0.060	0.342 0.171 0.023*
だいこん (葉部) 1993年	2	120	1	32~33 35~36 40~41	0.033 0.025 0.007	0.024 0.013 0.005
だいこん (葉部) 2010年	2	210	1	13~14 26~28 34~35 41~42 56	3.91 0.72 0.76 0.46 0.04	3.02 0.63 0.62 0.32 0.03*
はくさい (茎葉) 1986年	2	150	1	20~21 29~31	<0.005 <0.005	<0.003 0.003*
キャベツ (茎葉) 1985年	2	150	1	20~29 35~45	0.067 0.055	0.039* 0.033*
たまねぎ (鱗茎) 1985年	2	150	1 2	48~62 48~62	<0.005 <0.005	0.003* 0.003*
たまねぎ (鱗茎) 1998年	2	210	2	30~31 44~47 61~62	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
アスパラガス (若茎) 1987年	2	150	1	321~339	<0.005	<0.004

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップエチル +代謝物 B	
					最高値	平均値
にんじん (根部) 1985年	2	150	1	45	0.004	0.002
にんじん (根部) 1998年	2	210	1	44~45	0.013	0.008*
セロリ (茎葉) 1991年	2	120	1	30 45 60	0.024 0.005 <0.005	0.009* 0.004* 0.003*
すいか (果実) 1986年	2	150	1	30~31 45	<0.005 <0.005	0.003* 0.003*
えだまめ (さや) 1984年	2	150	1	46~68	<0.002	<0.002
えだまめ (さや) 1990年	2	100	1	30~31 44~45	0.021 0.005	0.012 0.004*
えだまめ (さや) 2007、2008年	2	210	1	3 7 14 28~30 47~55	0.35 0.19 0.07 0.04 <0.01	0.024 0.010 0.005 0.002* <0.01
いちご (果実) 1986年	2	150	2	137~155	<0.004	<0.003

- 注) ・試験にはフロアブル剤が使用された。
・残留値は、キザロホップエチル及び代謝物 B の含量のキザロホップエチル換算値である。
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<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 キザロホップエチル（除草剤）（2007 年 1 月 25 日改訂）：日産化学工業株式会社、一部公表
- 3 US EPA : Quizalofop Ethyl : Updated executive summaries. (2006)
- 4 US EPA : Quizalofop-P ethyl : Human Health Risk Assessment for New Uses on Barley, Flax, Sunflower and Wheat. (2006)
- 5 US EPA : QUIZALOFOP ETHYL : Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. (1997)
- 6 US EPA : Quizalofop-p Ethyl Ester's Cancer Classification. (1995)
- 7 Australia APVMA : Australian Residues Monograph for Quizalofop-Ethyl (2002)
- 8 Government of Canada : Quizalofop-Ethyl Pesticide Ruling Proposal (1991)
- 9 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305012 号）
- 10 キザロホップエチルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 11 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806007 号）
- 12 EU : Quizalofop-P-Ethyl · Draft Assessment Report (DAR) Public Version (2007)
- 13 Australian Government : ADI LIST – Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (2008)
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 10 月 22 日付け府食第 1006 号）
- 15 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 5 号）
- 16 農薬抄録 キザロホップエチル（除草剤）（2012 年 8 月 24 日改訂）：日産化学工業株式会社、一部公表
- 17 キザロホップエチルの作物残留性試験成績（だいこん）：日産化学工業株式会社 2010 年、未公表
- 18 食品健康影響評価について（平成 25 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食安 1111 第 1 号）

第二部

農薬評価書

キザロホップPテフリル

(第2版)

2014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.....	3
○ 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①.....	10
(2) ラット②.....	10
(3) ラット③.....	11
(4) ラット④.....	12
(5) ヤギ.....	12
(6) ニワトリ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) だいず①.....	13
(2) だいず②.....	14
(3) ばれいしょ.....	15
(4) わた.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 土壌中光分解.....	17
(4) 土壌吸着試験 (分解物 B).....	17
(5) 土壌吸着試験 (分解物 E 及び M).....	17
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	18

5. 土壤残留試験.....	18
6. 作物残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 後作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	19
(1) 急性毒性試験.....	19
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	21
10. 亜急性毒性試験.....	21
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>.....	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	21
(3) 32日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>.....	22
(4) 3か月間亜急性毒性試験(マウス).....	23
(5) 4週間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>.....	24
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	26
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	27
12. 生殖発生毒性試験.....	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	28
(2) 発生毒性試験(ラット).....	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	30
13. 遺伝毒性試験.....	30
 III. 食品健康影響評価.....	 31
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	36
・別紙2: 検査値等略称.....	37
・別紙3: 作物残留試験成績.....	39
・参照.....	47

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2009年 10月 22日 第 306 回食品安全委員会 (キザロホップエチルについて報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照 2)
2010年 12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 1210 第 5 号)、関係書類の接受
(参照 3~7)
2010年 12月 16日 第 360 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2014年 2月 14日 第 102 回農薬専門調査会幹事会
2014年 2月 24日 第 504 回食品安全委員会 (報告)
2014年 2月 25日 から 3月 26 日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 3月 28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
2014年 4月 8日 第 510 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2009年 7月 1日から)	(2011年 1月 6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*)	見上 彪 (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

*: 2009年 7月 9日から

** : 2007年 4月 1日から

(2012年 6月 30日まで)

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

*: 2011年 1月 13日から

(2012年 7月 1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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

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

(2008年3月31日まで)

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

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

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫

石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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

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

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会
納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)

上路雅子
永田 清

松本清司
山手丈至**

三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第102回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	西川秋佳	林 真
------	------	-----

要 約

フェノキシプロピオン酸系除草剤「キザロホップ P テフリル」(CAS No.119738-06-6)について、豪州(2010年)及びEU(2008年)の評価書を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、ばれいしょ等)、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、キザロホップ P テフリル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、精巣(重量減少等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、腎扁平上皮癌、ライディッヒ細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、受胎率低下、生存児数低下等が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキザロホップ P テフリル及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：キザロホップ P テフリル

英名：quizalofop P tefuryl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-テトラヒドロフルフリル=(R)-2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオナート

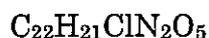
英名：(RS)-tetrahydrofurfuryl (R)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]propionate

CAS (No. 119738-06-6)

和名：(テトラヒドロ-2-フラニル)メチル=(2R)-2-[4-[(6-クロロ-2-キノキサリニル)オキシ]フェノキシ]プロパノアート

英名：(tetrahydro-2-furanyl)methyl (2R)-2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]propanoate

4. 分子式

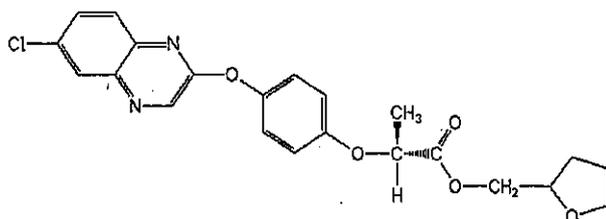


5. 分子量

428.9

6. 構造式

キザロホップ P テフリル (R体)



7. 開発の経緯

キザロホップ P テフリルはフェノキシプロピオン酸系除草剤で、光学活性体の

キザロホップ P テフリル (R 体) が豪州、欧州等において登録されている。作用機序は、脂肪酸の生合成を阻害することにより、分裂組織中の細胞を破壊し、植物体を枯死させると考えられている。

国内では、キザロホップエチルがだいた、えだまめ等に農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値¹が設定されている。

¹ 暫定基準はキザロホップエチルとして設定されており、キザロホップ、キザロホップエチル、キザロホップ P、キザロホップ P エチル及びキザロホップ P テフリルが含まれる。

II. 安全性に係る試験の概要

豪州資料（2010年）及びEU資料（2008年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～6）

各種運命試験[II.1～4]に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からキザロホップPテフリルに換算した値（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に示されている。

なお、各種毒性試験においては統計検定が行われたかどうか不明なものも多いが、本評価書においては参照した評価書に記載のあった所見を毒性所見とした。

略称	標識位置
[phe- ¹⁴ C]キザロホップPテフリル	キザロホップPテフリル(R体)のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[qui- ¹⁴ C]キザロホップPテフリル	キザロホップPテフリル(R体)のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[¹⁴ C]キザロホップPテフリル	キザロホップPテフリル(R体)の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの（標識位置不明）

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SDラット（一群雌雄各5匹）に[¹⁴C]キザロホップPテフリルを700 mg/kg体重で単回強制経口投与（一群雌雄各2匹。以下[1.(1)]において「単回投与群」という。）又は非標識のキザロホップPテフリルを50 mg/kg体重/日で14日間強制経口投与した後、[¹⁴C]キザロホップPテフリルを50 mg/kg体重で単回強制経口投与（以下[1.(1)]において「反復投与群」という。）し、ラットは最終投与7日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

反復投与群において、投与後7日までに97%TAR超が回収され、尿及び糞中に雄でそれぞれ27%TRR及び65%TRR、雌でそれぞれ54%TAR及び43%TARが排泄された。組織・臓器中の分布では雄で肝臓及びカーカス²中にそれぞれ0.3%TAR及び4.2%TAR、雌ではカーカス中に1.5%TARが認められたほかには、いずれの臓器においても0.1%TAR未満であった。

単回投与群において、肝臓及びカーカス中に雄で4.3%TAR及び46%TAR、雌でそれぞれ0.8%TAR及び5%TARが認められた。（参照3）

(2) ラット②

SDラット（一群雌雄各2又は5匹）に[¹⁴C]キザロホップPテフリルを50及び500 mg/kg体重で単回強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

吸収率は、50 mg/kg 体重投与群において雄で 58%及び雌で 61%、500 mg/kg 体重投与群において雄で 73%及び雌で 57%であった。

50 mg/kg 体重投与群において、呼気中の CO₂ の排泄率は 1%TAR 未満であった。

組織中の最高残留濃度は 500 mg/kg 体重投与群の雄で 3%TAR 及び雌で 1.6%TAR であり、主な残留は脂肪、卵巣、血液、腎臓及び肝臓で認められた。(参照 4)

(3) ラット③

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [¹⁴C]キザロホップ P テフリルを 50 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与、また、50 mg/kg 体重/日で 15 日間反復強制経口投与し、ラットは最終投与 7 日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 7 日における尿及び糞中の排泄量及び代謝物は表 1 に示されている。

臓器・組織中の放射能濃度は低く、反復投与において放射能の蓄積は認められなかった。

尿中に、単回投与では雄で 12.3~20.1%TAR、雌で約 35.2~36.0%TAR、反復投与では雄で 26.6%TAR、雌で 53.5%TAR が排泄された。

糞中には、雄で 65.6~80.1%TAR、雌で 42.6~58.9%TAR が排泄された。

糞中の主要成分として、キザロホップ P テフリル、代謝物 B 及び E が認められた。尿中にはキザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として B 及び E が認められた。(参照 4)

表 1 投与後 7 日における尿及び糞中の排泄量及び代謝物 (%TAR)

投与方法	単回強制経口								反復強制経口			
	50				500				50			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
総排泄率	12.3	80.1	36.0	58.5	20.1	68.6	35.2	58.9	26.6	65.6	53.5	42.6
キザロホップ P テフリル	ND	10.7	ND	11.2	ND	10.9	ND	15.4	ND	ND	ND	ND
B	6.69	41.7	26.2	31.8	7.50	30.9	28.0	27.0	14.4	35.2	44.7	23.2
C	—	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—	4.03	—	ND
E	1.39	12.3	4.14	2.30	8.66	10.6	3.32	2.29	2.85	5.48	2.12	6.56
J	0.77	—	2.08	—	ND	—	0.97	—	1.84	—	3.10	—
極性代謝物	2.36	2.24	3.34	1.53	3.34	2.94	1.47	2.42	4.36	1.15	2.79	1.19

ND: 検出されなかった。

—: 参照資料に記載がなかった。

(4) ラット④

SD ラット (雌雄各 5 匹) に¹⁴C キザロホップ P テフリルを 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、ラットは投与 8 日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

排泄率は、尿中において雄で 35~56%TAR (平均: 42.5%TAR)、雌で 43~57%TAR (平均: 48.8%TAR)、糞中において雄で 31~43%TAR (平均: 37.5%TAR)、雌で 36~43%TAR (平均: 38.5%TAR) であった。

組織中の放射能分布は、雄で約 9%TRR、雌で平均 3%TRR であり、主たる残留は肝臓、脂肪、腎臓、筋肉及びカーカスで認められた。(参照 4)

キザロホップ P テフリルの動物体内における主要代謝経路は、エステル結合の加水分解による代謝物 B 及び O の生成並びにキノキサリン環の水酸化及びフェニル基及びキノキサリン環エーテル結合の酸化 (又は脱アルキル化) による代謝物 E 及び J の生成と考えられた。

(5) ヤギ

泌乳期ヤギ (品種及び匹数不明) に¹⁴C キザロホップ P テフリルを 15 mg/kg 体重/日で 3 日間経口投与し、ヤギは最終投与約 24 時間後にと殺して、血液、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉を採取し、動物体内運命試験が実施された。

放射能の総回収率は約 53%TAR であった。

排泄物、乳汁及び臓器・組織中の放射能分布は表 2 に、尿、乳汁及び組織中の代謝物は表 3 に示されている。

いずれの試料においても主な成分は代謝物 B であり、52.9%TRR (肝臓) ~ 84.1%TRR (尿中) の範囲で認められた。代謝物 E は、肝臓で 29.8%TRR、腎臓で 19.9%TRR 認められたほか、尿中、脂肪、筋肉及び乳汁中で 3.2~5.8%TRR であった。(参照 3)

表 2 排泄物、乳汁及び臓器・組織中の放射能分布

	%TAR	µg/g
尿	19.1	—
糞	9.6	—
乳汁	0.4	8.0
肝臓	0.2	5.0
腎臓	0.3	33.5
筋肉	0.0	0.5
脂肪	0.0	0.3
血液	0.1	3.7
ケージ洗浄	23.6	—
合計	53.3	—

—: 参照資料に記載がなかった。

表3 尿、乳汁及び組織中の代謝物(%TRR)

代謝物	尿	乳汁	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
B	84.1	73.8	52.9	68.9	76.6	75.4
E	5.8	3.2	29.8	19.9	3.1	5.6
未同定	3.1	7.9	0	0	0	0
原点物質	12.2	5.1	17.7	6.6	11.2	8.2

(6) ニワトリ

ニワトリ（品種及び匹数不明）に¹⁴C]キザロホップ P テフリルを 15 mg/kg 体重/日（206 mg/kg 飼料相当）で 1 日 1 回、3 日間経口投与、最終投与約 24 時間後にと殺し、血液、卵及び臓器・組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

排泄物、卵及び臓器・組織中の放射能分布は表 4 に示されている。

卵白の抽出放射能のうち 95.1%TRR が代謝物 B であった。卵黄の抽出放射能には、代謝物 B 及び L が認められた。

腎臓抽出液においては、代謝物 B が 32%TRR、代謝物 K が 27%TRR 認められた。また、肝臓中においては主要代謝物として K が認められた。（参照 3、6）

表 4 排泄物、卵及び臓器・組織中の放射能分布

	分布率 (%TAR)	残留濃度 (µg/g)
排泄物	82.8	—
卵黄	0.06	2.09
卵白	0.10	1.00
肝臓	0.19	3.50
腎臓	0.05	3.47
筋肉	0.01	<0.07
脂肪	0.01	<0.29
血液	0.13	0.87
合計	83.4	—

—：参照資料に記載がなかった。

2. 植物体内運命試験

(1) だいち①

だいち（品種：J-231）の茎葉に、[p^{he-14}C]キザロホップ P テフリルを 1.78 mg/植物（290 g ai/ha 相当、慣行使用量の 3 倍量、以下 [2. (1)] において「低用量処理群」という。）の用量で、第 6 節期又は第 6 節期及びさや充実期に塗布し、成熟期（最終塗布約 12 週後）に採取して、植物体内運命試験が実施された。

また、約 7 mg/植物（1,080 g/ha 相当、慣行使用量の約 10 倍量、以下 [2. (1)] において「高用量処理群」という。）で 2 回葉面塗布し、最終塗布 10 日後に採取して、代謝物分析が実施された。

各試料中の放射能分布は表 5 に、高用量処理群におけるだいで各試料中の代謝物は表 6 に示されている。

残留放射能の大部分は茎葉部に認められ、低用量処理群の 1 回塗布及び 2 回塗布では、茎葉部でそれぞれ 7.77 mg/kg 及び 16.7 mg/kg、種子でそれぞれ 0.11 mg/kg 及び 0.86 mg/kg であった。

高用量処理群の種子において、キザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として B が 23.3%TRR 及び N が 19.9%TRR、茎葉部では、キザロホップ P テフリルが 14.2%TRR 及び代謝物 B が 29.9%TRR、さやでは、代謝物 J が 12.5%TRR 認められた。そのほか、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 3、5)

表 5 各試料中の放射能分布 (%TRR)

	低用量 (1 回塗布)			低用量 (2 回塗布)		
	有機相	水相	非抽出	有機相	水相	非抽出
茎葉部	24.1	24.9	58.2	22.8	31.6	48.6
さや	8.70	49.9	42.6	29.9	50.2	30.5
種子	12.3	73.4	23.7	11.3	83.1	15.6

表 6 高用量処理群におけるだいで各試料中の代謝物 (%TRR)

	キザロホップ P テフリル	B	C	E	J	M	N	極性代謝物	未同定代謝物	非抽出成分
茎葉	14.2	29.9	2.06	ND	ND	ND	ND	1.49	7.53	22.4
さや	6.15	8.16	2.33	ND	12.5	ND	ND	15.8	7.73	27.0
種子	ND	23.3	ND	ND	ND	ND	19.9	18.6	4.38	11.9

ND:検出せず

(2) だいで②

だいで (品種不明) の茎葉に、[phe-¹⁴C]キザロホップ P テフリルを 60 g ai/ha (慣行処理量の 1.2 倍量、以下 [2. (2)] において「低用量処理群」という。) 又は 240 g ai/ha (慣行処理量の 4.8 倍量、以下 [2. (2)] において「高用量処理群」という。) の用量でそれぞれ 2 回処理し、最終処理 6、18 及び 49 日後に茎葉部、乾燥植物及び種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部、乾燥植物及び種子中の残留濃度は、低用量処理群でそれぞれ 2.6、3.06 及び 0.12 mg/kg 並びに高用量処理群で 6.64、13.4 及び 0.23 mg/kg であった。

最終処理 6 日後に採取した低用量処理群の茎葉部において、キザロホップ P テフリルが 15.7%TRR、主な代謝物として B が 23.4%TRR、代謝物 C (抱合体を含む。) が 14.1%TRR、代謝物 J (グルコシドを含む。) が 8.74%TRR 認められた。(参照 5)

(3) ばれいしょ

ばれいしょ（品種不明）の移植 49 日後の茎葉に、[phe-¹⁴C]キザロホップ P テフリルを 105 g ai/ha 又は 545 g ai/ha の用量で処理し、処理 40 日後（未成熟期）及び 62 日後（成熟期）に塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎中の残留濃度は、105 g ai/ha 処理区で最大 0.078 mg/kg（62 日後）、545 g ai/ha 処理区で最大 0.838 mg/kg（40 日後）であった。

キザロホップ P テフリルはいずれの試料においても認められなかった。

545 g ai/ha 処理の塊茎において、代謝物 B が最大で 58.7%TRR（40 日後）認められた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

茎葉部においても主な代謝物は B（12.7%TRR）であった。（参照 5）

(4) わた

わた（品種不明）の茎葉部に、[phe-¹⁴C]キザロホップ P テフリルを 1.78 mg/植物（290 g ai/ha 相当、慣行使用量の 3 倍量、以下 [2. (4)] において「低用量処理群」という。）の用量で、移植 6 週後又は移植 6 週及び 12 週後に塗布し、成熟期（最終処理約 6 か月後）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

また、約 8.56 mg/植物（1,400 g ai/ha 相当、慣行使用量の 14 倍量、以下 [2. (4)] において「高用量処理群」という。）で、移植 5 週及び 7 週後に葉面塗布し、最終塗布 10 日後に試料を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 7 に、茎葉部における代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能の放射能量の 95%TRR 超が茎葉部に認められ、種子で 3%TRR、綿毛で 2%TRR 未満であった。

高用量処理群（2 回塗布）の茎葉部（10 日後）において、キザロホップ P テフリルが 9.75%TRR、主な代謝物として B が 25.0%TRR 認められた。一方、低用量処理群の茎葉部（6 か月後）においては、キザロホップ P テフリルは認められず、数種類の代謝物が認められたが、5%TRR を超えるものはなかった。

低用量処理群（2 回塗布）の種子において、キザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として、B が 5.25%TRR（0.0022 mg/kg）、J が 10.7%TRR（0.011 mg/kg）認められた。（参照 3、5）

表 7 各試料中の放射能分布 (%TRR)

	茎葉部			種子			綿毛		
	有機相	水相	非抽出	有機相	水相	非抽出	有機相	水相	非抽出
低用量 1 回塗布	18.4	26.1	49.2	18.2	32.2	55.2	11.3	38.0	79.9
低用量 2 回塗布	21.0	30.0	56.7	14.6	34.2	54.3	8.3	19.6	48.6

表 8 茎葉部における代謝物 (%TRR)

	キザロホ ップPテ フリル	B	C	E	J	M	極性代 謝物	非抽出
低用量 1回塗布	ND	2.83	3.22	ND	3.08	4.05	17.7	52.6
低用量 2回塗布	ND	3.74	3.77	1.60	3.93	1.95	18.2	47.4
高用量 2回塗布	9.75	25.0	2.79	ND	ND	ND	2.14	45.9

ND:検出せず

キザロホップ P テフリルの代謝経路は、エステル基の加水分解による代謝物 B の生成、プロピオン酸の脱離による代謝物 C の生成、キノキサリンの水酸化による代謝物 E、N 等の生成並びに代謝物 J 及び M の生成であると考えられた。

(参照 5)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]、[fur-¹⁴C]又は[qui-¹⁴C]キザロホップ P テフリルを、水分が 1/3 バール含水量の 75%又は最大含水量の 40~45%になるように調整した砂土、砂壤土、壤土、埴壤土及びシルト質埴壤土（詳細不明）にそれぞれ添加して、好氣的条件下、20~25℃の暗所でインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

非抽出残留及び CO₂ 残留は表 9 に示されている。

[phe-¹⁴C]、[fur-¹⁴C]及び[qui-¹⁴C]キザロホップ P テフリルのいずれにおいても非抽出画分中の残留量及び CO₂ が増加し、分解物として B が処理 1 日後に最大 102% TAR、E が処理 7 日後に最大 21% TAR、M が処理 28 日後に最大 18% TAR、O が処理 1 日後に最大 59% TAR 認められたほか、J 及び P が認められた。

推定半減期は 0.10~0.90 日であった。

また、[qui-¹⁴C]キザロホップ P テフリルを 1 種類の土壌（詳細不明）に添加して、好氣的条件下、5℃でインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

分解物 B のほか、分解物 J が処理 125 日後に最大 5% TAR 認められた。揮発性分解物は 0.01% TAR 未満であった。（参照 6）

表9 非抽出残留及びCO₂残留 (%TAR)

	[phe- ¹⁴ C]キザロホップ P テフリル	[fur- ¹⁴ C]キザロホップ P テフリル	[qui- ¹⁴ C]キザロホップ P テフリル
非抽出残留物	32~47 (120 日後)	15~32 (30 日後)	40~50 (120 日後)
CO ₂	22~34 (120 日後)	57~70 (30 日後)	2.3~26 (120 日後)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

キザロホップ P テフリルの推定半減期は砂壤土を用いた湛水嫌氣的条件下、25°Cにおいて0.63日であった。

土壤層及び水層ともに、主な分解物としてBが認められた。結合性残留物は経時的に増加したが、揮発性分解物は認められなかった。(参照6)

(3) 土壤中光分解

[qui-¹⁴C]キザロホップ P テフリルを用い、25°C、キセノン光(明暗12時間周期)を132時間照射して、土壤中光分解試験が実施された。なお、暗対照区が設けられた。

試験終了時、キザロホップ P テフリルが光照射区及び暗対照区でそれぞれ36.6%TAR及び15.5%TAR認められ、分解物Bが96時間後に32.4%TAR及び72.0%TAR認められた。

25°Cにおける推定半減期は、光照射区及び暗所対照区でそれぞれ4.8日及び2.3日であった。(参照6)

(4) 土壤吸着試験(分解物B)

5種の土壤(砂土、砂壤土、壤土、植壤土、粘土)を用いて、土壤中の主要分解物Bを用いた土壤吸着試験が実施された。

有機炭素含有率により補正した Freundlich の吸着係数 K_{ads_Foc} は133~477であった。

なお、キザロホップ P テフリルは好氣的土壤中ですやかに分解するため、土壤吸着試験は実施されなかった。(参照6)

(5) 土壤吸着試験(分解物E及びM)

5種類の土壤(砂壤土、砂質シルト質壤土、壤質砂土、植壤土及び粘土)を用いて、好氣的土壤中の分解物E及びMの土壤吸着試験が実施された。

有機炭素含有率により補正した Freundlich の吸着係数 K_{ads_Foc} は、分解物Eで74.4~1,570、分解物Mで48~609であった。(参照6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5.1、pH 7 及び pH 8.9~9.1 の各滅菌緩衝液（詳細不明）に、キザロホップ P テフリルを添加し、22~25℃の暗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。

キザロホップ P テフリルの推定半減期は pH 5.1 で 8.2~277 日、pH 7.0 で 4.3~18.2 日及び pH 8.9~9.1 で 7.2~7.8 時間であった。

いずれの条件下においても、主要分解物として B が安定的に認められた。（参照 6）

(2) 水中光分解試験

pH 5 の緩衝液（詳細不明）にキザロホップ P テフリルを添加し、25℃で 28 日間キセノン光照射（キセノンアーク光：光強度、600 W/m²、キセノンバーナー光：光強度不明）を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、キセノンアーク光照射で 1.1 日及びキセノンバーナー光で 2.4 日であった。

キセノンアーク光照射では、分解物 C が 11.3% TAR（照射 32.2 時間後）認められ、キセノンバーナー光照射では 10% TAR 超の分解物は認められなかった。（参照 6）

5. 土壌残留試験

砂土、砂壤土、壤質砂土、埴土、シルト質埴壤土、埴壤土及び壤土（いずれも海外土壌）を用いて、キザロホップ P テフリル並びに分解物 B、E、M 及び O の土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 6）

表 10 土壌残留試験成績（キザロホップ P テフリル、分解物 B、E、M 及び O）

試験 1)		土壌	推定半減期 (日)
キザロホップ P テフリル	容器内試験	砂土、砂壤土、壤質砂土、埴土、シルト質埴壤土、埴壤土、壤土	0.1~0.9
	ほ場試験	6 か所 (カナダ) (450~900 g ai/ha)	1
分解物 B	容器内試験	砂土、砂壤土、壤土、壤質砂土、シルト質埴壤土、埴壤土、	7~182
	ほ場試験	壤質砂土、シルト質埴壤土、砂壤土 (ドイツ、フランス、スペイン、スイス)	31.6~39.8
分解物 E	容器内試験	砂土、砂壤土、壤質砂土、シルト質埴壤土、埴壤土、壤土	7~69.4
	ほ場試験	壤質砂土 (ドイツ)	32.2

分解物 M	容器内試験	砂壤土、壤質砂土、埴土、シルト質埴壤土、 壤土	42~258
分解物 O	容器内試験	砂土、砂壤土、埴壤土	<1

1) : 好氣的条件下で実施

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、採油種実及び豆類を用い、キザロホップ P テフリル及び代謝物 B 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。

キザロホップ P テフリル及び代謝物 B の含量の最大残留値は、最終散布 0 日後のカノーラ（茎葉）における 16 mg/kg であった。また、可食部におけるキザロホップ P テフリル及び代謝物 B の含量の最大残留値は、最終散布 90 日後のカノーラ（種子）における 0.341 mg/kg であった（参照 3、5）。

(2) 後作物残留試験

[qui-¹⁴C]キザロホップ P テフリルを 250 g ai/ha（年間最大処理量の 2.5 倍）の用量で裸地土壤に処理し、処理 4、8 及び 12 か月後に小麦、かぶ及びレタスを播種して後作物残留試験が実施された。

最大残留値は、いずれの播種時期においても小麦わら中で認められ、0.021~0.026 mg/kg であった。小麦種子、小麦もみ殻、未成熟小麦、かぶの根及び葉並びにレタスにおける残留量は 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 5）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

キザロホップ P テフリル原体のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 4、6）

表 11 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 ¹⁾ 雌雄各 5 匹	1,140 ³⁾		呼吸困難、縮瞳、無呼吸、衰弱、催眠、水様便、異常行動、胃出血
	SD ラット ²⁾ 雌雄各 5 匹	888~1,150	1,010	活動低下、流涙、流涎、腎臓、肺、胸腺の出血
経皮	NZW ウサギ ¹⁾ 雌雄各 5 匹	>2,000 ³⁾		症状及び死亡例なし
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)		-
		>3.9 ³⁾		

1): 溶媒：綿実油

2): 溶媒：MC

3): 参照した資料に性別の記載がなかった。

-: 参照した資料に記載がなかった。

代謝物 B、C、G、J (H の互変異性体) 及び O のラット及び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 12 に示されている。(参照 6)

表 12 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
B	ラット	1,330	1,520
	マウス	1,160	1,120
C	ラット	>5,000 ¹⁾	
	マウス	>5,000 ¹⁾	
G	ラット	>5,000 ¹⁾	
J	ラット	>5,000 ¹⁾	
O	動物不明	1,600 ¹⁾	

・参照した資料に観察された症状の記載がなかった。

1): 参照した資料に性別の記載がなかった。

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、400 及び 800 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

800 mg/kg 体重投与群の雄で死亡（1 例）、立毛、歩行失調及び消瘦が認められた。また、800 mg/kg 体重の雌雄で、統計学的に有意な摂餌量減少及び体重増加抑制（雄：7 日及び 14 日目、雌：7 日目）並びに FOB の変化（雌雄：3 時間目、雄：7 日及び 14 日目）が認められた。

いずれの投与群においても、神経病理学的検査で検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、800 mg/kg 体重投与群の雌雄で FOB の変化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 400 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、6)

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、ウサギの眼に対して僅かな刺激性が認められたが、皮膚には刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Magnusson-Kligman 法) が実施され、Buehler 法で陰性、Magnusson-Kligman 法で陽性であった。(参照 4、6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料³⁾>

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、500、1,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量 : 0、20、42、82 及び 340 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。(参照 4)

表 13 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 腎絶対重量減少 ・ 脳及び精巣絶対重量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 腎絶対重量減少
1,000 ppm 以上	・ 肝褐色	・ 肝褐色
500 ppm 以上	・ 肝絶対又は比重量 ⁴⁾ 増加	・ 肝絶対又は比重量増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注 : 参照資料に性別の記載がない所見は雌雄に記載した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、500 及び 2,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

病理組織学的検査は対照群及び 2,500 ppm 投与群の全動物を対象に実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は 25 ppm (雄 : 1.7 mg/kg 体重/日、雌 : 2.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

³⁾ 血液生化学的検査、病理組織学的検査等が実施されていないため参考資料とした。

⁴⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 精巣絶対及び比重量減少 ・ 両側精巣の変性（10/10 例） ・ 肝細胞肥大 ・ 腎絶対及び比重量又は対脳重量比⁵減少 ・ 副腎皮質球状帯空胞化 ・ 脳下垂体細胞質封入体 ・ 肺血管周囲性リンパ様浸潤、肺泡マクロファージ、間質性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ Ht、Hb 減少 ・ ALP、AST、ALT、BUN 及び Alb 増加 ・ Glob 減少 ・ 肝細胞肥大 ・ 腎絶対重量減少 ・ 副腎皮質球状帯空胞化
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ MCHC 増加 ・ ALP、AST、ALT、BUN 及び Alb 増加 ・ Glob 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注：参照資料に性別の記載がない所見は雌雄に記載した。

(3) 32 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料⁶＞

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000、2,500 及び 5,000 ppm；平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 32 日間亜急性毒性試験が実施された。

最終と殺時に、血液学的及び血液生化学的検査並びに臓器重量測定が対照群、250 ppm 及び 1,000 ppm 投与群の動物を対象に実施された。また、肉眼的病理学的及び病理組織学的検査は全動物を対象に実施された。

表 15 32 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	48~56	164~209	285~452	—
	雌	54~75	254~280	213~472	—

—：参照資料に記載がなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。（参照 4）

⁵ 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）。

⁶ 用量設定試験として高用量で実施された試験のため参考資料とした。

表 16 32 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全動物、7日目まで） ・精上皮壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全動物、7日目まで）
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全動物、24日目まで） ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・心筋変性 ・副腎皮質肥大 ・副腎糸球体細胞空胞化 ・脾臓萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全動物、24日目まで） ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・副腎皮質肥大 ・副腎糸球体細胞空胞化 ・脾臓萎縮
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、PLT 及び WBC 減少 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 	
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、ALT、AST 及び BUN 増加 ・肝細胞肥大及び壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、ALT、AST 及び BUN 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び壊死

(4) 3 か月間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、125 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

病理組織学的検査は肺、肝臓及び腎臓については全動物を対象に実施され、他の臓器・組織については対照群及び 250 ppm 投与群のみ実施された。

表 17 3 か月間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7~12	18~28	36~58
	雌	9~16	22~40	43~79

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、50 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 50 ppm 未満（雄：7 mg/kg 体重/日未満、雌：9 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 4、6）

表 18 3 か月間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP、Glu、Alb 及び BUN 増加 ・肝細胞壊死及び炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例） ・BUN 及び Glu 増加 ・肝細胞壊死及び炎症
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞小胞形成及び空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP、Glu 及び Alb 増加 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞小胞形成及び空胞化
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大 ・肝比重量増加 ・死亡（1例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大

(5) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料⁷⁾>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、2,250⁸⁾及び 5,000 ppm、平均検体摂取量 : 0、28~33、42~100⁹⁾及び 54~65¹⁰⁾ mg/kg 体重/日) 投与による 4 週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 19 に示されている。 (参照 4)

表 19 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (2 匹、19 日目、胃、小腸、結腸に赤色膜、腎間質のリンパ球浸潤、出血性敗血症、無精子症/精子無形成症) ・口唇発赤腫脹 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (1 又は 2 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (2 匹、19 日目、胃、小腸、結腸に赤色膜、腎間質のリンパ球浸潤) ・口唇発赤腫脹 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (1 又は 2 週)
2,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼脂、糞量減少、眼周辺の乾燥茶色痕 ・Hb、Ht 及び PLT 減少 (2 週) ・APTT 増加 ・分葉核好中球増加 ・Eos 及び Lym 減少 ・腎間質リンパ球浸潤 ・胸腺、甲状腺、精巣及び精巣上体重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼脂、糞量減少、眼周辺の乾燥茶色痕 ・Hb、Ht 及び PLT 減少 (2 週) ・APTT 増加 ・Mon 減少 ・腎間質リンパ球浸潤 ・胸腺、甲状腺及び卵巣重量減少
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注 : 参照資料に性別の記載がない所見は雌雄に記載した。

(6) 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、900 及び 1,800 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	32~40	51~64
	雌	2	27~34	68~77

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

⁷⁾ 用量設定試験として実施されており、使用動物が 1 群雌雄各 2 例と少ないため、参考資料とした。
⁸⁾ 混餌 10,000 ppm で開始したが、飼料を食べなかったため 5 日目に濃度を 2,250 ppm に減らした。
⁹⁾ 平均検体摂取量は、1~4 週の各週で、それぞれ 100、56、51 及び 42 mg/kg 体重/日であった。
¹⁰⁾ 投与 19 日後に全例が切迫と殺され、1 週目及び 2 週目の平均検体摂取量はそれぞれ 65 mg/kg 体重/日及び 54 mg/kg 体重/日であった。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少、同投与群の雌雄で Lym 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄: 32 mg/kg 体重/日、雌: 27 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

表 21 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
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例、13 週目) ・下痢、脱毛、削瘦、黒色便 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、PLT 及び MCV 減少 ・Lym 減少 ・分葉核好中球増加 ・T.Bil、Cre 及び BUN 増加 (5 週) ・血清 Ca、血清 Na 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・精巣及び精巣上体絶対及び比重減少 ・無精子症 ・皮膚炎症、過角化 (hyperkeratosis)、リンパ球浸潤 (3/4 匹) 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、流涙、脱毛、削瘦、黒色便 ・Lym 減少 ・好酸球増加 ・TP 減少 ・皮膚炎症、過角化 (hyperkeratosis)、リンパ球浸潤 (2/4 匹)
900 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、750 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	29	50
	雌	2.0	31	45

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、1,500 ppm 投与群の雌雄で RBC、Hb、MCHC 及び Ht の減少等が認められたので、無毒性量は 750 ppm (雄: 29 mg/kg 体重/日、雌: 31 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

表 23 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下痢 ・ RBC、Hb、MCHC 及び Ht 減少 ・ WBC、分葉核好中球増加 ・ ALP 増加 ・ 脾比重量減少 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺（2例、19週（腸炎）及び43週（肝臓壊死）） ・ RBC、Hb、MCHC 及び Ht 減少 ・ WBC、分葉核好中球増加 ・ ALP 増加 ・ 脾比重量減少 ・ 肝比重量増加
750 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、25、750 及び 1,500/1,250¹¹ ppm：平均検体摂取量は表 24 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。

病理組織学的検査は、対照群及び 1,250 ppm 投与群全動物の甲状腺、腎臓、肝臓、肺、精巣及び精巣上体を対象に実施された。また、中間と殺時に、各群雌雄各 3 匹の肝臓試料を採取して、電子顕微鏡によりペルオキシソームが観察された。

表 24 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	750 ppm	1,500/1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	40	72
	雌	1.7	49	102

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 25 に、肝臓及び精巣の腫瘍発生頻度は表 26 に示されている。

750 ppm 以上投与群の雄でライディッヒ細胞腫の発生頻度が、同投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加した。

腎扁平上皮癌について、EFSA では 2~3 例のみの発生であるものの、背景データの範囲を超えていることから検体投与の影響であると判断しており、食品安全委員会はこの判断を支持した。

肝臓の電子顕微鏡検査により、750 ppm 以上投与群の雌雄で、ペルオキシソームの有意な増加が認められた。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞過形成等が認められたので、無毒性量は 25 ppm（雄：1.3 mg/kg 体重/日、雌：1.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、6）

¹¹ 1,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたため、10 週後に投与量を 1,250 ppm に変更した。

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,500/1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・精巣絶対及び対脳重量比減少 ・精細管変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALP 増加
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCV、MCH 及び MCHC 低下 ・ALP、Alb 及び BUN 増加 ・Glob 及び Chol 減少 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞過形成及び肝細胞肥大 ・胆汁うっ滞 ・甲状腺ろ胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 及び MCHC 低下 ・Alb 増加 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞過形成及び肝細胞肥大 ・胆汁うっ滞 ・甲状腺ろ胞上皮肥大
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26 肝臓及び精巣の腫瘍発生頻度

投与量 (ppm)	雄				雌				
	0	25	750	1,250	0	25	750	1,250	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
肝臓	肝細胞腺腫	1	0	16	29	0	0	14	15
	肝細胞癌	0	0	5	15	0	0	1	2
精巣	ライディツヒ細胞腫	3	—	19	22	/	/	/	/

—：参照した資料に記載がなかった。

/：該当せず

(3) 18 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、10、60、125 及び 250 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。

病理組織学的検査は、対照群及び 250 ppm 投与群全動物の腎臓、肝臓及び肺を対象に実施された。

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	10 ppm	60 ppm	125 ppm	250 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	10	22	43
	雌	2.0	13	26	55

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄及び 125 ppm 以上投与群の雌で肝絶対、比重量及び対脳重量比増加等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm

(1.7 mg/kg 体重/日)、雌で 60 ppm (13 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、6)

表 28 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
250 ppm	・腎絶対、比重量及び対脳重量比増加	・死亡率増加
125 ppm 以上	・死亡率増加 ・肝クッパー細胞又は胆細管び慢性色素沈着	・肝及び腎絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・肝クッパー細胞又は胆細管び慢性色素沈着
60 ppm 以上	・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加	60 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、300 及び 900 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	300 ppm	900 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.4	17	53
		雌	2.1	25	68
	F ₁ 世代	雄	1.7	21	69
		雌	2.3	26	76

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

児動物において、900 ppm 投与群の雌雄で水頭症及び無尾が認められた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の親動物及び児動物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親動物及び児動物の雌雄で 25 ppm (P 雄: 1.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、900 ppm 投与群の F₁ 世代の親動物の雌雄で受胎率低下、F₁ 及び F₂ 世代の児動物で生存児数低下等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 300 ppm (P 雄: 17 mg/kg 体重/日、P 雌: 25 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 21 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 26 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

表 30 2 世代繁殖試験（ラット）において認められた毒性試験

投与群	親：P、児：F _{1a} 、F _{1b}		親：F ₁ 、児：F _{2a} 、F _{2b}		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Chol-及び-FFA減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 受胎率低下 ・ 腎盂拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 受胎率低下 ・ 腎盂拡張
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脳下垂体空胞化 ・ 肝細胞肥大及び肝重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Chol、PL及びTL増加 ・ 肝細胞肥大及び肝重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脳下垂体空胞化 ・ 肝細胞肥大及び肝重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝細胞肥大及び肝重量増加
	25 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	900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生存児数低下 (F_{1a}) ・ 哺育4日生存率低下 (F_{1a}) ・ 同腹児数低下 (F_{1a}、F_{1b}) ・ 水頭症及び無尾 (F_{1b}) 		<ul style="list-style-type: none"> ・ 生存児数低下 (F_{2a}) ・ 哺育4日生存率低下 (F_{2a}) ・ 同腹児数低下 (F_{2a}) ・ 体重増加抑制 (F_{2a}) ・ 水頭症 (F_{2b}) § 	
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (F_{1a}、F_{1b}雄) 		300 ppm 以下 毒性所見なし	300 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		

§：死亡例で認められた所見

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率増加、体重増加抑制等が、胎児で着床後胚損失率増加、口蓋裂、尾の異常、頭骨等の骨化遅延等が認められたので、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。母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常等が認められた。（参照 4、6）

表 31 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡率増加 ・ 肛門部汚れ、脱毛、蒼白、排便減少、削瘦、瀕死 ・ 体重増加抑制 ・ 子宮重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 着床後胚損失率増加 ・ 低体重 ・ 全身性浮腫 ・ 口蓋裂、尾の異常 ・ 頭骨、脊椎弓、第 5 又は第 6 胸骨分節、骨盤骨の骨化遅延又は未骨化
30 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかった。

なお、用量設定試験 (0、2.5、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) では、母動物において、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で流産、50 及び 100 mg/kg 体重/日で死亡が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群では着床後死亡が顕著に認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験における最高用量 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、6)

1 3. 遺伝毒性試験

キザロホップ P テフリル (原体) 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) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 32 に示されているとおり、全て陰性であり、キザロホップ P テフリルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、6)

表 32 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0~10 mg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	50~500 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-K1)	313、625、1,250、2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット (初代培養肝細胞)	1.5~500 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (雌雄)	138、275、550 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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「キザロホップ P テフリル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したキザロホップ P テフリルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は 57~73%であった。50 mg/kg 体重の経口投与後 7 日に、尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄された。糞中の主要成分として、キザロホップ P テフリルのほか、代謝物 B 及び E が認められた。尿中にはキザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として B 及び E が認められた。

¹⁴C で標識したキザロホップ P テフリルのヤギを用いた動物体内運命試験の結果、肝臓、腎臓及び乳汁における残留は、0.2~0.4%TAR であった。ニワトリにおける肝臓、腎臓及び卵への残留は、0.05~0.19%TAR であった。可食部において 10%TRR を超える代謝物は、ヤギにおいては B (乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 及び E (肝臓及び腎臓) であり、ニワトリにおいては B (卵白及び腎臓) 及び K (腎臓及び肝臓) であった。

¹⁴C で標識したキザロホップ P テフリルを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のキザロホップ P テフリルはだいたい茎葉及びさや並びにわた茎葉で認められた。可食部において、10%TRR を超える代謝物として B (だいたい種子、ばれいしよ塊茎)、J (わた種子) 及び N (だいたい種子) が認められた。

キザロホップ P テフリル及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験の結果、キザロホップ P テフリル及び代謝物 B の合計の最大残留値は、カノーラ (茎葉) における 16 mg/kg であり、可食部における最大残留値は、カノーラ (種子) における 0.341 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、キザロホップ P テフリル投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等)、精巣 (重量減少等) 及び血液 (貧血) に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、腎扁平上皮癌、ライディッヒ細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、受胎率低下、生存児数低下等が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、J 及び N が認められ、代謝物 B 及び J はラットにおいても認められた。代謝物 N はラットにおいて認められなかったが、ラットで認められた代謝物 E の加水分解によりラットにおいても生成すると考えられた。また、親化合物は不安定で、植物中での主要成分 B に代謝されることより、農産物中の暴露評価対象物質をキザロホップ P テフ

リル及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 33 に示されている。

マウスを用いた 3 か月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、より低用量で実施された 18 か月間発がん性試験において無毒性量が得られていることから、マウスについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.013 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.3 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 33 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)	
			薬州	EU
ラット	90日間亜急性 毒性試験	0、25、500、2,500ppm	NOEL: 1.9	雄: 1.7 雌: 2.0
		0、1.9、37、140	肝重量増加、肝障害、造血障 害	肝重量増加、肝小葉、血液影響、 臨床化学影響
ラット	2年間慢性毒性 /発がん性併合 試験	0、25、750、1,500/1,250 ppm	NOEL: 1.3	雄: 1.3 雌: 1.7
		雄: 0、1.3、40、72 雌: 0、1.7、49、102	ペルオキシソーム増殖、肝 臓病理組織学的変化、肝臓及 び精巣の催腫瘍性	雌雄: 肝細胞過形成等 (肝細胞腺腫及び癌並びにライデ インヒ細胞腫、腎扁平上皮癌の発生 頻度の増加が認められた)
ラット	2世代繁殖試験	0、25、300、900 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物
		P 雄: 1.4、17、53 P 雌: 2.1、25、68 F ₁ 雄: 1.7、21、69 F ₁ 雌: 2.3、26、76	NOEL: 1.4 肝肥大、体重増加抑制 繁殖能 NOEL: 17 同腹児数減少、受胎率減少 発生毒性 NOEL: 17 低体重、水頭症増加	P 雄: 1.4 P 雌: 2.1 F ₁ 雄: 1.7 F ₁ 雌: 2.3 親動物及び児動物 雌雄: 体重増加抑制等 繁殖能 P 雄: 17 P 雌: 25

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)	
			豪州	EU
マウス	発生毒性試験 3か月間重急性 毒性試験	0、10、30、100	母動物：30	母動物：10 生存率減少、受胎率減少、交尾期 間延長
			体重量増加抑制 発生毒性：30 奇形及び変異の増加	親動物 雌雄：受胎率低下 児動物：生存児数低下 母動物及び胎児：30 母動物：死亡率増加、体重量増加抑制 等 胎児：着床後胚損失率増加、口蓋裂、 頭骨等骨化遅延等 (口蓋裂及びび尾の異常が認められ た)
ウサギ	発生毒性試験	0、50、125、250 ppm 雄：7~12、18~28、 36~58 雌：9~16、22~40、 43~79	NOEL：設定せず	雄：7 雌：9
			肝重量増加、肝細胞病理変化	肝及び腎重量増加、臨床化学パラ メータ影響、病理組織学的変化 雌雄：肝細胞肥大等
ウサギ	発生毒性試験	0、10、60、125、250 ppm 雄：1.7、10、22、43 雌：2.0、13、26、55	明確な記載なし	雄：1.7 雌：13
			母動物及び胎児 NOEL：20	肝重量増加 (発がん性は認められない) 母動物及び胎児：20 雌雄：肝絶対、比重量及び対脳重量 比増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)		
			豪州	EU	食品安全委員会
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0、50、900、1,800 ppm	母動物及び胎児 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
		雄：2、32～40、51 ～64 雌：2、27～34、68 ～77	33 雄：体重増加抑制等 雌：皮膚炎症、過角化、リン パ球浸潤等 (催奇形性は認められない)	30 体重増加抑制、摂餌量減少、血液 学的変化、肝重量増加、精巣精巢 上体重量減少等	雄：32 雌：27 雄：精巣及び精巢上体絶対及び比重 量減少、Lym 減少等 雌：Lym 減少等
ADI (cRfD)	1年間慢性毒性 試験	0、50、750、1,500 ppm	母動物及び胎児 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
		雄：2.0、29、50 雌：2.0、31、45	33 雄：体重増加抑制等 雌：皮膚炎症、過角化、リン パ球浸潤等 (催奇形性は認められない)	30 体重増加抑制、摂餌量減少、血液 学的変化、肝重量増加、精巣精巢 上体重量減少等	雄：29 雌：31 雌雄：RBC、Hb、MCHC及びHt の減少等
ADI (cRfD)			NOEL：1.3 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.013	NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.013
ADI (cRfD)	設定根拠資料		ラット2年間慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併 合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

D)：無毒性量欄には、最小毒性量又は最小影響量で認められた主な所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	キザロホップ QUIZ	2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ] プロピオン酸
C	キザロホップフェノール CQOP	4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノール
D	キザロホップメチル	メチル=2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオナート
E	3-OH-キザロホップ QUIZ-OH	2-[4-(6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸
F	EPP	エチル=2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオナート
G	ヒドロキシフェノキシプロ ピオン酸 PPA	2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオン酸
H	CQO	6-クロロキノキサリン-2-オン
I	3-OH-CQO	6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-オン
J	ヒドロキシキノキサリン CHQ	6-クロロキノキサリン-2-オール (H:CQO の互変異性体)
K	—	クロロキノキサリンフェノールペンタン酸
L	—	キザロホップグリセレート
M	ジヒドロキシキノキサリン CHHQ	6-クロロキノキサリン-2,3-ジオール
N	ヒドロキシキザロホップフ ェノール CHQOP	4-(6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-イルオキシ)フェ ノール
O	テトラヒドロフルフリルア ルコール THFA	テトラヒドロフラン-2-イルメタノール
P	テトラヒドロフロン酸 THFAC	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸

—：参照した資料に記載がなかった。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Tromboplastin Time)
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
β-Glob	β-グロブリン
ChE	コリンエステラーゼ
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
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
CO ₂	二酸化炭素
EC	乳剤
Eos	好酸球数
FFA	遊離脂肪酸
FOB	機能観察総合検査
GAP	適正農業規範 (Good Agriculture Practice)
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
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数

PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
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
TL	総脂質
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 実施国 (実施年)		試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) キザロホップ P テフリル +代謝物 B
Faba beans (そらまめ) 豪州 Bellata (1996年)	茎葉	1	60	1	0	2
					18	0.15
					28	0.07
					54	0.038
					38	<LOQ ²⁾
	種子				70	0.035
					98	0.093
					120	0.038
	わら				38	0.084
					70	0.074
					98	0.07
					120	0.028
Faba beans (そらまめ) 豪州 Bellata (1996年)	茎葉	1	120	1	0	6.8
					18	0.18
					28	0.17
					54	0.086
					38	<LOQ
	種子				70	0.047
					98	<LOQ
					120	0.078
	わら				38	0.15
					70	0.23
					98	0.047
					120	0.095
Faba beans (そらまめ) 豪州 Bellata (1996年)	茎葉	1	52.1	1	0	2.8
					18	0.3
					28	0.21
					54	0.086
					38	<LOQ
	種子				70	0.056
					98	0.055
					120	0.049
	わら				38	0.11
					70	0.017
					98	0.048
					120	0.052

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B				
	1	104	1	0	7.1				
				茎葉	18	0.57			
					28	0.31			
					54	0.12			
					38	<LOQ			
				種子	70	0.031			
					98	0.043			
					120	0.091			
					38	0.17			
				わら	70	0.22			
					98	0.09			
					120	0.08			
0	1.95								
Lupins (ハウチマメ) 豪州 Wahring (1996年)	1	60	1	14	0.24				
				茎葉	28	0.098			
					56	<LOQ			
					30	<LOQ			
					60	<LOQ			
				種子	90	<LOQ			
					120	<LOQ			
					わら	30	0.051		
						60	0.050		
				90		0.032			
				120		<LOQ			
				1	120	1	1	14	0.669
	茎葉	60	<LOQ						
		120	<LOQ						
	種子	120	<LOQ						
		わら	<LOQ						
1	240	1	1	60	<LOQ				
				120	<LOQ				
				Lupins (ハウチマメ) 豪州 Wahring (1996年)	1	52.1	1	0	1.9
								茎葉	14
28	0.112								
56	0.02								
30	<LOQ								
種子	60	<LOQ							
	90	<LOQ							
	120	<LOQ							
	120	<LOQ							

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B	
	わら				30	0.06
					60	0.051
					90	0.083
					120	<LOQ
	茎葉	1	104	1	14	0.701
					30	<LOQ
	種子	1	104	1	60	0.031
					90	0.043
					120	<LOQ
					120	0.035
Chick peas (ヒヨコマメ) 豪州 Wee Waa (1998年)	種子	1	1	31	<LOQ	
				61	<LOQ	
				120	<LOQ	
Chick peas (ヒヨコマメ) 豪州 Wee Waa (1998年)	種子	1	1	240	<LOQ	
				52.1	<LOQ	
				61	<LOQ	
Chick peas (ヒヨコマメ) 豪州 Wee Waa (1998年)	種子	1	1	104	0.023	
				208	0.023	
				31	<LOQ	
Field peas (さやえんどう) 豪州 Mallala (1998年)	茎葉	1	60	1	0	0.165
					14	0.87
					28	0.177
					56	<LOQ
	種子	1	60	1	30	<LOQ
					60	0.114
					120	<LOQ
					120	<LOQ
	わら	1	120	1	14	1.06
					60	0.093
	茎葉	1	52.1	1	60	0.457
					0	4.86
	種子	1	52.1	1	14	1.12
					28	0.346
56					0.055	
30					<LOQ	
わら	1	104	1	60	0.092	
				120	<LOQ	
茎葉	1	104	1	120	0.263	
				14	0.94	

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B	
	種子				60	0.151
Spring field beans (春そら豆) ドイツ Gernsheim (1998年)	種子	1	89.2	1	60	<0.02
Spring field beans (春そら豆) イギリス Suffolk (1998年)	種子	1	109	1	61	<0.02
	さや					0.13
	わら					0.14
Spring field beans (春そら豆) イギリス Suffolk (1999年)	種子	1	104	1	60	<0.02
	さや					0.11
	わら					0.15
Protein peas ドイツ Gernsheim (1998年)	種子	1	98.4	1	60	<0.02
	さや					<0.02
	わら					0.03
Protein peas フランス St. Martin des Bois (1998年)	種子	1	98.4	1	61	<0.02
	さや					0.05
	わら					0.87
Protein peas イギリス Kindsdown (1999年)	種子	1	100	1	61	0.03
	さや					0.24
	わら					1.11
Protein peas フランス St. Martin des Bois (1998年)	種子	1	96.2	1	61	0.03
	さや					0.19
	わら					2.36
Protein peas フランス	種子	1	96.2	1	58	<0.02
	さや					0.15

作物名 実施国 (実施年)		試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
						キザロホップ P テフリル +代謝物 B
Baccara (1999年)	わら					1.18
Lentils (ヒラマメ) スペイン Villarrobledo (1999年)	種子	1	106	1	57	0.04
	わら					0.49
Lentils (ヒラマメ) スペイン Minaya (1999年)	種子	1	106	1	63	<0.02
	わら					0.26
カノーラ 豪州 Kelso (1996年)	種子	1	60	1	30	<LOQ
					60	<LOQ
					90	0.085
					120	<LOQ
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.169	
			120		<LOQ	
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.341	
			120		<LOQ	
カノーラ 豪州 Kelso (1996年)	種子	1	60	1	30	<LOQ
					60	<LOQ
					90	0.05
					120	<LOQ
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.127	
			120		<LOQ	
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.205	
			120		<LOQ	
カノーラ 豪州 Bagots Well (1998年)	茎葉	1	60	1	0	10
					21	0.39
					28	0.14
					56	<LOQ

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B					
	種子	1	120	1	120	<LOQ				
	わら				120	0.059				
	茎葉				0	16				
					21	0.60				
					28	0.36				
					56	0.041				
	種子							120	0.032	
	わら							120	0.18	
カノーラ 豪州 Bagots Well (1998年)	茎葉	1	60	1	0	2.2				
					14	0.66				
					28	0.15				
					56	0.091				
	種子							90	0.032	
	わら							90	0.42	
	茎葉				0	7.0				
					14	1.9				
					28	0.42				
					56	0.22				
種子					90	0.20				
わら					90	0.90				
カノーラ 豪州 Cosgrove (1998年)	茎葉	1	60	1	0	7.1				
					14	0.38				
					28	0.093				
					56	<LOQ				
	種子							120	<LOQ	
	わら							120	0.021	
	茎葉				0	12				
					14	2.8				
					28	0.091				
					56	0.20				
種子					120	<LOQ				
わら					120	0.036				
カノーラ 豪州 Cosgrove (1998年)	茎葉	1	60	1	0	1.6				
					14	0.18				
					28	0.053				
					56	0.055				
					種子				90	0.049
					わら				90	0.29

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップPテフリル +代謝物B	
	1	120	1	0	3.6	
				14	0.37	
				28	0.059	
				56	0.078	
				90	0.10	
				90	0.44	
カノーラ 豪州 Charlton (1998年)	1	60	1	0	7.3	
				14	0.38	
				28	0.30	
				56	<LOQ	
				120	<LOQ	
				120	<LOQ	
	1	120	1	0	13	
				14	0.68	
				28	0.064	
				56	<LOQ	
				120	<LOQ	
				120	<LOQ	
カノーラ 豪州 Charlton (1998年)	1	60	1	0	7.0	
				14	0.31	
				28	0.20	
				56	0.13	
				90	0.021	
				90	0.24	
	1	120	1	0	11	
				14	0.49	
				28	0.41	
				56	0.052	
				90	0.037	
				90	0.14	
カノーラ 豪州 Bagots Well (1998年)	1	52.1	1	0	3.0	
				21	1.3	
				28	0.14	
				56	0.36	
				90	0.05	
				90	0.43	
				120	<LOQ	

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 ¹⁾ (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップPテフリル +代謝物B	
	わら				120	0.092
カノーラ 豪州 Cosgrove (1998年)	茎葉	1	52.1	1	0	0.44
					21	0.22
					28	0.060
					56	0.041
	種子				90	0.039
	わら				90	0.21
	種子				120	<LOQ
わら	120	0.031				
カノーラ 豪州 Charlton (1998年)	茎葉	1	52.1	1	0	4.1
					21	0.68
					28	0.48
					56	0.021
	種子				90	<LOQ
	わら				90	0.14
	種子				120	<LOQ
わら	120	<LOQ				
ひまわり EU (1998~ 1999)	種子	1	100	1	57 ~66	0.04、0.04、0.09、0.12、0.16、 0.16、0.19、0.62

1) : EC (乳剤) 製剤を用いた。

2) : LOQ : 0.02 mg/kg

<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 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 10 月 22 日付け府食第 1006 号）
- 3 豪州①：National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals, (2000)
- 4 豪州②：Toxicology Evaluation (1996)
- 5 EFSA①：EFSA Journal 2010;8(3):1532,Modification of the existing MRLs for quizalofop-P in sunflower seed and cotton seed
- 6 EFSA②：EFSA Scientific Report (2008) 205, 1-216, Conclusion of the peer review of quizalofop-P, “Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance quizalofop-P”
- 7 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 5 号）

キザロホップエチル及びキザロホップPテフリ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26年2月25日～平成26年3月26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

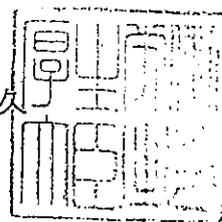
意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>1. ADI 値は妥当です。</p> <p>2. 当該物質における毒性において、精巣萎縮の発症が観られたことは重大です。</p> <p>最近、男性における不妊の問題の中で精巣発達異常などが問題化されています。</p> <p>当物質が原因ではありません。除草剤という一般のヒトも無差別に曝露するであろうことから、何らかの使用上の注意や散布時期あるいは散布時間の工夫を使用者側へ注意勧告するべく、企業側に協力を申し入れるよう、行政指導をお願いします。</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. について 御意見ありがとうございます。</p> <p>2. について 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。</p> <p>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農林水産省に伝えます。</p>

※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 0331 第1号
平成 27 年 3 月 31 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品 ケトプロフェン
農薬 シモキサニル
農薬 フェノチオカルブ
農薬 プロパクロール
農薬 メタフルミゾン
農薬 メソトリオン
動物用医薬品及び飼料添加物 モランテル

平成 27 年 5 月 8 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 27 年 3 月 31 日付け厚生労働省発食安 0331 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくシモキサニルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

シモキサニル

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品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：シモキサニル [Cymoxanil (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

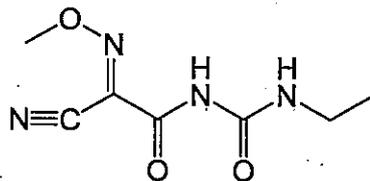
シアソアセトアミド系の殺菌剤である。菌体内の呼吸系代謝機構及び DNA 合成機構に作用することで、菌糸の伸長及び胞子の発芽を抑制して殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

1-[(*EZ*)-2-cyano-2-methoxyiminoacetyl]-3-ethylurea (IUPAC)

2-cyano-*N*[(ethylamino)carbonyl]-2-(methoxyimino)acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₃
分子量	198.18
水溶解度	0.782 g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 0.781 (25°C、pH 5.98)

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、えんどう、ホップ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

①12.0%シモキサニル・65.0%マンゼブ水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シモキサニルを含む農薬の総使用回数		
ばれいしょ	疫病	600～800倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	4回以内	散布	4回以内		
トマト		1000～1500倍	150～300 L/10a	収穫前日まで	2回以内		3回以内	3回以内	
きゅうり	べと病			収穫7日前まで	3回以内				
すいか	褐色腐敗病 つる枯病								1000倍
メロン	べと病	1000～1500倍	100～400 L/10a	収穫30日前まで	1回		3回以内		
はくさい									
たまねぎ	べと病 白色疫病	1000倍	100～300 L/10a	収穫3日前まで	3回以内				3回以内
らっきょう	白色疫病	600～800倍	100～200 L/10a	収穫30日前まで					
だいず	べと病	1000倍	100～300 L/10a	収穫45日前まで					
ぶどう		1000～1500倍	200～700 L/10a						

②24.0%シモキサニル・60.0%TPN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	シモキサニルを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	800～1500倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	4回以内	散布	4回以内
		250倍	25L/10a				
トマト	夏疫病	800～1000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	3回以内		3回以内
	疫病 葉かび病 すすかび病	1200～2000倍 1200倍					

②24.0%シモキサニル・60.0%TPN水和剤(つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シモキサニルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	1500~2000倍	100~300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	うどんこ病	1500倍					
	褐斑病						
	炭疽病						
はくさい	べと病	2000倍		収穫14日前まで	2回以内		
メロン				収穫3日前まで	3回以内		
あずき	茎疫病	800倍		収穫14日前まで			
なす	すすかび病	1500倍		収穫前日まで			
	うどんこ病						
たまねぎ	べと病 灰色かび病	1200倍		収穫7日前まで			
だいず	茎疫病	1000倍	収穫21日前まで	2回以内			

③30.0%シモキサニル・22.5%ファモキサドンドライフロアブル

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	シモキサニルを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	夏疫病	1500倍	100~300 L/10a	収穫14日前まで	4回以内	散布	4回以内
	疫病	1000~2500倍					
		400倍	25L/10a				
トマト ミニトマト	葉かび病	1500~2500倍	150~300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
		なす					
きゅうり メロン	べと病	2500~5000倍	100~300 L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
はくさい				白さび病			
だいず	べと病	2500倍	100~300 L/10a	収穫3日前まで			
たまねぎ	白色疫病			収穫3日前まで			

③30.0%シモキサニル・22.5%ファモキサドンドライフロアブル (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
すいか	褐色腐敗病	2500倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
らっきょう	白色疫病	1000倍		収穫21日前 まで			
ぶどう	べと病	2500~ 5000倍	200~700 L/10a				
	晩腐病 黒とう病 褐斑病	2500倍					

④60.0%シモキサニル・10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤

作物名	適用 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	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
ばれいしょ	疫病	2000~ 3000倍	100~300 L/10a	収穫7日前 まで	3回 以内	散布	4回以内
		750倍	25L/10a				

⑤30.0%シモキサニル・17.0%アミスルプロム顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
ぶどう	べと病	3000~ 5000倍	200~700 L/10a	収穫21日前 まで	3回以内	散布	3回以内
ばれいしょ	疫病	2000~ 3000倍	100~300 L/10a	収穫7日 前まで	4回以内		4回以内
だいず	べと病	2000倍			3回以内		3回以内
トマト ミニトマト	疫病	3000~ 5000倍		収穫前日 まで	3回以内		3回以内
たまねぎ	べと病	2000倍		収穫3日前 まで			3回以内
きゅうり	べと病	3000~ 5000倍		収穫前日 まで			3回以内

⑥24.0%シモキサニル・10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シモキサニルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	2000～3000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
トマト ミニトマト	疫病	2000倍		収穫7日前まで			
たまねぎ	白色疫病 べと病			収穫14日前まで			
らっきょう	白色疫病			収穫30日前まで			
ぶどう	べと病	2000～3000倍	200～700 L/10a	収穫30日前まで	2回以内	3回以内	
だいず	茎疫病	2000倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで			
	べと病	2000～3000倍					
ばれいしょ	疫病	1500～2000倍			3回以内	4回以内	

(2) 海外での使用方法

① 25.0%シモキサニル・25.0%ファモキサドンドライフロアブル (米国)

作物名	1回当たりの使用量	栽培期間中の最大使用量	使用時期	使用方法
鱗茎野菜類	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	6～10 oz/Acre	72 oz/Acre	収穫当日まで	散布 航空散布
うり科野菜	8～10 oz/Acre	32 oz/Acre (収穫周期当たり)	収穫3日前まで	散布 航空散布
ぶどう	8 oz/Acre	72 oz/Acre (収穫周期当たり)	収穫30日前まで	散布 航空散布
葉菜類 (あぶらな属野菜を除く)	8～10 oz/Acre	48 oz/Acre	収穫前日まで	散布 航空散布
ホップ	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
ピーマン、とうがらし類	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
ばれいしょ	6～8 oz/Acre	48 oz/Acre (3.36 kg ai/ha) (収穫周期当たり)	収穫14日前まで	散布 航空散布
トマト	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 60.0%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	使用液量	使用時期	使用回数
ホップ	べと病	3.2 oz/Acre	収穫7日前まで	4回以内
トマト	疫病	3.2~5 oz/Acre (30 oz/年)	収穫3日前まで	—
ばれいしょ		3.2 oz/Acre	収穫14日 前まで	7回以内

③60.0%シモキサニルドライフロアブル (EU)

作物名	使用量	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法
うり科野菜類 (外果皮を食用と するもの)	240 g ai/ha	500~ 1000L/ha	収穫3日 前まで	4回以内	散布
うり科野菜類 (外果皮を食用と しないもの)	240 g ai/ha	500~ 1000L/ha	収穫3日 前まで	4回以内	
豆類	240 g ai/ha	1000L/ha	収穫14日 前まで	4回以内	
アーティチョーク	240 g ai/ha	1000L/ha	収穫14日 前まで	4回以内	
ひまわり	100 g ai/ha	200~ 600L/ha	収穫60日 前まで	2回以内	全面土壌散布

④ 225g/kg シモキサニル顆粒水和剤 (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
アーティチョーク	300 g ai/ha	NA	収穫14日前まで	散布
えんどうまめ			収穫3日前まで	
ズッキーニ			収穫60日前 まで	
ひまわり (種子)				

NA: 栽培期間中の最大薬量を超過しない限り、使用回数に制限なし

⑤ 450g/kg シモキサニル顆粒水和剤 (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
うり科野菜類	240 g ai/ha	5回以内	収穫3日前 まで	散布
アーティチョーク	225 g ai/ha	3回以内	収穫14日前 まで	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・シモキサニル

② 分析法の概要

【国内】

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。凝固法により精製した後、ジクロロメタンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及び C₁₈ カラム、又はグラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) で定量する。

あるいは、試料に 5%リン酸を加えてアセトンで抽出し、酢酸エチル・ヘキサン (1 : 1) 混液に転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.005~0.05 ppm

【海外】

試料からアセトンで抽出し、酢酸エチル・シクロヘキサン (1 : 1) 混液に転溶する。ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及びシリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

または、試料から酢酸エチルで抽出し、溶媒を除去した後水を加えてヘキサンで洗浄し、酢酸エチルで抽出する。シリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

または、試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水 (2 : 1) 混液で抽出し、塩化ナトリウムを加えて塩析する。アセトニトリル層をヘキサンで洗浄した後、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX) カラム、グラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムで精製、又は SAX カラム及びグラファイトカーボンカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV)、LC-MS 又は LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.003~0.05 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. ADI 及び ARfD の評価

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

① ADI

無毒性量 : 1.3 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間
安全係数：100
ADI：0.013 mg/kg 体重/day

② ARfD

無毒性量：8 mg/kg 体重/day
(動物種) ウサギ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間) 妊娠6～18日
安全係数：100
ARfD：0.08 mg/kg 体重

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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてばれいしょ、ホップ等に、カナダにおいてばれいしょ、ラズベリー等に、EU においてだいち、きゅうり等に、ニュージーランドにおいてにんにく、たまねぎ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

シモキサニルとする。

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シモキサニル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI ^注 /ADI (%)
一般(1歳以上)	37.8
幼小児(1～6歳)	79.1
妊婦	33.5
高齢者(65歳以上)	41.1

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般(1歳以上)及び幼小児(1～6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない^(注)。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案又は最高残留濃度(HR)を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。

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

シモキサニル作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ばれいしょ (塊茎)	2	12%水和剤	750倍 150-200, 200 L/10 a 散布	3回	7, 13 日	圃場A: 0.02
					7, 14 日	圃場B: <0.01
ばれいしょ (塊茎)	2	12%水和剤	400倍 300, 176 L/10 a 散布	4回	7, 14 日	圃場A: <0.01 (#) ^{注2)} (4回, 7日)
						圃場B: <0.01 (#) (4回, 7日)
ばれいしょ (塊茎)	2	30%ドライフロ アブル	1000倍 150-200 L/10 a 散布	4回	7, 14 日	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
ばれいしょ (塊茎)	2	30%ドライフロ アブル	16倍 3.2 L/10 a 無人ヘリ散布	1回	14, 21 日	圃場A: <0.01 (#) (1回, 14日)
						圃場B: <0.01 (#) (1回, 14日)
ばれいしょ (塊茎)	2	30%ドライフロ アブル	1000倍 200 L/10 a 動力噴霧機散布	1回	14, 21 日	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
ばれいしょ (塊茎)	2	30%ドライフロ アブル	400倍 25 L/10 a 散布	4回	7, 14, 21 日	圃場A: <0.05
						圃場B: <0.05
ばれいしょ (塊茎)	2	24%水和剤	250倍 25 L/10 a 散布	4回	7, 14, 21 日	圃場A: <0.05
						圃場B: <0.05
だいず (乾燥子実)	2	12%水和剤	1000倍 167, 150 L/10 a 散布	3回	7, 13, 21 日	圃場A: <0.01 (#) (3回, 21日)
					7, 14, 21 日	圃場B: <0.01 (#) (3回, 21日)
だいず (乾燥子実)	2	30%ドライフロ アブル	2500倍 200 L/10 a 散布	3回	7, 14, 21 日	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
だいず (乾燥子実)	2	24%水和剤	800倍 200 L/10 a 散布	3回	3, 7, 14, 21 日	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
はくさい (茎葉)	2	12%水和剤	1000倍 200 L/10 a 散布	3回	7, 14, 21 日	圃場A: <0.01 (#) (3回, 21日)
						圃場B: <0.01 (#) (3回, 21日)
はくさい (茎葉)	2	12%水和剤	1000倍 180-200, 200 L/10 a 散布	3回	7, 14 日	圃場A: <0.01 (#) (3回, 14日)
						圃場B: 0.03 (#) (3回, 14日)
たまねぎ (鱗茎)	2	12%水和剤	1000倍 150-300 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
たまねぎ (鱗茎)	2	30%ドライフロ アブル	1500倍 200 L/10 a 散布	3回	3, 7, 14 日	圃場A: <0.01 (#)
						圃場B: <0.01 (#)
らっきょう (鱗茎)	2	12%水和剤	600倍 250, 200 L/10 a 散布	3回	14, 21, 30 日	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
らっきょう (鱗茎)	2	30%ドライフロ アブル	1000倍 300 L/10 a 散布	3回	21, 28, 36 日	圃場A: <0.01
					21, 28, 43 日	圃場B: <0.01
ミニトマト (果実)	2	30%ドライフロ アブル	1500倍 300, 200 L/10 a 散布	3回	1, 7, 14 日	圃場A: 0.30
						圃場B: 0.17
トマト (果実)	2	12%水和剤	1000倍 300, 200 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A: 0.04
						圃場B: 0.10
トマト (果実)	2	12%水和剤	1000倍 300 L/10 a 散布	3回	1, 3 日	圃場A: 0.07
						圃場B: 0.18
トマト (果実)	2	12%水和剤	600倍 300 L/10 a 散布	3回	1, 3 日	圃場A: 0.24 (#) (3回, 1日)
						圃場B: 0.24 (#) (3回, 1日)
トマト (果実)	2	30%ドライフロ アブル	1500倍 250-300 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A: 0.04
						圃場B: 0.06
なす (果実・へたを除去)	2	24%水和剤	1500倍 220, 200 L/10 a 散布	3回	1, 7, 14 日	圃場A: <0.05
						圃場B: 0.16
なす (果実)	2	30%ドライフロ アブル	2500倍 150, 255.3 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A: 0.10
						圃場B: 0.14

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
きゅうり (果実)	2	24%水和剤	1500倍 200, 300 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A : 0.07 圃場B : 0.05
きゅうり (果実)	2	12%水和剤	1000倍 300, 200 L/10 a 散布	3回	1, 3 日	圃場A : 0.06 圃場B : 0.07
きゅうり (果実)	2	12%水和剤	1000倍 300 L/10 a 散布	2回	1, 3, 7 日	圃場A : 0.06 圃場B : 0.05
きゅうり (果実)	2	12%水和剤	1000倍 300 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A : 0.05 圃場B : 0.03
すいか (果肉)	2	12%水和剤	1000倍 200, 185 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
すいか (果肉)	2	30%ドライフロ アブル	2500倍 200 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
メロン (果肉)	2	12%水和剤	1000倍 200-250 L/10 a 散布	3回	1, 3, 7 日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
メロン (果肉)	2	12%水和剤	1000倍 200 L/10 a 散布	3回	1, 3 日	圃場A : <0.01 (#) (3回, 3日) 圃場B : <0.01 (#) (3回, 3日)
ぶどう (施設・果実)	2	12%水和剤	1000倍 300 L/10 a 散布	4回	21, 30, 45 日 21, 28, 42 日	圃場A : 0.02 (#) 圃場B : <0.01 (#) (4回, 21日)
ぶどう (施設・大粒)	1	12%水和剤	1000倍 300 L/10 a 散布	3回	14, 21, 30 日	圃場A : 0.01
ぶどう (施設・小粒)	1					圃場A : 0.02
あずき (乾燥子実)	2	24%水和剤	800倍 200, 100 L/10 a 散布	3回	7, 14, 21 日	圃場A : <0.005 圃場B : <0.005

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

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

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

シモキサニル作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 回数	試験条件				最大残留量 ^(注1) (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	1	25%水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1, 0, 1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.50
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	1	25%水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1, 0, 1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.11
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	8	25%水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A: ND 圃場B: 1.95 圃場C: ND 圃場D: 0.17 圃場E: <0.055 圃場F: 0.755 圃場G: 0.12
					5日	圃場G: ND
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	8	25%水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A: ND 圃場B: 2.6 圃場C: 0.0565 圃場D: 0.40 圃場E: 0.12 圃場F: 1.85 圃場G: 0.50
					5日	圃場H: ND
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	1	25%水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1, 0, 1, 3, 7, 14日	圃場A: <0.05
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	1	25%水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1, 0, 1, 3, 7, 14日	圃場A: <0.05
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	8	25%水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A: ND 圃場B: 0.425 圃場C: ND 圃場D: <0.05 圃場E: ND 圃場F: 0.135 圃場G: ND
					5日	圃場H: ND
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	8	25%水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A: ND 圃場B: 0.795 圃場C: <0.05 圃場D: ND 圃場E: ND 圃場F: 0.41 圃場G: <0.05
					5日	圃場H: ND
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	7	25%水和剤	71.5~72.7 ai/Acre 散布	6回	1, 3日	圃場A: 2.75 圃場B: 1.2 圃場C: 0.071 圃場D: <0.05 圃場E: 0.825 圃場F: 0.285(6回、3日) 圃場G: 0.125

農作物	試験圃数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	7	25%水和剤	71.5~72.7 ai/Acre 散布	6回	1, 3日	圃場A : 2.5
						圃場B : 0.078
						圃場C : <0.05
						圃場D : ND
						圃場E : 0.089(6回、3日)
						圃場F : 0.0615(6回、3日)
						圃場G : 0.046
リーフレタス (茎葉)	7	25%水和剤	3.357~3.424kg(製品)/ha 散布	4回	1, 2日	圃場A : 1.3
						圃場B : 1.65
						圃場C : 1.7
						圃場D : <0.050
						圃場E : 3.2
						圃場F : 2.9
						圃場G : 13.5
セルリー (茎葉)	13	25%水和剤	3.201~4.2184kg(製品)/ha 散布	4回	1, 2日	圃場A : 1.05
						圃場B : 0.83
						圃場C : 0.48
						圃場D : 0.72
						圃場E : 1.35
						圃場F : 0.38
						圃場G : 0.33
						圃場H : 0.495
						圃場I : 0.78
						圃場J : 2.35
						圃場K : 0.16
						圃場L : <0.05
						圃場M : 0.067(4回、2日)
ねぎ (茎葉)	4	25%水和剤	2.631~2.675 lb ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND
						圃場B : 0.22
					4日	圃場C : 0.125
						圃場D : 0.405
たまねぎ (鱗茎)	6	25%水和剤	2.276 lb ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND
			2.648~2.708lb ai/Acre 散布			圃場B : ND
	1	25%水和剤	2.658 lb ai/Acre 散布	7回	1, 3, 7, 14日	圃場C : ND
						圃場D : ND
						圃場E : ND
1	25%水和剤	3.408 lb ai/Acre 散布	6回	1, 3, 8, 15日	圃場F : ND	
きゅうり (果実)	6	25%水和剤	14 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND
						圃場B : ND
						圃場C : ND
					-1, 0, 1, 3, 7, 15, 21, 28日	圃場D : ND
						圃場E : ND
						圃場F : ND
きゅうり (果実)	6	25%水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND
						圃場B : ND
						圃場C : ND
					-1, 0, 1, 3, 7, 15, 21, 28日	圃場D : ND
						圃場E : <0.05
						圃場F : <0.05

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
カンタローブ (果実)	6	25%水和剤	14 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND 圃場B : ND 圃場C : ND 圃場D : ND 圃場E : <0.05
					-1, 0, 1, 3, 7, 14日	圃場F : ND
カンタローブ (果実)	6	25%水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND 圃場B : ND 圃場C : ND 圃場D : <0.05 圃場E : <0.05
					-1, 0, 1, 3, 7, 14日	圃場F : <0.05
サマースカッ シユ (果実)	5	25%水和剤	14 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND 圃場B : ND 圃場C : <0.05 圃場D : ND 圃場E : ND
サマースカッ シユ (果実)	5	25%水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	圃場A : ND 圃場B : ND 圃場C : <0.05 圃場D : ND 圃場E : <0.05
トマト (果実)	13	25%水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	2日	圃場A : ND
					3日	圃場B : ND 圃場C : ND 圃場D : ND 圃場E : ND 圃場F : <0.05 圃場G : <0.05 圃場H : <0.05 圃場I : <0.05 圃場J : <0.05 圃場K : ND 圃場L : ND 圃場M : ND
トマト (果実)	9	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	圃場A : ND 圃場B : ND 圃場C : ND 圃場D : ND 圃場E : ND 圃場F : <0.05 圃場G : <0.05 圃場H : <0.05 圃場I : ND
トマト (果実)	1	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0, 3, 7, 21日	圃場A : <0.05
トマト (果実)	1	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0, 3, 5, 22, 29日	圃場A : 0.074
トマト (果実)	1	25%水和剤	44 oz ai/ha 散布	11回	3日	圃場A : ND
トマト (果実)	1	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0, 3, 7, 21日	圃場A : ND
					0, 3, 5, 22, 29日	圃場B : <0.05
トマト (果実)	1	25%水和剤	180 oz ai/Acre 散布	9回	5日	圃場A : 0.275 (#) ^{注2)}

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト (果実)	1	25%水和剤	220 oz ai/ha 散布	11回	3日	圃場A : <0.05 (#)
トマト (果実)	2	50%水和剤	120 g ai/ha 5回、 600 g ai/ha 2回 散布	7回	7日	圃場A : <0.05 (#) 圃場B : <0.05 (#)
トマト (果実)	3	50%水和剤	120 g ai/ha 散布	7回	7日	圃場A : <0.05 圃場B : <0.05 圃場C : <0.05
トマト (果実)	2	50%水和剤	160 g ai/ha 散布	8回	7日	圃場A : <0.05 圃場B : <0.05
	1			8回	0, 3, 5, 7日	圃場A : 0.09
	1			6回	0, 2, 4, 6日	圃場A : <0.05
ピーマン (果実)	7	25%水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	3日	圃場A : ND 圃場B : <0.05 圃場C : ND 圃場D : <0.05 圃場E : 0.11 圃場F : <0.05
					4日	圃場G : ND
ピーマン (果実)	4	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	圃場A : ND 圃場B : ND 圃場C : ND 圃場D : ND
ピーマン (果実)	2	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0, 3, 21, 34日 0, 3, 5, 21, 28日	圃場A : <0.05 圃場B : 0.12
とうがらし (果実)	4	25%水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	3日	圃場A : <0.05 圃場B : <0.05 圃場C : <0.05 圃場D : <0.05
とうがらし (果実)	1	25%水和剤	44 oz ai/ha 散布	11回	3日	圃場A : ND
とうがらし (果実)	1	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	5日	圃場A : ND
とうがらし (果実)	1	25%水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	圃場A : ND
ほうれんそう (茎葉)	7	25%水和剤	2.589~2.738 lb ai/Acre 散布	7回	1, 2日	圃場A : 11.015 圃場B : 7.572 圃場C : 3.340 圃場D : 2.375 圃場E : 2.15 圃場F : 1.371 圃場G : 3.764
ホップ (莖花)	3	60%トライアゾアール	1.0 lb ai/Acre 散布	4回	6日 7日	圃場A : 0.482 (#) 圃場B : 0.608 圃場C : 0.153
ホップ (莖花)	3	25%水和剤	6.0 lb ai/Acre 散布	6回	7日 8日	圃場A : 1.17 圃場A : 1.325 圃場B : 3.76

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^(注1) (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ぶどう (果実)	13	50%水和剤	120 g ai/ha 散布	9回	14日	圃場A: <0.05
				12回		圃場B: <0.05 (#)
						圃場C: <0.05 (#)
						圃場D: <0.05 (#)
						圃場E: <0.05 (#)
						圃場F: <0.05 (#)
						圃場G: <0.05 (#)
						圃場H: <0.05 (#)
						圃場I: <0.05 (#)
						圃場J: <0.05 (#)
						圃場K: <0.05 (#)
						圃場L: 0.05 (#)
						圃場M: 0.06 (#)
ぶどう (果実)	1	30%水和剤	1.3688 kg ai/ha 散布	10回	0, 1, 7, 14, 28日	圃場A: 0.12 (#)
ぶどう (果実)	1	50%水和剤	600 g ai/ha 散布	9回	14日	圃場A: <0.05 (#)
ぶどう (果実)	1	50%水和剤	600 g ai/ha 散布	12回	12日	圃場A: 0.05 (#)
ラズベリー (果実)	5	30%水和剤	423 g ai/ha 散布	6回	0日	圃場A: 0.35
						圃場B: 0.965
						圃場C: 0.535
						圃場D: 0.43
						圃場E: 0.29
ブラックベリー (果実)	1	30%水和剤	423 g ai/ha 散布	6回	0日	圃場A: 1.55
ボイセンベリー (果実)	1	30%水和剤	423 g ai/ha 散布	6回	0日	圃場A: 2.1

(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。

ND=not detected (検出限界：レタス、きゅうり、カンタロープ、サマースカッシュ、トマト、ピーマン、とうがらし、<0.02 / ねぎ・たまねぎ <0.05ppm)

シモキサニル作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
えんどうまめ (乾燥子実)	5	325 g/kg水和剤	21g ai/100g種子 種子浸漬処理	1回	129日	圃場A: <0.02
					113日	圃場B: <0.02
					101日	圃場C: <0.02
					136日	圃場D: <0.02
					110日	圃場E: 0.02
きゅうり (果実)	4	60%水和剤	105-115 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
きゅうり (果実)	4	60%水和剤	105-114 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
ズッキーニ (果実)	4	20%水和剤	230-248 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
ズッキーニ (果実)	4	20%水和剤	234-246 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: 0.047
						圃場B: ND
						圃場C: 0.017
						圃場D: ND
ズッキーニ (果実)	4	20%水和剤	229-246 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: 0.033
						圃場C: <0.01
						圃場D: ND
ズッキーニ (果実)	4	20%水和剤	231-251 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: <0.01
						圃場C: ND
						圃場D: ND
ズッキーニ (果実)	2	450 g/kg水和剤	238-248 g ai/ha 散布	5回	3日	圃場A: <0.05
						圃場B: <0.05
						圃場C: <0.01
						圃場D: ND
メロン (果皮)	4	20%水和剤	235-251 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: <0.01
						圃場B: 0.071
						圃場C: 0.029
						圃場D: <0.01
メロン (果肉)	4	20%水和剤	235-251 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
メロン (果皮)	4	20%水和剤	236-245 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: 0.14
						圃場B: 0.12
						圃場C: 0.037
						圃場D: 0.025
メロン (果肉)	4	20%水和剤	236-245 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
メロン (果皮)	4	20%水和剤	233-250 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: 0.034
						圃場B: 0.019
						圃場C: 0.024
						圃場D: 0.038
メロン (果肉)	4	20%水和剤	233-250 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
メロン (果皮)	4	20%水和剤	236-243 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: 0.040
						圃場B: 0.011
						圃場C: 0.040
						圃場D: 0.13
メロン (果肉)	4	20%水和剤	236-243 g ai/ha 散布	4回	3日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
メロン (果皮)	2	450 g/kg水和剤	161-188 g ai/ha 散布	4回	11, 14日	圃場A: <0.05
						圃場B: <0.05
メロン (果肉)	2	450 g/kg水和剤	161-188 g ai/ha 散布	4回	11, 14日	圃場A: <0.05
						圃場B: <0.05
さやえんどう (さやつき子 実)	8	20%水和剤	234-248 g ai/ha 散布	4回	6, 14日	圃場A: 0.007 (#) ^{注2)}
			231-251 g ai/ha 散布			圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND
アーティチョーク	4	20%水和剤	235-251 g ai/Acre 散布	4回	14日	圃場E: ND
						圃場F: ND
						圃場G: <0.01
						圃場H: ND
アーティチョーク	4	20%水和剤	235-251 g ai/Acre 散布	4回	14日	圃場A: ND
						圃場B: ND
						圃場C: ND
						圃場D: ND

農作物	試験 回数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
アーティチョーク	2	450 g/kg水和剤	215-229 g ai/ha 散布	3回	14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
ひまわり (種子)	3	25%水和剤	506-518 g ai/ha 散布	2回	44日	圃場A: ND
					101日	圃場B: ND
					68日	圃場C: ND
ひまわり (種子)	4	25%水和剤	98-104 g ai/ha 散布	2回	57日	圃場A: ND
					83日	圃場B: ND
					0, 7, 14, 21, 28, 44日	圃場C: ND(#)
					0, 7, 14, 21, 28, 53日	圃場D: 0.012(0日)(#)
ひまわり (種子)	4	25%水和剤	95-105 g ai/ha 散布	2回	62日	圃場A: ND
					36日	圃場B: ND
					0, 7, 14, 21, 28, 44日	圃場C: ND(#)
					0, 7, 14, 21, 28, 48日	圃場D: <0.01(0日)(#)

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

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

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

ND=not detected (検出限界：<0.003ppm)

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.05				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類		0.05				
大豆 小豆類 えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類	0.05 0.02 0.5	0.01 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	○ ○ IT		0.5 EU	<0.01,<0.01 <0.005,<0.005 【0.02,<0.02(n=4)(EU)】
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む。) かんしょ やまいも(長いもをいう。) こんにやくいも その他のいも類	2	2	○			
てんさい さとうきび		0.05 0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな チンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー その他のあぶらな科野菜	19 0.2	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	IT ○		19 米国	【<0.02-2.75(n=32)(レタス外葉あり)、<0.02-0.795(n=18)(レタス外葉なし)、<0.05-13.5(n=7)(リーフレタス)(米国)、1.371-11.05(n=7)(ほうれんそう)(米国)】 0.03(#)(\$), <0.01(#)
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしやを含む。) その他のきく科野菜	0.1 19 2	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 2 0.05	IT IT		0.1 EU 19 米国	【<0.05(n=2),<0.003(n=4)(EU)】 【米国レタス、ほうれんそう参照】
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜	0.05 1 0.05 1 0.05 0.05	2 0.05 0.1 0.05 0.05 0.1	○-IT IT IT IT ○		0.05 米国 1.1 米国 0.05 米国 1.1 米国	【<0.05(n=8)(米国)】 【<0.05,0.125,0.22,0.405(米国)】 【米国たまねぎ参照】 【米国ねぎ参照】 <0.01(n=4)(らっきょう)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜	19 6	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	IT IT		19 6.0	米国 米国 【米国レタス、ほうれんそう参照】 【<0.05-2.35(n=13)(米国)】
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜	2 0.2 0.5 0.2	2 0.2 0.5 0.2	○ IT ○ IT		0.2 0.2	米国 米国 【<0.02-0.12(n=13)(米国)】 0.10,0.14 【<0.02(n=3),<0.05(n=4)(米国とうが らし)】
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) しろうり すいか メロン類果実 まくわうり※ その他のうり科野菜	2 0.1 0.05 0.05 0.05 0.04 0.1	2 0.5 0.5 0.1 0.1 0.1 0.5	○ IT IT ○ ○ IT IT		0.1 0.05	EU 米国 【<0.01-<0.05(n=18)(EUズッキーニ)】 【米国きゅうり、カンタローブ参照】 <0.01,<0.01 <0.01,<0.01 【<0.003-<0.05(n=18)(EUMelon)】 【EUかぼちゃ参照】
ほうれんそう たけのこ オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ	0.5	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	IT		0.5	EU 【0.007,0.004,<0.003(n=6)(EU)】
マッシュルーム しいたけ その他のきのこ類		0.05 0.05 0.05				
その他の野菜		0.05				
みかん 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 その他のかんきつ類果実		0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05				
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ		0.05 0.05 0.05 0.05 0.1				
もも ネクタリン あんず(アプロコットを含む。) すもも(ブルーンを含む。) うめ おうとう(チェリーを含む。)		0.1 0.05 0.2 0.2 0.2 0.2				
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー その他のベリー類果実	4 4 4 4 4	0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2	IT IT IT IT IT		4.0 4.0 4.0	米国 米国 米国 米国 米国 【0.34-0.965(n=5)(米国ラズベリー)、 1.55(n=1)(米国ブラックベリー)、 2.1(n=1)(米国ホイセンベリー)】 【米国ラズベリー参照】 【米国ラズベリー参照】
ぶどう	1	1	○			

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		0.1				
パパイヤ		0.05				
アボカド		0.05				
パイナップル		0.05				
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.2				
その他の果実		0.2				
ひまわりの種子	0.1	0.05	IT	0.1	EU	【<0.01(n=11)(EU)】
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
茶		0.05				
コーヒー豆		0.05				
カカオ豆		0.05				
ホップ	7	2	IT	7.0	米国	【0.153-3.76(n=6)(米国)】
その他のスパイス	0.1	0.5	IT	0.1	EU	【EUひまわり参照】
その他のハーブ	19	0.5	IT	19	米国	【米国レタス、ほうれんそう参照】
乳		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。

(\$)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。

※まくわうりにおいては、EUの残留基準に加工係数0.4（可食部係数。果実全体の残留量に対する果肉の残留量の比）を乗じた値を基準値案とした。

シモキサニル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般(1歳以 上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.05	2.0	1.0	1.6	2.3
小豆類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.1
えんどう	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ	2	76.8	68.0	83.8	70.2
クレソン	19	1.9	1.9	1.9	1.9
はくさい	0.2	3.5	1.0	3.3	4.3
アーティチョーク	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	19	1.9	1.9	1.9	1.9
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	19.2	8.8	22.8	18.4
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
ねぎ (リーキを含む。)	1	9.4	3.7	6.8	10.7
にんにく	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
にら	1	2.0	0.9	1.8	2.1
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
パセリ	19	1.9	1.9	1.9	3.8
セロリ	6	7.2	3.6	1.8	7.2
トマト	2	64.2	38.0	64.0	73.2
ピーマン	0.2	1.0	0.4	1.5	1.0
なす	0.5	6.0	1.1	5.0	8.6
その他のなす科野菜	0.2	0.2	0.0	0.2	0.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	41.4	19.2	28.4	51.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.1	0.9	0.4	0.8	1.3
しろうり	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
メロン類果実	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
まくわうり	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.1	0.3	0.1	0.1	0.3
未成熟えんどう	0.5	0.8	0.3	0.1	1.2
ラズベリー	4	0.4	0.4	0.4	0.4
ブラックベリー	4	0.4	0.4	0.4	0.4
その他のベリー類果実	4	0.4	0.4	0.8	0.4
ぶどう	1	8.7	8.2	20.2	9.0
ひまわりの種子	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ホップ	7	0.7	0.7	0.7	0.7
その他のスパイス	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	19	17.1	5.7	1.9	26.6
計		270.6	169.6	255.0	299.8
ADI比 (%)		37.8	79.1	33.5	41.1

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

シモキサニル推定摂取量(短期)：一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.05	0.05	0.0	0
小豆類	いんげん	0.02	0.02	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	2	2	18.8	20
はくさい	はくさい	0.2	0.2	2.6	3
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	2	2	11.3	10
	非結球レタス類	2	2	8.1	10
	レタス	2	2	11.5	10
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.4	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	1	1	3.8	5
にんにく	にんにく	0.05	0.05	0.0	0
にら	にら	1	1	1.3	2
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	0.05	0.05	0.1	0
	らっきょう	0.05	0.05	0.1	0
パセリ	パセリ (生)	19	19	3.0	4
	パセリ (乾燥)	19	19	17.0	20
セロリ	セロリ	6	6	33.1	40
トマト	トマト	2	2	21.9	30
ピーマン	ピーマン	0.2	0.2	0.5	1
なす	なす	0.5	0.5	3.2	4
	とうがらし (生)	0.2	0.2	0.3	0
	ししとう	0.2	0.2	0.2	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	12.7	20
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.1	0.1	1.0	1
	ズッキーニ	0.1	0.1	0.7	1
しろりり	しろりり	0.05	0.05	0.4	1
すいか	すいか	0.05	0.2	6.6	8
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	0.8	1
	とうがん	0.1	0.1	1.7	2
その他のうり科野菜	にがうり	0.1	0.1	0.8	1
	未成熟えんどう (さや)	0.5	0.5	0.8	1
	未成熟えんどう (豆)	0.5	0.5	0.8	1
ぶどう	ぶどう	1	1	13.5	20
ホップ	ホップ	7	7	0.2	0

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

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

シモキサニル推定摂取量(短期)：幼児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.05	0.05	0.1	0
ぼれいしょ	ぼれいしょ	2	2	45.4	60
はくさい	はくさい	0.2	0.2	3.1	4
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	2	2	19.6	20
	非結球レタス類	2	2	27.8	30
	レタス	2	2	17.7	20
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.9	1
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	1	1	6.5	8
にんにく	にんにく	0.05	0.05	0.0	0
にら	にら	1	1	2.1	3
パセリ	パセリ(生)	19	19	3.3	4
トマト	トマト	2	2	54.3	70
ピーマン	ピーマン	0.2	0.2	1.3	2
なす	なす	0.5	0.5	7.8	10
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	29.2	40
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.1	0.1	1.6	2
ずいか	ずいか	0.05	0.2	17.3	20
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	1.5	2
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	0.5	0.5	0.6	1
	未成熟えんどう(豆)	0.5	0.5	0.9	1
ぶどう	ぶどう	1	1	30.6	40

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成 8年 4月 25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23年 1月 7日	インポートトレランス設定の要請（えんどう、ホップ等）
平成23年 1月 20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成26年12月 16日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年 3月 31日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 4月 21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
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
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

シモキサニル

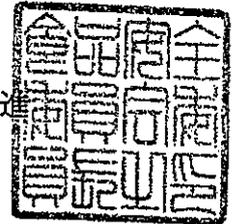
食品名	残留基準値 ppm	
大豆	0.05	
小豆類 ^{注1)}	0.02	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタビア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
えんどう	0.5	
ばれいしょ	2	
クレソン	19	
はくさい	0.2	
アーティチョーク	0.1	
エンダイブ	19	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	2	
たまねぎ	0.05	
ねぎ(リーキを含む。)	1	
にんにく	0.05	
にら	1	
その他のゆり科野菜 ^{注2)}	0.05	注2)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
パセリ	19	
セロリ	6	
トマト	2	
ピーマン	0.2	
なす	0.5	
その他のなす科野菜 ^{注3)}	0.2	注3)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1	
しろりり	0.05	
すいか	0.05	
メロン類果実	0.05	注4)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
まくわうり	0.04	
その他のうり科野菜 ^{注4)}	0.1	
未成熟えんどう	0.5	注5)「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。
ラズベリー	4	
ブラックベリー	4	
その他のベリー類果実 ^{注5)}	4	
ぶどう	1	注6)「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。
ひまわりの種子	0.1	
ホップ	7	
その他のスパイス ^{注6)}	0.1	注7)「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。
その他のハーブ ^{注7)}	19	



府食第952号
平成26年12月16日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 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23年1月20日付け厚生労働省発食安0120第3号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシモキサニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シモキサニルの一日摂取許容量を0.013 mg/kg体重/日、急性参照用量を0.08 mg/kg体重と設定する。

別添

農薬評価書

シモキサニル

2014年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) 畜産動物(ヤギ).....	12
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) ぶどう、ばれいしょ及びトマト.....	12
(2) レタス①.....	13
(3) レタス②.....	13
(4) ばれいしょ①.....	14
(5) ばれいしょ②.....	14
(6) トマト.....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	15
(2) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験(緩衝液)①.....	15
(2) 加水分解試験(緩衝液)②<参考資料>.....	16
(3) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)①.....	16
(4) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)②.....	16
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物残留試験.....	17
7. 一般薬理試験.....	17

8. 急性毒性試験.....	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	19
10. 亜急性毒性試験.....	19
(1) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット).....	19
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	20
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	20
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	21
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	22
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②.....	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①.....	23
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②.....	24
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	25
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	26
(5) 18か月間発がん性試験(マウス)①.....	27
(6) 18か月間発がん性試験(マウス)②.....	28
12. 生殖発生毒性試験.....	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①.....	28
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②.....	30
(3) 発生毒性試験(ラット)①.....	31
(4) 発生毒性試験(ラット)②.....	31
(5) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	32
(6) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	32
(7) 発達神経毒性試験(ラット).....	32
13. 遺伝毒性試験.....	33
14. その他の試験.....	34
(1) 28日間反復経口免疫毒性試験(ラット).....	34
(2) 28日間反復経口免疫毒性試験(マウス).....	35
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	36
・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: 作物残留試験成績(国内).....	49
・別紙4: 作物残留試験成績(海外).....	53
・参照.....	61

<審議の経緯>

- 1996年 4月 25日 農薬初回登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2011年 1月 7日 インポートトレランス設定の要請（レタス、ホップ等）
2011年 1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0120第3号）、関係書類の接受（参照2～12）
2011年 1月 27日 第364回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 8月 30日 第10回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 8月 21日 追加資料受理（参照13、14）
2014年 8月 22日 第38回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 9月 11日 第112回農薬専門調査会幹事会
2014年 9月 30日 第531回食品安全委員会（報告）
2014年 10月 1日 から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 12月 3日 第117回農薬専門調査会幹事会
2014年 12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
2014年 12月 16日 第542回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- | (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**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

要 約

シアノアセトアミド系殺菌剤「シモキサニル」(CAS No.57966-95-7)について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、作物残留試験、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(ラット及びマウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シモキサニル投与による影響は、主に精巣(萎縮、長円形精子細胞変性、乏精子症:イヌ)、精巣上体(萎縮、多核精子細胞増加、精子肉芽腫等)、胸腺(重量減少及び萎縮:イヌ)及び眼(網膜萎縮)に認められた。発がん性、発達神経毒性、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。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では、中間用量以上投与群の雄で過剰反応及び攻撃性増加並びに網膜萎縮、同群の雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性等の神経毒性が認められた。ラットを用いた2世代繁殖試験の高用量群において黄体数、着床数減少等が認められた。発生毒性試験においてラットでは胸骨分節形成不全、腎盂拡張等、ウサギでは内臓異常(心室拡張及び腎盂拡張)及び口蓋裂が認められた。

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

食品安全委員会は、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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験②の雄の無毒性量1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

シモキサニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量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の8 mg/kg 体重/日であった。また、マウス90日間反復投与毒性試験の無毒性量は、この値に近い8.25 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、これらの値を総合的に判断し、ウサギを用いた発生毒性試験の8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.08 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シモキサニル

英名：cymoxanil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-[(*EZ*)-2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル]-3-エチルウレア

英名：1-[(*EZ*)-2-cyano-2-methoxyiminoacetyl]-3-ethylurea

CAS (No. 57966-95-7)

和名：2-シアノ-*N*-[(エチルアミノ)カルボニル]-2-(メトキシイミノ)
アセトアミド

英名：2-cyano-*N*-[(ethylamino)carbonyl]-2-(methoxyimino)
acetamide

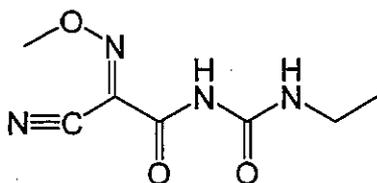
4. 分子式

$C_7H_{10}N_4O_3$

5. 分子量

198.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

シモキサニルは、米国デュポン社によって開発されたシアノアセトアミド系の殺菌剤で、DNA 及び RNA の合成並びに菌体内の代謝機構に作用し、菌糸の伸長及び胞子の発芽を抑制すると考えられている。

日本では 1996 年に初回農薬登録された。海外では米国、EU、アジア諸国、中南米諸国、南アフリカ等で登録されている。

今回、インポートトレランス設定（レタス、ホップ等）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が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録及び JMPS (2006 年)、米国 (2003、2006 及び 2008 年) 及び EU (2008 及び 2011 年) 資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
(参照 2~14)

各種運命試験 [II. 1~4] は、シモキサニルの 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものの (以下「 ^{14}C -シモキサニル」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からシモキサニルに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

①吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に ^{14}C -シモキサニルを 2.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 又は 120 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿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、7、8)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重		120 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	2.7	3.3	5.2	3.2
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	4.3	5.5	143	135
$T_{1/2}$ (hr)	24.1	23.1	19.5	18.7
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	79.6	81.6	3,220	3,250

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における単回投与後 48 時間の尿、胆汁及び組織中の残留放射能から推定された吸収率は、少なくとも雄で 75.6%、雌で 75.5%であった。(参照 2)

②分布

SD ラット (一群雌雄各 4~5 匹) に ^{14}C シモキサニル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。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

特定の組織への残留はないと考えられた。(参照 2、7、8)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	96 時間後
2.5 mg/kg 体重	雄	血漿(4.6)、全血(3.1)、心臓(2.4)、 腎臓(2.3)、肝臓(2.1)	肝臓(0.24)、腎臓(0.22)、全血 (0.14)
	雌	血漿(4.7)、腎臓(3.8)、全血(2.9)、 皮膚(2.8)、肝臓(2.7)	腎臓(0.26)、肝臓(0.20)、甲状腺 (0.14)、全血(0.11)
120 mg/kg 体重	雄	血漿(127)、全血(83.0)、腎臓 (79.0)、心臓(72.6)、肺(63.5)、甲 状腺(59)、肝臓(56.2)、副腎(52)	皮膚(8.1)、腎臓(8.0)、肝臓(7.0)、 全血(4.4)
	雌	血漿(107)、腎臓(81.5)、全血 (72.4)、甲状腺(72)、子宮(71.7)、 心臓(59.1)、卵巣(57.0)、肺 (54.0)、肝臓(43.3)	腎臓(9.4)、肝臓(6.9)、皮膚(5.5)、 甲状腺(4)、全血(3.7)

^a: 投与 4 時間後

③代謝

a. ラット① (*in vivo*)

体内分布試験 [1. (1)②] 及び胆汁排泄試験 [1. (1)④b.] で採取された尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中には未変化のシモキサニルは認められず、極性成分が 36.7~55.0%TAR 認められたほか、代謝物 A が 6.5~33.0%TAR 認められた。投与後 72 時間の糞中には未変化のシモキサニルは痕跡程度 (<1%TAR) 検出され、ほかに極性成分が 8.5~13.1%TAR 認められ、代謝物 A は 0.1%TAR 未満であった。投与後 48 時間の胆汁中には未変化のシモキサニルは認められず、代謝物 A が 2.1~2.8%TAR、極性成分が 4.1~5.6%TAR 認められた。

シモキサニルはラット体内で、代謝物 A 又はシモキサニルの閉環体 C に変換され、さらに H (グリシン) 及び極性アミノ酸抱合体の極性成分へと代謝されると考えられた。(参照 2)

b. ラット② (*in vitro* 及び *in vivo*)

ラット肝ミクロソーム画分に ¹⁴C-シモキサニルを添加し、得られた肝ミクロソーム反応混合液を用い代謝物同定・定量試験が実施された。

ラット肝ミクロソーム画分中では、処理 4 時間後に未変化のシモキサニルは認められなかった。酸加水分解後に代謝物 H が 60~70%TAR 認められたほか、代謝物 A、B 及び J が検出された。

また、SD ラット (雄 1 匹) に非標識のシモキサニルを 24 時間混餌 (2,500 ppm) 投与した後、¹⁴C-シモキサニルを 5.2 mg/kg 体重の用量で 4 日間反復経口投与し、採取された尿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には未変化のシモキサニルは認められず、代謝物 H 由来のペプチドが 33%TAR 認められたほか、代謝物 A が 16%TAR、代謝物 H、B、J 及び馬尿酸が 7%TAR 以下認められた。(参照 2)

④排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-シモキサニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に ¹⁴C-シモキサニルを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）し、尿及び糞中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は表 3 に示されている。

投与後 96 時間の排泄率は、尿中が 63.8～74.8%TAR、糞中が 15.7～23.6%TAR であり、主に尿中に排泄された。85%TAR 以上は、投与後 48 時間で排泄された。(参照 2、7、8)

表 3 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与群	単回				反復	
	2.5 mg/kg 体重		120 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	63.8	68.3	72.8	74.4	74.8	67.4
糞	23.6	17.3	16.7	17.4	15.7	20.3
合計	87.4	85.6	89.5	91.8	90.5	87.7

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニユーレを挿入した SD ラット（一群雌雄 5 匹）に ¹⁴C-シモキサニル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 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間に雄で 8.33%TAR、雌で 6.22%TAR が胆汁中へ排泄され、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] の結果から、約 6～9%TAR が胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中への排泄率は、雄で 85.4%TAR、雌で 85.5%TAR で、主に尿中に排泄された。(参照 2)

表4 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

排泄率	雄	雌
尿	62.6	65.0
糞	14.5	14.3
胆汁	8.33	6.22
ケージ洗浄液	1.11	1.43
組織	4.67	4.25
合計	91.2	91.2

(2) 畜産動物(ヤギ)

泌乳期ザーネン系ヤギ(雌1匹)に¹⁴C-シモキサニルを10 mg/kg 体重/日で3日間反復経口投与し、体内運命試験が実施された。

排泄率は、尿中が23.6%TAR、糞中が18.3%TARであった。

最終投与24時間後の残留放射能は、カーカス¹に6.54%TAR(脂肪:0.06 mg/kg、筋肉:0.09 mg/kg)、肝臓に3.53%TAR(2.13 mg/kg)、腎臓に0.13%TAR(0.50 mg/kg)であり、乳汁中には、1回目投与後72時間で2.64%TAR(0.149~0.327 mg/kg)検出された。残留放射能中に未変化のシモキサニルは認められなかった。乳汁中にはラクトースが46%TRR、カプロン酸などの脂肪酸類が5.7%TRR認められた。肝臓の抽出画分中には加水分解処理後にギ酸が39.4%TRR、酢酸が14.0%TRR認められた。筋肉及び脂肪中の残留放射能は僅かであり、代謝物は同定されなかった。

シモキサニルは、ヤギ体内において速やかに代謝された後、最終的には脂肪酸等の生体中構成成分に取り込まれると考えられた。(参照7、8、9)

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう、ばれいしょ及びトマト

①ぶどう

ぶどう(品種:Catawba)果樹に¹⁴C-シモキサニルを210 g ai/ha(慣行使用量)の用量で週2回、計8回茎葉処理し、最終処理直後並びに1、4、10及び18日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終処理直後から18日後まで果実中の残留放射能濃度は2.1~2.5 mg/kgで推移し、処理18日後の表面洗浄液中では1%TRR未満であった。

最終処理10日後の果実中の残留放射能中には、酢酸エチル抽出画分中に未変化のシモキサニルが4.0%TRR(0.10 mg/kg)、代謝物Cが0.6%TRR(0.01 mg/kg)及び代謝物Eが0.1%TRR未満(0.01 mg/kg未満)、水溶性画分中(64.7%TRR)に代謝物Hが23.0%TRR(0.55 mg/kg)認められたほか代謝物H以外のアミノ酸、酢酸、脂肪酸、ポリカルボン酸、糖等が認められた。(参照2、6)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

②ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Sebag 及び Kennebec）を屋外で 2 か月生育させた後、¹⁴C-シモキサニルを 210 g ai/ha（慣行使用量）で週 1 回、計 5 回茎葉処理し、最終処理 10 日後に塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終処理 10 日後の塊茎中の総残留放射能は 1.45～2.41 mg/kg であり、99.0%TRR 以上が水溶性物質であった。水溶性画分中には未変化のシモキサニルは認められず、代謝物 H が 57.8%TRR（1.39 mg/kg）認められたほか代謝物 H 以外のアミノ酸、デンプン及びグルコースが認められた。（参照 2、6）

③トマト

トマト（品種：Pixie）を播種 6 週後にポットに植え付けた後、¹⁴C-シモキサニルを 140 g ai/ha（慣行使用量）の用量で週 1 回、計 7 回茎葉処理し、最終処理 1、2、3 及び 5 週後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

果実中の総残留放射能は散布 7 日後の 7.9 mg/kg から散布 37 日後の 2.6 mg/kg まで減少した。残留放射能成分中に未変化のシモキサニルは認められず、酸加水分解後の水溶性画分（69.8%TRR）及び抽出残渣（24.8%TRR）中に代謝物 H が 25.0%TRR（1.48 mg/kg）及び 5.0%TRR（0.29 mg/kg）認められた。

（参照 2、6）

(2) レタス①

リーフレタス（品種：Peizehead）をポットに播種し、水和剤に調整した ¹⁴C-シモキサニルを 841 g ai/ha（慣行使用量）の用量で 4 回茎葉処理し、茎葉を採取（各回散布直後、2 回目散布 7 日後及び最終散布 3 日後）して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は 1 回目散布直後が 88.0 mg/kg、最終散布 3 日後が 10.8 mg/kg であった。

最終散布 3 日後の総残留放射能のうち、64.6%TRR が抽出液画分、7.5%TRR が表面洗浄液、27.9%TRR が抽出残渣に認められた。表面洗浄液中には未変化のシモキサニルが 2.1%TRR 認められ、代謝物 D 及び I が僅かに認められた。抽出液画分中には代謝物 H が 30.6%TRR（3.3 mg/kg）、代謝物 D 及び I がいずれも 6%TRR 未満認められたほか、グルコースが 19.6%TRR 検出された。

（参照 2、6、8）

(3) レタス②

レタス（品種：Patty）をポットに播種し、水和剤に調整した ¹⁴C-シモキサニルを 240 g ai/ha の用量で 9～22 日の間隔で 3 回茎葉処理した後、最終処理 11 日後の茎葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は 1.07 mg/kg で抽出液画分中には未変化のシモキサニルが 1.4%TRR (0.015 mg/kg) 認められた。水溶性画分中には代謝物 H が 13.0%TRR (0.139 mg/kg) 及び代謝物 A が 18.1%TRR (0.193 mg/kg) 認められたほかに同定された成分はなかった。(参照 8)

(4) ばれいしょ①

ばれいしょ (品種: Red Pontiac) を屋外で 2 か月生育させた後、水和剤に調整した ^{14}C -シモキサニルを 403 g ai/ha (最大使用量の約 1.3 倍) の用量で 3 回散布処理し、1~3 回目散布直後の茎葉並びに最終散布 3 日後の塊茎及び茎葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終散布 3 日後の塊茎中の総残留放射能は 0.69 mg/kg であった。残留放射能中に未変化のシモキサニルは認められなかった。水溶性画分 (90%TRR) には、代謝物 H が 78.5%TRR (0.54 mg/kg)、抽出残渣 (10%TRR) 中にはグルコースが 8.1%TRR (0.06 mg/kg) 認められた。(参照 2、8)

(5) ばれいしょ②

ばれいしょ (品種: Bild Star) を屋外で生育させた後、水和剤に調整した ^{14}C -シモキサニルを 240 g ai/ha の用量で、7~16 日間隔で 8 回茎葉処理した後、最終処理 10 日後の塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は 1.05 mg/kg で 56.2%TRR が抽出画分に認められた。抽出画分中には加水分解処理後に代謝物 H が 27.0%TRR (0.282 mg/kg) 認められたほかに同定された成分はなかった。(参照 8)

(6) トマト

トマト (品種: Heinz H8892) を温室内のポットで栽培し、発芽後にほ場に移植した後、 ^{14}C -シモキサニルを 628 g ai/ha で 3 回散布処理し、茎葉及び成熟果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

茎葉の総残留放射能は最終散布直後の 31.4 mg/kg から 3 日後には 15.4 mg/kg に減少した。

最終散布 3 日後の果実中の総残留放射能は 1.10 mg/kg で 74.1%TRR が抽出画分に認められた。酵素処理して得られた画分を合わせた抽出性放射能 (92.9%TRR) 中に未変化のシモキサニルが 1.1%TRR (0.01mg/kg)、代謝物 H が 65.2%TRR (0.72 mg/kg) 認められたほか糖類が 9.56%TRR (0.11 mg/kg) 認められた。(参照 2)

植物において、シモキサニルは速やかに代謝され、ぶどう、ばれいしょ及びトマトでは閉環体 C を経由して代謝物 H となり、糖をはじめとする天然成分に取り込まれると考えられた。レタスではそのほかに、代謝物 I を経由し、開環

体 D に代謝されると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

軽埴土（茨城）の滅菌及び非滅菌処理区の土壌水分を最大容水量の 50% に調整し、 ^{14}C -シモキサニルを 5 mg/kg 乾土で添加し約 25°C で 15 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

滅菌及び非滅菌処理区でシモキサニルは速やかに分解され、推定半減期は、滅菌土壌で 26.6 時間、非滅菌土壌で 13.7 時間であった。

いずれの処理区においても処理 15 日後には約 50% TAR の残留放射能が結合性残渣に検出された。土壌中の主な分解物は C 及び E であり、滅菌及び非滅菌処理区において C は最大で 24.5 及び 26.8% TAR、E は最大で 6.6 及び 8.4% TAR 認められた。 $^{14}\text{CO}_2$ は滅菌区では 1.0% TAR 以下であったが、非滅菌区では経時的に 30.8% TAR まで増加が認められた。（参照 2）

(2) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [軽埴土（石川、和歌山及び高知）及びシルト質埴壤土（茨城）] を用いたシモキサニルの土壌吸着試験が実施された。

結果は表 5 に示されている。（参照 2）

表 5 シモキサニルの土壌吸着試験概要

土性	軽埴土			シルト質埴壤土
採取場所	石川	和歌山	高知	茨城
$K_{\text{F}}^{\text{ads}}$	5.45	0.74	3.24	2.51
$K_{\text{F}}^{\text{ads}_{\text{OC}}}$	534	56	244	61

$K_{\text{F}}^{\text{ads}}$: Freundlich の吸着係数

$K_{\text{F}}^{\text{ads}_{\text{OC}}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）①

pH0.1、5、6、7、8 及び 9 の各滅菌緩衝液（詳細不明）に ^{14}C -シモキサニルを 10 及び 300 ppm で添加し、暗条件下 15 又は 60°C で最長 33 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

シモキサニルの 15°C における推定半減期は、pH0.1 で 200 日以上、pH5 及び 6 で 300 日以上であったが、pH に依存して反応速度は上昇し、pH7 で 4.6～7.7 日、pH8 で 0.84 日、pH9 の半減期は分解が早かったために求められなかった。pH7 で 60°C の条件下では分解速度は急速に上昇した。

pH7、8 及び 9 においては分解物 A、C、E 及び F が認められ、アルカリ条件下では環化、転位・分解反応が起こると考えられた。（参照 2）

(2) 加水分解試験（緩衝液）②<参考資料²>

推定半減期は、pH4.0 で1年以上、pH7.0 で2.2 日及び pH9.0 で1.2 時間であった。（参照3）

(3) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）①

pH5 の滅菌緩衝液（酢酸）及び pH7 の自然水（池水、米国）に ¹⁴C-シモキサニルを 25 mg/L 添加し、25±1°Cで最長 15 日間、キセノン光（pH5 ; 373 W/m²、pH7 ; 369 W/m²、波長 300~800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区は、同様な条件で暗所下で30日間、試験を実施した。

推定半減期は表6に示されている。光照射区の pH5 緩衝液中の分解物として、C、D、E、F 及び G が認められた。（参照2）

表6 シモキサニルの推定半減期（日）

供試水	光照射区		暗所対照区
	キセノン光	太陽光換算*	
pH5 緩衝液	1.8 日	0.68 日	148 日
自然水	5.2 時間	0.035 日	12.6 時間

*：北緯 35 度、春の太陽光換算値

(4) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）②

pH5 の緩衝液を用いて 25°Cで水中光分解試験が実施された。

光照射区の推定半減期は 3.02 日、太陽光換算（北緯 40 度、夏）では 12.1 日であった。暗所対照区では照射 6 日後に 92%TAR であった。（参照3）

5. 土壌残留試験

火山灰埴壤土（岩手）及び沖積埴壤土（長野）を用いて、シモキサニル及び分解物 C を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表7に示されている。（参照2）

表7 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			シモキサニル	シモキサニル+ 分解物 C
容器内試験	0.4 mg/kg ¹⁾	火山灰埴壤土	約 21.6 時間	約 21.6 時間
		沖積埴壤土	約 31.2 時間	約 31.2 時間
ほ場 試験	畑地 320 g ai/ha ²⁾ (3 回施用)	火山灰埴壤土	約 3.5 日	約 3.6 日
		沖積埴壤土	約 2.9 日	約 3.1 日

1)純品、2)水と剤

² 試験の詳細が不明であったため参考資料とした。

6. 作物残留試験

国内において、ばれいしょ等を用いてシモキサニル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。シモキサニルの最大残留値は散布 1 日後に収穫されたミニトマトの果実で認められた 0.31 mg/kg であった。

海外において、結球レタス等を用いて、シモキサニル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。シモキサニルの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたリーフレタスの 13.5 mg/kg であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

シモキサニルを用い、ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 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)	ICR マウス	雄 3	0、30、100、300、1,000(経口) ¹⁾	100	300	1,000 mg/kg 体重で死亡 (2 例)、反応性及び体温の低下 (1 例)
	睡眠延長 (ヘキソバルビタール)	ICR マウス	雄 8	0、30、100、300(経口) ¹⁾	100	300	300 mg/kg 体重で有意に延長
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、30、100、300(経口) ¹⁾	30	100	100 mg/kg 体重以上で強直性屈曲、強直性伸展及び間代性痙攣
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、30、100、300(経口) ¹⁾	300	—	影響なし
循環器系	呼吸、血圧、心拍数及び心電図	日本白色種ウサギ	雄 4	0、0.1、1、10(静脈内) ²⁾	1	10	10 mg/kg 体重で血圧低下、呼吸数及び呼吸流量増加
自律神経系	摘出回腸平滑筋	Hartley モルモット	雄 4	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10 ⁻⁴	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、30、100、300(経口) ¹⁾	100	300	300 mg/kg 体重の生存例で腸管輸送能低下 300 mg/kg 体重で死亡例 (2 例)

骨格筋	横隔膜神経節	Wistarラット	雄 4	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mg/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10 ⁻⁴	—	影響なし
血液	凝固系	Wistarラット	雄 6	0、30、100、300(経口) ¹⁾	100	300	300 mg/kg 体重でプロトロンビン時間が有意に延長

1) 溶媒：0.5%トラガント水溶液

2) 溶媒：DMSO

—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

シモキサニル（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 2、3、4、5、6、7、9）

表 9 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 ¹⁾ 雌雄各 10 匹	760	1,200	雌雄で嗜眠、低位姿勢及び虚脱状態（投与 1 時間後）、円背位、腹臥位、目や鼻の分泌物（投与 3~6 日後） 雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット (雌雄、匹数不明)	3,100		立毛、異常姿勢、異常歩行、振戦、嗜眠、呼吸数減少、四肢蒼白、尿量増加、流涎、痙攣、爪先歩き、興奮、脱毛、衰弱、体温低下、眼球突出、黄色着色尿 雌で死亡例あり
	ICR マウス ¹⁾ 雌雄各 10 匹	1,100	660	雌雄で嗜眠、虚脱状態、低位姿勢及び呼吸困難（投与日）、円背位、眼や鼻の分泌物、会陰部の汚れ、立毛、被毛の汚れ、閉眼及び瀕死状態 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット (雌雄、匹数不明) <参考資料 ³⁾ >	>2,000		毒性所見なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	1 例で紅斑 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		円背位、歩行及び行動異常 雄で振戦及び背部びらん 雄：4,980 mg/m ³ 投与群で死亡例
		>5,060	>5,060	
	SD ラット (雌雄、)	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、つまずき歩行、嗜眠、眼瞼縁の赤着色、生殖器周囲の黄着色等
		>3.90		

³⁾ 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

投与経路	動物種 匹数不明) <参考資料4>	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状 雌で死亡例あり
		雄	雌	

1) 検体の溶解には脱イオン水が用いられた。

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。眼粘膜に対して刺激性は認められず、皮膚に対しては刺激性なし～弱い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 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 2、3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

SD ラット (一般毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、神経毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.54	47.6	102	224
	雌	8.00	59.9	137	333

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

3,000 ppm 投与群の精巣に長円形精子細胞の変性が認められたが、精子形成サイクルの各ステージを構成する生殖細胞の種類に異常はなかった。

FOB 及び神経病理検査では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 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 750 ppm (47.6 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (137 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、3、4、6、7、9、10)

4 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

表11 90日間亜急性毒性試験/神経毒性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・精巣の長円形精子細胞変性増加 ・精巣上体の精子減少及び細胞残屑	・体重増加抑制（0～7日） ・歯周囲の炎症/壊死
1,500 ppm 以上	・体重増加抑制（0～7日） ・WBC 及び Lym 減少	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
750 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	42.6	85.1	174
	雌	48.1	97.8	188

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 1,000 ppm (85.1 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (雌：188 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照：3、7、10）

表 13 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・MCHC 減少	2,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、1,750、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	1,750 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.25	82.4	294	566	1,310
	雌	11.3	121	433	846	1,130

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、3,500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量⁵増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (8.25 mg/kg 体重/日)、雌で 1,750 ppm (433 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4、6、7)

(免疫毒性に関する試験は [14. (2)] を参照)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・死亡又は切迫と殺 (全例) [蒼白、円背位、脾臓腺房細胞壊死、腸間膜リンパ節炎症]	・死亡又は切迫と殺 (全例) [蒼白、円背位、脾臓腺房細胞壊死、腸間膜リンパ節炎症、脾臓萎縮、胸腺萎縮、脳出血]
3,500 ppm	・WBC ^a 、Neu ^a 及びLym ^a 減少	・WBC 及び Lym 減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加
1,750 ppm		1,750 ppm 以下
500 ppm 以上	・体重増加抑制 (0~7 日)	毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

注) 7,000 ppm 投与群は試験 15 日後までに全例が死亡又は切迫と殺されたため、当該用量のみの所見を示した。

^a : 有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

Swiss マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、450 及び 1,350 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.7	84.4	257
	雌	32.9	97.3	303

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雌雄で肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 450 ppm (雄 : 84.4 mg/kg 体重/日、雌 : 97.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、7、9、10)

⁵ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,350 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・T.Bil 増加 ・肝細胞空胞化^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞空胞化^a
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計処理は行われていないが、投与の影響と判断された。

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200 及び 250/500⁶ ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	200 ppm	250/500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3	5	5/11
	雌	3	5	5/11

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で RBC 減少等、250/500 ppm 投与群の雌で体重減少等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (3 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4、6、7、10)

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250/500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 (0~4 週) 及び体重増加抑制 (0~4 週) ・APTT 延長 ・Alb、カルシウム、クロール及びリン減少 ・尿比重増加 ・精巣上体絶対及び比重量減少 ・精巣の未発達 (1 例)^a ・乏精子症 (2 例)^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) [活動低下、体重低下、排便量減少、脱水による皮膚の弾性低下、RBC、Hb 及び Ht 減少並びに APTT 延長、盲腸粘膜下層における化膿性及び慢性炎症、肺における化膿性炎症及び多発性肉芽腫性炎症] ・体重減少 (0~1 週)、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・Alb、TP、A/G 比、カルシウム及び塩化物減少、GGT 増加 ・尿比重増加
200 ppm 以上	・RBC、Hb 及び Ht 減少	200 ppm 以下
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計処理は行われていないが、投与の影響と判断された。

^b：有意差はないが投与の影響と判断した。

⁶ 投与 2 週間後までは 250 ppm、投与 2 週間後からは 500 ppm で混餌投与された。

(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、200、400及び800 ppm:平均検体摂取量は表20参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表20 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.9	9.7	14.2
	雌	5.2	9.9	15.5

各投与群で認められた毒性所見は表21に示されている。

本試験において、400 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で200 ppm(雄:4.9 mg/kg 体重/日、雌:5.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照10)

表21 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・Mon 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・子宮絶対及び比重量減少
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少^a ・胸腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Ht 増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・胸腺萎縮
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①

ビーグル犬(一群雌雄各5匹)を用いた混餌(原体:雄;0、50、100及び200 ppm、雌;0、25、50及び100 ppm:平均検体摂取量は表22参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表22 1年間慢性毒性試験(イヌ)①の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	1.8	3.0	5.7
	雌	0.7	1.6	3.1	5.7

各投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

雄では200 ppm投与群でRBC減少等、雌では検体投与による影響は認めら

れなかったので、本試験の無毒性量は雄で 100 ppm (3.0 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 100 ppm (3.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、10)

表 23 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・摂餌量低下 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 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) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 雄; 0、50、100 及び 200 ppm、雌; 0、25、50 及び 100 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) ②の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄		1.3	2.8	5.6
	雌	0.8	1.4	2.9	

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

200 ppm 投与群で認められた精巣及び精巣上体の病理組織学的変化は、同週齢のビーグル犬の背景データの範囲内であったが、90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ① [10. (5)] で精巣及び精巣上体に影響が認められていたことから、検体投与の影響と判断した。

雄では 100 ppm 以上投与群で精巣の萎縮が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、本試験の無毒性量は雄で 50 ppm (1.3 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 100 ppm (2.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9、10)

表 25 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・Ure 減少 ・胸腺絶対重量減少 ・精巣の萎縮 (3 例) ・精巣上体の萎縮及び細胞残渣 (いずれも 1 例) ・水晶体変性 (1 例)	
100 ppm 以上	・精巣の萎縮 (2 例)	100 ppm 以下
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①

SD ラット(慢性毒性試験群:一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群:一群雌雄各 62 匹)を用いた混餌(原体:0、50、100、700 及び 2,000 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⁷。

表 26 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	100 ppm	700 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.98	4.08	30.3	90.1
	雌	2.71	5.36	38.4	126

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

700 ppm 以上投与群の雄で過剰反応及び攻撃性増加並びに網膜萎縮、同群の雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性等の神経毒性が認められた。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄で網膜萎縮等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm。(雄:4.08 mg/kg 体重/日、雌:5.36 mg/kg 体重/日)であると考えられた。700 ppm 以上投与群の雌雄で神経毒性が認められた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、4、6、7、9、10)

表 27-1 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

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 肺の出血及び肉芽腫性炎症 精巣上体の多核精子細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(0~14日) 脾絶対及び比重量増加 肝臓の門脈炎症 肺の組織球症、肺胞管腔/中隔炎症、肉芽腫性炎症、胸膜線維化/炎症、肺胞壁の扁平上皮化生、II型細胞過形成 膵臓の炎症/線維化/色素沈着、多発性動脈炎及び漿膜炎 胃の漿膜/大網炎症 十二指腸の慢性活動性炎症/陰窩拡張 空腸、回腸及び結腸の多発性動脈炎及び慢性活動性炎症/陰窩拡張 腸間膜リンパ節ろ胞萎縮及び多発性動脈炎 膀胱の炎症及び移行上皮過形成 骨髄の造血亢進
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 過剰反応及び攻撃性増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓の炎症/壊死/線維化/出血

⁷ 雌雄とも生存率の低下により 23 か月で試験を終了した。

	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (56~63 日) ・網膜萎縮 ・精巣の長円形精子細胞変性及び多核精子細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・網膜萎縮 ・肺の多発性動脈炎 ・坐骨神経軸索/ミエリン変性
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 27-2 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・精巣上体の多核精子細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・網膜萎縮
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・過剰反応及び攻撃性増加 ・体重増加抑制 ・網膜萎縮 ・精巣の長円形精子細胞変性 	
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

Wistar ラット (慢性毒性試験群: 対照; 雌雄 10 匹、1,200 ppm 投与群; 雌雄 20 匹、発がん性試験群: 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 1,200 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) ②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.7	23.5	58.8
	雌	6.4	31.6	67.3

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で直腸のリンパ過形成等、1,200 ppm 投与群の雌で結腸のリンパ過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (4.7 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (31.6 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 3、7、10)

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ 化膿性気管支肺炎 ・ 精細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 及び MCHC 減少 ・ 化膿性気管支肺炎 ・ 結腸のリンパ過形成
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 直腸のリンパ過形成 	500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

(5) 18か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、1,500 及び 3,000 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か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.19	42.0	216	446
	雌	5.83	58.1	298	582

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で精巣上体の頭部精巣上体管拡張等、300 ppm 以上投与群の雌で十二指腸の腺嚢胞/拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.19 mg/kg 体重/日、雌：5.83 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、4、6、7、9、10）

（免疫毒性に関する試験は [14. (2)] を参照）

表 31 18か月間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少、MCV 増加 ・ 精巣絶対及び対脳重比減少 ・ 精細管萎縮（両側） ・ 精巣上体の乏精子症（片側） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡率増加 ・ 蒼白、衰弱及び円背位 ・ 摂餌量減少 ・ MCHC 減少、PLT 及び Lym 減少 ・ 脾臓の腺房細胞壊死^a
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（0～14 日） ・ 空腸の腺嚢胞/拡張 ・ 精巣上体の乏精子症（両側）及び精子肉芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（35～49 日） ・ WBC 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎及び脳絶対重量減少 ・ 肝臓のアポトーシス/色素沈着/肉芽腫及び小葉中心性肝細胞肥大 ・ 空腸の腺嚢胞/拡張
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓のアポトーシス/色素沈着/肉 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過形成胃疾患

	芽腫及び小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣上体の頭部精巣上体管拡張、 リンパ球集簇及び頭部精子貯留/囊 胞性拡張	・十二指腸の腺嚢胞/拡張
30 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。

(6) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

Swiss マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、60、120、600 及び 1,200 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm	600 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.5	18.7	91.4	178
	雌	9.5	18.6	91.9	179

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、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量低下等が認められたので、無毒性量は雌雄で 600 ppm (雄 : 91.4 mg/kg 体重/日、雌 : 91.9 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 3、7、10)

表 33 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・Neu 増加、Lym 減少 ・腸間膜リンパ節退色 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・Neu 増加、Lym 減少 ・卵嚢胞
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 29~30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.50	32.1	97.9
		雌	7.85	40.6	130
	F ₁ 世代	雄	7.39	37.4	126
		雌	8.85	44.5	148

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雄及び 1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が、児動物では 500 ppm 以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 100 ppm (P 雄: 6.50 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.39 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌: 40.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 44.5 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄: 6.50 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.85 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.39 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 8.85 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、4、7、10)

表 35 2世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・尾部末端欠損 ・尾部の壊死及び潰瘍 ・精巢絶対重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・乳腺肥大及び腫瘤 ・尾部末端欠損 ・尾部の壊死及び潰瘍
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (70~112 日) 及び摂餌量低下 (28~49 日) 	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm	毒性所見なし		
児動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・同腹新生児数減少 ・同腹生存児数減少 ・4 日目生存率減少 		
	500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・低体重
	100 ppm			毒性所見なし

(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、450 及び 1,350 ppm: 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	10.5	31.6	94.0
		雌	14.9	42.8	116
	F ₁ 世代	雄	11.6	35.1	111
		雌	15.0	45.1	132

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

児動物では、F₁ 世代の 1,350 ppm 投与群で、生後 14 日及び 21 日の生存率低下 (いずれも有意差あり) が認められ、F₂ 世代の 1,350 ppm 投与群で、F₁ 親動物の黄体数及び着床数減少に関連すると考えられる産児数の減少、死亡児数増加及び生存児数減少が認められたが、これらの変動は背景データの範囲内であった。

本試験において、親動物では 1,350 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 450 ppm 以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 450 ppm (P 雄: 31.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 42.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 35.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 45.1 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも 150 ppm (P 雄: 10.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 14.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 11.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,350 ppm 投与群で黄体数減少等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 450 ppm (P 雄: 31.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 42.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 35.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 45.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6、7、9、10)

表 37 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	1,350 ppm ・体重増加抑制 (1~14 週)	・体重増加抑制 (2 週以降) 及 び摂餌量低下 (0~10 週)	・体重増加抑制 及び摂餌量低 下	・体重増加抑制及 び摂餌量低下 ・黄体形成、着床 数、着床後胚損 失率及び生存児 率減少
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

児動物	1,350 ppm	・生存児数減少	
	450 ppm 以上	・低体重	・低体重
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、25、75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、母動物では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 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、4、6、7、9、10)

表 38 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
150 mg/kg 体重/日	・脱毛 ・生存胎児数減少 ・吸収胚増加	・低体重 ・骨化遅延 (胸骨分節、骨盤) 及び波状肋骨増加
75 mg/kg 体重/日		
25 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 (妊娠 7~9 日) 及び摂餌量低下 (妊娠 7~9 日)	・骨化遅延 (頭蓋骨、椎骨)
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 27 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、30、60 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

母動物では 120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等、胎児では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で腎盂拡張増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3、7、9、10)

表 39 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 (妊娠 6~15 日) 及び摂餌量低下 (妊娠 6~16 日)	・低体重 ・骨化遅延 (指節骨、尾椎)

	日) ・後期吸収胚 ^b 、着床後胚損失率 ^b 及び吸収胚数増加 ^b	・胸椎椎体分離の増加
60 mg/kg 体重/日 以上	60 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・骨化遅延 (第7頸椎、趾節骨) ・胸骨分節形成不全増加
30 mg/kg 体重/日 以上		・腎盂拡張増加 ^a ・骨化遅延 (頭頂間骨、上後頭骨、胸骨分節) ・亜鈴型胸椎椎体増加 ・過剰肋骨増加

^a : 30 及び 120 mg/kg 体重/日投与群で有意差あり。

^b : 統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 17~20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、1、4、8 及び 32 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では検体投与による影響は認められなかった。胎児では 32 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間中に体重減少が認められた母動物 (2 例) の胎児で口蓋裂 (2 例、1.7%) が認められ、統計学的な有意差は認められなかったが、試験実施施設における背景データ⁸を超えて認められた。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 32 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 32 mg/kg 体重/日、胎児で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、4、7、9、10)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、5、15 及び 25 mg/kg 体重/日、0.5%CMC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 6~18 日) 及び摂餌量低下 (妊娠 6~19 日) が、胎児では、25 mg/kg 体重/日投与群で内臓異常 (心室拡張及び腎盂拡張)、13 浮遊肋骨増加及び骨化遅延 (前肢中節骨) が認められたので、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。胎児では母動物に毒性のみられる用量で内臓異常が認められた。(参照 3、7、10)

(7) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6 日~哺育 21 日に強制経口 (原体 : 0、5、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC) 投与して、発達神経毒性試験が

⁸ 1980~1984 年の 20 試験における口蓋裂の発現頻度 : 0~1.1%

実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の哺育 1~4 日の全児が死亡した母動物数の増加（有意差なし）、体重増加抑制（妊娠 6~9 日以降）及び摂餌量低下（妊娠 6~12 日）が認められた。

児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で死亡又は喰殺された児動物数増加、児動物生存数減少及び腹当たりの生存児数減少、同群の雌雄で体重増加抑制が認められた。脳重量及び肉眼的検査、受動回避試験、水迷路試験、自発運動量、聴覚驚愕反応及び肉眼的検査が実施されたが、検体投与による影響は認められなかった。100 mg/kg 体重/日投与群の雌で最大小脳厚増加、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で大脳の前頭部から後頭部の長さが増加したが、いずれも検体投与による影響ではなく、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で生存数減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物ともに 50 mg/kg 体重/日と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 2、4、6、7）

13. 遺伝毒性試験

シモキサニルの細菌を用いた 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卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞、ラット肝細胞及び精母細胞を用いた UDS 試験、ラットを用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 40 に示されている。細菌を用いた DNA 修復試験において、代謝活性化系非存在下で弱陽性、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性、並びにラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験において陽性であった。しかし、細菌を用いた復帰突然変異試験並びに *in vivo* での小核試験、染色体異常試験及び UDS 試験では全て陰性であったことから、生体において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 2、3、4、6、7、9、10）

表 40 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	78~2,500 µg/7 ⁺ 157 (+/-S9)	-S9 : 弱陽性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	31.3~2,000 µg/7 ⁺ 157 (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i>	313~5,000 µg/7 ⁺ 157	陰性

		(WP2 <i>uvrA</i> 株)	(+/-S9)	
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA 98、TA 100、TA1535 株)	10~2,500 µg/7 [°] V- (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA 100、TA 1535、TA1537、TA1538 株)	50~400 µg/7 [°] V- (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 (系統不明)	5~2,000 µg/mL	陽性
	遺伝子突然変異試験① (<i>Hprt</i>)	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO)	5~750 µg/mL (-S9) 10~1,500 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験② (<i>Hprt</i>)	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO)	100~400 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO)	16~81 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験②	ヒトリンパ球細胞 (男性及び女性、例数 不明)	0.1~1.5 µg/mL (+/-S9)	陽性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞及び精母細 胞) (一群雄 5 匹)	0、500、1,000 mg/kg 体 重	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 20 匹)	0、50、100、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験①	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 4~6 匹)	雄：0、125、225、450 mg/kg 体重 雌：0、125、225、350 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験②	Swiss マウス (詳細不明)	0、50、250、500 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 28日間反復経口免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) に混餌 (原体 : 0、200、400、800 及び 1,600 ppm : 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与し、投与 22 日後にヒツジ赤血球を静脈内に投与する 28 日間反復経口免疫毒性試験が実施された。

表 41 28 日間反復経口免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	400 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	27	54	108
	雌	16	31	59	117

1,600 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、同群の雌で摂餌量低下及び 800 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

いずれの投与群においても SRBC-IgM 特異抗体並びに脾臓及び胸腺の重量変化は認められなかった。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雄及び 800 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 800 ppm (54 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (31 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 2)

(2) 28 日間反復経口免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に混餌（原体：雄；0、30、300、600 及び 1,200 ppm、雌；0、30、300、1,200 及び 2,400 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与し、投与 23 日後にヒツジ赤血球を静脈内に投与する 28 日間反復経口免疫毒性試験が実施された。

表 42 28 日間反復経口免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	600 ppm	1,200 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	56	108	218	—
	雌	7	71	—	269	552

いずれの投与群においても SRBC-IgM 特異抗体並びに脾臓及び胸腺の重量変化を含め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いずれも最高用量の雄で 1,200 ppm (218 mg/kg 体重/日)、雌で 2,400 ppm (552 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 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シモキサニル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたシモキサニルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたシモキサニルの吸収率は投与後 48 時間で少なくとも雄で 75.6%、雌で 75.5%であった。投与後 96 時間の排泄率は、尿中が 63.8~74.8%TAR、糞中が 15.7~23.6%TAR であり、主に尿中に排泄された。尿及び胆汁中に未変化のシモキサニルは認められず、糞中には痕跡程度 (<1%TAR) 検出された。シモキサニルはラット体内で、代謝物 A 又はシモキサニルの閉環体 C に変換され、さらに H (グリシン) 及び極性アミノ酸抱合体へと代謝されると考えられた。畜産動物 (ヤギ) では、最終投与 24 時間後の可食部の残留放射能中に未変化のシモキサニルは認められなかった。シモキサニルはヤギ体内で速やかに代謝された後、最終的には脂肪酸等の生体中構成成分に取り込まれると考えられた。

¹⁴C で標識されたシモキサニルを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の未変化のシモキサニルは僅かであった。主要残留成分は代謝物 H が 13.0~78.5%TRR (0.139~3.3 mg/kg) 及び A が 18.1%TRR (0.193 mg/kg、レタス) であった。

シモキサニルを分析対象とした作物残留試験が実施され、国内でのシモキサニルの最大残留値はミニトマトの果実の 0.31 mg/kg、海外でのシモキサニルの最大残留値はリーフレタスの 13.5 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シモキサニル投与による影響は、主に精巣 (萎縮、長円形精子細胞変性、乏精子症: イヌ)、精巣上体 (萎縮、多核精子細胞増加、精子肉芽腫等)、胸腺 (重量減少及び萎縮: イヌ) 及び眼 (網膜萎縮) に認められた。発がん性、発達神経毒性、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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、中間用量以上投与群の雄で過剰反応及び攻撃性増加並びに網膜萎縮、同群の雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性等の神経毒性が認められた。ラットを用いた 2 世代繁殖試験の高用量群において黄体数、着床数減少等が認められた。発生毒性試験においてラットでは胸骨分節形成不全増加、腎盂拡張増加等、ウサギでは内臓異常 (心室拡張及び腎盂拡張) 及び口蓋裂が認められた。

植物体内運命試験では代謝物 A 及び H が 10%TRR を超えて認められたが、ラットにおいても検出された代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をシモキサニル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 43 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 44 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた発生毒性試験②において胎児で骨格異常が認められ、無毒性量が設定できなかった (30 mg/kg 体重/日未満) が、より低用量まで検討されたラッ

トを用いた発生毒性試験①では胎児の無毒性量（10 mg/kg 体重/日）が得られているため、胎児への無毒性量は10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小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②の雄の無毒性量1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

シモキサニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量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の8 mg/kg 体重/日であった。また、マウス90日間反復投与毒性試験の無毒性量は、この値に近い8.25 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、これらの値を総合的に判断し、ウサギを用いた発生毒性試験の8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.08 mg/kg 体重/日を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.013 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	1年間慢性毒性試験②
（動物種）	イヌ
（期間）	1年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.3 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.08 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験①
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠6～18日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	8 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

表 43 各試験における無毒性量等

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	EU	食品安全委員会	農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性/神経毒 性併合試験	0、100、750、1,500、 3,000 ppm	雄：47.6 雌：59.9	雄：6.54 雌：137	雄：47.6 雌：137	雄：47.6 雌：59.9
		雄：0、6.54、47.6、 102、224	雄：精子細胞変性等 雌：体重増加抑制	雄：体重増加抑制等 雌：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認め られない)	雌雄：体重増加抑制
		雌：0、8.00、59.9、 137、333				
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、2,000 ppm	雄：85 雌：187	雄：42.6 雌：48.1	雄：85.1 雌：188	/
		雄：0、42.6、85.1、 174	雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし	雌雄：肝及び比重量増加 等	雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし	/
		雌：0、48.1、97.8、 188				
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、50、100、700、 2,000 ppm	雄：4.08 雌：5.36	雄：4.1 雌：5.4	雄：4.08 雌：5.36	雄：4.08 雌：5.36
		雄：0、1.98、4.08、 30.3、90.1	雄：体重増加抑制等 雌：網膜萎縮等	雄：長円形精子細胞変性 等	雌雄：網膜萎縮等	雌雄：網膜萎縮等
		雌：0、2.71、5.36、 38.4、126	(発がん性は認められな い)	雌：雄：4.08 雌：5.36 (発がん性は認められな い)	(発がん性は認められな い)	(発がん性は認められな い)
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0、100、500、1,200 ppm	雄：4.7 雌：31.6	雄：4.7 雌：31.6	雄：4.7 雌：31.6	/
		雄：0、4.7、23.5、58.8 雌：0、6.4、31.6、67.3	雄：直腸のリンパ過形成 雌：化膿性気管支肺炎	雄：直腸のリンパ過形成 雌：化膿性気管支肺炎	雄：直腸のリンパ過形成 雌：結腸のリンパ過形成	/

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 (発がん性は認められない) い)	EU (発がん性は認められない) い)	食品安全委員会 等 (発がん性は認められない) い)	農薬抄録
2世代 繁殖試験①	0、100、500、1,500 ppm P雄：0、6.50、32.1、 97.9 P雌：0、7.85、40.6、 130 F ₁ 雄：0、7.39、37.4、 126 F ₁ 雌：0、8.85、44.5、 148	親動物 雄：6.5 雌：7.9 兒動物 雄：6.5 雌：7.9 親動物 雌雄：体重増加抑制等 兒動物 F ₁ 世代：生存率減少等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：6.5 雌：6.6 兒動物 雄：6.5 雌：6.6 親動物 雌雄：体重増加抑制等 兒動物 F ₂ 世代：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P雄：6.50 P雌：40.6 F ₁ 雄：7.39 F ₁ 雌：44.5 兒動物 雄：7.39 雌：8.85 親動物 雌雄：体重増加抑制 兒動物 F _{2B} 雌雄：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)		
		親動物 雄：31.6 雌：10.5	親動物 雄：31.6	親動物 雄：31.6		
2世代 繁殖試験②	0、150、450、1,350 ppm	親動物 雄：31.6	親動物 雄：10.5	親動物 雄：31.6		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒用量 (mg/kg 体重/日) ^D			
			米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
		P雄：0、10.5、31.6、 94.0 P雌：0、14.9、42.8、 116 F ₁ 雄：0、11.6、35.1、 111 F ₁ 雌：0、15.0、45.1、 132	雌：42.8 児動物 雄：10.5 雌：14.9 繁殖性 雄：94 雌：42.8 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 F ₁ 及びF ₂ 世代：低体重 繁殖性 雄：毒性所見なし F ₁ 雌：着床率低下等	雌：14.9 児動物 雄：10.5 雌：14.9 繁殖性 雄：31.6 雌：42.8 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重 繁殖性：黄体数減少等	P雌：42.8 F ₁ 雄：35.1 F ₁ 雌：45.1 児動物 P雄：10.5 P雌：14.9 F ₁ 雄：11.6 F ₁ 雌：15.0 繁殖性 P雄：31.6 P雌：42.8 F ₁ 雄：35.1 F ₁ 雌：45.1 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重 繁殖性：黄体数減少等	

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
			発生毒性 試験①	0、10、25、75、150	母動物：25 胎児：10 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)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：半椎、外脳及び肋 骨癒合増加 (催奇形性は認められな い)
発生毒性 試験②	0、30、60、120	母動物：60 胎児：-- 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格異常増加	母動物：60 胎児：-- 母動物：体重増加抑制等 胎児：後頭骨未骨化等	母動物：60 胎児：-- 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張増加等	母動物：60 胎児：-- 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張増加等	
発達神経毒 性試験	0、5、50、100	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	詳細不明 (発達神経毒性は認めら れない)	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：生存数減少等 (発達神経毒性は認めら れない)	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (発達神経毒性は認めら れない)	母動物：5 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：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	0、50、500、1,750、 3,500、7,000 ppm	雄：8.25 雌：1.21		雄：8.25 雌：433	雄：8.25 雌：11.3

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
			毒性試験①	雄：0、8.25、82.4、 294、566、1,310 雌：0、11.3、121、 433、846、1,130	雄：体重増加抑制雌：肝 絶対及び比重量	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：体重増加抑制等
90日間 亜急性 毒性試験②	0、150、450、1,350 ppm 雄：0、28.7、84.4、 257 雌：0、32.9、97.3、 303	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：体重増加抑制等	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：肝細胞空胞化等	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：肝細胞空胞化等	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：肝細胞空胞化等	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：肝細胞空胞化等
18か月間 発がん性 試験①	0、30、300、1,500、 3,000 ppm 雄：0、4.19、42.0、 216、446 雌：0、5.83、58.1、 298、582	雄：4.19 雌：5.83 雄：精巣上体の嚢胞性拡張等 雌：嚢胞性腸症 (発がん性は認められな い)	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められな い)	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：精巣上体の頭部精巣 上体管拡張等 雌：十二指腸の腺嚢胞/ 拡張等 (発がん性は認められな い)	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：精巣上体の嚢胞性拡張等 雌：嚢胞性腸症 (発がん性は認められな い)	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：精巣上体の嚢胞性拡張等 雌：嚢胞性腸症 (発がん性は認められな い)
18か月間 発がん性 試験②	0、60、120、600、 1,200 ppm 雄：0、9.5、18.7、 91.4、178 雌：0、9.5、18.6、 91.9、179	雄：178.3 雌：179.8 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められな い)	雄：91.4 雌：91.9 雌雄：摂餌量低下等 (発がん性は認められな い)	雄：91.4 雌：91.9 雌雄：摂餌量低下等 (発がん性は認められな い)	雄：91.4 雌：91.9 雌雄：摂餌量低下等 (発がん性は認められな い)	雄：91.4 雌：91.9 雌雄：摂餌量低下等 (発がん性は認められな い)
ウサギ 発生毒性 試験①	0、1、4、8、32	母動物：32 胎児：4 母動物：毒性所見なし	母動物：32 胎児：8 母動物：毒性所見なし	母動物：32 胎児：8 母動物：毒性所見なし	母動物：32 胎児：8 母動物：毒性所見なし	母動物及び胎児：4 母動物：体重増加抑制等

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
			胎児：骨格異常（頰椎、 胸椎及び肋骨）増加	胎児：口蓋裂等	胎児：口蓋裂	胎児：腹当たりの椎骨及 び肋骨の変化 (催奇形性は認められな い)
	発生毒性 試験②	0、5、15、25	母動物：25 胎児：15 母動物：毒性所見なし 胎児：内臓異常（心室拡張 及び腎盤拡張）及び過 剰肋骨増加	母動物及び胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：内臓異常等	母動物及び胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：内臓異常等	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	0、100、200、250/500 ppm 雄：0、3、5、5/11 雌：0、3、5、5/11	雌雄：- 雄：詳細不明 雌：体重増加抑制等	雌雄：3 雌雄：血液生化学検査値 変動等	雄：3 雌：5 雄：RBC減少等 雌：体重減少等	雄：3 雌：- 雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、200、400、800 ppm 雄：0、4.9、9.7、14.2 雌：0、5.2、9.9、15.5	雌雄：- 雌雄：胸腺重量減少	雄：4.9 雌：5.2 雌雄：胸腺萎縮等	雄：4.9 雌：5.2 雌雄：体重増加抑制等	
	1年間 慢性毒性 試験①	雄：0、50、100、200 ppm 雌：0、25、50、100 ppm 雄：0、1.8、3.0、5.7 雌：0、0.7、1.6、3.1		雄：3.0 雌：3.1 雌雄：血液生化学検査値 変動	雄：3.0 雌：3.1 雄：RBC減少等 雌：毒性所見なし	雄：3.0 雌：1.6 雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験②	雄：0、50、100、200 ppm 雌：0、25、50、100 ppm	雌雄：- 雌雄：胸腺絶対重量減少	雄：1.3 雌：2.9	雄：1.3 雌：2.9	

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	EU	食品安全委員会
		雄：0、1.3、2.8、5.6 雌：0、0.8、1.4、2.9	雄：精巢の萎縮 雌：毒性所見なし	雄：精巢の萎縮 雌：毒性所見なし	
	ADI (cRED)		NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.013	NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.013	NOAEL：1.6 SF：100 ADI：0.016
	ADI (cRED) 設定根拠資料		LOAEL：0.8 UF：1,000 cRED：0.0008 イヌ 1 年間慢性毒性試験②	イヌ 1 年間慢性毒性試験②	イヌ 1 年間慢性毒性試験①

ADI：一日摂取許容量 cRED：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数
 NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 -：無毒性量は設定できない /：記載なし
 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 44 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験	0、100、750、1,500、 3,000 ppm 雄：0、6.54、47.6、 102、224 雌：0、8.00、59.9、 137、333	雄：47.6 雌：137 雌雄：体重増加抑制（0～7日）
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験①	0、50、100、700、2,000 ppm 雄：0、1.98、4.08、 30.3、90.1 雌：0、2.71、5.36、 38.4、126	雌：38.4 雌：体重増加抑制（0～14日）
	2世代繁殖試験①	0、100、500、1,500 ppm P雄：0、6.50、32.1、 97.9 P雌：0、7.85、40.6、 130 F ₁ 雄：0、7.39、37.4、 126 F ₁ 雌：0、8.85、44.5、 148	親動物 P雌：40.6 児動物 P雄：32.1 P雌：40.6 親動物 P雌：体重増加抑制（0～7日） 児動物：生存児数減少
	2世代繁殖試験②	0、150、450、1,350 ppm P雄：0、10.5、31.6、 94.0 P雌：0、14.9、42.8、 116 F ₁ 雄：0、11.6、35.1、 111 F ₁ 雌：0、15.0、45.1、 132	親動物 P雄：31.6 児動物 P雄：31.6 P雌：42.8 親動物 P雄：体重増加抑制（1～14週） 児動物：生存児数減少
	発生毒性試験①	0、10、25、75、150	母動物：10 母動物：体重増加抑制（妊娠7～9日）、 摂餌量低下（妊娠7～9日）
	発生毒性試験②	0、30、60、120	母動物：60 胎児：－ 母動物：体重増加抑制（妊娠6～15日）、 摂餌量低下（妊娠6～16日）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
			胎児：腎盂拡張増加、胸椎椎体分離、胸骨分節形成不全増加、亜鈴型胸椎椎体増加、過剰肋骨
	発達神経毒性試験	0、5、50、100	母動物：50 児動物：50 母動物：体重増加抑制（妊娠6～9日以降）、摂餌量低下（妊娠6～9日以降） 児動物：生存数減少、腹当たりの生存児数減少
マウス	90日間亜急性毒性試験①	0、50、500、1,750、3,500、7,000 ppm ----- 雄：0、8.25、82.4、294、566、1,310 雌：0、11.3、121、433、846、1,130	雄：8.25 雄：体重増加抑制（0～7日）
	18か月間発がん性試験①	0、30、300、1,500、3,000 ppm ----- 雄：0、4.19、42.0、216、446 雌：0、5.83、58.1、298、582	雄：42.0 雄：体重増加抑制（0～14日）
ウサギ	発生毒性試験①	0、1、4、8、32	胎児：8 胎児：口蓋裂
	発生毒性試験②	0、5、15、25	母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加抑制（妊娠6～18日）、摂餌量低下（妊娠6～19日） 胎児：内臓異常（心室拡張及び腎盂拡張）、13浮遊肋骨増加及び骨化遅延（前肢中節骨）
ARfD			NOAEL：8 SF：100 ARfD：0.08
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験① マウス90日間亜急性毒性試験①（補助的資料）

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 -：無毒性量は設定できない

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
A	2-シアノ-2-メトキシイミノ酢酸
B	2-シアノ-2-ヒドロキシイミノ酢酸
C	1-エチルジヒドロ-6-イミノ-2,3,5(3H)-ピリミジントリオン-5-(O-メチルオキシム) (anti form 異性体及び syn form 異性体)
D	[[エチルアミノカルボニル]アミノ]オキソ酢酸
E	1-エチル-5-(メトキシイミノ)-2,4-イミダゾリジン-2,4-ジオン
F	オキサム酸
G	3-エチル-4-(メトキシイミノ)-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジンカルボニトリル
H	アミノ酢酸
I	3-エチル-4-(メトキシアミノ)-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジンカルボキサミド
J	1-エチル-2,4,5-イミダゾリジントリオン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
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 _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	P H I (回)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最大値	平均値	最大値	平均値
ばれいしょ [塊茎] 1993年	1	240 ~ 320WP	3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	320WP	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ [塊茎] 1996年	1	900WP	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	528WP	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ばれいしょ [塊茎] 1998年	1	450 ~ 600DF	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	600DF	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ばれいしょ [塊茎] 2003年	1	600DF	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
			1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
	1	600DF	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
			1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
ばれいしょ [塊茎] 2006年	1	188DF	4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ばれいしょ [塊茎] 2007年	1	240WP	4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
だいず [乾燥子実] 1999年	1	200WP	3	21 ^D	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	180WP	3	21 ^D	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず [乾燥子実] 1999年	1	240DF	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
	1		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
だいず ²⁾ [乾燥子実] 2008年	1	600WP	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		3	21	<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

			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
はくさい (露地) [茎葉] 1998年	1	240WP	3	21 ³⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		3	21 ³⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
はくさい (露地) [茎葉] 1995年	1	216 240WP	3	14 ³⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	240WP	3	14 ³⁾	<0.01	<0.01	0.03	0.03	
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1996年	1	180 360WP	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1996年	1	400DF	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		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	
らっきょう [鱗茎] 2001年	1	500WP4)	3	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	400WP	3	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
らっきょう [鱗茎] 2004年	1	900DF	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ミニトマト [果実] 2004年	1	600DF	3	1	0.31	0.30	0.14	0.14	
			3	7	0.04	0.04	0.02	0.02	
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		400DF	3	1	0.17	0.17	0.17	0.17
				3	7	0.09	0.08	0.03	0.03
				3	14	0.03	0.03	0.02	0.02
トマト (施設) [果実] 1993年	1	360WP		3 ³⁾	1	0.05	0.04	0.04	0.04
				3 ³⁾	3	0.02	0.02	0.01	0.01
				3 ³⁾	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1		240WP	3 ³⁾	1	0.11	0.10	0.07	0.07
				3 ³⁾	3	0.05	0.05	0.04	0.04
				3 ³⁾	7	0.03	0.02	0.01	0.01
トマト (施設) [果実] 1996年	1	360WP		3 ³⁾	1	0.05	0.05	0.07	0.07
				3 ³⁾	3	0.03	0.03	0.03	0.03
				3 ³⁾	1	0.19	0.18	0.20	0.18
	1		600WP	3 ³⁾	3	0.09	0.08	0.10	0.10
				3 ³⁾	1	0.20	0.19	0.25	0.24
				3 ³⁾	3	0.15	0.15	0.16	0.16
1	500 900DF	3 ³⁾		1	0.25	0.24	0.21	0.20	
		3 ³⁾		3	0.17	0.16	0.25	0.24	
		3		1	0.04	0.04	0.03	0.03	
トマト (施設)		1	500 900DF	3	3	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				3	7	<0.01	<0.01	0.02	0.02

[果実] 1998年	1		3	1	0.06	0.06	0.03	0.03
			3	3	0.01	0.01	0.03	0.03
			3	7	0.01	0.01	0.02	0.02
なす 平成18年度 (施設) [果実] 2006年	1	352WP	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	320WP	3	1	0.17	0.16	0.16	0.16
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
なす (施設) [果実] 2003年	1	180DF	3	1	0.10	0.10	0.07	0.07
			3	3	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			3	7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	1	306DF	3	1	0.15	0.14	0.09	0.09
			3	3	0.04	0.04	<0.05	<0.05
			3	7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
きゅうり (施設) [果実] 2003年	1	320WP	3	1	0.06	0.06	0.07	0.07
			3	3	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			3	7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	1	480WP	3	1	0.05	0.04	0.05	0.05
			3	3	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			3	7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
きゅうり (施設) [果実] 1993年	1	360WP	3	1	0.07	0.06	0.03	0.02
			3	3	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	240WP	3	1	0.07	0.07	0.04	0.04
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 1996年	1	360WP	2	1	0.03	0.03	0.06	0.06
			2	3	0.01	0.01	0.03	0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.04	0.04	0.05	0.05
			3	3	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	360WP	2	1	0.05	0.05	0.03	0.03
			2	3	0.01	0.01	0.02	0.02
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	3	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すいか (施設) [果実] 2000年	1	240WP	3	7	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
			3	7	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
	1	222WP	3	7	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
			3	7	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
メロン (施設) [果実] 1999年	1	240 ~ 300WP	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	360WP	4 ⁵⁾	21	0.02	0.02	0.03	0.02
			4 ⁵⁾	30	0.01	0.01	0.03	0.02
ぶどう (施設) [果実] 1994年	1	360WP	4 ⁵⁾	45	0.01	0.01	0.02	0.02
			4 ⁵⁾	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	360WP	4 ⁵⁾	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4 ⁵⁾	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (施設)	1	360WP	3 ⁵⁾	14	0.01	0.01	0.01	0.01
			3 ⁵⁾	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3 ⁵⁾	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

(無袋) [果実] 1997年	1		3 ⁵⁾	14	0.02	0.02	0.01	0.01
			3 ⁵⁾	21	0.02	0.02	0.01	0.01
			3 ⁵⁾	30	0.01	0.01	0.01	0.01
あずき 2005年	1	600WP	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ねぎ ⁶⁾ (露地) [茎葉] 2009年	1	300WP	4	3	0.38	0.38	0.12	0.12
			4	7	0.16	0.16	0.05	0.04
			4	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1	240WP	4	3	0.08	0.08	0.11	0.11
			4	7	0.06	0.06	0.07	0.07
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) WP:水和剤、DF:ドライフロアブル剤

- 1)申請された使用方法は、収穫45日前までであるが、データがないため、最も近い収穫21日前の値を示した。
- 2)24%水和剤の適応にはだいたいはない。
- 3)申請された使用方法は、使用回数1回、収穫30日前までであるが、データがないため、最も近い収穫21日又は14日前の値を示した。
- 4)申請された使用方法は、100~200 L/10aまでであるが、データがないため、250 L/10aで使用した値を示した。
- 5)申請された使用方法は、使用回数2回までであるが、データがないため、使用回数3回の値を示した。
- 6)24%水和剤の適応にはねぎはない。
- 7)全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界を平均し、<を付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

農作物 (分析部位)	試験 ほ場 数	試験条件				最大残留量 ^(註1) (ppm) 【シモキサニル】
		剤型	使用量・ 使用方法	回数	経過日数	
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	8	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 1.95
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : 0.17
						ほ場 E : <0.055
						ほ場 F : 0.755
						ほ場 G : 0.12
					5日	ほ場 H : <0.02(ND)
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	8	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 2.6
						ほ場 C : <0.0615
						ほ場 D : 0.40
						ほ場 E : 0.12
						ほ場 F : 1.85
						ほ場 G : 0.50
					5日	ほ場 H : <0.02(ND)
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	1	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 3.15
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	1	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 8.15
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	8	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 0.425
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : 0.135

						ほ場 G : <0.02(ND)
					5日	ほ場 H : <0.02(ND)
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	8	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 0.795
						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : 0.41
					ほ場 G : <0.05	
5日	ほ場 H : <0.02(ND)					
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	1	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 0.875
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	1	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 3.65
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	7	25% 水和剤	71.1~ 72.7 ai/Acre 散布	6回	1,3日	ほ場 A : 2.75
						ほ場 B : 1.2
						ほ場 C : 0.071
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : 0.825
						ほ場 F : 0.285(6回、3日)
						ほ場 G : 0.125
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	7	25% 水和剤	71.1~ 72.7 ai/Acre 散布	6回	1,3日	ほ場 A : 2.5
						ほ場 B : 0.078
						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : 0.089(6回、3日)
						ほ場 F : 0.0615(6回、3日)
						ほ場 G : 0.046
リーフレタス	7	25%	3.357~	4回	1,2日	ほ場 A : 1.3

(茎葉)		水和剤	3.424 kg (製品)/ha 散布			ほ場 B : 1.65
						ほ場 C : 1.7
						ほ場 D : <0.050
						ほ場 E : 3.2
						ほ場 F : 2.9
						ほ場 G : 13.5
セルリー (茎葉)	13	25% 水和剤	3.201~ 4.2184 kg (製品)/ha 散布	4回	1,2日	ほ場 A : 1.05
						ほ場 B : 0.83
						ほ場 C : 0.48
						ほ場 D : 0.72
						ほ場 E : 1.35
						ほ場 F : 0.38
						ほ場 G : 0.33
						ほ場 H : 0.495
						ほ場 I : 0.78
						ほ場 J : 2.35
						ほ場 K : 0.16
						ほ場 L : <0.05
						ほ場 M : <0.0067(4回、2日)
ねぎ (茎葉)	4	25% 水和剤	2.631~ 2.675 lb ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : 0.22
						ほ場 C : 0.125
					4日	ほ場 D : 0.405
たまねぎ (鱗茎)	6	25% 水和剤	2.276 lb ai/Acre 散布	7回	2日	ほ場 A : <0.05(ND)
			2.648~ 2.708lb ai/Acre 散布			ほ場 B : <0.05(ND)
					3日	ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05(ND)
						ほ場 F : <0.05(ND)

	1	25% 水和剤	2.658 lb ai/Acre 散布	7回	1,3,7,14日	ほ場 A : <0.05(ND)
	1	25% 水和剤	3.408 lb ai/Acre 散布	6回	1,3,8,15日	ほ場 A : <0.05(ND)
きゅうり (果実)	6	25% 水和剤	14 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05(ND)
					1,0,1,3,7,15, 21,28日	ほ場 F : <0.05(ND)
きゅうり (果実)	6	25% 水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05
				7回	1,0,1,3,7,15, 21,28日	ほ場 F : <0.05
カンタロープ (果実)	6	25% 水和剤	14 oz ai/Acre 散 布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05
					-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 F : <0.05
カンタロープ (果実)	6	25% 水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : <0.05
					-1,0,1,3,7,14	ほ場 F : 0.059

					日	
サマースカッシュ (果実)	5	25% 水和剤	14 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05(ND)
サマースカッシュ (果実)	5	25% 水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05
トマト (果実)	13	25% 水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	2日	ほ場 A : <0.02(ND)
					3日	ほ場 B : <0.02(ND)
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : <0.05
						ほ場 G : <0.05
						ほ場 H : <0.05
						ほ場 I : <0.05
						ほ場 J : <0.05
						ほ場 K : <0.02(ND)
						ほ場 L : <0.02(ND)
						ほ場 M : <0.02(ND)
ピーマン (果実)	6	25% 水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : <0.05
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : 0.11

						ほ場 F : <0.05
					4日	ほ場 G : <0.02(ND)
とうがらし (果実)	4	25% 水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	3日	ほ場 A : <0.05 ほ場 B : <0.05 ほ場 C : <0.05 ほ場 D : <0.05
トマト (果実)	2	50% 水和剤	120 g ai/ha 5回、 600 g ai/ha 2回 散布	7回	7日	ほ場 A : <0.05(#) ほ場 B : <0.05(#)
トマト (果実)	3	50% 水和剤	120 g ai/ha 散布	7回	7日	ほ場 A : <0.05 ほ場 B : <0.05 ほ場 C : <0.05
トマト (果実)	2	50% 水和剤	160 g ai/ha 散布	8回	7日	ほ場 A : <0.05 ほ場 B : <0.05
	1			8回	0,3,5,7日	ほ場 A : 0.09
	1			6回	0,2,4,6日	ほ場 A : 0.05
トマト (果実)	1	25% 水和剤	180 oz ai/Acre 散布	9回	3日	ほ場 A : 0.11
トマト (果実)	9	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : <0.02(ND)
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : <0.05
						ほ場 G : <0.05
						ほ場 H : <0.05
ほ場 I : <0.02(ND)						
トマト (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,7,21日	ほ場 A : <0.05

トマト (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,5,22,29 日	ほ場 A : 0.074
トマト (果実)	1	25% 水和剤	44 oz ai/ha 散布	11回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
トマト (果実)	1	25% 水和剤	180 oz ai/Acre 散布	9回	5日	ほ場 A : 0.275(#)
トマト (果実)	1	25% 水和剤	220 oz. ai/ha 散布	11回	3日	ほ場 A : <0.05 (#)
とうがらし (果実)	1	25% 水和剤	44 oz ai/ha 散布	11回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
とうがらし (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	5日	ほ場 A : <0.02(ND)
とうがらし (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
ピーマン (果実)	4	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : <0.02(ND)
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.02(ND)
ピーマン (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,21,34日	ほ場 A : <0.05
ピーマン (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,5,21,28 日	ほ場 A : 0.23
ほうれんそう (茎葉)	7	25% 水和剤	2.589~ 2.738 lb ai/Acre 散布	7回	1,2日	ほ場 A : 11.015
						ほ場 B : 7.572
						ほ場 C : 3.340
						ほ場 D : 2.375
						ほ場 E : 2.15
						ほ場 F : 1.371
						ほ場 G : 3.764
ぶどう (果実)	13	25% 水和剤	120 g ai/ha 散布	9回	14日	ほ場 A : <0.05(#)
				12回		ほ場 B : <0.05(#)
						ほ場 C : <0.05(#)
						ほ場 D : <0.05(#)
						ほ場 E : <0.05(#)
						ほ場 F : <0.05(#)

						ほ場 G : <0.05(#)
						ほ場 H : <0.05(#)
						ほ場 I : <0.05(#)
						ほ場 J : <0.05(#)
						ほ場 K : <0.05(#)
						ほ場 L : 0.05(#)
						ほ場 M : 0.06(#)
ぶどう (果実)	1	25% 水和剤	600 g ai/ha 散布	9回	14日	ほ場 A : <0.05(#)
ぶどう (果実)	1	25% 水和剤	600 g ai/ha 散布	12回	12日	ほ場 A : 0.05(#)
ぶどう (果実)	1	30% 水和剤	1.3688 kg ai/ha 散布	10回	0,1,7,14,28 日	ほ場 A : 0.12(#)
ホップ (毬花)	3	60% ドライマ アール	1.0 lb ai/Acre 散布	4回	6日	ほ場 A : 0.482(#)
					7日	ほ場 B : 0.608 ほ場 C : 0.153
ホップ (毬花)	3	25% 水和剤	6.0 lb ai/Acre 散布	6回	7日	ほ場 A : 1.17
					8日	ほ場 A : 1.325 ほ場 B : 3.76

(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）を複数のほ場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

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

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

(注3) (ND)：分析値が検出限界未満であった。

<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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録シモキサニル（平成 22 年 9 月 30 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
3. JMPS : FAO Specifications and evaluations for agricultural pesticides : CYMOXANIL
4. US EPA : Cymoxanil in/on Hops, Imported Lychee, Fruiting Vegetables, Head Lettuce, and Cucurbits(2003)
5. US EPA : Cymoxanil/Famoxadone-Human, Nondietary Exposure/Risk Assesment for the Use of the Fungicides Cymoxanil and Famoxadone on Grapes, Hops and Caneberries(2006)
6. US EPA : Amended(2):Human Health Risk Assessment for Cymoxanil for New Section 3 Uses in/on Grapes (2007)
7. US EPA : Cymoxanil:Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Bulb Vegetables, bLeafy Greens, and Leaf Petioles (2008)
8. EFSA : Draft Assesmen Report(DAR)05,Volume3, B7: CYMOXANIL(2007)
9. EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cymoxanil(2008)
10. EFSA : Proposal for Harmonised Classification and Labelling, Cymoxanil (2011)
11. シモキサニル 残留基準値設定資料：デュポン株式会社、未公表
12. 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 日付、厚生労働省発食安 0120 第 3 号）
13. 農薬抄録シモキサニル（平成 26 年 4 月 3 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
14. 追加資料要求事項に対する回答書：デュポン株式会社、未公表

シモキサニ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26年10月1日～平成26年10月30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
<p>【意見1】 ウサギ催奇(1)のNOAELは32mg/kgで見られた口蓋裂に基づき8mg/kgとのことだが、もう一方のウサギ催奇(2)では15mg/kgでは影響が見られていない。両試験間の用量設定を考慮すれば、ウサギのNOAELとしては15が適切では。ARfDもこれに伴い修正を検討すべきでは。</p>	<p>【回答1】 ご指摘いただいた両試験については、認められた毒性影響や試験の実施時期が異なることから、個別に評価することが適当であると判断しました。 なお、急性参照用量(0.08 mg/kg 体重)の設定に当たっては、発生毒性試験(ウサギ)①の無毒性量である8 mg/kg 体重/日を根拠としましたが、補助的資料として用いたマウス90日間亜急性毒性試験①においても無毒性量として8.25 mg/kg 体重/日が得られており、今回設定した急性参照用量の値を支持できるものです。</p>

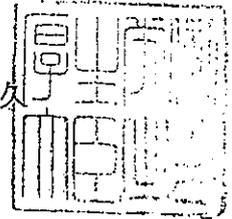
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安 0331 第 1 号
平成 27 年 3 月 31 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品 ケトプロフェン
農薬 シモキサニル
農薬 フェノチオカルブ
農薬 プロパクロール
農薬 メタフルミゾン
農薬 メソトリオン
動物用医薬品及び飼料添加物 モランテル

平成 27 年 5 月 8 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 27 年 3 月 31 日付け厚生労働省発食安 0331 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフェノチオカルブに係る食品規格（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。

フェノチオカルブ

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：フェノチオカルブ [Fenothiocarb (ISO)]

(2) 用途：殺ダニ剤

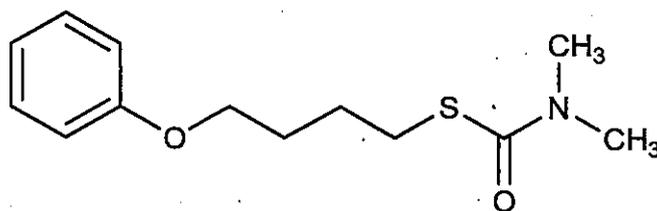
チオカーバメート系の殺ダニ剤である。生体内で生成したスルホキシドが酵素等をカルバモイル化し、種々の代謝経路を阻害することにより、殺ダニ効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

S-4-phenoxybutyl dimethyl(thiocarbamate) (IUPAC)

S-(4-phenoxybutyl) dimethylcarbamothioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{19}NO_2S$
分子量	253.36
水溶解度	33.8 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.51$ (20°C、pH7.1)

2. 適用の範囲及び使用方法

国内での使用方法

35%フェノチオカルブ乳剤

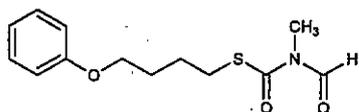
作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	フェノチオ カルブ を含む 農薬の総 使用回数
みかん	ミカンハダニ	700~1500倍	収穫3日前 まで	2回以内	散布	2回以内

3. 作物残留試験

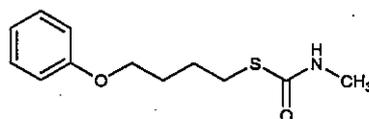
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

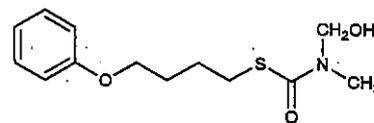
- ・ フェノチオカルブ
- ・ S-4-フェノキシブチル-N-ホルミル, N-メチルチオカルバマート (以下、代謝物 B という)
- ・ S-4-フェノキシブチル-N-メチルチオカルバマート (以下、代謝物 D という)
- ・ S-4-フェノキシブチル-N-ヒドロキシメチル, N-メチルチオカルバマート (以下、代謝物 I という)



代謝物 B



代謝物 D



代謝物 I

② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配後、シリカゲルカラムを用いて精製又は、フロリジルカラムで精製後、ガスクロマトグラフ (NPD 又は FPD (S フィルター)) で定量する。

定量限界 : 0.005~0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI 及び ARFD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 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ェノチオカルブに係る食品健康影響評価について、以下の

とおり評価されている。

① ADI

無毒性量：1.5 mg/kg 体重/day

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

安全係数：100

ADI：0.015 mg/kg 体重/day

② ARfD

無毒性量：13 mg/kg 体重/day

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	繁殖試験
(期間)	2世代

安全係数：100

ARfD：0.13 mg/kg 体重

なお、遺伝毒性試験では、DNA修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験では陰性であったが、代謝活性化系存在下の *in vitro* 染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄小核試験で陽性の結果が得られた。しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられ、ADI及びARfDの設定は可能と結論されている。

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、EU、豪州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

フェノチオカルブとする。

一部の作物残留試験において、代謝物B、D及びIの分析が行われているが、いずれ

もフェノチオカルブと比較して十分に低い残留量であることから、農産物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フェノチオカルブ（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

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般（1歳以上）	1.3
幼小児（1～6歳）	4.1
妊婦	0.3
高齢者（65歳以上）	2.0

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

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た。

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般（1歳以上）及び幼小児（1～6歳）における摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。

(4) フェノチオカルブについては、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。

フェノチオカルブ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)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フェノチオカルブ本体/代謝物B/代謝物D/代謝物I】
みかん (果肉)	2	35%乳剤	700倍 散布 600, 400 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A : *0.020/-/-/- (*2回, 14日) 圃場B : 0.144/-/-/-
	2	35%乳剤	700倍 散布 600, 400 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A : 0.051/-/-/- (#) 注2) 圃場B : 0.217/-/-/- (#)
	2	35%乳剤	1000倍 散布 800, 500L/10a	2	3, 7, 14	圃場A : *0.008/-/-/- (*2回, 7日) 圃場B : *0.104/-/-/- (*2回, 6日)
	2	35%乳剤	1000倍 散布 500L/10a	2	3, 7, 14 3, 8, 14	圃場A : *0.010/<0.005/<0.005/<0.005 (*2回, 14日) 圃場B : 0.022/<0.005/<0.005/<0.005
	2	35%乳剤	700倍 散布 500L/10a	2	7, 14 7, 14	圃場A : *0.016/-/-/- (*2回, 7日) 圃場B : *<0.005/-/-/- (*2回, 7日)
みかん (果皮)	2	35%乳剤	700倍 散布 600, 400L/10a	2	3, 7, 14	圃場A : *7.70/-/-/- (*2回, 7日) 圃場B : 9.45/-/-/-
	2	35%乳剤	700倍 散布 600, 400L/10a	3	3, 7, 14	圃場A : *11.0/-/-/- (*3回, 7日) (#) 圃場B : 11.6/-/-/- (#)
	2	35%乳剤	1000倍 散布 800, 500L/10a	2	3, 7, 14	圃場A : 3.98/-/-/- 圃場B : 7.86/-/-/-
	2	35%乳剤	1000倍 散布 500L/10a	2	3, 7, 14 3, 8, 14	圃場A : 3.80/0.23/0.18/0.09 圃場B : 10.8/0.33/0.32/0.14
	2	35%乳剤	700倍 散布 500L/10a	2	7, 14 7, 14	圃場A : *5.94/-/-/- (*2回, 7日) 圃場B : *1.34/-/-/- (*2回, 7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のみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
すいか メロン類果実 まくわうり		0.5 0.5 0.5				
みかん なつみかんの外果皮 なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実	0.5	0.5 20 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5	○			0.020,0.144(\$)
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ		0.5 0.5 0.5 0.5 0.5				
もも ネクタリン あんず(アプリコットを含む。) すもも(ブルーンを含む。) うめ おうとう(チェリーを含む。)		0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5				
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハuckleベリー その他のベリー類果実		0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5				
ぶどう かき		0.5 0.5				
バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし		0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5				
その他の果実		0.5				
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード		0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5				
その他のスパイス	20	0.5				3.80,10.8(\$)(みかんの果皮)

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、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)

フェノチオカルブ推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳 以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
みかん	0.5	8.9	8.2	0.3	13.1
その他のスパイス	20	2.0	2.0	2.0	4.0
計		10.9	10.2	2.3	17.1
ADI比 (%)		1.3	4.1	0.3	2.0

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

フェノチオカルブ推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
みかん	みかん	0.5	0.5	4.7	4

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

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

フェノチオカルブ推定摂取量 (短期) : 幼児 (1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
みかん	みかん	0.5	0.5	13.7	10

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

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年 4月14日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告知
平成22年 9月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年12月 2日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年 3月31日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 4月21日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
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
佐々木 一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

フェノチオカルブ

食品名	残留基準値 ppm
みかん	0.5
その他のスパイス ^{注)}	20

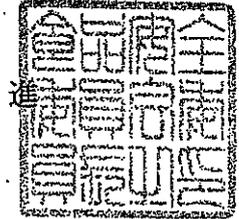
注)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 926 号
平成 26 年 12 月 2 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 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 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 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フェノチオカルブ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

フェノチオカルブの一日摂取許容量を 0.015 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.13 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

フェノチオカルブ

2014年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	11
(3) ラット③	13
(4) ラット肝酵素による <i>in vitro</i> 代謝試験	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) なつみかん	14
(2) みかん	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的土壌中運命試験	15
(2) 土壌吸着試験	16
(3) 薄層板上での光分解試験	17
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験	17
(2) 水中光分解試験	17
5. 土壌残留試験	18
6. 作物等残留試験	18
(1) 作物残留試験	18
(2) 乳汁移行試験	18
(3) 家畜残留試験	19
7. 一般薬理試験	20

8. 急性毒性試験	22
(1) 急性毒性試験	22
(2) 急性遅発性神経毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	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	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	26
(4) 6週間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	27
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	27
(6) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	36
(1) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生試験	36
(2) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験	36
(3) 3系統のラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度の比較試験	37
(4) ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の生体機能に及ぼす影響検討試験	37
(5) イヌを用いた肝内門脈枝の内膜肥厚の発生検討試験	38
(6) ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験	38
III. 食品健康影響評価	40
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	46
・別紙2: 検査値等略称	47
・別紙3: 作物残留試験成績	49
・参照	51

<審議の経緯>

- 1986年 4月 14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 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安0909第15号）
2010年 9月 13日 関係書類の接受（参照2、3）
2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 2月 14日 第24回農薬専門調査会評価第四部会
2014年 7月 23日 追加資料受理（参照4、5）
2014年 8月 18日 第37回農薬専門調査会評価第四部会
2014年 10月 8日 第114回農薬専門調査会幹事会
2014年 10月 21日 第534回食品安全委員会（報告）
2014年 10月 22日 から11月20日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 11月 27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
2014年 12月 2日 第540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 | 上安平冽子 |
| 村田容常 | 村田容常 | 村田容常 |
- *：2009年7月9日から *：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- | (2012年3月31日まで) | | |
|----------------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田真理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |

白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

<第24回農業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

要 約

殺ダニ剤「フェノチオカルブ」(CAS No. 62850-32-2)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(なつみかん及びみかん)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フェノチオカルブ投与による影響は主に肝臓(肝内門脈枝の内膜肥厚等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性は認められなかった。

ラットを用いた繁殖試験において黄体数の減少及び着床率の低下が認められた。また、ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性が認められる用量で胎児に外表奇形(脳瘤等)が認められた。

遺伝毒性試験では、DNA修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験では陰性であったが、代謝活性化系存在下の *in vitro* 染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄小核試験で陽性の結果が得られた。しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられ、ADI及びARfDの設定は可能と考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェノチオカルブ(親化合物のみ)と設定した。

食品安全委員会は各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェノチオカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の13 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0.13 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺ダニ剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェノチオカルブ

英名：fenothiocarb

3. 化学名

IUPAC

和名：S-4-フェノキシブチル=ジメチル(チオカルバマート)

英名：S-4-phenoxybutyl dimethyl(thiocarbamate)

CAS (No.62850-32-2)

和名：S-(4-フェノキシブチル)=ジメチルカルバモチオエート

英名：S-(4-phenoxybutyl) dimethylcarbamothioate

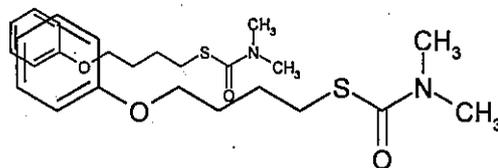
4. 分子式

$C_{13}H_{19}NO_2S$

5. 分子量

253.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェノチオカルブは、チオカーバメート系の殺ダニ剤であり、生体内で変化したスルホキシドが酵素等をカルバモイル化し、種々の代謝経路を阻害すると考えられている。国内では1986年に初回農薬登録された。諸外国では中国及び台湾で登録されている。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 及び 2014 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、フェノチオカルブのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -フェノチオカルブ」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）からフェノチオカルブに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物等略称及び検査値/原体混在物略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（雌雄各 4 匹）に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 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。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中濃度は、雌では投与 30 分後、雄では投与 1 時間後に最高値に達し、その後投与 12 時間後までは、雄は雌に比べて 1.4~1.8 倍高い濃度で推移する消失パターンを示した。（参照 2、5）

表 1 薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T_{\max} (hr)	1	0.5
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.87	1.13
$T_{1/2}$ (hr)	7	7
AUC_{0-48} (hr · $\mu\text{g/mL}$)	15.1	10.4

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] における胆汁及び尿中放射能の合計から、フェノチオカルブの経口投与後 48 時間における体内吸収率は 89.6~93.9% と算出された。（参照 2）

② 分布

Fischer ラット（雄 3 匹、雌 5 匹）に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要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。

T_{\max} における残留放射能濃度は、雌雄ともに胃腸管、肝臓及び腎臓で高かった。肺、副腎、脂肪等における濃度は、雌に比べて雄では低く、これらの組織へ

の移行量に性差が認められた。その後は主要臓器及び組織中放射能は経時的に減衰し、蓄積性を示唆する所見は認められなかった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後
雄	胃(62.4)、空腸(26.3)、肝臓(23.3)、回腸(21.6)、十二指腸(7.58)、腎臓(5.87)、直腸(4.16)、血漿(2.67)	肝臓(1.72)、盲腸(1.36)、回腸(1.03)、結腸(0.825)、空腸(0.710)、腎臓(0.343)、十二指腸(0.264)、直腸(0.109)、その他(0.1 未満)
雌	空腸(28.9)、肝臓(27.8)、肺(18.9)、腎臓(14.9)、脂肪(14.5)、十二指腸(12.1)、副腎(12.1)、心臓(9.68)、甲状腺(9.68)、胃(6.81)、回腸(6.12)、卵巣(5.73)、血漿(3.91)	盲腸(2.16)、回腸(1.83)、肝臓(1.44)、脂肪(1.10)、空腸(1.01)、結腸(1.00)、十二指腸(0.489)、腎臓(0.438)、直腸(0.296)、胃(0.138)、肺(0.116)、副腎(0.106)、その他(0.1 未満)

a: 雄では投与 1 時間後、雌では投与 0.5 時間後。

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④ a. 及び b.]で得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (1)②]で得られた血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中の酵素処理後の代謝物は表 3 に示されている。

尿、糞及び胆汁中では未変化のフェノチオカルブは認められなかった。尿中では、酵素処理 (β-グルクロニダーゼ/サルファターゼ) して分析した結果、尿中放射能の 50~60%が有機溶媒に抽出され、主要代謝物 O のほか F、H 及び I が検出されたが、酵素処理を行わない場合、同定可能な成分は抽出されなかった。胆汁中の代謝物は尿中とほぼ同じであった。糞中ではメタノールにより 60~90%の放射能が抽出された。血漿及び肝臓中では、酵素処理の有無にかかわらず、雌で未変化のフェノチオカルブが微量検出された。(参照 2)

表 3 尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中の酵素処理後の代謝物 (%TAR)

試料	性別	採取時間	フェノチオカルブ	代謝物
尿	雄	投与後 24 時間	ND	O(20.0)、F(0.8)、I(0.2)、H(0.1)
	雌	投与後 24 時間	ND	O(23.8)、F(1.0)、H(0.8)、I(0.8)
糞 ^a	雄	投与後 24 時間	ND	I(2.8)、F(0.7)、H(0.4)、O(0.4)、D(0.1)
	雌	投与後 24 時間	ND	I(1.2)、H(0.5)、F(0.4)、O(0.3)、D(0.2)
胆汁	雄	投与後 24 時間	ND	I(11.1)、O(5.7)、D(1.0)、F(0.9)、H(0.8)
	雌	投与後 24 時間	ND	I(9.2)、O(5.6)、H(0.9)、F(0.6)、D(0.3)
血漿	雄	投与 1 時間後	ND	O(0.31)、E(0.08)、F(0.08)、L(0.06)
	雌	投与 0.5 時間後	0.70	O(0.24)、L(0.14)、F(0.13)、E(0.11)
肝臓	雄	投与 1 時間後	<0.1	O(1.0)、D(0.5)、I(0.4)、H(<0.1)、L(<0.1)、E(<0.1)
	雌	投与 0.5 時間後	0.1	O(1.2)、D(0.7)、I(0.3)、L(0.3)、E(0.2)、H(<0.1)

a: 糞中放射能については酵素処理を行っていない。
 ND: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (雌雄 4 匹、雌 3 匹) に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

尿及び糞中への排泄は雌雄とも速やかであり、主に尿中に排泄された。雌の尿中排泄率は雄よりやや高い傾向を示した。(参照 2)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	投与後 12 時間		投与後 48 時間		投与後 96 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	53.9	57.3	78.6	90.9	80.1	93.5
糞	1.3	1.5	12.0	9.8	12.5	10.7
ケージ洗浄液+カーカス ¹	-	-	-	-	2.5	2.5

-: 測定せず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (雌雄 4 匹、雌 3 匹) に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 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。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は、雄で 59.1%TAR、雌で 60.8%TAR であり、胆管カニューレを施した場合は胆汁中排泄量が多く、通常は尿中回収量が多い(表 4 参照) ことから、フェノチオカルブは腸肝循環されていると考えられた。(参照 2、5)

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	投与後 24 時間		投与後 48 時間	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	51.8	49.3	59.1	60.8
尿	18.5	23.3	30.5	33.1
糞	1.1	1.1	1.6	1.9

c. 腸肝循環試験

Fischer ラット (雌雄各 4 匹) に、胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] で得られた投与後 24 時間の胆汁の一部を十二指腸内投与し、腸肝循環について検討された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

投与放射能の多くが尿中及び胆汁中に回収されたことから、フェノチオカルブは腸肝循環を受けると考えられた。(参照 2)

表 6 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	投与後 24 時間		投与後 48 時間	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	60.5	46.6	63.5	54.2
尿	19.3	22.6	25.1	35.9
糞	1.1	2.2	3.6	5.9

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (雄 3 匹) に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 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。

薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

血中濃度は、投与 30 分後に最高値を示し、その後二相性を示して減少した。(参照 2、5)

表 7 薬物動態学的パラメータ

T_{\max} (hr)		0.5
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		3.99
$T_{1/2}$ (hr)	実測値	2
	α 相	0.54
	β 相	6.79
AUC_{0-48} (hr \cdot $\mu\text{g}/\text{mL}$)		22.5

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2)④ b.] における胆汁及び尿中放射能の合計から、フェノチオカルブの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、少なくとも 69.0% と算出された。(参照 2)

② 分布

Fischer ラット (一群雄 5 匹) に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、Fischer ラット (雄 4 匹) に 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィによる分析が行われた。さらに、Fischer ラット (一群雌 3 匹) の妊娠 19 日に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、胎盤移行性について検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

組織中濃度測定及びオートラジオグラフィ分析の結果、フェノチオカルブは

高濃度で肝臓及び腎臓に移行し、その後速やかに消失した。また、フェノチオカルブの胎児への移行はほとんど認められなかった。(参照 2)

表 8 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	投与 1 時間後	投与 48 時間後
	雄	胃(61.3)、肝臓(28.8)、回腸(20.9)、十二指腸(11.4)、空腸(10.6)、腎臓(8.39)、血漿(3.35)
妊娠雌	投与 1 時間後	投与 4 時間後
	胃(59.1)、回腸(29.0)、空腸(20.6)、肝臓(18.9)、十二指腸(11.0)、腎臓(8.85)、結腸(3.85)、直腸(3.31)、副腎(3.17)、血漿(3.05)	回腸(54.0)、空腸(14.8)、胃(13.7)、肝臓(12.2)、十二指腸(10.2)、盲腸(10.0)、腎臓(4.49)、結腸(3.68)、直腸(3.38)、血漿(2.38)
	胎盤(1.56)、胎児(0.95)、羊水(0.36)	胎盤(1.15)、胎児(0.82)、羊水(0.30)

③ 代謝

Fischer ラット (一群雄 3 匹) に ¹⁴C-フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、試料として尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の主要代謝物は表 9 に示されている。

代謝物として D、I 及び O が同定された。投与 1 時間後の血漿中に未変化のフェノチオカルブは検出されず、フェノチオカルブは肝臓で初回通過効果を受けやすい化合物であると考えられた。尿及び胆汁中の代謝物 (構造が特定できなかったものを含む) は、それぞれ 73.8 及び 41.0% TAR が抱合体、4.3 及び 0.4% TAR が遊離体として検出された。(参照 2)

表 9 尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中の主要代謝物 (%TAR)

試料	採取時間	フェノチオカルブ	主要代謝物
尿	投与後 48 時間	ND	O(38.9)、I(0.1)
糞	投与後 48 時間	ND	D(4.4) ^a 、O(0.6/0.1) ^c 、I(0.8) ^a
胆汁	投与後 48 時間	ND	O(14.2)、D(12.2)、I(3.8)
血漿	投与 1 時間後	ND	O(0.75) ^b
肝臓	投与 1 時間後	ND	O(0.4/1.0) ^c 、D(0.4/0.1) ^c

^a: 遊離体のみ、^b: 抱合体のみ、^c: 遊離体/抱合体、ND: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (雄 6 匹) に ¹⁴C-フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 24 時間で約 89%TAR が尿及び糞中に排泄された。呼気への排泄は認められなかった。(参照 2)

表 10 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間
尿	75.8	82.8
糞	12.9	14.2

b. 胆汁中排泄

Fischer ラット (雄 3 匹) に ^{14}C -フェノチオカルブを 10 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。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

胆汁中への排泄が糞中への排泄よりも多いことから、一部が腸肝循環されると考えられた。(参照 2)

表 11 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間
胆汁	39.7	49.4
尿	11.7	19.6
糞	0.03	0.16

(3) ラット③

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、2 年間の投与終了後に各群雌雄各 3 匹を用いて、血清、肝臓、腎臓、筋肉及び体脂肪中のフェノチオカルブの残留濃度を測定し、検体の臓器及び組織中の蓄積性に関する分析が行われた。

その結果、600 ppm 以上投与群で体脂肪に 0.03~0.4 $\mu\text{g/g}$ 、1,200 ppm 投与群で筋肉に 0.02~0.24 $\mu\text{g/g}$ の残留が認められたが、肝臓、腎臓及び血清では 0.04 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。(参照 2)

(4) ラット肝酵素による *in vitro* 代謝試験

Fischer ラット (雌雄各 3 匹) の肝臓から調製したミクロゾーム及び可溶性分画を酵素源とし、 ^{14}C -フェノチオカルブの *in vitro* 代謝試験を行い、チトクローム P450 阻害剤 (SKF-525A、PIBU) 又は GSH 添加の影響について検討された。

反応液の組成及び主要代謝物の割合は表 12 に示されている。

フェノチオカルブは、チトクローム P450 により大部分が代謝され、主要代謝反応は N-メチル基の酸化と脱メチル化反応であった。代謝パターンは雌雄で類似していた。(参照 2)

表 12 反応液の組成及び主要代謝物の割合(%TAR)

反応液の組成 ^a								
	マイクロゾーム	-	+	+	+	+	+	-
	NADPH	-	-	+	+	+	+	-
	SKF-525A	-	-	-	+	-	-	-
	PIBU	-	-	-	-	+	-	-
	可溶性分画	-	-	-	-	-	+	+
	GSH	-	-	-	-	-	+	+
雄	フェノチオカルブ	100	77.6	0.3	47.9	13.7	ND	95.1
	I	ND	0.3	22.2	13.2	23.8	26.0	0.6
	D	ND	ND	15.0	7.4	20.4	5.3	ND
	Q	ND	ND	5.4	0.3	2.5	7.3	ND
	J	ND	ND	4.8	0.2	1.5	5.3	ND
	H	ND	ND	1.0	2.6	3.2	0.6	ND
	K	ND	ND	3.0	1.6	3.6	ND	ND
雌	フェノチオカルブ	95.6	72.6	0.5	44.7	13.2	ND	91.5
	I	ND	0.4	26.6	12.2	25.6	39.1 ^b	0.8
	D	ND	ND	27.5	8.9	28.1	11.9	ND
	Q	ND	ND	4.0	ND	0.8	6.2	ND
	J	ND	ND	5.0	0.2	1.5	5.5	ND
	H	ND	ND	1.5	1.6	3.1	1.2	ND
	K	ND	ND	2.6	4.7	4.8	ND	ND

^a : 37°C、40 分間反応させた。^b : 未分離の未知物質を含む。ND : <0.1

2. 植物体内運命試験

(1) なつみかん

なつみかん (品種不明) の実生苗 (3 年生) の葉面又は茎表面に、¹⁴C-フェノチオカルブを 84 µg/10 µL の用量で塗布処理し、処理 30 日後に植物体全体の放射能分布が全身オートラジオグラフィーにより分析された。

葉面処理では、処理葉から他の葉、茎及び根への移行はほとんど認められなかった。茎表面処理では、処理部位より上部の茎及び葉への移行が少量認められた。

(参照 2)

(2) みかん

結実期のみかん (品種 : 早生温州) の成木 (5 年生) に、果実を無袋状態又は有袋状態で、¹⁴C-フェノチオカルブを 606 g ai/ha の用量で全面散布し、葉及び果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、処理 30 及び 60 日後に植物体全体の放射能分布が全身オートラジオグラフィーにより分析された。

葉、果皮及び果肉中残留放射能濃度の推移は表 13 に、処理 60 日後の葉、果皮及び果肉中の代謝物は表 14 に示されている。

無袋状態での散布処理 60 日後における残留放射能濃度は、葉で 10.5 mg/kg、果皮で 2.57 mg/kg、果肉で 0.04 mg/kg であった。葉における残留放射能の主要

成分は代謝物 I (31.0%TRR、うち 21.1%TRR が抱合体)、フェノチオカルブ (18.7%TRR) 及び代謝物 F (13.4%TRR) であり、果皮ではフェノチオカルブが 49.7%TRR を占め、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。果肉中では代謝物 F のみが微量 (2.1%TRR) 検出された。

オートラジオグラフィによる分析の結果、有袋状態での散布においても散布後の経過時間に伴い果肉中の放射能は増加する傾向にあったことから、フェノチオカルブは茎葉部からも果肉へ移行すると考えられた。

主要代謝経路は、①N-メチル基の酸化とこれに続く糖及びマロン酸との抱合化 (葉の主要経路)、アルデヒドへの酸化 (果皮の主要経路) 及び脱メチル化、②4-フェノキシブチルの 4 位の酸化により生じるヘミアセタール中間体からのフェノールの生成と考えられた。(参照 2)

表 13 葉、果皮及び果肉中残留放射能濃度の推移 (mg/kg)

試料		処理 1 時間後	処理 30 日後	処理 60 日後
葉 (無袋)		26.3	9.23	10.5
果実	無袋	果皮	4.74	2.94
		果肉	<0.001	0.031
	有袋	果皮	0.020	0.166
		果肉	<0.001	0.038

表 14 処理 60 日後の葉、果皮及び果肉中の代謝物

試料	葉 (無袋)		果実 (無袋)			
			果皮		果肉	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
フェノチオカルブ	18.7	1.96	49.7	1.42	<0.1	<0.01
B	1.1	0.12	7.0	0.20	ND	ND
D	0.6	0.06	1.5	0.04	ND	ND
F	13.4	1.41	5.5	0.16	2.1	0.01
H	1.3	0.13	0.6	0.02	ND	ND
I ^a	31.0 (21.1)	3.27 (2.22)	2.3 (0.2)	0.07 (0.01)	ND	ND
K	1.6	0.17	0.3	0.01	ND	ND
未同定代謝物	30.5	3.21	22.1	0.63	7.8	0.03
抽出残渣	1.8	0.19	0.8	0.02	0.2	<0.01
合計	100	10.5	89.9	2.57	10.1	0.04

^a: 表中の上段は抱合体を含む値を、()内は抱合体の値を示す。
ND: 検出されず。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

畑状態、湛水状態、滅菌状態及び非標識フェノチオカルブによる前処理状態の 4 条件に調製した砂壤土 (静岡) 及び砂土 (茨城) に、¹⁴C-フェノチオカルブを

1.75 mg/kg 乾土となるように混合し、29°Cの暗条件下で、最長 112 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的畑状態土壤における放射能分布は表 15 に示されている。

畑状態では、いずれの土壤においても抽出放射エネルギーは経時的に減少し、 $^{14}\text{CO}_2$ が増加した。抽出放射エネルギーの大部分は未変化のフェノチオカルブであった。分解物として、N が砂壤土で処理 7 日後に 13.3% TAR、砂土で処理 28 日後に 5.3% TAR、D が砂土で処理 28 日後に 5.7% TAR 検出されたが、その後減少した。そのほかの分解物はいずれも 4% TAR 以下であった。畑条件におけるフェノチオカルブの半減期は砂壤土で 8 日、砂土で 15 日であった。

湛水状態では、畑状態に比べて放射エネルギーの減衰は緩やかで、フェノチオカルブの半減期は砂壤土で 30 日、砂土で 25 日であった。検出された分解物は畑状態で検出された化合物と同様であった。

滅菌状態では、いずれの土壤においてもフェノチオカルブの分解は大きく低下し、試験期間内で半減期を求められなかったことから、フェノチオカルブの分解には土壤微生物が関与していることが推察された。

前処理状態では、フェノチオカルブの半減期は砂壤土で 5 日、砂土で 13 日となり、非標識フェノチオカルブを前処理しておくことによって短縮された。

畑状態の処理 56 日後における砂壤土の残渣をアルカリ又は酸抽出した結果、フェノチオカルブ (7% TAR) 並びに分解物 E 及び H (いずれも 1% TAR 以下) が検出された。畑状態では $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は試験期間中増加し続けたことから、残渣中の放射エネルギーは最終的に $^{14}\text{CO}_2$ まで分解されるものと考えられた。(参照 2)

表 15 好氣的畑状態土壤における残留放射エネルギー分布 (%TAR)

土壤	砂壤土			砂土		
	7 日	28 日	112 日	7 日	28 日	112 日
フェノチオカルブ	53.8	15.9	6.6	65.3	31.5	9.1
B	<0.1	0	0	0	0	0
D	3.4	1.1	0.4	2.3	5.7	1.4
E	2.6	1.2	0.1	0.6	1.7	2.1
G	0.1	0	0	0.2	0.1	0
H	0.5	0.2	0	0.3	0.3	0
K	1.4	0.3	0.1	3.0	1.3	0.3
L	0.9	0.2	0	0.5	0.7	1.0
M	1.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
N	13.3	9.0	1.2	3.3	5.3	0.7
$^{14}\text{CO}_2$	11.7	31.6	48.0	6.9	33.6	65.2
抽出残渣	15.9	30.1	26.5	5.1	5.6	4.3

(2) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (茨城及び高知)、シルト質埴土 (茨城) 及び壤

質砂土（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 11.1~38.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 740~1,500 であった。（参照 2）

（3）薄層板上での光分解試験

シリカゲル薄層板に ^{14}C -フェノチオカルブを $10.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の用量で処理し、最長 72 時間太陽光に暴露し、光分解試験が実施された。

薄層板上における放射能分布は表 16 に示されている。

薄層板に残存する放射エネルギーは経時的に減少し、フェノチオカルブの半減期は 45 時間と推定された。

薄層板に残存する放射能の大部分はフェノチオカルブであり、分解物として B、C、D、K、N 及び P が同定された。

推定分解経路として、硫黄原子の酸化（K の生成）、メチル基の酸化（B の生成）及び脱メチル（D の生成）が起こり、これらは最終的に N に変化すると考えられた。（参照 2）

表 16 薄層板上における放射能分布 (%TAR)

照射後の経過時間	9 時間	72 時間
フェノチオカルブ	86.0	34.2
B	0.21	0.63
C	0.85	1.13
D	0.32	0.49
K	1.16	3.55
N	3.97	25.5
P	0.36	1.09
未同定化合物群	2.33	10.3

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、フェノチオカルブを約 $16 \text{ mg}/\text{L}$ となるように添加し、 50°C 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。

いずれの緩衝液においても、フェノチオカルブの分解はみられなかった。（参照 2）

（2）水中光分解試験

滅菌蒸留水（pH 5.8）及び滅菌模擬自然水（フミン酸ナトリウム水溶液、pH 6.4）に、 ^{14}C -フェノチオカルブを $10 \text{ mg}/\text{L}$ となるように添加した後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で 120 時間キセノンアークランプ（光強度： $59.0 \text{ W}/\text{m}^2$ 、波長： 290 nm 以下を

フィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 120 時間後の蒸留水及び模擬自然水において、未変化のフェノチオカルブがそれぞれ 84.4 及び 72.2% TAR 検出された。分解物として K、I 及び D が検出されたが、いずれも 4% TAR 以下であった。

蒸留水及び模擬自然水中におけるフェノチオカルブの推定半減期は、それぞれ 578 時間及び 277 時間、太陽光換算でそれぞれ 165 日及び 78.9 日と算出された。

(参照 2)

5. 土壌残留試験

洪積土・埴壌土（静岡）、火山灰土・砂壤土（鹿児島）、沖積土・砂壤土（静岡）及び火山灰土・砂壤土（茨城）を用いて、フェノチオカルブを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 17 に示されている。（参照 2）

表 17 フェノチオカルブの土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)
ほ場試験	2,800 g ai/ha ^a	洪積土・埴壌土	約 7
		火山灰土・砂壤土	約 16
容器内試験	4 mg/kg 乾土 ^b (試験温度: 30°C)	洪積土・埴壌土	約 28
		火山灰土・砂壤土	約 16
	1.75 mg/kg 乾土 ^c (試験温度: 29°C)	沖積土・砂壤土	約 8
		火山灰土・砂壤土	約 15

注) ^a は 35% 乳剤、^b は原体、^c は ¹⁴C-フェノチオカルブを使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

フェノチオカルブ並びに代謝物 B、D 及び I 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。フェノチオカルブ並びに代謝物 B、D 及び I の最大残留値は、いずれも最終散布 3 日後に収穫したみかん（果皮）に認められ、それぞれ 11.1（フェノチオカルブ）、0.34（代謝物 B）、0.34（代謝物 D）及び 0.15（代謝物 I）mg/kg であった。（参照 2）

(2) 乳汁移行試験

乳用雄子牛（一群 2 頭）及びホルスタイン種泌乳牛（一群 2 頭）に、フェノチオカルブ原体を 3 若しくは 30 mg/kg 体重で単回経口投与、又は 3 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、フェノチオカルブ並びに代謝物 E 及び L を分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。

血液及び乳汁中濃度は表 18 に示されている。経口投与後の泌乳牛の血液及び乳汁中で検出されたものの大部分が代謝物 E であった。（参照 2）

表 18 血液及び乳汁中濃度 (µg/mL)

投与方法		経口投与						静脈内投与			
投与量		3 mg/kg 体重			30 mg/kg 体重			3 mg/kg 体重			
投与後経過時間		15分	1時間	48時間	15分	1時間	48時間	15分	1時間	48時間	
血液	乳用雄子牛	フェノチオカルブ	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.70	0.14	<0.01
			0.02	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	<0.01	1.1	0.19	<0.01
		E	0.01	0.06	<0.01	0.15	0.41	<0.01	0.25	0.10	<0.01
	泌乳牛	L	<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.21	<0.01	0.14	0.02	<0.01
			0.07	0.05	<0.01	0.19	0.27	<0.01	0.19	0.03	<0.01
		フェノチオカルブ	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	7.0	0.41	<0.01
乳汁	泌乳牛		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	7.6	0.85	<0.01
		E	0.02	0.04	<0.01	0.01	0.11	0.01	0.23	0.07	<0.01
			0.01	0.02	<0.01	0.03	0.18	0.04	0.30	0.14	<0.01
	泌乳牛	L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		フェノチオカルブ	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.16	2.8	<0.01
泌乳牛		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.95	4.3	<0.01	
	E	<0.01	0.02	<0.01	0.01	0.10	<0.01	0.02	0.11	<0.01	
		0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.07	0.03	0.03	0.16	<0.01	
泌乳牛	L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	
	フェノチオカルブ	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

注) 表中の数値は各群 2 頭の値。

(3) 家畜残留試験

乳用雄子牛 (対照群: 1 頭、投与群: 一群 7 頭) 及びホルスタイン種泌乳牛 (対照群: 1 頭、投与群: 一群 2 頭) に、フェノチオカルブ原体を 0、5 及び 50 mg/kg 飼料の用量で 28 日間混餌投与し、7 日間の休薬期間を設けて、臓器及び組織ではフェノチオカルブ並びに代謝物 D、E 及び L を、乳汁ではフェノチオカルブ並びに代謝物 E 及び L を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

50 mg/kg 飼料投与群の乳用雄子牛における臓器及び組織中濃度は表 19 に示されている。

5 mg/kg 飼料投与群では、乳用雄子牛の組織中にフェノチオカルブ及び代謝物は検出されなかった (0.01 µg/g 未満)。50 mg/kg 飼料投与群では、投与開始 15 及び 28 日後において、肝臓及び脂肪組織からフェノチオカルブ並びに代謝物 D、E 及び L が検出され、さらに代謝物 E は他の臓器からも検出された。休薬 3 日後には各種臓器及び脂肪組織からフェノチオカルブ及び代謝物は検出されなかった。

乳汁中では、いずれの投与群においてもフェノチオカルブ及び代謝物 L は検出されなかった。5 mg/kg 飼料投与群の乳汁中で代謝物 E が約 0.001 µg/g 検出されたが、休薬により検出限界 (0.001 µg/g) 未満となった。50 mg/kg 飼料投

与群の乳汁中では、代謝物 E が投与期間を通じて微量 (0.003~0.01 µg/g) 検出されたが、休薬 3 日後には検出されなかった。(参照 2)

表 19 50 mg/kg 飼料投与群の乳用雄子牛における臓器及び組織中濃度 (µg/g)

分析対象化合物 投与開始後の日数	フェノチオカルブ		D		E		L	
	15	28	15	28	15	28	15	28
肝臓	0.07	0.06 0.03	0.32	0.14 0.09	0.04	0.05 0.08	0.08	0.08 0.04
血清	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	0.02	0.01 0.01	<0.01	<0.01 <0.01
腎臓	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	0.02	0.02 0.01	<0.01	0.01 <0.01
小腸	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	0.01	0.02 0.01	<0.01	<0.01 <0.01
筋肉	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	0.01 0.01	<0.01	<0.01 <0.01
脂肪	0.01	0.01 0.02	0.05	0.01 <0.01	0.02	0.02 0.05	0.02	0.04 0.03

注) 表中の投与開始 15 日後の数値は 1 頭、28 日後の数値は 2 頭の値。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 2)

表 20 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)	B6C3F ₁ マウス	雄 10	0、140、700、 3,500 (経口)	140	700	700 mg/kg 体重以上で自発運動及び洗顔運動の低下、痛反応、触反応、懸垂力及び腹筋緊張度の低下 3,500 mg/kg 体重で正向反射消失、眼瞼下垂、体温低下

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
	自発運動量	B6C3F ₁ マウス	雄 10	0、140、700、 3,500 (経口)	—	140	140 mg/kg 体重で 投与 110~120 分後 に低下 700 mg/kg 体重で 投与 20~130 分後 及び 190~200 分後 に低下 3,500 mg/kg 体重 で投与 20 分後以降 低下
	体温変化	Fischer ラット	雄 10	0、120、 600 (経口)	120	600	600 mg/kg 体重で 投与 2 時間後に最大 4℃低下
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0、0.5、1、5、10 (静脈内)	0.5	1	1 mg/kg 体重以上 で呼吸数増加 10 mg/kg 体重で血 圧及び心拍数低下
			雄 4	0.5+Adr 0.5+ACh (静脈内)	0.5	—	Adr、ACh の作用 に影響を及ぼさな い
平滑筋	摘出子宮 収縮作用	Fischer ラット	雌 5	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	—	影響なし
			雌 5	10 ⁻⁵ g/mL+ ACh 又は Oxt 10 ⁻⁴ g/mL+ ACh 又は Oxt (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で ACh 及び Oxt の収縮作 用を抑制
	摘出回腸 収縮作用	Hartley モルモット	雄 5	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	—	影響なし
			雄 5	10 ⁻⁵ g/mL+ ACh 又は His 10 ⁻⁴ g/mL+ ACh 又は His (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で ACh 及び His の収縮作 用を抑制
消化器系	消化管 輸送能 (炭末輸 送能)	B6C3F ₁ マウス	雄 10	0、140、700、 3,500 (経口)	140	700	700 mg/kg 体重以 上で炭末輸送能低 下
肝機能	BSP排泄能	Fischer ラット	雄 10	0、120、600 (経口)	120	600	600 mg/kg 体重で BSP 排泄能低下

注) 溶媒は 0.5% CMC 生理食塩水が用いられた。
 一: 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

(1) 急性毒性試験

フェノチオカルブ (原体) のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 2)

表 21 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	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,150	1,200	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雌雄: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F ₁ マウス 雌雄各 10 匹	7,000	4,860	自発運動の低下、歩行失調、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、呼吸数減少、流涙、間欠的な四肢の痙攣 雄: 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 2,550 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌 6 匹	/	1,380	摂食不良、摂食廃絶、腹臥又は横臥姿勢、歩行不能、微弱呼吸 雌: 1,063 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2,430	2,080	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雌雄: 1,600 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F ₁ マウス 雌雄各 10 匹	>8,000	>8,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	439	428	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雌雄: 347 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F ₁ マウス 雌雄各 10 匹	731	595	自発運動の低下、歩行失調、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、呼吸数減少、流涙、間欠的な四肢の痙攣 雄: 600 mg/kg 体重以上で死亡例

				雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	764	803	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雄：578 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：690 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F ₁ マウス 雌雄各 10 匹	3,480	3,510	自発運動の低下、歩行失調、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、呼吸数減少、流涙、間欠的な四肢の痙攣 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動の低下、閉眼、流涎、不整呼吸 雄：1.11 mg/L 以上で死亡例 雌：1.79 mg/L 以上で死亡例
		>1.79	>1.79	

フェノチオカルブの代謝物 B、D、E、I、L 及び O 並びに原体混在物 S、T 及び V のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 2)

表 22 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	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、鼻出血 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
D	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,500	1,840	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、鼻出血、下痢 雄：1,674 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,395 mg/kg 体重以上で死亡例
E	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,630	3,100	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、振戦、鼻出血、眼出血、流涙 雌雄：2,197 mg/kg 体重以上で死亡例
I	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,550	1,460	自発運動の低下、抑うつ、昏睡 雌雄：1,200 mg/kg 体重以上で死亡例
L	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	745	730	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、振戦、流涙 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：660 mg/kg 体重以上で死亡例
O	Wistar ラット	2,710	3,600	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、振戦、

	雌雄各 10 匹			横転、鼻出血 雄：2,009 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,894 mg/kg 体重以上で死亡例
S	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	620	622	自発運動低下、抑うつ、昏睡 雌雄：518 mg/kg 体重以上で死亡例
T	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	3,400	2,600	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、流涙 雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,083 mg/kg 体重以上で死亡例
V	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性遅発性神経毒性試験

白色レグホン種雌成鶏（一群 10 羽）を用いたカプセル経口（原体：0 及び 3,000 mg/kg 体重）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。投与は 2 回（第 1 回投与 21 日後に第 2 回投与）とし、観察は第 2 回投与 21 日後まで行われた。陽性対照として TOCP を 1,000 mg/kg 体重で 1 回経口投与した。

検体投与群では、第 1 回及び第 2 回投与の 1～6 日後に軟便がほぼ全例に認められ、体重の低値及び摂餌量の低下がみられたが、遅発性神経毒性を示す臨床症状及び病理所見は認められなかった。TOCP 投与群では、投与 11 日後から開脚姿勢を伴った失調性歩行が認められ、投与 21 日後の病理組織学的検査では坐骨神経に脱髄及び軸索変性が認められた。

本試験において、フェノチオカルブに急性遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フェノチオカルブ原体の日本白色種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、結果はいずれも陰性であった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Draize 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 900 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（ラット）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	100	300	900
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	6.5	19.9	59.8
	雌	2.1	7.0	21.1	63.4

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で TP 減少等が、雌で RBC 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.5 mg/kg 体重/日、雌：7.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 24 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
900 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 肝絶対及び比重量 ² 増加 ・ カリウム増加	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 下垂体絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	・ TP 減少 ・ T.Chol 増加	・ RBC 及び Ht 減少
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（ラット）②

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、900 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	900	1,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	21.2	63.1	85.1
	雌	2.2	22.7	67.7	87.8

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、300 ppm 以上投与群の雌雄で尿酸増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：2.1 mg/kg 体重/日、雌：2.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（肝臓の肝内門脈枝の内臓肥厚に関しては [14.] 参照）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加 ・ ALT 増加 ・ 腸間膜リンパ節：髄索のプラズマ細胞増生 ・ 脾臓の髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 及び Lym 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝内門脈枝の内膜肥厚 ・ 腸間膜リンパ節：髄索の出血、肥満細胞浸潤及びプラズマ細胞増生
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 粗毛 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ ALP 減少 ・ 肝内門脈枝の内膜肥厚 ・ 腸間膜リンパ節：髄索の出血[§]及び肥満細胞浸潤[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 粗毛 ・ 体重増加抑制 ・ WBC 増加 ・ ALP 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ BUN 及び尿酸増加 ・ Cre 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿酸増加 ・ Ret 増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：900 ppm 投与群では有意差は認められないが毒性影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 900 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	100	300	900
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.8	20.3	60.7	191
	雌	8.5	27.7	82.0	242

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：20.3 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
900 ppm	・脾絶対及び比重量増加	・副腎絶対及び比重量減少
300 ppm 以上	・T.Chol 増加	・T.Chol 及び Glu 増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 6 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料³⁾＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、4 及び 8 mg/kg 体重/日）投与による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は 1 年間慢性毒性試験の予備試験として実施されたものであり、病理組織学的検査は行われなかった。

8 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、投与 15～22 日及び 25 日の投与後に、流涎、振戦、強直性痙攣、横臥、歩行困難等が認められた。これらの症状は投与 4～5 時間後に発現し、5～10 分間持続した後消失した。この 1 例を除き、いずれの投与群の動物にも検体投与によると考えられる影響は認められなかった。（参照 2）

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 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 29 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 (ppm)		30	300	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	19.6	65.8
	雌	2.32	23.1	76.9

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。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な体重増加抑制及び摂餌量減少が、雌で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少傾向が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：19.6 mg/kg 体重/日、雌：23.1 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）

³⁾ 本試験は、検査項目、検査動物数が不足しており、評価に必要な科学的知見が十分に得られていないため、参考資料とした。

(6) 28日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた吸入(原体:0、40、120及び360 mg/m³、6時間/日、6日/週)暴露による28日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表30に示されている。

360 mg/m³投与群では、暴露開始10日後から雌雄ともに死亡が認められ、試験終了時における死亡率(切迫と殺を含む)は雄で90%、雌で100%であった。360 mg/m³投与群の切迫と殺動物及び生存動物においてもRBC、Ht及びHb減少が認められ、生化学検査値にも120 mg/m³投与群と同様の傾向がみられた。

本試験において、120 mg/m³以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌でHb減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも40 mg/m³であると考えられた。(参照2)

表30 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
360 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(9例) ・自発運動低下、流涎、鼻汁増加、被毛粗剛 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・心筋炎 ・胸腺萎縮 ・脾髄外造血 ・肝うっ血及び小葉中心性肝細胞壊死 ・腎尿細管内顆粒状物質 ・肺うっ血、水腫及び出血 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(全例) ・自発運動低下、流涎、鼻汁増加被毛粗剛、筋緊張低下、立毛、貧血、尿失禁 ・体重増加抑制 ・心筋炎 ・胸腺萎縮 ・脾髄外造血 ・肝うっ血及び小葉中心性肝細胞壊死 ・腎尿細管内顆粒状物質 ・肺うっ血、水腫及び出血
120 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻汁増加 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Ht減少 ・ALT増加 ・PL及びカルシウム減少 ・脾絶対、比重量及び対脳重量比減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、鼻汁増加 ・Hb減少、WBC増加 ・AST及びALT増加 ・ALP、T.Chol、PL、TP及びAlb減少
40 mg/m ³	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(原体:0、1.5、3及び6 mg/kg体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表31に示されている。

6 mg/kg体重/日投与群の雌で、投与26週及び52週にカリウム減少が認められたが、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査等で腎障害を示唆する結果が得ら

れていなことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び6 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重減少等が認められたので、無毒性量は雄で1.5 mg/kg 体重/日、雌で3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照2)

表31 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6 mg/kg 体重/日	・振戦(投与3~5、35、45週)、よろめき歩行(投与4、44週)、強直性痙攣(投与35、45週)、流涎(投与4、35、45週)、横臥(投与35、45週)、呼吸促迫(投与35、45週)及び歩行困難(投与35、45週) ^a	・振戦(投与35、44週)、強直性痙攣(投与35、44週)、間代性痙攣(投与26週)、流涎(投与26、35、44、49週)、横臥(投与35、44週)、呼吸促迫(投与35、44週)及び歩行困難(投与35、44週) ^a ・体重減少(投与17~52週) ^c
3 mg/kg 体重/日以上	・異臭(投与41~52週) ^b 、被毛の汚れ/光沢の消失(投与41~52週) ^b ・体重減少(3 mg/kg 体重で29~52週、6 mg/kg 体重で41~52週) ^c	3 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

^a: 臨床所見について統計学的解析は実施されていないが、毒性影響と判断した。

^b: 3 mg/kg 体重/日投与群のみの所見。統計学的解析は実施されていないが、毒性影響と判断した。

^c: 統計学的有意差は認められないが毒性影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット [主群(104週と殺群): 一群雌雄各50匹、中間と殺群(52週及び78週と殺群): 一群雌雄各10匹] を用いた混餌(原体: 0、30、600及び1,200 ppm: 平均検体摂取量は表32参照) 投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	600	1,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.86	37.3	83.7
	雌	1.94	39.9	88.2

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。

各投与群で認められた毒性所見は表33に示されている。

1,200 ppm 投与群の雄では死亡率が上昇したため、同群雄の生存例の全て(8例)が投与103週でと殺され、各検査に供された。

600 ppm 以上投与群の雄に精巣重量の低下がみられたが、検体投与の影響を示す病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肝内門脈枝の内膜肥厚等が認められたので、無毒性量は雌雄とも30 ppm(雄: 1.86 mg/kg

体重/日、雌：1.94 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

(肝臓の肝内門脈枝の内膜肥厚に関しては [14.] 参照)

表 33-1 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

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・摂餌量減少 ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・PLT 増加 ・T.Chol 増加 ・肝臓壊死 ・膵臓外分泌腺萎縮 ・尿ケトン体及び Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・Ht 及び Hb 減少 ・TP 減少 ・尿ケトン体及び Bil 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓壊死 ・膵臓外分泌腺萎縮 ・心臓線維化
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TP 及び Alb 減少 ・尿酸及び BUN 増加 ・精巣絶対及び比重量減少 ・肝内門脈枝の内膜肥厚、肝臓萎縮 ・胃浮腫 ・小腸色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・尿酸増加 ・肝内門脈枝の内膜肥厚、肝臓萎縮 ・腎臓再生上皮 ・胃浮腫 ・小腸色素沈着
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 33-2 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
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・RBC 及び Ht 減少 ・好中球百分率上昇 ・リンパ球百分率低下 ・肝臓萎縮 ・小腸色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Ht 及び Hb 減少 ・PLT 及び WBC 増加 ・TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝臓萎縮
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TP 及び Alb 減少 ・尿酸増加 ・尿ケトン体及び Bil 増加 ・肝内門脈枝の内膜肥厚 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿酸増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝内門脈枝の内膜肥厚 ・胃浮腫 ・小腸色素沈着
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

B6C3F₁マウス [主群(104週と殺群)：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群(52週及び 78 週と殺群)：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌(原体：0、100、2,000 及び 5,000 ppm；平均検体摂取量は表 34 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 34 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	2,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.7	313	812
	雌	17.5	356	930

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。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、2,000 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 100 ppm（雄：14.7 mg/kg 体重/日、雌：17.5 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）

表 35-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎糸球体硬化 肝脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝脂肪変性 前胃粘膜角化亢進及び線維化 腺胃胃小窩拡張 食道粘膜角化亢進
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 RBC 及び Ht 減少 MCV、MCH 及び MCHC 増加 WBC 減少 BUN 増加 脾臓色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 RBC 減少 MCV、MCH 及び MCHC 増加 尿酸減少 前胃浮腫
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35-2 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
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 RBC 及び Ht 減少 MCH 及び MCHC 増加 WBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 MCV 及び MCH 増加 尿酸減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、各世代の 2 産目の母動物の一部（P 世代：各群雌 5 匹、F₁ 世代：各群雌 10 匹）については、妊娠 21 日に帝王切開して胎児の奇形学的検査が行われた。

また、F_{2b} 児動物については、離乳後 13 週間成育状況の観察が行われた。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	800	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.4	13	54
		雌	4.0	16	64
	F ₁ 世代	雄	3.6	14	59
		雌	4.3	17	70
	F ₂ 世代	雄	3.7	15	60
		雌	4.1	17	66

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群の P、F₁ 及び F₂ 雄で体重増加抑制等、200 ppm 以上投与群の F₁ 雌で胎盤重量増加等、児動物では 800 ppm 投与群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親動物の雄で 200 ppm (P 雄: 13 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 14 mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 15 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌: 4.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 4.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 4.1 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (P 雄: 13 mg/kg 体重/日、P 雌: 16 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 14 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 17 mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 15 mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、200 ppm 以上投与群の F₁ 雌で着床率低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 50 ppm (P 雄: 3.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 3.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 4.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 3.7 mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 4.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5)

(肝臓の肝内門脈枝の内臓肥厚に関しては [14.] 参照)

表 37 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		F ₂ (離乳後 13 週まで観察)		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (投与 1~26 週) 及び摂餌量減少 (投与 1~10 週) 肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (投与 1~6 週) 及び摂餌量減少 (投与 1~4 週) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制
			<着床所見> ・着床率低下		<着床所見> ・黄体数減少 ・着床数減少		
	200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし	<着床所見> ・胎盤重量増加 ・着床率低下	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm				毒性所見なし			
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生存率低下 体重増加抑制 発育分化 (耳介展開、切歯萌出、毛生、眼瞼開裂) 遅延 		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 発育分化 (眼瞼開裂) 遅延 	/		
		<F _{1b} 胎児所見> 毒性所見なし	<F _{2b} 胎児所見> ・生存胎児数減少 ・死胚率上昇				
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし				

/: 該当なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で自発運動の低下等の一般状態の変化及び体重増加抑制が、300 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重及び骨化遅延等の変異の増加に加え、低頻度ではあるが検体投与に関連したと考えられる外表奇形 (脳瘤等) が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 38 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 失調性歩行^a 流涎（妊娠 13~16 日） 膣分泌物（妊娠 15 日） 体重増加抑制（妊娠 6~16 日） 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 外表奇形（脳瘤、胸壁破裂、腹壁破裂） 骨化遅延
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 自発運動の低下^a 頭部の不随意運動^a 被毛汚染（妊娠 17、18 日） 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

^a：投与 30 分後から 1~1.5 時間にわたり、10~100%の動物において繰り返し観察された。300 mg/kg 体重/日投与群の自発運動の低下（妊娠 16~18 日に認められた）を除き、観察時期及び頻度は不明。

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 12 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 100⁴ mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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 2）

1.3. 遺伝毒性試験

フェノチオカルブ（原体）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卵巣由来細胞（CHO-K1）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験並びに小核試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されている。DNA 修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験では陰性であったが、代謝活性化系存在下の *in vitro* 染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄小核試験で陽性の結果が得られた。しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられた。

食品安全委員会は、これらのことを総合的に検討し、フェノチオカルブの ADI 及び ARfD の設定は可能であると判断した。（参照 2）

⁴ 予備試験において、295 mg/kg 体重/日投与群で母動物全例が死亡し、109 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児に低体重が認められたことから、本試験における最高用量は 100 mg/kg 体重/日と設定された。

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	500~10,000 µg/7 [°] イク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	10~5,000 µg/7 [°] ヴト (+/-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-K1)	50~200 µg/mL (-S9) 10~40 µg/mL (+S9)	+S9 で陽性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄 5 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
in vivo	小核試験	BDF ₁ マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陽性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 及び K (植物及び土壌由来)、D 及び H (動物、植物及び土壌由来)、E 及び L (動物及び土壌由来)、I (動物及び植物由来)、N (土壌由来) 並びに O (動物由来) 並びに原体混在物 R、S、T、U 及び V の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 40 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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、T1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	1~5,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
D			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
E			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
H			1~5,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
I			0.5~1,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
K			0.5~1,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
L			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
N			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
O			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
R			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
S			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
T			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
U			1~5,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性
V			5~10,000 µg/7 [°] ヴト (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

Fischer ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験② [10. (2)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において認められた肝内門脈枝の内膜肥厚に関して、種々の検討試験が実施された。

(1) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生試験

Fischer ラット (一群雄 20 匹) にフェノチオカルブを 8 週間混餌 [原体: 0、1,200、2,400 及び 3,600 ppm (平均検体摂取量: 0、87.6、163 及び 220 mg/kg 体重/日)] 投与し、肝内門脈枝の内膜肥厚が誘発される投与量及び投与期間並びに肥厚内膜の組織性状について検討された。また、門脈内圧亢進による影響を受けることが推察される脾臓についても病理組織学的検査が実施された。

いずれの投与群においても、投与期間を通して体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。投与群では、投与 4 週以降に肝内門脈枝の内膜肥厚の発生がみられ、6 週以降には全例に認められた。発生時期及びグレードには投与量との相関はみられなかった。肥厚内膜の組織性状について各種染色法を用いて検討した結果、膠原線維の増殖が主体で、動脈硬化症の場合に知られているカルシウム、酸性粘液多糖類又は脂質の沈着及び平滑筋細胞の増殖は認められなかった。脾臓にはいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。(参照 2)

(2) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験

Fischer ラット (一群雄 5 匹) に、フェノチオカルブを 7 週間混餌 [原体: 0 及び 1,200 ppm (平均検体摂取量: 107 mg/kg 体重/日)] 投与した後、検体無添加飼料で 12 週間飼育して回復性試験が実施された。なお、回復群は 4 週間間隔で 3 区間に分け、それぞれ回復第 I 期、第 II 期及び第 III 期とされた。

投与群における肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験結果は表 41 に示されている。

検体投与によって発生した肝内門脈枝の内膜肥厚のグレード及び内膜肥厚部の面積率は、投与終了後経時的に低下し、回復の傾向が認められた。(参照 2)

表 41 投与群における肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験結果

検査時期	検査動物数	体重増加量	摂餌量	BSP濃度 ¹⁾	肝重量 ²⁾	肝内門脈枝の内膜肥厚のグレード別発生頻度			内膜肥厚部の面積率(%) ³⁾
						±	+	++	
投与期間(7週間)	5	対照群の21%減	対照群の10~17%減	35%**	116* 136**	0/5	3/5	2/5	77.8
回復第I期(4週間)	5	有意な増加	NS	59%**	NS	0/5	3/5	2/5	55.7*
回復第II期(8週間)	5	有意な増加	NS	NS	NS	1/5	4/5	0/5	42.8**
回復第III期(12週間)	5	NS	NS	NS	NS	1/5	4/5	0/5	42.5**

1) : 表中の数値は対照群を 100 とした値。

2) : 上段は絶対重量、下段は比重量、いずれも数値は対照群を 100 とした値。

3) : 内膜肥厚部の面積率 [(内膜肥厚部の面積/肝内門脈枝の内腔面積)×100] を算出し、投与期間終了時の値と各回復期間終了時の値が比較された。

* : p<0.05, ** : p<0.001 (Student の t 検定)

NS : 有意差なし。

(3) 3系統のラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度の比較試験

Fischer ラット、Wistar ラット及び SD ラット (いずれも雌雄各 10 匹) に、フェノチオカルブを 6 週間混餌 [1,200 ppm (平均検体摂取量: 96.3~113 mg/kg 体重/日)] 投与し、各系統における肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度が比較された。

各系統及び同週齢の背景データと比較して、いずれの系統においても雌雄ともに、体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下傾向並びに肝絶対及び比重量増加傾向が認められた。

各系統における肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度は表 42 に示されている。いずれの系統の雌雄においても検体投与によると考えられる肝内門脈枝の内膜肥厚が認められたが、その発生頻度及びグレードはともに Fischer ラットで最も高かった。(参照 2)

表 42 各系統における肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度

性別	グレード	系統		
		Fischer	Wistar	SD
雄	軽度	5/10	7/10	4/10
	中等度	5/10	1/10	2/10
雌	軽度	6/10	7/10	3/10
	中等度	3/10	0/10	0/10

(4) ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の生体機能に及ぼす影響検討試験

Fischer ラット (一群雄 10 匹) に、フェノチオカルブを 7 週間混餌 [原体: 0、

30 及び 1,200 ppm (平均検体摂取量 : 0、2.3 及び 86.9 mg/kg 体重/日)] 投与し、生体機能 (血圧、心拍数及び BSP 排泄能) に及ぼす影響について検討された。

1,200 ppm 投与群では、体重増加抑制、摂餌量減少並びに肝臓及び脾臓の絶対及び比重量増加が認められた。

血圧及び心拍数について、投与 5 週には 5 日間、投与 6 週には毎日測定されたが、いずれの投与群においても有意な差はみられなかった。投与期間終了時に実施された BSP 排泄能の測定では、1,200 ppm 投与群で BSP の排泄促進が認められ、肝機能の亢進が示唆された。病理組織学的検査では、いずれの投与群においても脾臓、腹部大動脈、腹部大静脈及び肝外門脈には異常は認められなかった。肝臓では、1,200 ppm 投与群の全例に中等度～重度の肝内門脈枝の内膜肥厚が認められたが、30 ppm 投与群ではこの病変は認められなかった。

以上の結果から、フェノチオカルブの投与によって発生した肝内門脈枝の内膜肥厚が循環器系に及ぼす影響はないものと考えられた。(参照 2)

(5) イヌを用いた肝内門脈枝の内膜肥厚の発生検討試験

ビーグル犬 (雌雄各 3 匹、対照群は雌雄各 2 匹) にフェノチオカルブを 6 週間カプセル経口 (原体 : 0 及び 8 mg/kg 体重/日) 投与して、肝内門脈枝の内膜肥厚の発生検討試験が実施された。なお、雌 1 例が投与開始 10～13 日後に強直性痙攣を示したため、本例についてのみ、投与開始 14 日後以降の投与量が 4 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

投与群の雄 1 例に嘔吐 (投与 40、41 日)、雌 1 例に自発運動の減少 (投与 8 日～投与終了日) 及び嘔吐 (投与 18、20 及び 35 日)、別の雌 1 例に強直性痙攣 (投与 10、11 及び 13 日) が認められたが、死亡例はなく、体重、摂餌量及び臓器重量 (腎臓、肝臓及び脾臓) に検体投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査においても、肝内門脈枝に異常は認められなかった。(参照 2)

(6) ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験

Fischer ラット (一群雄 5 匹) に、フェノチオカルブ及び抗動脈硬化剤であるエラスチーム®を単独又は同時に混餌投与して、肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用について検討された。群構成は表 43 に、結果は表 44 に示されている。

フェノチオカルブ投与によって生じた肝内門脈枝内膜肥厚の発生頻度及び肥厚面積率には、エラスチーム®の同時投与による明確な軽減効果は認められなかった。内膜肥厚部の吸光度は、エラスチーム®の同時投与により用量相関性を伴って減少した。この減少は膠原線維密度の低下を示唆するもので、肝内門脈枝内膜肥厚病変は、エラスチーム®の投与によりその線維密度が軽減されるものと考えられた。(参照 2)

表 43 肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験の群構成

試験群	飼料中の設定濃度 (ppm)		平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	
	フェノチオカルブ	エラスチーム®	フェノチオカルブ	エラスチーム®
対照群				
F	1,200		106	
F+E1	1,200	1,100	104	95.1
F+E2	1,200	2,200	101	185
F+E4	1,200	4,400	104	380
E1		1,100		94.9
E2		2,200		198
E4		4,400		392

表 44 肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験結果

試験群	体重	摂餌量	肝重量 ¹⁾		肝病変発生頻度		内膜肥厚部の面積率 (%) ²⁾	内膜肥厚部の吸光度
			絶対重量	比重量	肝内門脈枝内膜肥厚	小葉間結合組織疎鬆化		
F	増加抑制	有意な減少	121**	137***	5/5	0/5	74.3	100
F+E1	増加抑制	有意な減少	115**	131***	5/5	0/5	55.4***	75***
F+E2	増加抑制	有意な減少	113*	134***	5/5	1/5	69.3	70***
F+E4	増加抑制	有意な減少	118**	133***	5/5	5/5	75.1	59***
E1	対照群と同等	対照群と同等	NS	NS	0/5	2/5		
E2	対照群と同等	対照群と同等	NS	NS	0/5	2/5		
E4	対照群と同等	対照群と同等	NS	NS	0/5	5/5		

1) : 表中の数値は対照群を 100 とした値。

2) : 内膜肥厚部の面積率 [(内膜肥厚部の面積/肝内門脈枝の内腔面積)×100] を算出し、フェノチオカルブ単独投与群の値と比較した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Student の t 検定)

NS : 有意差なし。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェノチオカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したフェノチオカルブのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェノチオカルブの体内吸収率は、投与後48時間で69.0～93.9%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。排泄は速やかであり、腸肝循環を受け最終的には主に尿中に排泄された。尿、糞及び胆汁中に未変化のフェノチオカルブは検出されず、尿中の主要代謝物はOで、そのほかにF、H及びIが認められた。糞中及び胆汁中の代謝物も尿中とほぼ同じであった。

¹⁴Cで標識したフェノチオカルブのみかんを用いた植物体内運命試験の結果、果皮ではフェノチオカルブが49.7%TRRを占め、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。果肉中では代謝物Fのみが微量(2.1%TRR)検出された。

フェノチオカルブ並びに代謝物B、D及びIを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フェノチオカルブ並びに代謝物B、D及びIの最大残留値はいずれもみかん(果皮)に認められ、それぞれ11.1(フェノチオカルブ)、0.34(代謝物B)、0.34(代謝物D)及び0.15(代謝物I) mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、フェノチオカルブ投与による影響は、主に肝臓(肝内門脈枝の内膜肥厚等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性は認められなかった。

ラットを用いた繁殖試験において黄体数の減少及び着床率の低下が認められた。また、ラット発生毒性試験において、母動物に毒性が認められる用量で胎児に外表奇形(脳瘤等)が認められた。

遺伝毒性試験では、DNA修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験では陰性であったが、代謝活性化系存在下の*in vitro*染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄小核試験で陽性の結果が得られた。しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられ、ADI及びARfDの設定は可能と考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェノチオカルブ(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45に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表46にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.5 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.015 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェノチオカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の13 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0.13 mg/kg体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

ADI	0.015 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	1.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.13 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	13 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 45 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①	0、30、100、300、900 ppm	雄：6.5 雌：7.0	雄：6.5 雌：7.0
		雄：0、1.8、6.5、19.9、 59.8 雌：0、2.1、7.0、21.1、 63.4	雄：TP 減少等 雌：RBC 及び Ht 減少	雄：TP 減少、T.Chol 増加 雌：Ht 及び RBC 減少
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、30、300、900、 1,200 ppm	雄：2.1 雌：2.2	雄：2.1 雌：2.2
		雄：0、2.1、21.2、 63.1、85.1 雌：0、2.2、22.7、 67.7、87.8	雌雄：尿酸増加等	雌雄：尿酸増加等
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、30、300、1,000 ppm	雄：19.6 雌：23.1	雄：19.6 雌：23.1	
	雄：0、2.02、19.6、 65.8 雌：0、2.32、23.1、 76.9	雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 雌：体重増加抑制傾向 及び摂餌量減少傾向 (亜急性神経毒性は認 められない)	雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 雌：体重及び摂餌量の 減少傾向 (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、30、600、1,200 ppm	雄：1.86 雌：1.94	雄：1.86 雌：1.94	
	雄：0、1.86、37.3、 83.7 雌：0、1.94、39.9、 88.2	雌雄：体重増加抑制、 肝内門脈枝の内臓肥厚 等 (発がん性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制、 生化学検査値の変動等 (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)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験	0、50、200、800 ppm	親動物 P雄：13 P雌：4.0	親動物 雄：3.6
		P雄：0、3.4、13、54 P雌：0、4.0、16、64 F ₁ 雄：0、3.6、14、59 F ₁ 雌：0、4.3、17、70 F ₂ 雄：0、3.7、15、60 F ₂ 雌：0、4.1、17、66	F ₁ 雄：14 F ₁ 雌：4.3 F ₂ 雄：15 F ₂ 雌：4.1 児動物 P雄：13 P雌：16 F ₁ 雄：14 F ₁ 雌：17 F ₂ 雄：15 F ₂ 雌：17 繁殖能 P雄：3.4 P雌：4.0 F ₁ 雄：3.6 F ₁ 雌：4.3 F ₂ 雄：3.7 F ₂ 雌：4.1	雌：4.1 児動物 雄：15.1 雌：16.6
			親動物 雄：体重増加抑制等 雌：胎盤重量増加等 児動物：体重増加抑制 等 繁殖能：着床率低下等	親動物(雌)：胎盤重 量増加及び着床率低下 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、30、100、300	母動物：30 胎児：100	母動物：30 胎児：100	
		母動物：自発運動の低 下等 胎児：外表奇形等	母動物：一般状態の変 化 胎児：低体重等 (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、100、300、900 ppm	雄：20.3 雌：27.7	雄：20.3 雌：27.7
		雄：0、5.8、20.3、 60.7、191 雌：0、8.5、27.7、 82.0、242	雌雄：T.Chol 増加等	雌雄：T.Chol 増加等
慢性毒性/ 発がん性 併合試験	2年間	0、100、2,000、5,000 ppm	雄：14.7 雌：17.5	雄：14.7 雌：17.5
		雄：0、14.7、313、812 雌：0、17.5、356、930	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)

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)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、50、100	母動物：100 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、1.5、3、6	雄：1.5 雌：3 雌雄：体重減少等	雄：1.5 雌：3 雌雄：一般状態の異常 及び体重減少
ADI			NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.015	NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.015
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 慢性毒性試験

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。

表 46 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	800、1,000、1,250、 1,560、1,950	雌雄：－ 雌雄：自発運動の低下等
	2 世代繁殖試験	0、50、200、800 ppm	P 雄：13 P 雌：16
		P 雄：0、3.4、13、54 P 雌：0、4.0、16、64 F ₁ 雄：0、3.6、14、59 F ₁ 雌：0、4.3、17、70 F ₂ 雄：0、3.7、15、60 F ₂ 雌：0、4.1、17、66	雄：体重増加抑制（投与 1~26 週）及び 摂餌量減少（投与 1~10 週） 雌：体重増加抑制（投与 1~6 週）及び摂 餌量減少（投与 1~4 週）、着床率低下
発生毒性試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：100 母動物：頭部の不随意運動 胎児：外表奇形（脳瘤、胸壁破裂、腹壁 破裂）	
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、140、700、3,500	雄：140 自発運動の低下等
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、140、700、3,500	雄：－ 自発運動量の低下
	急性毒性試験	雄：3,750、5,000、7,000、 13,000 雌：1,880、2,550、3,570、 5,000、7,000、9,800	雌雄：－ 雌雄：自発運動の低下等
ARfD			NOAEL：13 SF：100 ARfD：0.13
ARfD 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	代謝物 III	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -formyl, <i>N</i> -methylthiocarbamate
C	代謝物 VII	bis-(4-phenoxybutyl)thiosulfinate
D	代謝物 VIII <i>N</i> -monodesmethyl fenothiocarb	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -methylthiocarbamate
E	代謝物 IX	methyl 4-phenoxybutylsulfone
F	代謝物 XI	phenol
G	代謝物 XII	<i>S</i> -4-phenoxybutylthiocarbamate
H	代謝物 XIV 4'-OH-fenothiocarb	<i>S</i> -4-(4'-hydroxyphenoxy)butyl <i>N,N</i> -dimethylthiocarbamate
I	代謝物 XV <i>N</i> -CH ₂ OH-fenothiocarb	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -hydroxymethyl, <i>N</i> -methylthiocarbamate
J	代謝物 XVI	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N,N</i> -dihydroxymethylthiocarbamate
K	代謝物 XX	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N,N</i> -dimethylthiocarbamate sulfoxide
L	代謝物 XXI	methyl 4-phenoxybutylsulfoxide
M	代謝物 XXII	phenoxyacetic acid
N	代謝物 XXIII	4-phenoxybutylsulfonic acid
O	代謝物 XXVIII	methyl 4-(4'-hydroxyphenoxy)butylsulfone
P	代謝物 XXIX	bis-(4-phenoxybutyl)thiosulfonate
Q	代謝物 XXXI	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -hydroxymethylthiocarbamate
R	(原体混在物)	—
S	(原体混在物)	—
T	(原体混在物)	—
U	(原体混在物)	—
V	(原体混在物)	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Adr	アドレナリン
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)]
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
BSP	ブロモサルファレイン
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
Glu	グルコース (血糖)
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Oxt	オキシトシン
PHI	最終使用から収穫までの日数
PIBU	ピペロニルブトキシド
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網赤血球数
SKF-525A	プロアジフェン
T _{1/2}	消失半減期

TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					フェノチオカルブ				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
みかん (露地) (果肉) 昭和54年	2	3,000	2	3	0.017	0.016	0.005	0.005	
				7	0.011	0.010	0.004	0.004	
				14	0.021	0.020	0.006	0.006	
	2	2,000	2	3	0.010	0.010	0.148	0.144	
				7	0.008	0.008	0.106	0.096	
				14	0.006	0.006	0.131	0.120	
みかん (露地) (果皮) 昭和54年	2	3,000	2	3	5.63	5.42	6.00	6.00	
				7	6.66	6.57	8.00	7.70	
				14	6.28	6.16	4.80	4.50	
	2	2,000	2	3	9.54	9.45	6.20	6.20	
				7	6.48	6.42	5.20	5.20	
				14	5.70	5.61	6.40	6.30	
みかん (露地) (果肉) 昭和55年	2	2,800	2	3	<0.005	<0.005	0.003	0.003	
				7	<0.005	<0.005	0.009	0.008	
				14	<0.005	<0.005	0.003	0.003	
	2	1,750	2	3	<0.005	<0.005	0.007	0.007	
				6	0.017	0.016	0.106	0.104	
				14	<0.005	<0.005	0.007	0.007	
みかん (露地) (果皮) 昭和55年	2	2,800	2	3	2.82	2.72	4.00	3.98	
				7	2.53	2.42	3.50	3.46	
				14	2.71	2.66	3.10	3.07	
	2	1,750	2	3	7.54	7.44	7.92	7.86	
				6	5.86	5.77	7.80	7.46	
				14	6.07	5.74	7.40	7.20	
みかん (露地) (果肉) 昭和57年	2	1,750	2	3	0.005	0.005	0.005	0.005	
				7	0.005	0.005	0.007	0.007	
				14	0.005	0.005	0.010	0.010	
	2		2	3	0.013	0.012	0.023	0.022	
				8	0.011	0.010	0.012	0.012	
				14	0.007	0.006	0.008	0.008	
みかん (露地) (果皮) 昭和57年	2	1,750	2	3	3.81	3.80	2.68	2.36	
				7	3.52	3.27	1.84	1.68	
				14	2.42	2.40	1.96	1.88	
	2		2	3	11.1	10.8	7.68	7.44	
				8	8.85	8.42	6.24	5.84	
				14	8.48	8.32	5.92	5.68	
みかん (露地) (果肉) 昭和59年	2	2,500	2	7	/	/	0.017	0.016	
				14	/	/	<0.005	<0.005	
				2	7	/	/	<0.005	<0.005
	2		2	14	/	/	<0.005	<0.005	
				2	7	/	/	5.96	5.94
					14	/	/	3.96	3.82
2	2	2	7	/	/	1.39	1.34		
			14	/	/	1.35	1.29		

注)・散布には35%乳剤が用いられた。

・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					フェノチオカルブ		B		D		I	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
公的分析機関												
みかん (露地) (果肉) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				14	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			2	3	0.013	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				8	0.011	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	0.007	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みかん (露地) (果皮) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	3.81	3.80	0.19	0.18	0.04	0.04	0.04	0.04
				7	3.52	3.27	0.16	0.16	0.03	0.03	0.08	0.08
				14	2.42	2.40	0.15	0.14	0.03	0.03	0.01	0.01
			2	3	11.1	10.8	0.34	0.33	0.08	0.08	0.15	0.14
				8	8.85	8.42	0.31	0.30	0.06	0.06	0.08	0.08
				14	8.48	8.32	0.28	0.27	0.03	0.03	0.08	0.08
社内分析機関												
みかん (露地) (果肉) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	0.023	0.022	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				8	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	0.008	0.008	0.013	0.013	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みかん (露地) (果皮) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	2.68	2.36	0.24	0.23	0.18	0.18	0.09	0.09
				7	1.84	1.68	0.19	0.16	0.14	0.13	0.05	0.04
				14	1.96	1.88	0.19	0.18	0.16	0.15	0.02	0.02
			2	3	7.68	7.44	0.32	0.31	0.34	0.32	0.14	0.12
				8	6.24	5.84	0.29	0.26	0.29	0.28	0.07	0.07
				14	5.92	5.68	0.34	0.32	0.29	0.28	0.04	0.04

注)・散布には 35%乳剤が用いられた。

・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 フェノチオカルブ（殺ダニ剤）（平成 21 年 7 月 27 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
3. 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 15 号）
4. フェノチオカルブ 食品健康影響評価に係る追加資料（平成 26 年 3 月 20 日）：クミアイ化学工業株式会社、未公表
5. 農薬抄録 フェノチオカルブ（殺ダニ剤）（平成 26 年 3 月 20 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表

フェノチオカルブ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26年10月22日～平成26年11月20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
<p>1. 当物質の毒性に間にする記載は一部分かりにくいです。以下のように提案いたします。</p> <p>2. 当物質の発癌性試験においては、ラットならびにマウスで比較的高用量で毒性所見がみられたが、回復試験においてほとんどの所見は回復傾向を示していた。よってNOAELはそれぞれ30ppmならびに100ppmとした。</p> <p>3. 一方、遺伝毒性試験において、種々の試験では陰性結果であったが <i>in vivo</i> 小核試験で陽性結果がえられた。当物質の薬理所見での体温低下作用が小核誘発したものであり、長期発癌性試験における毒性所見は遺伝毒性由来ではない判断した。</p>	<p>1. ～3. について ラット及びマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11.(2)及び(3)] において回復群は設けられておらず、2年間の試験終了時まで、ラットでは600 ppm以上、マウスでは2,000 ppm以上投与群で毒性所見が認められていたため、無毒性量をそれぞれ30 ppm及び100 ppmと設定したものです。</p> <p>また、本剤においてはラット及びマウスを用いたいずれの試験でも発がん性は認められておらず、代謝活性化系存在下の <i>in vitro</i> 染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄細胞を用いた <i>in vivo</i> 小核試験で得られた遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられました。</p> <p>これらについては、評価書のそれぞれの項目に既に記載されており、修正の必要はないと考えています。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。