

## 分科会 文書配布による報告事項等（農薬関係）

- ・フルミオキサジン（海外からの基準追加要請に基づく基準値の変更）  
 . . . . . 1-1 ~ 1-86
- ・スピノサド（製造販売承認申請及び使用基準の設定に伴う基準値の変更）  
 . . . . . 2-1 ~ 1-112
- ・ラサロシド（海外からの基準追加要請に基づく基準値の変更）  
 . . . . . 3-1 ~ 1-73
- ・豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・  
 マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマー  
 アジュバント加）混合ワクチン（製造販売承認申請に伴う基準値の検討）  
 . . . . . 4-1 ~ 1-7
- ・イタコン酸（対象外物質の設定） . . . . . 5-1 ~ 1-21
- ・カルシフェロール及び25-ヒドロキシカルシフェロール（対象外物質の  
 設定） . . . . . 6-1 ~ 1-38
- ・L-カルニチン（対象外物質の設定） . . . . . 7-1 ~ 1-46
- ・グリセリン酢酸脂肪酸エステル（対象外物質の設定） . . 8-1 ~ 1-22
- ・ポリグリセリン脂肪酸エステル（対象外物質の設定） . . 9-1 ~ 1-22

### 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。

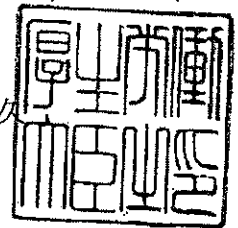




厚生労働省発食安1215第1号  
平成26年12月15日

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 8 月 5 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 項の規定に基づくフルミオキサジンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



# フルミオキサジン

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

## 1. 概要

(1) 品目名：フルミオキサジン [ Flumioxazin (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

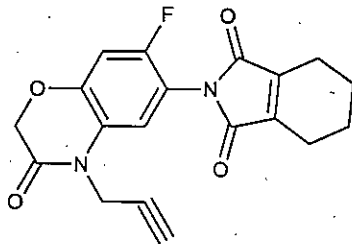
フェニルフタルイミド系除草剤である。光合成におけるクロロフィル生合成経路のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼを阻害することで、殺草活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

*N*-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)-cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide (IUPAC)

2-[7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{15}FN_2O_4$
分子量	354.33
水溶解度	$1.79 \pm 0.07$ mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.55$ (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

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

(1) 国内での使用方法

① 50%フルミオキサジン顆粒水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	フルミキサジンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
だいず <b>えだまめ</b> いんげんまめ べにばないんげん	一年生 広葉雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	砂壤土 ～埴土	5～10 g/10a	100 L/10a	1回	全面 土壌 散布	1回以内

② 1.2%フルミオキサジン・12.0%グルホシネート顆粒水和剤

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	フルミキサジンを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
りんご かんきつ ぶどう なし	一年生雑草	雑草生育期 (草丈 30cm 以下) ただし、 収穫 21 日前まで	300～500 g/10a	100L/10a	3回以内	雑草茎葉 散布	3回以内
	多年生雑草		500～1000 g/10a				

(2) 海外での使用方法 (米国)

51%フルミオキサジン顆粒水和剤

作物名	使用目的	使用時期	フルミオキサジンの総使用量
小麦	広葉雑草の除草	発芽前 は種2日後まで	70 g ai/ha
	茎葉枯凋	収穫10日前まで	
とうもろこし	広葉雑草の除草	定植14~30日前まで	105 g ai/ha
豆類(種実)	広葉雑草の除草	豆の発芽前 は種2日後まで	70 g ai/ha
	茎葉枯凋	収穫5日前まで	105 g ai/ha
ばれいしょ さといも やまのいも しょうが	広葉雑草の除草	培土後もしくは覆土後	53 g ai/ha
かんしょ	広葉雑草の除草	植付前まで	105 g ai/ha
さとうきび	広葉雑草の除草	収穫90日前まで	420 g ai/ha
たまねぎ	広葉雑草の除草	収穫45日前まで	105 g ai/ha
にんにく	広葉雑草の除草	定植後3日以内	210 g ai/ha
仁果類	広葉雑草の除草	収穫60日前まで	840 g ai/ha
核果類	広葉雑草の除草	収穫60日前まで	840 g ai/ha
いちご	広葉雑草の除草	定植30日前まで	105 g/ha
ベリー類	広葉雑草の除草	収穫7日前まで	210~420 g ai/ha
綿実	広葉雑草の除草	収穫60日前まで	140 g/ha
ナッツ類	広葉雑草の除草	収穫60日前まで	210~420 g ai/ha
ホップ	広葉雑草の除草	ホップの休眠期 (1月~3月)	420 g ai/ha
	脇芽の抑制	収穫30日前まで	

3. 作物残留試験

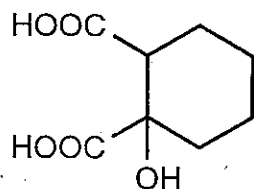
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・フルミオキサジン

・1-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid(略称1-OH-HPA) (以下、代謝物M20という)

・代謝物 M20 の抱合体



代謝物 M20

## ② 分析法の概要

### 【国内】

#### フルミオキサジン

試料からアセトンで抽出し、 $C_{18}$ カラム、シリカゲルカラム及び $NH_2$ カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) 又は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。

または、試料からアセトンで抽出し、ヘキサン・酢酸エチル (4:1) 混液に転溶した後、 $C_{18}$ カラムで精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

定量限界：0.005～0.01 ppm

#### 代謝物 M20 及びその抱合体

試料に 2 mol/L 塩酸を加えて加熱し、代謝物 M20 抱合体を代謝物 M20 に加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラムで精製し、LC-MS/MS を用いて定量する。

定量限界：0.005 ppm

### 【海外】

#### フルミオキサジン

試料からアセトン・水 (4:1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。ヘキサン・アセトニトリル分配後、フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) 又は GC-MS を用いて定量する。

定量限界：0.02 ppm

#### 代謝物 M20 及びその抱合体

試料に 2.5 mol/L 塩酸を加えて加熱し、加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。トリイソプロパノールアミン (TIPA) 及び硫酸ジメチルでメチル化した後、ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムで精製し、GC-MS を用いて定量する。

定量限界： 0.02 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

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

#### 4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたフルミオキサジンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.8 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：0.018 mg/kg 体重/day

#### 5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において小麦、だいず等に、カナダにおいてだいず、ぶどう等に、EU において小麦、ぶどう等に、豪州において米、小麦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

フルミオキサジンとする。

一部の作物残留試験において、代謝物 M20 及びその抱合体の分析が行われているが、定量限界未満であることから、代謝物 M20 及びその抱合体は残留の規制対象には含め

ないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてフルミオキサジン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

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 (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	5.5
幼小児 (1~6歳)	15.2
妊婦	6.0
高齢者 (65歳以上)	5.3

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 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

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

## フルミオキサジン作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【フルミオキサジン本体/代謝物M20】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず (乾燥子実)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1	130	圃場A: <0.005/<0.005 圃場B: <0.005/<0.005
					119	
べにばないんげん (乾燥子実)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1	109	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
					113	
いんげんまめ (乾燥子実)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1	90	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
					99	
えだまめ (さや)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1	69	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
					82	
りんご (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3	<i>1, 7, 14</i>	圃場A: <0.01/- (#) 注2) 圃場B: <0.01/- (#)
					<i>1, 8, 15</i>	
みかん (果肉)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3	<i>1, 7, 14</i>	圃場A: <0.01/- (#) 圃場B: <0.01/- (#)
					<i>1, 8, 14</i>	
みかん (果皮)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3	<i>1, 7, 14</i>	圃場A: <0.02/- (#) 圃場B: <0.02/- (#)
					<i>1, 8, 14</i>	
なつみかん (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3	<i>1, 7, 15</i>	圃場A: <0.01/- (#) 圃場B: <0.01/- (#)
					<i>1, 8, 15</i>	
ゆず (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3	<i>1, 7, 15</i>	圃場A: <0.01/- (#) 圃場B: <0.01/- (#)
					<i>1, 7, 14</i>	
日本なし (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3	<i>1, 7, 14</i>	圃場A: <0.01/- (#) 圃場B: <0.01/- (#)
					<i>1, 7, 13</i>	
ぶどう (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3	<i>1, 7, 14</i>	圃場A: <0.01/- (#) 圃場B: <0.01/- (#)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

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。

フルミオキサジン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) 【フルミオキサジン本体/代謝物M20】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (玄麦)	20	51%顆粒水和剤	71 g ai/ha 散布	1	10	圃場A: 0.05/-
			71 g ai/ha 散布		3, 7, 10, 13	圃場B: 0.11/-
			72 g ai/ha 散布		10	圃場C: 0.08/-
			71 g ai/ha 散布		10	圃場D: 0.05/-
			72 g ai/ha 散布		11	圃場E: 0.11/-
			74 g ai/ha 散布		10	圃場F: 0.13/-
			71 g ai/ha 散布		10	圃場G: 0.23/-
			70 g ai/ha 散布		9	圃場H: 0.12/- (#) 注2)
			72 g ai/ha 散布		10	圃場I: 0.06/-
			72 g ai/ha 散布		10	圃場J: 0.07/-
			71 g ai/ha 散布		10	圃場K: 0.09/-
			72 g ai/ha 散布		10	圃場L: 0.10/-
			69 g ai/ha 散布		10	圃場M: 0.31/-
			72 g ai/ha 散布		9	圃場N: 0.13/- (#)
			72 g ai/ha 散布		9	圃場O: 0.05/- (#)
			74 g ai/ha 散布		10	圃場P: 0.10/-
			70 g ai/ha 散布		4, 7, 10, 13	圃場Q: 0.18(1回, 13日)/-
			72 g ai/ha 散布		11	圃場R: 0.10/- (#)
			71 g ai/ha 散布		10	圃場S: 0.05/-
			71 g ai/ha 散布		10	圃場T: 0.06/-
とうもろこし (乾燥子実)	21	51%顆粒水和剤	107 g ai/ha 定植前土壌処理	1	148	圃場A: <0.02/-
			107 g ai/ha 定植前土壌処理		171	圃場B: <0.02/-
			107 g ai/ha 定植前土壌処理		154	圃場C: <0.02/-
			104 g ai/ha 定植前土壌処理		135	圃場D: <0.02/-
			108 g ai/ha 定植前土壌処理		131	圃場E: <0.02/-
			105 g ai/ha 定植前土壌処理		158	圃場F: <0.02/-
			107 g ai/ha 定植前土壌処理		166	圃場G: <0.02/-
			106 g ai/ha 定植前土壌処理		138	圃場H: <0.02/-
			108 g ai/ha 定植前土壌処理		168	圃場I: <0.02/- (#)
			104 g ai/ha 定植前土壌処理		136	圃場J: <0.02/-
			106 g ai/ha 定植前土壌処理		155	圃場K: <0.02/-
			105 g ai/ha 定植前土壌処理		151	圃場L: <0.02/-
			106 g ai/ha 定植前土壌処理		156	圃場M: <0.02/-
			106 g ai/ha 定植前土壌処理		145	圃場N: <0.02/-
			106 g ai/ha 定植前土壌処理		155	圃場O: <0.02/-
			106 g ai/ha 定植前土壌処理		134	圃場P: <0.02/- (#)
			102 g ai/ha 定植前土壌処理		154	圃場Q: <0.02/-
			106 g ai/ha 定植前土壌処理		137	圃場R: <0.02/-
			101 g ai/ha 定植前土壌処理		156	圃場S: <0.02/-
			107 g ai/ha 定植前土壌処理		130	圃場T: <0.02/-
107 g ai/ha 定植前土壌処理	165	圃場U: <0.02/-				



農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1 (フルミオキサジン本体/代謝物M20)					
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数				
いんげんまめ (乾燥子実)	11	51%顆粒水和剤	107 g ai/ha 散布	1	6	圃場A : <0.02/-				
			107 g ai/ha 散布		4	圃場B : <0.02/- (#)				
			106 g ai/ha 散布		4	圃場C : <0.02/- (#)				
			106 g ai/ha 散布		6	圃場D : 0.04/-				
			103 g ai/ha 散布		6	圃場E : 0.05/-				
			106 g ai/ha 散布		4	圃場F : 0.02/- (#)				
			104 g ai/ha 散布		5	圃場G : <0.02/-				
			108 g ai/ha 散布		4	圃場H : 0.02/- (#)				
			106 g ai/ha 散布		5	圃場I : 0.02/-				
			106 g ai/ha 散布		5	圃場J : <0.02/-				
			102 g ai/ha 散布		5	圃場K : 0.02/-				
えんどうまめ (乾燥子実)	13	51%顆粒水和剤	105 g ai/ha 散布	1	6	圃場A : 0.02/-				
			108 g ai/ha 散布		6	圃場B : 0.03/-				
			107 g ai/ha 散布		6	圃場C : <0.02/-				
			106 g ai/ha 散布		5	圃場D : <0.02/-				
			111 g ai/ha 散布		6	圃場E : <0.02/-				
			106 g ai/ha 散布		5	圃場F : <0.02/-				
			109 g ai/ha 散布		6	圃場G : <0.02/-				
			107 g ai/ha 散布		5	圃場H : <0.02/-				
			108 g ai/ha 散布		1, 3, 5, 7	圃場I : <0.02/-				
			109 g ai/ha 散布		4	圃場J : <0.02/- (#)				
			109 g ai/ha 散布		4	圃場K : 0.02/- (#)				
			112 g ai/ha 散布		5	圃場L : 0.03/-				
			108 g ai/ha 散布		5	圃場M : 0.06/-				
ばれいしょ (塊茎)	14	51%顆粒水和剤	132 g ai/ha 植付後土壌表面散布	1	105	圃場A : <0.02/- (#)				
			127 g ai/ha 植付後土壌表面散布		111	圃場B : <0.02/- (#)				
			138 g ai/ha 植付後土壌表面散布		62	圃場C : <0.02/- (#)				
			123 g ai/ha 植付後土壌表面散布		67	圃場D : <0.02/- (#)				
			140 g ai/ha 植付後土壌表面散布		101	圃場E : <0.02/- (#)				
			147 g ai/ha 植付後土壌表面散布		101	圃場F : <0.02/- (#)				
			148 g ai/ha 植付後土壌表面散布		92	圃場G : <0.02/- (#)				
			139 g ai/ha 植付後土壌表面散布		96	圃場H : <0.02/- (#)				
			139 g ai/ha 植付後土壌表面散布		91	圃場I : <0.02/- (#)				
			141 g ai/ha 植付後土壌表面散布		104	圃場J : <0.02/- (#)				
			138 g ai/ha 植付後土壌表面散布		118	圃場K : <0.02/- (#)				
			147 g ai/ha 植付後土壌表面散布		126	圃場L : <0.02/- (#)				
			141 g ai/ha 植付後土壌表面散布		126	圃場M : <0.02/- (#)				
			141 g ai/ha 植付後土壌表面散布		107	圃場N : <0.02/- (#)				
			さとうきび (茎)		9	51%顆粒水和剤	424 g ai/ha 散布	1	89	圃場A : <0.02/<0.02 (#)
							416 g ai/ha 散布		89	圃場B : 0.03/<0.02
							409 g ai/ha 散布		89	圃場C : 0.03/<0.02
421 g ai/ha 散布	89	圃場D : <0.02/<0.02 (#)								
423 g ai/ha 散布	91	圃場E : 0.09/<0.02								
415 g ai/ha 散布	90	圃場F : 0.06/<0.02								
408 g ai/ha 散布	90	圃場G : 0.07/<0.02								
421 g ai/ha 散布	90	圃場H : <0.02/<0.02								
417 g ai/ha 散布	90	圃場I : 0.05/<0.02								

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1) [フルミオキサジン本体/代謝物M20]	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
たまねぎ (鱗茎)	9	51%顆粒水和剤	総量 216 g ai/ha 散布	2	44	圃場A: <0.02/- (#)
			総量 212 g ai/ha 散布		42	圃場B: <0.02/- (#)
			総量 219 g ai/ha 散布		44	圃場C: <0.02/- (#)
			総量 210 g ai/ha 散布		42	圃場D: <0.02/- (#)
			総量 212 g ai/ha 散布		48	圃場E: <0.02/- (#)
			総量 216 g ai/ha 散布		43	圃場F: <0.02/- (#)
			総量 217 g ai/ha 散布		49	圃場G: <0.02/- (#)
			総量 224 g ai/ha 散布		44	圃場H: <0.02/- (#)
			総量 207 g ai/ha 散布		45	圃場I: <0.02/- (#)
りんご (果実)	12	41.5%SC	総量 859 g ai/ha 土壌表面散布	2	60	圃場A: <0.02/- (#)
			総量 861 g ai/ha 土壌表面散布		56	圃場B: <0.02/- (#)
			総量 861 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場C: <0.02/- (#)
			総量 886 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場D: <0.02/- (#)
			総量 879 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場E: <0.02/- (#)
			総量 863 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場F: <0.02/- (#)
		51%顆粒水和剤	総量 872 g ai/ha 土壌表面散布		61	圃場G: <0.02/-
			総量 874 g ai/ha 土壌表面散布		58	圃場H: <0.02/- (#)
			総量 863 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場I: <0.02/-
			総量 845 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場J: <0.02/-
			総量 849 g ai/ha 土壌表面散布		61	圃場K: <0.02/-
			総量 879 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場L: <0.02/-
なし (果実)	6	41.5%SC	総量 874 g ai/ha 土壌表面散布	2	60	圃場A: <0.02/- (#)
			総量 863 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場B: <0.02/- (#)
			総量 870 g ai/ha 土壌表面散布		59	圃場C: <0.02/- (#)
		51%顆粒水和剤	総量 869 g ai/ha 土壌表面散布		61	圃場D: <0.02/-
			総量 873 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場E: <0.02/-
			総量 853 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場F: <0.02/-
もも (果実)	9	41.5%SC	総量 872 g ai/ha 土壌表面散布	2	59	圃場A: <0.02/- (#)
			総量 855 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場B: <0.02/- (#)
			総量 855 g ai/ha 土壌表面散布		55	圃場C: <0.02/- (#)
			総量 865 g ai/ha 土壌表面散布		59	圃場D: <0.02/- (#)
			総量 882 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場E: <0.02/- (#)
		51%顆粒水和剤	総量 870 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場F: <0.02/-
			総量 870 g ai/ha 土壌表面散布		53	圃場G: <0.02/- (#)
			総量 867 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場H: <0.02/-
			総量 860 g ai/ha 土壌表面散布		59	圃場I: <0.02/- (#)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1 〔フルミオキサジン本体/代謝物#20〕	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
すもも (果実)	6	41.5%SC	総量 867 g ai/ha 土壌表面散布	2	59	圃場A: <0.02/- (#)
			総量 875 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場B: <0.02/- (#)
			総量 855 g ai/ha 土壌表面散布		59	圃場C: <0.02/- (#)
			総量 860 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場D: <0.02/- (#)
			総量 855 g ai/ha 土壌表面散布		46, 53, 60, 68, 75	圃場E: <0.02/- (#)
		51%顆粒水和剤	総量 843 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場F: <0.02/-
おうとう (果実)	6	41.5%SC	総量 855 g ai/ha 土壌表面散布	2	60	圃場A: <0.02/- (#)
			総量 860 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場B: <0.02/- (#)
			総量 860 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場C: <0.02/- (#)
			総量 845 g ai/ha 土壌表面散布		59	圃場D: <0.02/- (#)
			総量 848 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場E: <0.02/- (#)
			総量 852 g ai/ha 土壌表面散布		61	圃場F: <0.02/- (#)
いちご (果実)	8	51%顆粒水和剤	総量 108 g ai/ha 畦間土壌散布	1	1	圃場A: <0.02/- (#)
			総量 108 g ai/ha 畦間土壌散布		1	圃場B: <0.02/- (#)
			総量 108 g ai/ha 畦間土壌散布		2	圃場C: 0.04/- (#)
			総量 105 g ai/ha 畦間土壌散布		1	圃場D: 0.04/- (#)
		総量 106 g ai/ha 畦間土壌散布	1	圃場E: <0.02/- (#)		
		総量 210 g ai/ha 畦間土壌散布	2	1	圃場F: <0.02/- (#)	
		総量 210 g ai/ha 畦間土壌散布		1	圃場G: 0.03/- (#)	
		総量 450 g ai/ha 土壌表面散布		1	99	圃場A: <0.02/-
総量 890 g ai/ha 土壌表面散布	2	6			圃場B: <0.02/- (#)	
総量 830 g ai/ha 土壌表面散布		6	圃場C: <0.02/- (#)			
総量 880 g ai/ha 土壌表面散布		8	圃場D: <0.02/-			
総量 890 g ai/ha 土壌表面散布		8	圃場E: <0.02/-			
総量 890 g ai/ha 土壌表面散布		7	圃場F: <0.02/-			
綿実 (種実)		13	51%顆粒水和剤	総量 224 g ai/ha 散布	2	62
	総量 214 g ai/ha 散布			60		圃場B: <0.01/- (#)
	総量 213 g ai/ha 散布			61		圃場C: <0.01/- (#)
	総量 213 g ai/ha 散布			60		圃場D: <0.01/- (#)
	総量 216 g ai/ha 散布			60		圃場E: <0.01/- (#)
	総量 214 g ai/ha 散布			61		圃場F: 0.01/- (#)
	総量 213 g ai/ha 散布			62		圃場G: <0.01/- (#)
	総量 212 g ai/ha 散布			60		圃場H: <0.01/- (#)
	総量 213 g ai/ha 散布			60		圃場I: <0.01/- (#)
	総量 211 g ai/ha 散布			60		圃場J: 0.01/- (#)
	総量 221 g ai/ha 散布			62		圃場K: <0.01/- (#)
	総量 211 g ai/ha 散布			59		圃場L: <0.01/- (#)
	総量 214 g ai/ha 散布			59		圃場M: <0.01/- (#)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1) 【フルミオキサジン本体/代謝物M20】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
アーモンド (果実)	5	51%顆粒水和剤	総量 844 g ai/ha 土壌表面散布	2	60	圃場A : <0.01/- (#)
			総量 849 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場B : <0.01/- (#)
			総量 836 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場C : <0.01/- (#)
			総量 842 g ai/ha 土壌表面散布		60	圃場D : <0.01/- (#)
			総量 840 g ai/ha 土壌表面散布		61	圃場E : <0.01/-
ホップ (乾花)	1	51%顆粒水和剤	総量 827 g ai/ha 散布	2	30	圃場A : 0.04/- (#)
ホップ (乾花)	1	51%顆粒水和剤	総量 817 g ai/ha 散布	2	28	圃場A : <0.02/- (#)
ホップ (乾花)	1	51%顆粒水和剤	総量 906 g ai/ha 散布	2	28	圃場A : <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」）

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	
米(玄米)		0.05				
小麦	0.4	0.05			0.4 米国	【0.01-0.31(n=20)(米国)】
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし	0.02	0.05			0.02 米国	【<0.02(n=21)(米国)】
そば		0.05				
その他の穀類		0.05				
大豆	0.02	0.02	○			<0.005,<0.005
小豆類	0.07	0.1	○		0.07 米国	【<0.02-0.05(n=11)(米国)】
えんどう	0.07	0.1			0.07 米国	【<0.02-0.06(n=13)(米国)】
そら豆	0.07	0.1			0.07 米国	【米国小豆類、えんどう参照】
らっかせい	0.02	0.02				
その他の豆類	0.07	0.1			0.07 米国	【米国小豆類、えんどう参照】
ばれいしょ	0.02	0.02			0.02 米国	【<0.02(n=14)(米国)】
さといも類(やつがしらを含む)	0.02	0.02			0.02 米国	【米国ばれいしょ参照】
かんしょ	0.02	0.02			0.02 米国	【米国ばれいしょ参照】
やまいも(長いもをいう)	0.02	0.02			0.02 米国	【米国ばれいしょ参照】
その他のいも類	0.02	0.02			0.02 米国	【米国ばれいしょ参照】
さとうきび	0.2	0.2			0.2 米国	【<0.02-0.09(n=9)(米国)】
たまねぎ	0.02	0.02			0.02 米国	【<0.02(n=9)(米国)】
にんにく	0.02	0.02			0.02 米国	【米国たまねぎ参照】
その他のうり科野菜		0.02				
しょうが	0.02	0.02			0.02 米国	【米国ばれいしょ参照】
えだまめ	0.05		申			<0.01,<0.01
その他の野菜		0.04				
みかん	0.1	0.1	○			
なつみかんの果実全体	0.1	0.1	○			
レモン	0.1	0.1	○			
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.1	0.1	○			
グレープフルーツ	0.1	0.1	○			
ライム	0.1	0.1	○			
その他のかんきつ類果実	0.1	0.1	○			
りんご	0.1	0.1	○			
日本なし	0.1	0.1	○			
西洋なし	0.1	0.1	○			
マルメロ	0.02	0.1			0.02 米国	【<0.02(n=12)(りんご)(米国)、<0.02(n=6)(なし)(米国)参照】
ネクタリン	0.02	0.1			0.02 米国	【米国ブルーベリー、チェリー参照】
あんず(アプレコットを含む)	0.02	0.1			0.02 米国	【米国ブルーベリー、チェリー参照】
すもも(ブルーベリーを含む)	0.02	0.1			0.02 米国	【<0.02(n=6)(米国)】
うめ		0.1				
おうとう(チェリーを含む)	0.02	0.1			0.02 米国	【<0.02(n=6)(米国)】
いちご	0.07	0.1			0.07 米国	【<0.02-0.04(n=8)(米国)】
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー	0.02	0.1			0.02 米国	【<0.02(n=6)(米国)】
クランベリー	0.02	0.1			0.02 米国	【米国ブルーベリー参照】
ハックルベリー	0.02	0.1			0.02 米国	【米国ブルーベリー参照】
その他のベリー類果実	0.02	0.1			0.02 米国	【米国ブルーベリー参照】
ぶどう	0.1	0.1	○			
かき		0.1				
バナナ		0.1				
パパイヤ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				
グアバ		0.1				

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	
マンゴー		0.1				
パッションフルーツ		0.1				
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.1				
綿実 なたね	0.02	0.06 0.1			0.02 米国	【<0.01-0.01(n=13)(米国)】
アーモンド	0.02	0.02			0.02 米国	【<0.01(n=5)(米国)】
ホップ	0.05		IT		0.05 米国	【0.032,<0.02,<0.02(米国)】
その他のスパイス	0.1	0.1	○			<0.02(#),<0.02(#)(みかんの果皮)
その他のハーブ		0.04				
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		0.01 0.01 0.01				
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		0.01 0.01 0.01				
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		0.01 0.01 0.01				
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		0.01 0.01 0.01				
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		0.01 0.01 0.01				
乳		0.01				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.01 0.01				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.01 0.01				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.01 0.01				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.01 0.01				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.01 0.01				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.01 0.01				

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

(別紙3)

フルミオキサジン推定摂取量 (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
小麦	0.4	23.9	17.7	27.6	20.0
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
大豆	0.02	0.8	0.4	0.6	0.9
小豆類	0.07	0.2	0.1	0.1	0.3
えんどう	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.07	0.0	0.0	0.1	0.1
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.02	0.8	0.7	0.8	0.7
さといも類 (やつがしらを含む)	0.02	0.1	0.0	0.0	0.2
かんしょ	0.02	0.1	0.1	0.2	0.2
やまいも (長いもをいう)	0.02	0.1	0.0	0.0	0.1
その他のいも類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
さとうきび	0.2	19.6	16.7	24.8	20.0
たまねぎ	0.02	0.6	0.5	0.7	0.6
にんにく	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	0.05	0.1	0.1	0.0	0.1
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	0.1	0.1	0.1	0.5	0.2
レモン	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	0.1	0.7	1.5	1.3	0.4
グレープフルーツ	0.1	0.4	0.2	0.9	0.4
ライム	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.1	0.6	0.3	0.3	1.0
りんご	0.1	2.4	3.1	1.9	3.2
日本なし	0.1	0.6	0.3	0.9	0.8
西洋なし	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
マルメロ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず (アプリコットを含む)	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも (プルーンを含む)	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
おうとう (チェリーを含む)	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.07	0.4	0.5	0.4	0.4
ブルーベリー	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
クランベリー	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ハuckleベリー	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.1	0.9	0.8	2.0	0.9
綿実	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ホップ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
計		54.6	45.0	63.4	53.4
ADI比 (%)		5.5	15.2	6.0	5.3

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

(参考)

これまでの経緯

平成12年	4月28日	初回農薬登録
平成15年	7月1日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成15年	9月18日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成20年	6月17日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年	10月19日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請の連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:えだまめ)
平成23年	11月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年	9月18日	インポートトレランス申請(ホップ)
平成26年	5月20日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年	12月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	12月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成27年	6月3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

フルミオキサジン

食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦	0.4	
とうもろこし	0.02	
大豆	0.02	
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.07	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。
えんどう	0.07	
そら豆	0.07	
らっかせい	0.02	
その他の豆類 <sup>注2)</sup>	0.07	
ばれいしょ	0.02	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。
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	
その他のいも類 <sup>注3)</sup>	0.02	
さとうきび	0.2	注3)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。
たまねぎ	0.02	
にんにく	0.02	
しょうが	0.02	
えだまめ	0.05	
みかん	0.1	注4)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
なつみかんの果実全体	0.1	
レモン	0.1	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	
グレープフルーツ	0.1	
ライム	0.1	
その他のかんきつ類果実 <sup>注4)</sup>	0.1	
りんご	0.1	
日本なし	0.1	
西洋なし	0.1	
マルメロ	0.02	
ネクタリン	0.02	
あんず(アプリコットを含む。)	0.02	
すもも(プルーンを含む。)	0.02	
おうとう(チェリーを含む。)	0.02	
いちご	0.07	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uckleベリー以外のものをいう。
ブルーベリー	0.02	
クランベリー	0.02	
ハuckleベリー	0.02	
その他のベリー類果実 <sup>注5)</sup>	0.02	
ぶどう	0.1	
綿実	0.02	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。
アーモンド	0.02	
ホップ	0.05	
その他のスパイス <sup>注6)</sup>	0.1	

府 食 第 391 号  
平成 26 年 5 月 20 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 20 年 6 月 17 日付け厚生労働省発食安第 0617002 号及び平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 6 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルミオキサジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルミオキサジンの一日摂取許容量を 0.018 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

## 農薬評価書

# フルミオキサジン

2014年5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 .....	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) 妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける薬物動態試験 .....	15
(3) 畜産動物 .....	19
2. 植物体内運命試験 .....	19
(1) みかん .....	19
(2) ぶどう .....	20
(3) だいず .....	20
(4) らっかせい .....	21
3. 土壌中運命試験 .....	21
(1) 好氣的土壌中運命試験 .....	21
(2) 湛水土壌中運命試験 .....	22
(3) 土壌吸着試験 .....	22
(4) 土壌溶脱性試験 .....	23
4. 水中運命試験 .....	23
(1) 加水分解試験 .....	23
(2) 水中光分解試験 .....	24
5. 土壌残留試験 .....	25
6. 作物残留試験 .....	25
7. 一般薬理試験 .....	25
8. 急性毒性試験 .....	27

(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	29
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
(4) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	31
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	33
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	35
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	36
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	36
13. 遺伝毒性試験	36
14. その他の試験	37
(1) 貧血発現検討試験 (ラット)	37
(2) 貧血発現種間比較試験 (ラット及びマウス)	38
(3) 貧血発現種間比較試験 (イヌ)	38
(4) 28日間亜急性毒性試験 (サル)	39
(5) ProtoXの蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ①	39
(6) ProtoXの蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ②	39
(7) Protox 阻害種間比較試験 (ラット、マウス及びイヌ)	40
(8) 肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験 (ラット及びウサギ)	40
(9) 肝組織 Protox 阻害種間比較試験 (ヒト、ラット及びウサギ)	41
(10) フルミオキサジン及び代謝物の Protox 阻害試験 ( <i>in vitro</i> )	41
(11) 発生毒性臨界期検索試験 (ラット)	41
(12) 発生毒性病理組織検討試験 (ラット及びウサギ)	42
(13) 発生毒性発現メカニズム試験 (ラット)	42
(14) ヘム合成経路及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)	42
(15) 代謝物のヘム合成及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)	43
(16) 循環赤芽球の形態及びその構成の検討試験 (ラット)	43
(17) 経皮投与時と経口投与時の血中濃度比較及び経皮吸収率検討試験 (ラット)	43

(18) 経皮吸収試験 (妊娠ラット) .....	44
(19) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びウサギ) .....	44
(20) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びマウス) .....	45
(21) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発①.....	46
(22) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発②.....	47
(23) 28日間免疫毒性試験 (ラット) .....	48
<b>Ⅲ. 食品健康影響評価</b> .....	<b>50</b>
・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 (国内) .....	60
・別紙4: 作物残留試験成績 (海外) .....	61
・参照 .....	62

### <審議の経緯>

- 2000年 4月 28日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701012号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照2）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2008年 6月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0617002号）、関係書類の接受（参照4～10）
- 2008年 6月 19日 第243回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 12月 22日 第26回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2011年 10月 19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：えだまめ）
- 2011年 11月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1115第6号）
- 2011年 11月 18日 関係書類接受（参照11～13）
- 2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 5日 追加資料受理（参照14）
- 2012年 6月 1日 第83回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 9月 18日 インポートトレランス設定の要請（ホップ）
- 2013年 10月 2日 追加資料受理（参照15～29）
- 2013年 12月 9日 追加資料受理（参照32）
- 2014年 2月 7日 第33回農薬専門調査会評価第三部会
- 2014年 3月 12日 第103回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 3月 24日 第508回食品安全委員会（報告）
- 2014年 3月 25日 から4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 5月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 5月 20日 第514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

臼井健二

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 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

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

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

小林裕子  
三枝順三\*\*\*

根岸友恵  
根本信雄

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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
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

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)

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 83 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾                      林 真

<第 33 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

小澤正吾                      高木篤也                      中塚敏夫

<第 103 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

N-フェニルフタルイミド系除草剤である「フルミオキサジン」(CAS No.103361-09-7)について、農薬抄録及び各種資料(米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ウサギ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(みかん、だいず等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルミオキサジン投与による影響は主に血液(貧血等)及び肝臓(肝細胞肥大、重量増加等)に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2世代繁殖試験において、交尾率及び出産率の低下並びに児動物の生後4日生存率減少が認められた。

発生毒性試験において、ラット胎児に心室中隔欠損を含む心血管系の奇形及び肩甲骨弯曲等の骨格奇形が認められた。

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フルミオキサジン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.8 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0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

## 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：フルミオキサジン

英名：flumioxazin (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロパ-2-イニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド

英名：N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide

#### CAS (No. 103361-09-7)

和名：2-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-(2-プロピニル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イソインドール1,3(2H)-ジオン

英名：2-[7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-isindole-1,3(2H)-dione

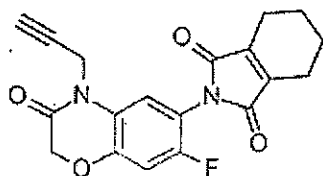
### 4. 分子式

$C_{19}H_{15}FN_2O_4$

### 5. 分子量

354.33

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フルミオキサジンは、住友化学株式会社により開発された N-フェニルフトルイミド系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) を阻害す

る。その結果、細胞内に蓄積したプロトポルフィリノーゲンIX (Proto-IX) が植物内で一重項酸素(活性酸素)を生成させ、植物を枯死させることが確認されている。

わが国では、2000年に初めてグルホシネートとの混合剤として農薬登録が取得され、その後、単剤でも登録が取得された。海外ではアルゼンチン、米国等で登録が取得されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大:えだまめ)及びインポートトレランス設定の要請(ホップ)がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007、2011年及び2013年）、米国資料（2004及び2006年）及び豪州資料（2002、2003及び2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照4～32）

各種運命試験〔II.1～4〕は、テトラヒドロフタロイル基の1及び2位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン」という。）及びフルミオキサジンのフェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルミオキサジンに換算した値（mg/kg又はµg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 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5匹）に[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを1 mg/kg体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）又は100 mg/kg体重（以下〔1.〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

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11、15）

表1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	4	4	16	8
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.255	0.213	5.53	4.71
T <sub>1/2</sub> (hr)	12	12	28	46
AUC (hr · µg/g)	6.7	6.0	319	344

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験①〔1. (1) ④b.〕で得られた尿及び胆汁中排泄率から低用量でラットに経口投与したフルミオキサジンの吸収率は、少なくとも雄で85.1%、雌で80.4%であると算出された。（参照11、15）

##### ② 体内分布

SDラット（一群雌雄各3匹）に[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。



低用量群の雌雄とも、 $T_{max}$ 時（投与4時間後）では、組織中放射能濃度は、胃（5.98～7.85  $\mu\text{g/g}$ ）、消化管（3.40～3.70  $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓（0.61～0.76  $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（0.34～0.48  $\mu\text{g/g}$ ）において血漿（0.20～0.25  $\mu\text{g/g}$ ）に比べ高い値であった。投与168時間後には、全組織で放射能濃度は0.03  $\mu\text{g/g}$ 以下に減少した。

高用量群の雌雄とも、 $T_{max}$ 時（雄：投与16時間後、雌：投与8時間後）では、組織中放射能濃度は、胃（25.8～1,200  $\mu\text{g/g}$ ）、消化管（227～607  $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓（7.3～11.0  $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（4.6～5.9  $\mu\text{g/g}$ ）において血漿（3.4～4.0  $\mu\text{g/g}$ ）より高い値であった。その後各組織中放射能濃度は減衰したが、投与168時間後でも、胃及び消化管で1.04～15.0  $\mu\text{g/g}$ 、全血で0.75～1.67  $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓で0.49～0.88  $\mu\text{g/g}$ となり、血漿（0.30～0.43  $\mu\text{g/g}$ ）に比べ高い放射能濃度が認められた。

また、排泄試験[1. (4)]の各投与群における試験終了時（投与7日後）の組織中放射能を測定したところ、放射能濃度は全ての組織において、低用量群（単回経口投与及び反復経口投与）では0.05  $\mu\text{g/g}$ 以下、高用量群では3.1  $\mu\text{g/g}$ 以下であった。いずれの投与群も、最も放射能濃度が高かったのは血球（低用量群：0.04～0.05  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群：2.18～3.04  $\mu\text{g/g}$ ）であり、そのほか心臓、腎臓及び肝臓で比較的放射能濃度が高かった。（参照11、15）

### ③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④a.]、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]及び体内分布試験[1. (1)②]で得られた尿、糞、胆汁、肝臓、腎臓及び血液を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では、未変化のフルミオキサジンが0.7% TAR未満であった。代謝物は少なくとも13～29種類存在すると考えられ、そのうちの多くは未同定であった。主要代謝物として代謝物M7（1.2～8.2% TAR）及びM8（0.9～5.4% TAR）、そのほかM1、M5、M9、M10、M15、M16、M17、M18、M19及びM20が認められた。

糞中では、高用量群で未変化のフルミオキサジンが46.2～65.9% TAR存在したが、低用量群では0.2～2.2% TARであった。代謝物は少なくとも12～29種類存在し、主要代謝物として代謝物M7（1.1～12.9% TAR）及びM10（0.2～6.1% TAR）、そのほかM1、M2、M5、M8、M9、M15、M16、M17、M18、M19及びM20が認められた。

胆汁中では、未変化のフルミオキサジンは0.1% TAR未満であり、代謝物は12種類存在した。主要代謝物はM9（2.7～5.4% TAR）、M7（3.3～4.8% TAR）、M10（3.3～3.9% TAR）及びM18（2.2～2.9% TAR）であり、そのほかM1及びM19が認められた。

組織中では、肝臓及び腎臓中には未変化のフルミオキサジンが存在したが、血液中には少量（高用量群で0.021  $\mu\text{g/g}$ 以下）検出されるか又は検出されなかった。

肝臓、腎臓及び血液中では M7 及び M10 (合計量で分析) が比較的多く存在した。肝臓及び腎臓中に M2 が存在したが、血液中には僅かに存在するか又は存在しなかった。

フルミオキサジンのラットにおける主要代謝経路は、①環状イミドの開裂、②ベンゾキサジノン環のアミド結合の開裂、③シクロヘキセン環又はシクロヘキサン環の水酸化、④テトラヒドロフタルイミドの二重結合の還元、⑤アニリン誘導体のアミノ基部分のアセチル化、⑥テトラヒドロフタルイミドの二重結合への亜硫酸の付加であると考えられた。(参照 7~9、11、15)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン若しくは [tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与 (非標識体を 14 日間経口投与後、15 日目に標識体を単回経口投与) し、排泄試験が実施された。

投与後 (反復経口投与群では最終投与後) 7 日間の尿及び糞中排泄率は、表 2 に示されている。

標識体によって排泄に差は認められず、いずれの投与群も、投与後 2 日間に 93.2~101%TAR が尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄された。(参照 6~9、11、15)

表 2 投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン											
	単回経口投与								反復経口投与			
投与方法	1 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重			
投与量	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 1 日	29.4	56.9	41.1	45.1	11.7	70.6	20.0	52.8	27.3	59.8	37.2	46.6
投与後 2 日	30.3	70.4	42.3	55.2	12.8	84.7	22.9	76.8	28.1	68.4	38.8	58.4
投与後 7 日	30.8	71.5	42.8	56.4	13.0	85.2	23.4	78.1	28.6	69.3	39.3	59.6
標識体	[tet- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン											
投与方法	単回経口投与								反復経口投与			
投与量	1 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 1 日	29.0	47.2	34.5	36.1	10.8	72.8	12.5	56.5	30.2	55.8	33.3	53.1
投与後 2 日	30.0	64.3	35.8	57.4	11.6	87.1	13.7	82.6	31.1	64.9	34.5	61.4
投与後 7 日	30.7	65.8	36.8	59.6	11.8	87.5	14.1	83.4	31.7	65.7	35.3	62.5

### b. 胆汁中排泄①

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄各3匹）に[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後72時間の胆汁中には、雄で42.6%TAR、雌で39.2%TARが排泄された。尿中には、雄で42.5%TAR、雌で41.2%TARが排泄され、糞中の排泄は雄で6.1%TAR、雌で8.7%TARであった。（参照11、15）

### c. 胆汁中排泄②

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌3匹）に[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを1,000 mg/kg体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後72時間の胆汁中に5.2%TAR、尿中に6.8%TAR及び糞中に84.7%TAR排泄され、カーカス<sup>1</sup>中に0.3%TAR認められた。

胆汁中排泄試験①[1. (1)④b.]と比較して糞中排泄率が高かったのは、高用量だったため吸収されずに糞中に出たフルミオキサジンの割合が高かったためと考えられた。（参照15、25）

## (2) 妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける薬物動態試験

Wistarラット(一群雌3~12匹、妊娠6日)及びNZWウサギ(一群雌2~6匹、妊娠6日)に[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを30 mg/kg体重/日の用量で1日1回7日間強制経口投与し、薬物動態試験が実施された。

妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態試験概要は表3に示されている。

表3 妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態試験概要

投与群	動物数(匹)	検討項目
I	ラット:3 ウサギ:3	血液及び血漿中放射能濃度推移 試料採取時点: 各回:2、24時間後 最終投与:2、4、6、8、24時間後
II	ラット:3 ウサギ:3	尿及び糞中排泄 試料採取時点:各回投与後24時間
III	ラット:3 ウサギ:3	組織中放射能濃度 試料採取時点: ラット:最終投与7時間後 ウサギ:最終投与3時間後
IV	ラット:3 ウサギ:2	組織中放射能濃度 試料採取時点:最終投与24時間後
V	ラット:12 ウサギ:6	尿、糞及び組織中の代謝物分析 試料採取時点: ラット:最終投与7時間後

<sup>1</sup> 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。）。

		ウサギ：最終投与 3 時間後
VI	ラット：12 ウサギ：6	尿、糞及び組織中の代謝物分析 試料採取時点：最終投与 24 時間後

### ① 血液及び血漿中放射能濃度

投与群 I において、妊娠ラットの血液中の放射能濃度は、4 回投与 24 時間後に 5.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となった後ほぼ一定の濃度となり、最終投与 6 時間後に最大 8.27  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。血漿中の放射能濃度は、2 回投与 24 時間後に 1.15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となった後ほぼ一定となり、最終投与 8 時間後に最大 4.49  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

妊娠ウサギの血液中放射能濃度は、2 回投与以後、投与回数に伴い上昇し、最終投与 2 時間後に 3.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となった。血漿中の放射能濃度は、2 回投与以後投与回数に伴い上昇し、最終投与 4 時間後に最大 4.14  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

血液及び血漿中放射能濃度は、妊娠ラットでは投与 4 及び 2 日後に概ね定常状態となり、ウサギでも投与 7 日後には定常状態に近いと考えられた。(参照 15、27)

### ② 分布

投与群 III 及び IV における最終投与 7 時間及び 24 時間後の各臓器及び組織中の放射能濃度及び生殖組織の血漿濃度比率は表 4 に示されている。

妊娠ラットにおいて、最終投与 7 時間後では、残留放射能の最高値は血球 (22.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で認められ、ほかに肝臓、腎臓、血液、内臓脂肪、胎盤、脾臓及び卵巣で血漿より高値であった。雌性生殖組織の血漿濃度比率の最高値は、胎盤で 169% であり、卵巣、子宮、羊水及び胎児の順であった。最終投与 24 時間後では、残留放射能は全ての組織において 7 時間後より低下し、最高値は血球で 13.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、雌性生殖器の血漿濃度比率の最高値は胎盤で 219% であった。

妊娠ウサギにおいては、最終投与 3 時間では、最高値は腎臓で 24.4  $\mu\text{g}/\text{g}$  であり、ほかに肝臓が血漿より高値であった。雌性生殖器の血漿濃度比率の最高値は子宮で 44.3% であった。最終投与 24 時間後では、内臓脂肪、卵巣、子宮及び羊水を除けば 3 時間後に比べ低下し、最高値は腎臓の 14.6  $\mu\text{g}/\text{g}$  であり、雌性生殖器への血漿濃度比率の最高値は卵巣の 95.2% であった。(参照 15、27)

表4 各臓器及び組織中の放射能濃度及び生殖組織への血漿濃度比率  
( $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$ )

動物	組織	最終投与 7 時間後(ラット) 最終投与 3 時間後(ウサギ)		最終投与 24 時間後	
		濃度 <sup>a</sup>	血漿濃度比率 <sup>b</sup>	濃度 <sup>a</sup>	血漿濃度比率 <sup>b</sup>
ラット	血液	11.2	—	6.41	—
	血漿	3.34	—	1.07	—
	血球	22.2	—	13.6	—
	腎臓	12.0	—	4.81	—
	肝臓	21.7	—	6.68	—
	脾臓	4.21	—	2.01	—
	内臓脂肪	6.90	—	1.60	—
	卵巣	3.57	107	1.13	106
	子宮	2.96	88.6	1.03	96.3
	胎盤	5.66	169	2.34	219
	胎児	1.14	34.1	0.73	68.2
羊水	0.98	29.3	0.36	33.6	
ウサギ	血液	3.02	—	2.22	—
	血漿	3.91	—	2.69	—
	血球	1.88	—	1.63	—
	腎臓	24.4	—	14.6	—
	肝臓	15.8	—	13.9	—
	脾臓	2.28	—	1.30	—
	内臓脂肪	0.44	—	1.14	—
	卵巣	1.38	35.3	2.56	95.2
	子宮	1.73	44.3	2.51	93.3
	胎盤	1.26	32.2	1.02	37.9
	胎児	0.32	8.18	0.20	7.43
羊水	0.69	17.7	1.04	38.7	

—: 算出せず

a:  $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$

b: 放射能の雌性生殖組織への血漿濃度比率(%)=組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度 $\times$ 100

### ③ 代謝

投与群 V 及び VI における最終投与後の尿及び糞中代謝物は表 5 に、各臓器及び組織中の代謝物は表 6 に示されている。

妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける尿及び糞中に未変化のフルミオキサジン並びに代謝物 M5、M7、M8、M10、M16 及び M17 が認められたが、いずれも 2.2% TAR 以下であった。

血漿、血球、肝臓、胎児及び羊水においても未変化のフルミオキサジン並びに尿及び糞中の代謝物と同様の代謝物が認められ、いずれも 2.97  $\mu\text{g/g}$  以下であっ

た。(参照 15、27)

表5 尿、糞中の代謝物 (%TAR)

動物	試料	最終投与 後採取時 間	フルミ オキサ ジン	M16	M5	M8	M7	M10	M17
ラット	尿	24	0.1	1.2	0.5	0.4	0.3	0.1	0.3
	糞	24	2.2	0.5	0.1	0.1	0.6	0.4	0.4
ウサギ	尿	24	0.0	0.6	0.1	0.0	0.3	0.2	0.5
	糞	24	2.0	0.3	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1

表6 各臓器及び組織中の代謝物 (µg/g 又はµg/mL)

動物	試料	最終投与 後採取時 間	フルミ オキサ ジン	M16	M5	M8	M7	M10	M17
ラット	血漿	7	0.02	0.94	0.08	0.02	0.03	0.02	0.13
		24	0.00	0.17	0.03	0.00	0.01	0.01	0.02
	血球	7	0.01	0.43	0.02	0.02	0.01	0.01	0.09
		24	0.00	0.08	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
	肝臓	7	1.74	2.97	0.54	1.11	0.37	0.08	0.18
		24	0.21	0.45	0.13	0.14	0.05	0.02	0.02
	胎児	7	0.02	0.48	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
		24	0.01	0.29	0.01	0.00	0.01	0.01	0.02
	羊水	7	0.02	0.41	0.07	0.08	0.01	0.01	0.07
		24	0.01	0.14	0.03	0.02	0.00	0.00	0.03
ウサギ	血漿	3	0.00	0.18	0.03	0.01	0.03	0.02	0.13
		24	0.01	0.10	0.02	0.01	0.03	0.02	0.07
	血球	3	0.02	0.06	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05
		24	0.01	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
	肝臓	3	0.03	0.16	0.01	0.18	0.06	0.03	0.17
		24	0.13	0.17	0.03	0.04	0.03	0.02	0.06
	胎児	3	0.01	0.02	0.00	0.00	—	—	0.03
		24	0.00	0.01	0.00	0.00	—	—	0.00
	羊水	3	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06
		24	0.00	0.04	0.00	0.00	0.01	0.00	0.06

— : 算出せず。

#### ④ 尿及び糞中排泄

投与群IIにおいて、妊娠ラットでは、各回投与 24 時間後の尿及び糞中への放射能の排泄率は投与回数に伴い上昇した。最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 31.9%TAR 及び 65.6%TAR であり、主に糞中に排泄された。

妊娠ウサギでは、最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 47.3%TAR 及び 47.8%TAR であり、尿及び糞中に同程度に排泄された。ラット及びウサギとも速やかに排泄された。(参照 15、27)

### (3) 畜産動物

#### ① ヤギ

泌乳期ヤギ(品種不明、投与群 2 匹、対照 1 匹)に [phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを 0.3~0.5 mg/kg 体重/日(7~12 ppm 混餌投与相当)で 5 日間カプセル経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。血液及び各臓器は最終投与 6 時間後までに採取された。

尿及び糞中に 65.0~78.8%TAR の放射能が排泄され、消化管内容物に 14.6~18.8%TAR の放射能が存在した。乳汁中放射能は 0.05~0.22%TAR、組織中放射能濃度は 0.8%TAR 以下であった。乳汁中又は組織中で 10%TRR を超えて検出された代謝物は M1(乳汁:14.4%TRR、0.004 µg/g)及び M8(腎臓:13.7%TRR、0.025 µg/g)であった。(参照 7、9)

#### ② ニワトリ

産卵期ニワトリ(品種不明、投与群 10 羽、対照群 4 羽)に[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを 0.68 mg/kg 体重/日(10 ppm 混餌投与相当)で 14 日間経口投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。血液及び各臓器は最終投与 4 時間後までに採取された。

78.3~92.6%TAR の放射能が、排泄物中に存在した。卵黄中の放射能濃度は 0.6 µg/g 以下、卵白中の放射能濃度は 0.04 µg/g 以下、組織中の放射能濃度は 0.04~1.3 µg/g であった。

畜産動物における主要代謝経路は、シクロヘキサン環の水酸化、イミド結合の開裂並びにテトラヒドロフタロイル基への亜硫酸の付加による代謝物 M7 及び M10 の生成であると考えられた。(参照 7、9)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) みかん

温室栽培の果実がついた温州みかんの苗木を移植したポットの土壌表層に、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを混和した土壌をのせ(処理量:360 g ai/ha)、処理 21、45 及び 60 日(収穫期)後に採取した果実(果肉及び果皮)を試料として、みかんにおける植物体内運命試験が実施された。

いずれの時期にも、果肉及び果皮から放射能は検出されず(0.001 mg/kg 未満)、土壌中のフルミオキサジン及びその代謝物は果実には移行しないと考えられた。

処理 60 日後の土壌中には、85.0~89.8%TAR が存在した。未変化のフルミオ

キサジンが 74.4~75.6%TAR 存在したほか、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区では M16 (2.1%TAR)、[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区では M18、M19 及び M20 (0.2~2.8%TAR) が存在した。(参照 11、15)

## (2) ぶどう

温室栽培のぶどう (品種 : Seyval Blanc) 果樹周囲の土壌 (直径 25 cm) に、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを 600 g ai/ha の用量で散布し、処理直後及び収穫期 (処理 94 日後) の土壌、収穫期の果実及び若枝を試料として、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

果実及び若枝中の放射能濃度は、それぞれ 0.002~0.005 mg/kg 及び 0.014~0.040 mg/kg であり、果実への放射能の移行はごく少量であると考えられた。

(参照 11、15)

## (3) だいず

だいず (品種 : Williams 82) 播種 3 日後の土壌表面に、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを 98.8 g ai/ha 又は 198 g ai/ha (3 倍処理区) で処理し、処理 53 日後 (半成熟期) に採取した植物体及び 138 日後 (成熟期) に採取した子実、さや及び茎葉を試料として、だいずにおける植物体内運命試験が実施された。

だいず試料中放射能分布は、表 7 に示されている。植物体及び可食部 (子実) への移行はごく少量であると考えられた。

未変化のフルミオキサジンは、半成熟期の植物体で最大 0.008 mg/kg、成熟期の子実中には、[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区で 0.004 mg/kg 未満であり、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区では検出されなかった。

主要代謝物は、[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区の半成熟期の植物体、成熟期の子実のいずれにおいても M20 であり、半成熟期で 15.3~25.2%TRR、成熟期子実で 37.9~42.2%TRR 存在した。そのほか[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区では半成熟期植物体及び成熟期子実で M19、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区では半成熟期植物体で M1 及び M16 (いずれも 0.7%TRR 未満) が検出された。(参照 11、14、15)



表 7 だいず試料中放射能分布

標識体		[phe- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン				[tet- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン			
処理量		98.8 g ai/ha		198 g ai/ha		98.8 g ai/ha		198 g ai/ha	
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
半成熟期	植物体	0.055	0.6	0.108	0.7	0.069	0.7	0.196	0.5
成熟期	子実	0.033	0.1	0.055	0.1	0.245	0.7	0.177	0.3
	さや	0.060	0.1	0.118	0.1	0.326	0.9	0.551	0.8
	茎葉	0.152	0.6	0.176	0.3	0.207	1.7	0.254	0.6

#### (4) らっかせい

温室内で、らっかせい（品種：Florunner 又は Florunner2）を[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを 110 g ai/ha（通常処理区）又は 330 g ai/ha（3 倍処理区）で処理した土壌に移植し、移植 3 か月後に採取した落花生の果肉、さや、茎葉及び果皮を試料として、らっかせいにおける植物体内運命試験が実施された。

らっかせい試料中放射能分布は、表 8 に示されている。

植物体への放射能の移行はごく少量であると考えられた。

各試料中に未変化のフルミオキサジンは検出されなかった。各試料中の 51～83%TRR が未抽出残渣に存在した。さや及び茎葉抽出物からは、代謝物 M1、M16、M18、M19 及び M20 が同定され、それぞれの残留量は 0.004 mg/kg 以下であった。その他多くの極性化合物が存在し、フルミオキサジンはらっかせいにおいて、広範に代謝されると考えられた。（参照 7、9）

表 8 らっかせい試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン		[tet- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン	
	110 g ai/ha	330 g ai/ha	110 g ai/ha	330 g ai/ha
果肉	0.012	0.044	0.031	0.093
さや	0.019	0.166	0.020	0.097
茎葉	0.009	0.027	0.021	0.023
果皮	0.013	0.045	0.036	0.085

フルミオキサジンの植物体における主要代謝経路は、環状イミドの開裂による中間体 M1 の生成、M1 の加水分解による M19 又は M16 の生成及び M19 の水酸化による M20 の生成であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを砂壤土（米国、非

滅菌)に0.25~0.26 mg/kg 乾土の濃度で添加し、25±1°C、暗所でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。インキュベート期間は、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区で181日間、[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区で91日間とした。

フルミオキサジンは経時的に減少し、試験開始90日前後には3.2~11.8% TARであった。フルミオキサジンの好氣的土壤における推定半減期は、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンで11.9日、[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンで17.5日と算出された。

いずれの処理区も、主要分解物はCO<sub>2</sub>であり、試験終了時の発生量は、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン及び[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区でそれぞれ11.5及び55.1% TARであった。試験終了時には土壤結合性放射能が[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン及び[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区でそれぞれ73.6及び29.0% TARであった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区では分解物M1、M11、M12及びM16が、[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区では分解物M11、M12、M18及びM19が検出されたが、いずれも最大で6.6% TAR以下であった。

フルミオキサジンの好氣的土壤中における主要分解経路は、環状イミドの開裂による中間体M1の生成、M1の加水分解によるM19又はM16の生成後、CO<sub>2</sub>及び結合残留物になると考えられた。(参照7、11、15)

## (2) 湛水土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを砂壤土(米国、非滅菌)に添加(添加濃度不明)し、182日間インキュベート(詳細な条件不明)する湛水土壤中運命試験が実施された。

フルミオキサジンは水相から速やかに土壤相に移行し、水相における推定半減期は、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン及び[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンで、それぞれ3.1及び4.1時間と算出された。土壤相における推定半減期は、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン及び[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンで、それぞれ117及び73日と算出された。

試験開始1日後に、主要分解物はアミド化合物(約50% TAR)であった。その後、この化合物は減少し、試験終了時には[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン及び[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン処理区で、それぞれ16.2及び14.7% TARであった。

(参照7)

## (3) 土壤吸着試験

4種類の国内土壤[埴壤土(北海道)、軽埴土(和歌山)、砂質埴壤土(岡山)及びシルト質埴壤土(熊本)]を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K<sub>ads</sub>は5.35~60.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数K<sub>oc</sub>は239~775であった。(参照11、15)

#### (4) 土壤溶脱性試験

4種類の土壌〔砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土（採取地不明）〕に [phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを処理し、土壌溶脱性試験が実施された。

浸出液からは、砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土で、それぞれ 64～67%TAR、51～54%TAR、7～15%TAR 及び 3～4.9%TAR の放射能が認められた。

好氣的条件下に 30 日間エージングした土壌を充てんしたカラムを用い [phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを処理した試験では、放射能の大部分はカラム上部に存在し、浸出液中には 3.6（埴壤土）～28.0（砂壤土）%TAR の放射能が認められた。浸出液中の主要成分はフルミオキサジンであり、数種類の少量分解物が認められた。（参照 7）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（ホウ酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 0.1 mg/L の濃度で添加し、25±1℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

各 pH における推定半減期は、表 9 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン添加区では、分解物として M1 及び M16 が存在した。pH 5 及び 7 では M16 が試験終了時にそれぞれ最大 86.8 及び 80.0%TAR 存在し、M1 が pH 5 では最大 5.3%TAR 認められ、pH 7 では試験開始 2 日後に最大 60.9%TAR となった後減少し、試験終了時には 10.4%TAR となった。pH 9 では分解物は M1 のみであり、試験開始 1 日後にほぼ 100%TAR となり、試験終了時まで同程度であった。

[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン添加区では、分解物として M1、M18 及び M19 が存在した。pH 5 及び 7 では M19 が試験終了時にそれぞれ最大 95.5 及び 83.6%TAR 存在し、M1 が pH 5 では最大 5.9%TAR、pH 7 では試験開始 2 日後に最大 69.4%TAR となった後減少し、試験終了時には 8.2%TAR となった。分解物 M18 は、pH 5 及び 7 で、いずれも最大 6.2%TAR 以下であった。pH 9 では分解物は M1 のみであり、試験開始 1 日後に 98%TAR 以上となり、試験終了時まで同程度であった。

フルミオキサジンの緩衝液における加水分解経路は、環状イミドの開裂及びそれに続くアミド結合の開裂を経て、それぞれ M1 及び M16 又は M19 に分解されると考えられた。（参照 7、11、15）

表 9 各 pH における推定半減期

	[phe- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン	[tet- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン
pH 5	5.1 日	3.4 日
7	24.6 時間	21.4 時間
9	22.0 分	14.6 分

(2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン又は[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを、蒸留水（滅菌）又は自然水〔河川水（兵庫）、pH 7.9、滅菌〕に 1 mg/L の濃度でそれぞれ添加し、キセノン光（光強度：8.8 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～400 nm）を 25±1℃で 7 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

フルミオキサジンの水中光分解試験における推定半減期は、表 10 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン添加区では、CO<sub>2</sub>が、試験終了時まで、蒸留水及び自然水でそれぞれ 10.3 及び 1.5% TAR 発生した。

蒸留水中では、主要分解物は M13 であり、試験開始 1～2 日後に最大 66.7～69.6% TAR に達した後減少し、試験終了時には 29.3～33.1% TAR となった。[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン添加区では M19（最大 9.0% TAR）、M21（最大 11.3% TAR）も比較的多く存在した。

自然水中では、まず分解物 M1 が増加し、試験開始 85 分後に最大 32.8～37.8% TAR となった後減少し、試験開始 1 日後には検出されなかった。また分解物 M14 が投与開始 2 日後に最大値 58.2～63.0% TAR に達した後減少し、試験終了時には 21.1～26.5% TAR となったほか、M13 が最大 8.3～8.6% TAR 存在した。[tet-<sup>14</sup>C]フルミオキサジン添加区では分解物 M19 が経時的に増加し、試験終了時に 30.9% TAR となった。

暗所対照区でもフルミオキサジンは分解され、蒸留水中では M16 又は M19 が、自然水中では M1 が、試験終了時に 69% TAR 以上存在した。

フルミオキサジンの水中における光分解経路は、環状イミドの開裂による M1 又はフェニル環の開裂による M13 を生成した。さらにこれらがイミド及びアミド結合の開裂並びにシクロヘキセン環の開裂により、M14、M19 及び M21 を経て極性分解物へと分解されると考えられた。（参照 11、15）

表 10 水中光分解試験における推定半減期（時間）

標識体	光照射区		東京、春の太陽光下換算値	
	蒸留水	自然水	蒸留水	自然水
[phe- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン	8.8	3.0	10.0	3.5
[tet- <sup>14</sup> C]フルミオキサジン	7.2	12.0	8.2	13.6

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・シルト質壤土（茨城）及び堆積土・シルト質壤土（岡山）を用いて、フルミオキサジン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。推定半減期は表 11 に示されている。（参照 11、15）

表 11 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	フルミオキサジン
容器内試験	0.3 mg/kg	火山灰土・シルト質壤土	40 日
		堆積土・シルト質壤土	10 日
ほ場試験	240 g ai/ha	火山灰土・シルト質壤土	9 日
		堆積土・シルト質壤土	4 日

注) \*：容器内試験では標準品、ほ場試験では顆粒水和剤を使用

## 6. 作物残留試験

野菜、果実及び豆類を用いて、フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体を分析対象化合物とした国内作物残留試験並びにフルミオキサジンを分析対象化合物とした海外作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び別紙 4 に示されている。

国内においてフルミオキサジン及び M20+M20 抱合体はいずれも定量限界未満であった。海外におけるフルミオキサジンの最大残留値は、最終散布 30 日後のホップの 0.04 mg/kg であった。（参照 11、12、32）

## 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 11、15）

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス 雄 3 雌 3	0、1,500、5,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で 30 分後に軽度の自発運動減少を認めたが 60 分後に回復した。
	自発運動量	ICR マウス 雄 3	0、1,500、5,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で投与 10～20 分後に有意な減少
	ペントバルビタール睡眠	ICR マウス 雄 10	0、1,500、5,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で有意に延長

	抗痙攣 (ペンチレンテトラゾール誘発)	ICR マウス	雄 10	0, 1,500, 5,000 (経口) <sup>1)</sup>	5,000	—	影響なし
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ICR マウス	雄 9~ 10	0, 1,500, 5,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重 で有意な苦悶反応 抑制
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0, 1,500, 5,000 (経口) <sup>1)</sup>	5,000	—	影響なし
	脳波	NZW ウサギ	雄 3	0, 1,500, 5,000 (経口) <sup>1)</sup>	5,000	—	影響なし
自律 神経系	摘出回腸	NZW ウサギ	雄 3	0, 10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で筋の緊 張度低下
		Hartley モルモット	雄 3	10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で直接作 用抑制、また ACh、 His、5-HT、塩化 バリウムの収縮作 用抑制
体性 神経系	摘出横隔膜 神経筋	SD ラット	雄 3	10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	影響なし
	局所麻酔作用	NZW ウサギ	雄 3	0, 0.6, 6% (点眼) <sup>3)</sup>	6	—	影響なし
循環 器系	呼吸、血圧、心 拍数、心電図及 び血流量	ビーグル 犬	雄 3	0, 0.3, 1, 3, 10, 30 (静脈内) <sup>3)</sup>	1	3	3 mg/kg 体重以上 で一過性の呼吸促 進、10 mg/kg 体重 以上投与群で血 圧、心拍数の一過 性低下に引き続く 上昇及び血流量の 減少、30 mg/kg 体 重投与群で全例死 亡
	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	0, 10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	影響なし
消化 器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 1,500, 5,000 (経口) <sup>1)</sup>	5,000	—	影響なし
水・ 電 解 質	尿量、 尿中電解質	SD ラット	雄 10	0, 100, 500, 1,500, 5,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重 投与群で尿量の減 少、尿中ナトリウ ム、カリウムの有 意な増加

代謝							
血液	血液凝固	SD ラット	雄 5	0、1,500、5,000 (経口) <sup>1)</sup>	5,000	—	影響なし
	溶血	SD ラット	雄 5	0、1,500、5,000 (経口) <sup>1)</sup>	5,000	—	影響なし

注) —：作用量を設定できなかった。

溶媒は 1)1%MC、2)DMSO、3)グリセロールフォルマルル を用いた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フルミオキサジン（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 5～8、11、15）

表 13 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		不規則呼吸、呼吸緩徐、自発運動量低下 死亡例なし
		>3.93	>3.93	

### (2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、200、700 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

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。

本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重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 15、16）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フルミオキサジンは眼に対し軽微な刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 5～8、11、15）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①

SDラット(主群:一群雌雄各10匹、中間と殺群(投与5週):一群雌雄各6匹)を用いた混餌(原体:0、30、300、1,000及び3,000ppm: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(ラット)①の平均検体摂取量

投与群(ppm)		30	300	1,000	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	1.9	19.3	65.0	196
	雌	2.2	22.4	72.9	218

各投与群に認められた毒性所見は表15に示されている。死亡動物1例を含む3,000ppm投与群の雌3例において、投与の影響による溶血性黄疸が認められ、耳介、眼球及び四肢の蒼白、眼底血管の不明瞭化等、BUN、ALP、AST、ALT、LDH、GGT、TG、T.Bil及びD.Bilの増加傾向並びにChE減少傾向が認められた。

本試験において、1,000ppm以上投与群の雄でHb、MCV、MCH、MCHC減少等が、300ppm以上投与群の雌でMCV、MCH減少等が認められたので、無毒性量は雄で300ppm(19.3mg/kg体重/日)、雌で30ppm(2.2mg/kg体重/日)であると考えられた。(貧血発現に関しては[14.(1)]を参照)(参照11、15)



表 15 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、網状赤血球比、赤芽球比増加</li> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ 骨髄顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比 (M/E 比) 減少</li> <li>・ 肝類洞内褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡 (1 例)</li> <li>・ 耳介、眼球、四肢の蒼白</li> <li>・ RBC 減少、WBC、Neu、赤芽球比増加</li> <li>・ TP、ChE、<math>\alpha</math>1-Glob、<math>\beta</math>-Glob 減少、T.Bil、GGT、A/G 比増加</li> <li>・ 肝絶対重量、腎比重量<sup>2</sup>、脾及び心絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞風船様変性及び壊死</li> <li>・ 肝細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 大腿骨骨髄線維症及び骨形成</li> <li>・ 腎尿細管上皮細胞内褐色色素沈着及び空胞化</li> <li>・ 副腎皮質細胞質空胞化</li> <li>・ 胸腺泡沫細胞浸潤を伴う萎縮</li> <li>・ リンパ節組織球症</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、MCV、MCH、MCHC 減少</li> <li>・ 肝、腎、心及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht、MCHC 減少、網状赤血球比増加</li> <li>・ 骨髄 M/E 比減少</li> <li>・ カリウム、無機リン減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝類洞内褐色色素沈着</li> <li>・ 肝髄外造血亢進</li> <li>・ 大腿骨骨髄過形成</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> </ul>
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV、MCH 減少</li> </ul> 毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	1,000	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.3	21	70	244
	雌	2.2	22	72	230

死亡例はなかった。各投与群に認められた毒性所見は表 17 に示されている。

<sup>2</sup>体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で MCV 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄：21 mg/kg 体重/日、雌：22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、8)

(貧血発現に関しては [14. (1)] 参照)

表 17 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb、Ht、MCH、骨髓 M/E 比減少、PLT、網状赤血球比、赤芽球比増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加、肝比重量増加</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht、骨髓 M/E 比減少、WBC、網状赤血球比、赤芽球比増加</li> <li>・Alb、A/G 比増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加、肝比重量増加</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> <li>・骨髓及び肝造血亢進 (1 例)</li> <li>・肝リンパ球浸潤</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 減少</li> <li>・T.Bil 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV、MCH 減少、PLT 増加</li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP、T.Chol、PL 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6~10、11、15)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便</li> <li>・ALP、T.Chol、PL 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加 (1 例)</li> <li>・肝胆管増生 (1 例)</li> <li>・肝中心静脈周囲線維組織増生</li> <li>・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便</li> <li>・ALP、T.Chol、PL 増加</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・肝絶対及び比重量増加 (1 例)</li> <li>・肝胆管増生</li> <li>・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 9 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、3,000 及び 10,000

ppm：平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	3,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	152	420	1,370
	雌	165	482	1,700

10,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (420 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (165 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、8)

(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 12 匹) を用いた混餌 (0、500、1,500 及び 4,500 ppm、平均検体摂取量は表 20 に示されている。) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 20 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)		500	1,500	4,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37	110	323
	雌	41	124	358

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、500 ppm 以上投与群の雄で MCV 及び MCH 減少が、1,500 ppm 以上投与群の雌で、Hb、Ht、MCV、MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm 未満 (37 mg/kg 体重/日未満)、雌で 500 ppm (41 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 15、17)

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ Ret 及び網赤血球比率増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Ret 及び網赤血球比率増加</li> <li>・ 大型非染色球比率及び絶対数減少</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV、MCH 減少</li> </ul>	毒性所見なし

## (6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた経皮(原体:0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、7 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

雄では、検体投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、Hb 及び Ht 減少並びに脾髄外造血亢進が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7、8、11、15)

## 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、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

死亡例は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7、8、11、15)

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・軟便、粘液便、下痢</li><li>・T.Chol、PL、<math>\alpha</math>2-Glob 増加</li><li>・肝絶対及び比重量増加</li><li>・グリソン鞘結合組織増加(褐色色素沈着、胆管増生を伴う)</li><li>・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・軟便、粘液便、下痢</li><li>・T.Chol、PL、<math>\alpha</math>2-Glob 増加</li><li>・肝絶対及び比重量増加</li><li>・胆嚢及び胆汁黒色沈渣</li><li>・グリソン鞘結合組織増加(褐色色素沈着、胆管増生を伴う)</li><li>・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張</li></ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"><li>・ALP 増加</li><li>・脾髄外造血亢進</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ALP 増加</li></ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット(主群:一群雌雄各 50 匹、中間と殺群:一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌(原体:0、50、500 及び 1,000 ppm:平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	500	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	18.0	36.5
	雌	2.2	21.8	43.6

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。貧血は、雄より雌で顕著であった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で脾髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.8 mg/kg 体重/日、雌：2.2 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 5～8、11、15）

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ MCV、MCH、MCHC 減少、赤芽球数増加	・ RBC、赤芽球数増加、骨髄 M/E 比減少
500 ppm 以上	・ Hb 減少 ・ 慢性腎症 ・ 脾髄外造血亢進	・ Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少、Ret 増加 ・ 脾髄外造血亢進
50 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）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 51 匹、中間と殺群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（0、300、3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	3,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.1	315	754
	雌	36.6	346	859

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

7,000 ppm 投与群の雄で RBC 減少が認められ、3,000 ppm 以上投与群では、用量相関性はないものの雄で小葉中心性肝細胞肥大が、同群の雌でび慢性肝細胞肥大が認められ、これらの肝細胞肥大は肝細胞の核肥大及び細胞質肥大を伴っていた。また、雌で肝単細胞壊死が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で核肥大を伴った肝細胞肥大等

が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 31.1 mg/kg 体重/日、雌: 36.6 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 7、8、11、15)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100、200 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	300	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.2	6.3	12.7	18.9
		雌	3.8	7.6	15.1	22.7
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.7	7.5	15.0	22.4
		雌	4.3	8.5	17.2	25.6

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

児動物では、F<sub>1</sub> 世代では 300 ppm 投与群において、F<sub>2</sub> 世代では 200 ppm 以上投与群で生存児動物数が減少し、両世代ともに 300 ppm 投与群において出産生児数が減少し、生後 4 日までの生存率が低下した。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雄において精巣上体絶対及び比重量が減少し、300 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 200 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物では、雄は 100 ppm (P 雄: 6.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 7.5 mg/kg 体重/日)、雌は 200 ppm (P 雌: 15.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 17.2 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄: 6.3 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 7.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 8.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、300 ppm 投与群の雄で交尾率の減少が、雌で出産率減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 200 ppm (P 雄: 12.7 mg/kg 体重/日、P 雌: 15.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 15.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 17.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 11、15)

表 27 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	300 ppm	300 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臆周囲赤色物質</li> <li>・摂餌量減少（哺育期）</li> <li>・出産率減少</li> <li>・全胚・胎児吸収（5 例）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・前立腺絶対重量減少</li> <li>・交尾率減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（4 例）</li> <li>・蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞壊死</li> <li>・胆汁うっ滞</li> <li>・出産率減少傾向</li> <li>・全胚・胎児吸収（2 例）</li> </ul>
	200 ppm 以上				
	100 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>			
児動物	300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹当たり出産児動物数及び出産生児数減少</li> <li>・生後 4 日生存率減少</li> <li>・腹当たり生存児動物数減少</li> <li>・衰弱</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹当たり出産児動物数及び出産生児数減少</li> <li>・生後 4 日生存率減少</li> <li>・低体重</li> <li>・低体温、尾の紋輪</li> </ul>	
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・死産数増加（200 ppm 投与群のみ）</li> <li>・腹当たり生存児動物数減少</li> <li>・胃内に乳汁なし</li> </ul>	
	100 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたが、これは生存胎児数減少及び胎児低体重による子宮内受胎産物の重量の減少によるもので、母動物に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率が増加して、腹当たり平均生存胎児数が減少し、体重は低値を示した。胎児内臓観察において、心奇形の心室中隔欠損が増加し、これを含めて心血管系の異常が増加した。心室中隔欠損を主とする心血管系の異常は、10 mg/kg 体重/日投与群でも背景値を上回る頻度で認められ、用量相関性が認められたことから、検体投与の影響と判断された。骨格検査では、30 mg/kg 体重/日投与群で、奇形として肩甲骨弯曲が、骨格変異として波状肋骨がそれぞれ増加し、骨化仙尾椎数の減少が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 3 mg/kg 体重/日で

あると考えられた。(参照 6~8、11、15)

(発生毒性メカニズム関連試験に関しては [14. (11)~(20)] を参照)

### (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 24~25 匹) の妊娠 6~15 日に経皮 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油、6 時間/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたが、これは生存胎児数減少及び胎児低体重による子宮内受胎産物の重量減少によるもので、母動物に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では 300 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率が増加、腹当たり平均生存胎児数が減少し、体重が低値を示した。また、内臓観察では、内臓奇形として心室中隔欠損が、内臓変異として右奇静脈遺残及び過剰冠状動脈口等が増加し、これらを含む心血管系の異常が増加した。心血管系の異常は、100 mg/kg 体重/日投与群でも背景値の上限付近の頻度で認められ、用量相関性が認められることから、検体投与の影響と判断された。骨格観察では、300 mg/kg 体重/日投与群で波状肋骨が増加し、骨化仙尾椎体数の減少が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6~8、11、15)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、300、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 3,000 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 6~8、11、15)

## 1.3. 遺伝毒性試験

フルミオキサジンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro/in vivo* UDS 試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 28 に示されており、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、代謝活性化系存在下で陽性で



あったが、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験を含む他の試験の結果が全て陰性であったことから、フルミオキサジンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 6~8、11、15、23)

表 28 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)	113~7,200 µg/ディスク(-S9) 113~3,600 µg/ディスク(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来(V79)細胞	14.1~225 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞	10.6~177 µg/mL (+/-S9)	陽性 <sup>1)</sup>
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	①5,000 mg/kg 体重 (投与 3、12 及び 24 時間後 と殺) ②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (投与 12 時間後と殺)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群各 4 匹、性別不明)	300、1,000、5,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①雄：5,000 mg/kg 体重 雌：4,400 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 6、12、24 及び 48 時間 後と殺) ②1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重(投与 24 時間後と 殺)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下  
1)代謝活性化系存在下で陽性

#### 14. その他の試験

##### (1) 貧血発現検討試験 (ラット)

フルミオキサジンによる貧血誘発メカニズムを明らかにするために、SD ラット (一群雌 6 匹) に、フルミオキサジンを最長 37 日間<sup>3</sup>混餌 (原体：0、3,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量：0、179 及び 852 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。

<sup>3</sup> 10,000 ppm 投与群は 15 日間投与、3,000 ppm 投与群は 37 日間投与

いずれの投与群でも、投与開始5日後以降、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC及び骨髓M/E比減少並びに赤芽球数増加が認められた。Retは、いずれの投与群も投与開始5日後までは減少したが、8日後には対照群と同等となり、15日後以降は増加した。これらの変化に、3,000及び10,000 ppm投与群で明らかな差は認められなかった。また、担鉄赤血球出現率がいずれの投与群においても経時的に増加したが、この変化は3,000 ppm投与群より10,000 ppm投与群で明瞭であった。10,000 ppm投与群では投与5日後以降（投与5日後のみ有意差あり）に血中の鉄増加が認められた。

両投与群で投与開始8日以降、脾絶対及び比重量増加が認められ、15日後には肝比重量増加が認められ、投与開始37日後の3,000 ppm投与群では、肝及び脾絶対及び比重量増加が認められた。3,000 ppm投与群では尿中コプロポルフィリン及びFEP増加が認められた。（10,000 ppm投与群では測定しなかった。）

以上より、フルミオキサジン投与によりラットで誘発された貧血は、鉄欠乏によるものではなく、ポルフィリン合成阻害によることが示唆された。尿中及び赤血球中ポルフィリン濃度の増加から、ポルフィリンがヘモグロビンに変換されないことが示され、その結果、通常はヘモグロビン合成に用いられる鉄が、赤血球に過剰に蓄積したと考えられた。（参照7、8、11、15）

## (2) 貧血発現種間比較試験（ラット及びマウス）

フルミオキサジンによる貧血発現及びProttox阻害に関する種差を検討するために、SDラット（一群雌6匹）又はICRマウス（一群雌6匹）に、フルミオキサジンを15日間混餌（原体：ラット：0及び3,000 ppm、マウス：0及び7,000 ppm）投与する試験が実施された。平均検体摂取量は、ラットで336 mg/kg体重/日、マウスで1,200 mg/kg体重/日であった。

ラットでは、検体投与群で投与開始後1週からRBC、Hb、Ht、MCV、MCH及びMCHC減少並びにRet、赤芽球数、担鉄赤血球数及びFEP増加が認められたが、マウスの検体投与群では投与開始後2週でFEPの軽微な増加が認められたほかに、検体投与の影響は認められなかった。

フルミオキサジン投与による貧血発現及びProttox阻害の指標である担鉄赤血球数及びFEP増加の程度については、ラットとマウスで明らかな種差があると考えられた。（参照11、15）

## (3) 貧血発現種間比較試験（イヌ）

フルミオキサジンによる貧血発現及びProttox阻害に関する種差を検討するために、ビーグル犬（一群雌2匹）に、フルミオキサジンを14日間カプセル経口（原体：0及び1,000 mg/kg体重/日）投与する試験が実施されたが、検体投与の影響は認められなかった。

ラット及びマウスを用いた試験の結果[14. (2)]と比較して、フルミオキサジン

投与による貧血発現並びに Protox 阻害の指標である担鉄赤血球数及び FEP 増加の程度については、ラットとイヌで明らかな種差があると考えられた。(参照 11、15)

#### (4) 28 日間亜急性毒性試験 (サル)

貧血作用に対する毒性変化を検討するため、カニクイザル (一群雌 3 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 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。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 15、18)

#### (5) ProtoIX の蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ①

フルミオキサジンによる Protox 阻害の結果生じる ProtoIX の蓄積性の種差を検討するために、SD ラット (一群雌 2~4 匹) 又は日本白色種ウサギ (一群雌 2~3 匹) の妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

ラットでは、投与群の胚で、投与 2 時間後以降 ProtoIX の濃度が経時的に増加し、投与 12 時間後に最高値 (投与前値の約 130 倍) に達した。その後濃度は速やかに減少し、投与 24 時間後には投与 2 時間後と同等となった。投与群母動物の肝臓でも、投与 2 時間後以降 ProtoIX の濃度増加が認められたが、投与 12 時間後までほぼ同等の値であり、投与 18 時間後以降減少した。母動物の肝臓 ProtoIX 濃度は、最大値で投与前値の約 11 倍であった。

ウサギの胚及び母動物の肝臓では、ProtoIX の濃度は試験期間中、非常に低いか定量限界未満であった。(参照 7、8、11、15)

#### (6) ProtoIX の蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ②

フルミオキサジンによる Protox 阻害の結果生じる ProtoIX の蓄積性の種差を検討するために、SD ラット (一群雌 3~5 匹) 又は日本白色種ウサギ (一群雌 3~5 匹) の妊娠 10~15 日のいずれか 1 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: ラット: 0 及び 400 mg/kg 体重、ウサギ: 1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

ラットでは、投与群の胚における検体投与 14 時間後の ProtoIX 濃度は、いずれの投与日でも対照群より増加しており、特に、妊娠 11 及び 12 日投与群で最大値 (対照群に比べ 69~84 倍) を示した。母動物肝臓における検体投与 14 時間後の ProtoIX 濃度は、試験期間中対照群と同等であった。

ウサギの胚及び母動物では、ProtoIX の濃度は試験期間中、非常に低い又は定量限界未満であった。(参照 7、8、11、15)

#### (7) Protox 阻害種間比較試験 (ラット、マウス及びイヌ)

フルミオキサジンによる Protox 阻害作用の動物種による差を検討するために、SD ラット、ICR マウス又はビーグル犬 (いずれも雌) の肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン存在下で 20 分間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン添加濃度は、ラット及びマウスミトコンドリアで  $10^{-10}$ ~ $10^{-5}$  M、イヌミトコンドリアで  $10^{-9}$ ~ $10^{-4}$  M とした。

ラット、マウス及びイヌにおける Protox の IC<sub>50</sub>値は、それぞれ 5.63、10.6 及び 384 nM であった。(参照 11、15)

#### (8) 肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験 (ラット及びウサギ)

フルミオキサジンとその構造類似化合物 (S-23121 及び S-23031<sup>4</sup>) による組織中 Protox 阻害作用の種差及び化合物による差を検討するために、非妊娠 SD ラット (雌) 及び NZW ウサギ (雌) の肝臓並びに SD ラット (雌) 及び NZW ウサギの妊娠 12 及び 15 日胚から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン及び構造類似化合物存在下でインキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン及び S-23121 の添加濃度は  $10^{-10}$ ~ $10^{-5}$  M、S-23031 の添加濃度は  $10^{-9}$ ~ $10^{-4}$  M とし、インキュベート時間は肝ミトコンドリアで 20 分、胚ミトコンドリアで 30 分とした。

いずれの組織のミトコンドリアにおいても、Protox の最高反応速度はウサギよりラットで高値であった。

ラット及びウサギの各組織での Protox 活性に対する IC<sub>50</sub>値は表 29 に示されている。

いずれの化合物も、ウサギよりラットで Protox 活性を強く阻害した。いずれの化合物でも胚及び成体の肝臓における Protox 活性阻害作用に対する感受性は同等であったことから、成体の肝臓を用いて、胎児の Protox 活性に対する作用を検討することが可能であることが示唆された。(参照 7、8、11、15)

表 29 ラット及びウサギの各組織における Protox 活性の IC<sub>50</sub> 値 (μM)

	ラット			ウサギ		
	肝臓	妊娠 12 日 胚	妊娠 15 日 胚	肝臓	妊娠 12 日 胚	妊娠 15 日 胚
フルミオキサジン	0.008	0.012	0.006	0.052	0.095	0.308
S-23121	0.011	0.047	0.020	1.56	6.49	1.27
S-23031	0.793	0.344	0.204	4.75	5.92	5.09

<sup>4</sup> S-23121 : 一般名フルミプロピン、S-23031 : 一般名フルミクロラックペンチル

### (9) 肝組織 Protox 阻害種間比較試験 (ヒト、ラット及びウサギ)

フルミオキサジンによる肝組織 Protox 阻害作用の種差を検討するために、ヒト (成人女性、脳死患者 6 名)、SD ラット (雌) 及び NZW ウサギ (雌) の肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン存在下で 20 分間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジンの添加濃度は、ヒトで  $10^{-9}$ ~ $10^{-4}$  M、ラット及びウサギで  $10^{-10}$ ~ $10^{-5}$  M とした。

ヒト、ラット及びウサギにおける Protox 活性に対する  $IC_{50}$  値は、それぞれ 17.3、7.15 及び 138 nM であった。(参照 7、8、11、15)

#### <種差についてのまとめ>

ウサギでは、胎児に検体投与の影響は認められなかった。フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用は、ウサギと比較して、ラットにおいて強く発現した。また、Protox 活性阻害の結果生じると考えられる ProtoIX が、ラット胚・胎児では顕著に蓄積が認められたが、ウサギでは蓄積は認められなかった。(参照 10、15)

### (10) フルミオキサジン及び代謝物の Protox 阻害試験 (*in vitro*)

フルミオキサジン並びに代謝物 M5、M8 及び M16 の Protox 阻害作用を検討するために、SD ラット (雌) の肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン、代謝物 M5、M8 及び M16 存在下で 60 分間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン、代謝物 M5、M8 及び M16 の添加濃度は、 $10^{-11}$ ~ $10^{-6}$  M、 $10^{-10}$ ~ $10^{-5}$  M、 $10^{-9}$ ~ $10^{-4}$  及び  $10^{-9}$ ~ $10^{-4}$  M とした。

フルミオキサジン、代謝物 M5 及び M8 の  $IC_{50}$  値は、それぞれ 4.55 nM、62.5 nM 及び 667 nM であり、代謝物 M16 については、100  $\mu$ M でも阻害作用は認められなかった。

代謝物 M5 及び M8 の Protox 阻害作用はフルミオキサジンより弱いと考えられた。(参照 15、19)

### (11) 発生毒性臨界期検索試験 (ラット)

ラットを用いた発生毒性試験①及び② [12. (2) 及び(3)]において、フルミオキサジン投与により、胚・胎児死亡率増加、心室中隔欠損等の心血管系異常の増加が認められた。これらの毒性が、妊娠期間中のどの時期に投与した場合に最も強く発現するのか (臨界期) を検討するため、SD ラット (一群雌 4~5 匹) の妊娠 11~15 日のいずれか 1 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 400 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与し、妊娠 20 日に母動物をと殺・帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかった。いずれの投与群でも、胚・胎児死亡、胎児低体重及び心室中隔欠損が誘発されたが、胚・胎児死亡率及び心室中隔欠損発現率が最も高かったのは、妊娠 12 日投与群であり、胎児体重は同群で最も低かつ

た。(参照 6~8、11、15)

#### (12) 発生毒性病理組織検討試験 (ラット及びウサギ)

フルミオキサジン投与により誘発される心室中隔欠損が、胚への直接的作用によるものか、間接的作用によるものか検討するために、SD ラット (一群雌 1~4 匹) 又は日本白色種ウサギ (一群雌 2 匹) に、両動物種において発生段階がほぼ一致し、ラット胎児に影響を及ぼした妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

ラットの投与群では、投与 36 時間後より胚死亡が認められ、投与 48 時間後には胚死亡率が 93%に達した。ラット胚では、投与 12 時間後以降ミトコンドリア損傷 (ミトコンドリア拡張及び鉄沈着) を伴う赤芽球への鉄沈着の増加が認められた。また、投与 12 時間後以降に赤芽球変性が、24 時間後以降に肝臓類洞内マクロファージによる赤芽球貪食及び肝類洞血管拡張等が、36 時間後以降心室壁菲薄化等の心臓の変化がそれぞれ認められた。

ウサギでは、検体投与の影響は認められなかった。(参照 7、8、11、15)

#### (13) 発生毒性発現メカニズム試験 (ラット)

フルミオキサジン投与により胎児死亡、奇形 (心室中隔欠損等) 及び発育遅延が誘発されるメカニズムを検討するため、SD ラット (対照群: 一群雌 7~8 匹、投与群: 8~18 匹) の妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 400 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与し、経日的に胚・胎児を観察する試験が実施された。

妊娠 14 日までは、胚・胎児死亡率に検体投与の影響は認められなかったが、妊娠 15 日に死亡率が増加し、妊娠 20 日まで同等の値で推移した。したがって、胚・胎児死亡は妊娠 15 日 (投与 72 時間後) までに発現し、その時点で死亡しなかった胚・胎児は妊娠末期まで生存すると考えられた。

胚・胎児血液中の RBC 及び Hb は、妊娠 13~16 日に顕著に減少 (対照群の 38~53%) し、血清中 TP は妊娠 15~16 日に顕著に減少 (対照群の 46~53%) した。

妊娠 17 日以降に骨化遅延が認められ、妊娠 20 日には波状肋骨及び肩甲骨弯曲等の異常が発現した。

以上より、フルミオキサジン投与により最初に現れる影響は、RBC 及び Hb の減少であった。(参照 11、15)

#### (14) ヘム合成経路及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)

フルミオキサジンのヒト赤血球系細胞におけるヘム合成及び細胞増殖に対する影響を検討するために、慢性骨髄性白血病患者由来細胞 (K562 細胞) を赤血

球系細胞に分化させ、フルミオキサジンの存在下で最長 8 日間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジンの添加濃度は 0.01、0.1、1.0 及び 5.0  $\mu\text{M}$  とした。

1.0  $\mu\text{M}$  以上の処理により用量依存性の ProtoIX の蓄積が分化 K562 細胞に認められたが、5.0  $\mu\text{M}$  の用量においても、細胞増殖及びヘム合成に対する影響は認められず、フルミオキサジンは 5.0  $\mu\text{M}$  以下では、ヘム合成及び細胞増殖には影響しないと考えられた。(参照 15、20)

#### (15) 代謝物のヘム合成及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)

代謝物 M5、M8 及び M16 のヒト赤血球系細胞におけるヘム合成及び細胞増殖に対する影響を検討するために、慢性骨髄性白血病患者由来細胞 (K562 細胞) を赤血球系細胞に分化させ、フルミオキサジン並びに代謝物 M5、M8 及び M16 の存在下で最長 8 日間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン及びいずれの代謝物も添加濃度を 5.0  $\mu\text{M}$  とした。

フルミオキサジン処理により ProtoIX の蓄積が分化 K562 細胞に認められたが、細胞増殖及びヘム合成に対する影響は認められなかった。

代謝物 M5、M8 及び M16 においては、ProtoIX 蓄積、ヘム合成及び細胞増殖に影響は認められなかった。(参照 15、21)

#### (16) 循環赤芽球の形態及びその構成の検討試験 (ラット)

妊娠 SD ラット (12 匹) の胎齢 11~14 日の各同腹胎児血液細胞を臍帯から採取して、胎児赤芽球の形態学的分類が行われた。

胎齢 11 日では、循環赤芽球の 95%以上が好塩基球性赤芽球であり、胎齢 12~13 日では、主に多染性赤芽球となり、胎齢 14 日では多染性赤芽球は減少し、主な循環赤芽球は正染性赤芽球及び少数の Ret となった。

胎齢 11~14 日のラット胎児では循環赤芽球は同期して分化すると考えられ、胎齢 12 日の循環赤芽球のほとんどが Hb 合成が活発とされる多染性赤芽球であった。(参照 15、22)

#### (17) 経皮投与時と経口投与時の血中濃度比較及び経皮吸収率検討試験 (ラット)

経皮投与時と経口投与時の血中濃度を比較し、また経皮吸収率を検討するため、SD ラット (一群雌 3 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0、1 及び 30 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与又は経皮 (原体: 0、200 及び 800 mg/kg 体重、6 時間、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

経口投与群及び経皮投与群の血中薬物動態学的パラメータは表 30 に示されている。経皮投与群では、投与 2 時間後まで血中に放射能は検出されず、また  $T_{\text{max}}$  後も放射能濃度は緩慢に減少したため、 $T_{1/2}$  は計算されなかった。

経皮投与群では、投与開始後 48 時間で、尿、糞及びカーカス中の放射能濃度

は、200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.7、3.1 及び 0.1% TAR、800 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 1.2、6.5 及び 0.3% TAR であった。これらの値と血液中放射能濃度から、投与後 48 時間の経皮吸収率は、200 mg/kg 体重投与群で 4.0%、800 mg/kg 体重投与群で 8.3% と算出された。（参照 6～8、11、15）

表 30 血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	経口投与		経皮投与	
投与量 (mg/kg 体重)	1	30	200	800
T <sub>max</sub> (hr)	2	2	6	24
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.24	1.87	0.48	1.96
T <sub>1/2</sub> (hr)	17.3	23.1	—	—

注) — : 計算されず

#### (18) 経皮吸収試験 (妊娠ラット)

SD ラット (一群雌 3 匹) の妊娠 13 日に、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを経皮 (原体: 100 mg/kg 体重、2 又は 6 時間、溶媒: コーン油) 投与して経皮吸収試験が実施された。

投与開始 2、6、24 及び 48 時間後の、皮膚内 (皮膚投与部位) における放射能濃度は、それぞれ 3.4、4.1、2.0 及び 1.1% TAR であった。尿、糞及び組織 (血液、腎臓、肝臓、胎児及びカーカス) における放射能濃度は、投与開始 2 及び 6 時間後には合計で 1% TAR 以下であったが、投与開始 48 時間後にはそれぞれ 0.8、4.4 及び 0.6% TAR であった。これらの合計から、投与後 48 時間の経皮吸収率は 6.9% と算出された。（参照 7、8、11、15）

#### (19) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びウサギ)

SD ラット (一群雌 4 匹) 及び日本白色種ウサギ (一群雌 2 匹) の妊娠 12 日に、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 30 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与して胎盤移行率検討試験が実施された。また、代謝物同定・定量のために、SD ラット (一群雌 15 匹) 及び日本白色種ウサギ (一群雌 7 匹) の妊娠 12 日に、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 30 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与する試験も実施された。

投与後 24 時間で、尿及び糞中にラットで 76.6% TAR (尿及び糞中にそれぞれ 21.7 及び 54.9% TAR)、ウサギで 30.2% TAR (尿及び糞中にそれぞれ 12.0 及び 18.3% TAR) 排泄された。

投与 24 時間後までの母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度は表 31 に示されている。血漿濃度比率 (胎児組織中放射能濃度/母動物血漿中放射能濃度) は、ラットでは 21～26%、ウサギでは 9～14% であった。

ラットにおいては、糞中ではフルミオキサジンが最も多い成分 (38.4% TAR)



であり、主要代謝物はM7 (3.1% TAR) であった。尿中ではフルミオキサジンは0.2% TAR であり、主要代謝物はM16 (3.4% TAR) であった。そのほか尿及び糞中には、M5、M8、M10、M15 及びM17 が存在した (0.3~2.4% TAR)。

ウサギにおいては、糞中ではフルミオキサジンが最も多い成分 (12.3% TAR) であり、そのほかの代謝物はいずれも 0.5% TAR 以下であった。尿中にはフルミオキサジンは検出されず、主要代謝物はM17 (2.3% TAR) であった。M17 以外、1% TAR を超える代謝物は存在しなかった。

ラットにおける臓器及び組織中の放射能濃度は、投与 2 時間後の肝臓で未変化のフルミオキサジンが 2.80 µg/g、代謝物としてM8 が投与 4 時間後に最大 1.39 µg/g 認められた。そのほかM5、M7、M10、M15、M16 及びM17 が認められたが、いずれも 1 µg/g 未満であった。血球、血漿及び胎児において 1 µg/g を超える代謝物は認められなかった。

ウサギにおける臓器組織中の放射能濃度は、未変化のフルミオキサジンが血球及び肝臓において最大 0.15 µg/g であり、代謝物としてM5、M7、M8、M16 及びM17 が認められたが、いずれも 1 µg/g 未満であった。(参照 7、8、11、15)

表 31 投与 24 時間後までの母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度 (µg/g)

動物種	ラット			ウサギ		
	2	4	24	2	4	24
投与後の時間 (時間)						
血漿	3.14	2.96	0.50	1.5	1.7	0.8
羊水	1.14	1.46	0.33	0.2	0.2	0.3
胎児	0.672	0.782	0.12	0.1	0.2 <sup>#</sup>	0.1

# : 1 匹が検出限界以下のため、1 匹の数値を示す。

## (20) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びマウス)

SD ラット (一群雌 4 匹) の妊娠 12 日及び ICR マウス (一群雌 4 及び 15 匹) の妊娠 10 日に、[phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを単回経口 (原体 : 30 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与して胎盤移行率検討試験が実施された。

投与後 24 時間に、尿及び糞中にラットで 79.7% TAR (尿及び糞中にそれぞれ 18.8 及び 60.9% TAR)、マウスで 95.8% TAR (尿及び糞中にそれぞれ 22.9 及び 72.9% TAR) 排泄された。

母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度の最大値は表 32 に示されている。ラットでは投与 1~4 時間後に、マウスでは投与 1 時間後に最大値に達した。胎児における血漿濃度比率 (胎児組織中最大放射能濃度/母動物最大血漿中放射能濃度) は、ラットでは 38%、マウスでは 19% であった。

ラット及びマウスの糞中では、未変化のフルミオキサジンが最も多い成分 (ラット及びマウスでそれぞれ 40.3 及び 36.9% TAR) であったが、尿中には、ラットで 0.1% TAR 検出され、マウスでは未変化のフルミオキサジンは検出されな

った。マウス及びラットで、排泄物中の代謝物の種類に差は認められず、主要代謝物は M5 及び M8 であった。(参照 8、15、26)

表 32 母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度の最大値 (µg/g)

動物種	ラット	マウス
血漿	2.80	9.07
羊水	1.19	4.80
胎児	1.05	1.72

<胎児奇形の発生機序のまとめ>

発生毒性発現のメカニズム検討試験として貧血との関連等が検討 [14. (11)～(20)] されたが、検証が不十分な点もありメカニズムの解明には至らなかった。

(2 1) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発①

妊娠ヒトの血液及び胎児におけるフルミオキサジンの濃度を予測するために、妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータ、文献から得られた生理学的パラメータ並びに SD ラット及びヒト由来マイクロゾームに [phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを 5.6、20、50 及び 100 µM の濃度となるように添加し、37°C で 20 分間インキュベートして、フルミオキサジンの代謝試験が実施され、フルミオキサジンの代謝速度パラメータを用いた生理学的薬物動態モデルが開発された。

肝マイクロゾームを用いた代謝試験において、ラット及びヒトで同様の生成物が認められ、<sup>14</sup>C-フルミオキサジンの *in vitro* での代謝に種差は認められなかった。

ラット及びヒト肝マイクロゾームによる <sup>14</sup>C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータは表 33 に示されている。

K<sub>m</sub> 値及び V<sub>max</sub> 値はラットよりヒトの方が大きかった。

表 33 ラット及びヒトマイクロゾームによる <sup>14</sup>C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータ

代謝速度パラメータ	ラット	ヒト
K <sub>m</sub> (mg/L)	34.8	202
V <sub>max</sub> (mg/hr/ kg 体重)	84.8	208

生理学的薬物動態モデルは血液、肝臓、胎盤、胎児及び体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で投与した結果、最高血中濃度は 0.09 µg/g であり、比較的低かったが、吸収率は比較的高かった (Fraction absorbed: 50%)。フルミオキサジンの分布容積は比較的 low、フルミオキサジンの低い血中濃度は

肝臓の高いクリアランスによると考えられ、フルミオキサジンが体のほかの部分よりも肝臓により容易に分布すると考えられた。胎児中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

妊娠又は非妊娠ラットを用いた代謝試験の結果より、1、30 及び 100 mg/kg 体重で経口投与した場合の吸収率は、それぞれ 89%、50%及び 35%となり、対数近似により 1,000 mg/kg 体重の用量における吸収率を算出すると 9%であった。

1,000 mg/kg 体重における吸収率 (9%)、*in vitro* 代謝試験における  $K_m$  (202 mg/L)、 $V_{max}$  (208 mg/hr/kg 体重) 及び文献で得られた生理学的パラメータを用いて妊娠ヒトの生理学的薬物動態モデルが開発された。

フルミオキサジンを 1,000 mg/kg 体重の用量で経口投与後の血中及び胎児中フルミオキサジン濃度の予測値の最高濃度は、それぞれ 0.61 µg/mL (1.72 µM) 及び 0.49 µg/mL (1.38 µM) と算出された結果から、妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは、1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられた。(参照 15、28)

## (2 2) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発 ②

妊娠ヒトの血液及び胎児におけるフルミオキサジンの濃度を予測するために、妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータ、文献から得られた生理学的パラメータ並びに SD ラット及びヒト由来マイクロゾームに [phe-<sup>14</sup>C]フルミオキサジンを 5.6、20、50 及び 100 µM の濃度となるように添加し、37°C で 20 分間インキュベートしたフルミオキサジンの代謝試験から、フルミオキサジンの代謝速度パラメータを用いた生理学的薬物動態モデルが開発された。

肝マイクロゾームを用いた代謝試験において、ラット及びヒトで同様の生成物が認められ、<sup>14</sup>C-フルミオキサジンの *in vitro* での代謝に種差は認められなかった。

ラット及びヒト肝マイクロゾームによる <sup>14</sup>C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータは表 34 に示されている。

$K_m$  値及び  $V_{max}$  値はラットよりヒトの方が大きかった。

表 34 ラット及びヒトマイクロゾームによる <sup>14</sup>C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータ

代謝速度パラメータ	ラット	ヒト
$K_m$ (mg/L)	34.8	202
$V_{max}$ (mg/hr/kg 体重)	84.7	208

生理学的薬物動態モデルは血液、肝臓、胎盤、胎児及び体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で投与した結果、最高血中濃度は 0.09 µg/g であり、比較的 low、吸収率は比較的高かった (Fraction absorbed : 50%)。フルミオキサジンの分布容積は比較的 low、フルミオキサジンの低い血中濃度は肝臓の高いクリアランスによると考えられ、フルミオキサジンが体の他の部分よりも肝臓により容易に分布すると考えられた。胎児中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

1,000 mg/kg 体重における吸収率 (12%)、*in vitro* 代謝試験における  $K_m$  (202 mg/L)、 $V_{max}$  (208 mg/hr/kg 体重) 及び文献で得られた生理学的パラメータを用いて妊娠ヒトの生理学的薬物動態モデルが開発された。

フルミオキサジンを 1,000 mg/kg 体重の用量で経口投与後の血中及び胎児中フルミオキサジン濃度の予測値の最高濃度は、それぞれ 0.86 µg/mL (2.43 µM) 及び 0.68 µg/mL (1.92 µM) と算出された結果から、妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的 low 濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは、1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられた。(参照 15、29)

### (23) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (T 細胞依存性抗体産生検査群 : 一群群 10 匹、血液学的検査群 : 一群 5 匹) を用いて混餌 (原体 : 0、500、1,500 及び 4,500 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照 (動物数不明) として、シクロフォスファミドを試験 24~27 日に腹腔内 (50 mg/kg 体重/日) 投与する群が設定された。

表 35 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	1,500	4,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	T 細胞依存性抗体 産生検査群	44	127	375
	血液学的検査群	42	126	371

血液検査群の 1,500 ppm 以上で MCV 及び MCH の統計学的に有意な減少、4,500 ppm 投与群において、Hb、Ht、MCHC の統計学的に有意な減少並びに Ret、網赤血球比率、WBC、Neu 及び Lym の統計学的に有意な増加が認められた。

T 細胞依存性抗体産生検査群の 4,500 ppm 投与群で脾臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

陽性対照群では、脾臓及び胸腺の絶対及び比重量の減少が認められ、総脾臓細胞数及びヒツジ赤血球に対する脾臓における IgM 抗体産生細胞数の減少が認められた。

本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。(参照 15、24)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルミオキサジン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したフルミオキサジンを用いたラットにおける動物体内運命試験の結果、フルミオキサジンは、低用量では投与 4 時間後、高用量では投与 8~16 時間後に  $C_{max}$  に達した。低用量での吸収率は少なくとも 80.4% と算出された。体内では、消化管、肝臓及び腎臓に比較的多く分布した。高用量群の糞中には未変化のフルミオキサジンが 46.2~65.9% TAR 存在したが、低用量群の糞中、尿、胆汁及び組織中には、ごく少量であった。主要代謝物として M7、M8、M9 及び M10 が検出された。排泄は速やかであり、投与後 2 日間で、93.2~101% TAR が尿及び糞中に排泄された。主に胆汁を介して糞中に排泄された。

<sup>14</sup>C で標識したフルミオキサジンの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10% TRR を超えて検出された代謝物は M1 及び M8 であった。

<sup>14</sup>C で標識したフルミオキサジンを用いた植物体内運命試験の結果、土壌処理したフルミオキサジンの植物体への移行はごく僅かであると考えられた。植物体内でフルミオキサジンは広範に代謝され、10% TRR を超える代謝物として дайずで M20 が認められた。

国内における作物残留試験の結果、フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体は、いずれも定量限界未満であった。海外における作物残留試験の結果、フルミオキサジンの最大残留値はホップの 0.04 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルミオキサジン投与による影響は主に血液（貧血等）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加等）に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験において、交尾率及び出産率の低下並びに児動物の生後 4 日生存率減少が認められた。

発生毒性試験において、ラット胎児に心室中隔欠損を含む心血管系の奇形及び肩甲骨弯曲等の骨格奇形が認められた。

これらの奇形の発生について、貧血との関連等種々のメカニズム試験が実施されたが、検証が不十分な点もあり、メカニズムの解明には至らなかった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物 M1 及び M8、植物体内運命試験において代謝物 M20 が 10% TRR を超えて認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルミオキサジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 36 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の雄で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量でより長期に実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた

2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.8 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0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.018 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)	1.8 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 36 各試験における無毒性量等

		無毒性量(mg/kg体重/日)					
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、30、300、1,000、 3,000 ppm	雄：65.0 雌：72.9	雄：19 雌：22	雄：19.3 雌：2.2	雄：Hb、MCV、MCH 及びMCHC減 少等	雄：19.3 雌：2.2
		雄：0、1.9、19.3、 65.0、196 雌：0、2.2、22.4、 72.9、218	可逆的血液毒性（ $\wedge$ $\Delta$ 合成）、肝毒性	雌雄：貧血症状	雄：Hb、MCV、 MCH、MCHC減 少等	雄：Hb、MCV、MCH 及びMCHC減 少等	雄：Hb、MCV、MCH 及びMCHC減 少等
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、30、300、1,000、 3,000 ppm	雄：69.7 雌：71.5	雄：21 雌：22	雄：21 雌：22	雌雄：MCV減少等	雄：21 雌：22
		雄：0、2.3、21、70、 244 雌：0、2.2、22、72、 230	雌雄：MCV減少等	雌雄：MCV減少等	雌雄：MCV減少等	雌雄：MCV減少等	雌雄：MCV減少等
マウス	90日間 急性神経 毒性試験	0、500、1,500、 4,500 ppm	雄：— 雌：41	雄：— 雌：41	雄：— 雌：41	雌雄：Hb減少等	雄：37 雌：41
		雄：0、37、110、 323 雌：0、41、124、 358	雌雄：Hb、Ht減少等	雌雄：Hb、Ht減少等	雌雄：Hb、Ht減少等	雌雄：Hb減少等	雌雄：Hb減少等



無毒性量(mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験		0、50、500、1,000 ppm	1.8	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2
		雄：0、1.8、18.0、 36.5 雌：0、2.2、21.8、 43.6	可逆的血液毒性(へ み合成)、肝毒性 (発がん性は認めら れない)	雌雄：脾髄外造血亢 進 (発がん性は認めら れない)	雌雄：脾髄外造血亢 進 (発がん性は認めら れない)	雌雄：脾髄外造血亢 進 (発がん性は認めら れない)
2世代 繁殖試験		0、50、100、200、 300 ppm	7.5	親動物 雄：12.7 雌：15.1	親動物及び繁殖能 P雄：5.2~10.7 P雌：6.0~10.9	親動物及び繁殖能 P雄：12.7 P雌：15.1
		P雄：0、3.2、6.3、 12.7、18.9 P雌：0、3.8、7.6、 15.1、22.7 F <sub>1</sub> 雄：0、3.7、7.5、 15.0、22.4 F <sub>1</sub> 雌：0、4.3、8.5、 17.2、25.6	(毒性域での繁殖能 の障害)	見動物 雄：6.3 雌：7.6	F <sub>1</sub> 雄：5.4~16.0 F <sub>1</sub> 雌：6.5~16.2 見動物 P雄：10.2~21.6 P雌：12.1~21.5 F <sub>1</sub> 雄：10.7~32.5 F <sub>1</sub> 雌：12.7~32.3	F <sub>1</sub> 雄：15.0 F <sub>1</sub> 雌：17.2 見動物 P雄：6.3 P雌：7.6 F <sub>1</sub> 雄：7.5 F <sub>1</sub> 雌：8.5
				親動物：臍周囲赤色	親動物	親動物

無毒性量(mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
				物質、体重増 加抑制等 児動物：低体重、生 存率減少 (繁殖能に対する影 響は認められない)	雌雄：体重増加抑制 等 児動物：哺育期間中 生存率減少	雄：精巢上体絶対及 び比重量減少 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重等	雄：精巢上体絶対及 び比重量減少 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重等  繁殖能 雄：交尾率減少傾向 雌：出産率減少
	発生毒性 試験①	0、1、3、10、30	10 母動物：30 胎児：3	母動物：30 胎児：3	母動物：30 胎児：3	母動物：30 胎児：3	母動物：30 胎児：10
			母動物毒性のない状 況での催奇形及び胎 児毒性	母動物：毒性所見な し 胎児：心室中隔欠損 等	母動物：毒性所見な し 胎児：心室中隔欠損 等	母動物：毒性所見な し 胎児：心室中隔欠損 等	母動物：毒性所見な し 胎児：心室中隔欠損 等
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、 10,000 ppm 雄：0、152、420、 1,370 雌：0、165、482、 1,700	雄：152 雌：165 雌雄：肝絶対及び比 重量増加	雄：420 雌：165 雌雄：肝絶対及び比 重量増加	雄：420 雌：165 雌雄：肝絶対及び比 重量増加	雄：420 雌：165 雌雄：肝絶対及び比 重量増加	
	18か月間 発がん性 試験	0、300、3,000、 7,000 ppm 雄：0、31.1、315、 754	雄：754 雌：859 雌雄：毒性所見なし	雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等	雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等	雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等	雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等

無毒性量(mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験	雌：0、36.6、346、 859		(発がん性は認められ ない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	(発がん性は認められ ない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	(発がん性は認められ ない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	(発がん性は認められ ない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし
イヌ	90日間亜 急性毒性 試験	0、10、100、1,000		(催奇形性は認められ ない) 雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加	(催奇形性は認められ ない) 雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加	(催奇形性は認められ ない) 雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加	(催奇形性は認められ ない) 雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、1,000		雌雄：100 雌雄：肝絶対及び比 重量増加、ALP増加	雌雄：10 雌雄：ALP増加等	雌雄：10 雌雄：ALP増加等	雌雄：10 雌雄：ALP増加等
ADI(cRfD)			NOAEL：1.8 SF：200 ADI：0.009	NOAEL：1.8 UF：100 cRfD：0.02	NOAEL：3 SF：1,000 ADI：0.003	NOAEL：1.8 SF：100 ADI：0.018	NOAEL：1.8 SF：100 ADI：0.018
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	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 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	482-HA	<i>N</i> [7-fluoro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxiazin-6-yl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalamic acid
M2	SAT-482	6-( <i>cis</i> -1,2-cyclohexanedicarboximido)-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i> )-one
M5	3-OH-S-53482	7-fluoro-6-(3-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i> )-one
M7	3-OH-S-53482-SA	7-fluoro-6-(1-sulfo-3-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i> )-one
M8	4-OH-S-53482	7-fluoro-6-(4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i> )-one
M9	4-OH-SAT-482	7-fluoro-6-(4-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i> )-one
M10	4-OH-S-53482-SA	7-fluoro-6-(1-sulfo-4-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i> )-one
M11	482-CA	2-[7-fluoro-3-oxo-6-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-4-yl]propionic acid
M12	IMOXa	7-fluoro-6-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxiazin-3(4 <i>H</i> )-one
M13	482-PHO	<i>N</i> (2-propynyl)-4-[4-carboxy-3-fluoro-2-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2-butenylidene]-azetidine-2-one
M14	PHO-HA	<i>N</i> (2-propynyl)-4-[4-carboxy-3-fluoro-2-(2-carboxy-1-cyclohexenecarbonylamino)-2-butenylidene]-azetidine-2-one
M15	3-OH-S-53482A-SA	5-fluoro-2-(2-propynylamino)-4-(1-sulfo-3-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)phenoxyacetic acid
M16	APF	6-amino-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i> )-one
M17	Ac-APFA	4-acetylamino-5-fluoro-2-(2-propynylamino)phenoxyacetic acid
M18	Δ <sup>1</sup> -TPA	3,4,5,6-tetrahydrophthalic anhydride
M19	THPA	3,4,5,6-tetrahydrophthalic acid
M20	1-OH-HPA	1-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid
M21	アジピン酸	adipic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) )
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
D.Bil	直接ビリルビン
DMSO	ジメチルスルホキシド
FEP	赤血球中遊離プロトポルフィリン
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) )
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
IC <sub>50</sub>	50%活性阻害濃度
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
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
M/E 比	顆粒系細胞/赤芽球系細胞比

Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
ProtoIX	プロトポルフィリン IX
ProtOX	プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (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)							
					フルミオキサジン				M20+M20 抱合体			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2007年度	1	50WDG	1	130	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	<0.005	<0.005
	1		1	119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	<0.005	<0.005
いんげん まめ (乾燥子実) 2009年度	1	50WDG	1	90	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		1	90	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
えだまめ (莢) 2010年度	1	50WDG	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		1	82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
みかん* (果肉) 1997年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
みかん* (果皮) 1997年度	1	120WDG	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
	1			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
なつみかん* (果実) 1997年度	1	120WDG	3	15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
ゆず* (果実) 1997年度	1	120WDG	3	15	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
りんご* (果実) 1997年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
なし* (果実) 2000年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
ぶどう* (果実) 2000年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/

WDG：顆粒水和剤を用いた。

・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。

・\*：PHIはだいず、いんげんまめ及びえだまめを除き、申請された使用方法における使用時期（収穫21日前まで）よりも短い。



<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
ホップ (乾花) 2005年	1	827 <sup>WDG</sup>	1	30	0.04	0.032
	1	817 <sup>WDG</sup>	1	30	<0.02	<0.02
	1	906 <sup>WDG</sup>	1	30	<0.02	<0.02

WDG：顆粒水和剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 15 年 7 月 1 日付、厚生労働省発第 0701012 号）
- 2 委員会の意見の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）における厚生労働省提出資料
- 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 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 19 年 4 月 23 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 5 US EPA : Flumioxazin.Human Health Risk Assessment for the Proposed Food Use of the Herbicide Flumioxazin on Pome Fuit, Stone Fruit, and Strawberries (and for a Proposed Section 18 Exemption for Use on Alfalfa in Arizona ). (2006)
- 6 US EPA : Federal Register/Vol. 69, No. 62 ,16823~16832 (2004)
- 7 Australia APVMA : Evaluation of the new active FLUMIOXAZIN in the product Pledge 500 WG Herbicide (2003)
- 8 Australia APVMA : FLUMIOXAZIN (2002)
- 9 Australia APVMA : RESIDUES EVALUATION REPORT 'Flumioxazin' (2007)
- 10 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 17 日付、厚生労働省食安第 0617002 号）
- 11 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 23 年 7 月 8 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 12 フルミオキサジンの作物残留試験成績（えだまめ）：住友化学株式会社、2010 年、未公表
- 13 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日付、厚生労働省発食安 1115 第 6 号）
- 14 フルミオキサジン植物代謝試験（だいず）：住友化学株式会社、1993 年、未公表
- 15 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 25 年 6 月 25 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 16 フルミオキサジン原体のラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Will Research Laboratories, Ltd、2011 年、未公表
- 17 フルミオキサジン原体を用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Will Research Laboratories, Ltd、2011 年、未公表
- 18 S-33308（フルミオキサジン）のカニクイザルにおける 4 週間反復経口投与毒性試験：（株）新日本科学、2010 年、未公表
- 19 フルミオキサジン原体及びその主要代謝物（3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、APF）のラット肝臓ミトコンドリアにおけるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ活性阻害：住友化学株式会社、2011 年、未公表
- 20 フルミオキサジン原体の K562 細胞におけるヘム合成経路および細胞増殖に及ぼす影響：住友化学株式会社、2012 年、未公表

- 21 フルミオキサジン代謝物 (3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、APF) の K-562 細胞におけるヘム合成経路および細胞増殖に及ぼす影響：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 22 卵黄嚢造血ラット胎児における循環赤芽球の形態およびその構成の経時変化：住友化学株式会社、2011年、未公表
- 23 フルミオキサジンのチャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応)：Harlan Cytotest Cell Research GmbH、2011年、未公表
- 24 フルミオキサジン原体のラットを用いた 28 日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP 対応)：Will Research Laboratories, Ltd、2011年、未公表
- 25 フルミオキサジンの雌ラットにおける胆汁排泄試験：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 26 フルミオキサジンのラット及びマウスにおける胎盤移行性 (GLP 対応)：住友化学株式会社、1992年、未公表
- 27 妊娠ラット及び妊娠ウサギに <sup>14</sup>C-フルミオキサジンを反復経口投与した際の薬物動態試験：(株) ネモト・サイエンス、2009年、未公表
- 28 フルミオキサジンのラット及びヒトにおける生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの開発：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 29 フルミオキサジンのラット及びヒトにおける生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの開発：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 30 US EPA : Flumioxazin. Human Health Risk Assessment for The Proposed Uses on Wheat, Safflower, Flax, Lentils, and Field Peas.(2012)
- 31 EFSA : Flumioxazine : Commision Working Documant-Does Not Necessarily Represent The Views of The CommissionServices.(2002)
- 32 フルミオキサジンの作物残留試験成績 (ホップ)：住友化学株式会社、2005年、未公表

フルミオキサジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）  
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成26年3月25日～平成26年4月23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>除草剤でこれほど膨大な毒性試験を行った農薬はないと思います。資料は良く整理され理解できました。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>1. 当物質は自然界で易分解される様子なので、ヒトへの健康リスクは極めて低いと思われませんが、主な分解物の遺伝毒性はどうなのか気になりました。</p> <p>2. ADI 値は妥当でしょう。</p>	<p>1. について          加水分解試験等で、主な分解物としてM1、M16、M19等が検出されていますが、ラットを用いた動物体内運命試験においても検出されていることから、フルミオキサジンを用いた遺伝毒性試験において、主な分解物についての影響も含まれていると考えられます。</p> <p>食品安全委員会としては、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为ます。</p> <p>いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省及び環境省に伝えます。</p> <p>2. について          御意見ありがとうございました。</p>

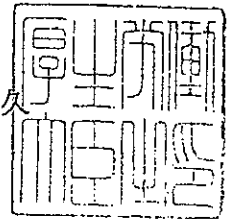
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安 0702 第 1 号  
平成 27 年 7 月 2 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

農薬及び動物用医薬品スピノサド  
農薬フルピラジフロン  
農薬フルメツラム  
動物用医薬品豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチン

平成 27 年 8 月 5 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 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 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 項の規定に基づくスピノサドに係る食品規格（食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## スピノサド

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：スピノサド [ Spinosad (ISO) ]

(スピノサドは、スピノシン A 及びスピノシン D の混合物である。)

(2) 用途：殺虫剤／外部寄生虫駆除剤

マクロライド系殺虫剤であり、農薬及び動物用医薬品として使用されている。作用機構は明らかではないが、昆虫の神経伝達系に関与し、ニコチン性アセチルコリン受容体や GABA 受容体に作用して、不随意筋の収縮を引き起こし死に至らしめると考えられている。

(3) 化学名：

スピノシン A

(2*R*, 3*aS*, 5*aR*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bR*)-2-(6-deoxy-2, 3, 4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2, 3, 4, 6-tetradecoxy- $\beta$ -D-erythro-pyranosyloxy)-9-ethyl-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-hexadecahydro-14-methyl-1*H-as*-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecine-7, 15-dione (IUPAC)

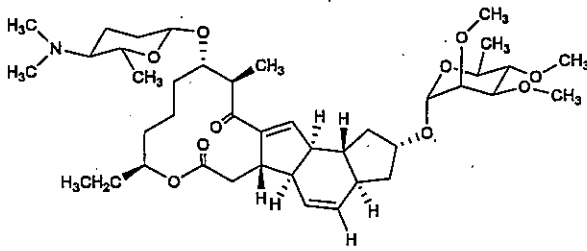
(2*R*, 3*aS*, 5*aR*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bR*)-2-[(6-deoxy-2, 3, 4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[ (2*R*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino) tetrahydro-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16*a*, 16*b*-tetradecahydro-14-methyl-1*H-as*-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecin-7, 15-dione (CAS)

スピノシン D

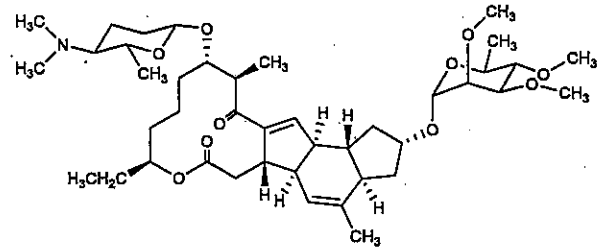
(2*S*, 3*aR*, 5*aS*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bR*)-2-(6-deoxy-2, 3, 4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2, 3, 4, 6-tetradecoxy- $\beta$ -D-erythro-pyranosyloxy)-9-ethyl-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16*a*, 16*b*-hexadecahydro-4, 14-dimethyl-1*H-as*-indaceno[3, 2-*d*]oxacyclododecine-7, 15-dione (IUPAC)

(2*S*, 3*aR*, 5*aS*, 5*bS*, 9*S*, 13*S*, 14*R*, 16*aS*, 16*bS*)-2-[(6-deoxy-2, 3, 4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[ (2*R*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino) tetrahydro-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-2, 3, 3*a*, 5*a*, 5*b*, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16*a*, 16*b*-tetradecahydro-4, 14-dimethyl-1*H*-*as*-indaceno [3, 2-*d*]oxacyclododecin-7, 15-dione (CAS)

(4) 構造式及び物性



スピノシン A



スピノシン D

(含有比 スピノシン A : スピノシン D  $\approx$  85 : 15)

分子式	$C_{41}H_{65}NO_{10}$	$C_{42}H_{67}NO_{10}$
分子量	731.95	745.98
水溶解度	290 mg/L (20°C, pH 5)	28.7 mg/L (20°C, pH 5)
	235 mg/L (20°C, pH 7)	0.3 mg/L (20°C, pH 7)
	16 mg/L (20°C, pH 9)	0.05 mg/L (20°C, pH 9)
分配係数 $\log_{10}Pow$	3.9 (23°C, 蒸留水)	4.4 (23°C, 蒸留水)
	2.8 (23°C, pH 5)	3.2 (23°C, pH 5)
	4.0 (23°C, pH 7)	4.5 (23°C, pH 7)
	5.2 (23°C, pH 9)	5.2 (23°C, pH 9)



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。

医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認が申請された動物用医薬品を示している。

(1) 農薬としての国内での使用方法

① 20%スピノサドフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	スピノサドを含む農薬の総使用回数	使用方法
りんご	キンモンホリガ ハマキムシ類	2000～ 3000倍	200～ 700L/10a	収穫 3日前まで	3回以内	散布
	モモシクイガ	2000倍				
もも	シクイムシ類	2000～4000 倍				
	シロキイロアザミウマ	4000～ 6000倍				
	モモハマグリガ	2000～ 6000倍				
	リンゴコクモンハマキ	4000倍				
茶	チャノコクモンハマキ チャノホリガ チャノキイロアザミウマ	2000～ 4000倍				
	チャハマキ ヨモギエダシヤク	4000倍				
かんきつ	シロハマグリガ	4000～ 6000倍	200～ 700L/10a	収穫 7日前まで		
	アザミウマ類					
ネクタリン	シクイムシ類	2000倍～ 4000倍				
	シロキイロアザミウマ	4000～ 6000倍				
	モモハマグリガ	2000～ 6000倍				
	リンゴコクモンハマキ	4000倍				
すもも	スモモシクイ	4000倍				2回以内

② 25%スピノサド顆粒水和剤

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	スピノ サドを農 総 含むの 使用回 数		
なす	アザミヤ類	2500～ 5000倍	100～300 L/10a	収穫 前日まで	2回 以内	散 布	2回以内		
	オオカコガ	5000倍							
トマト ミニトマト	アザミヤ類 オオカコガ ハモグリバエ類	5000倍							
	ししとう 甘長とうがら し	アザミヤ類						20000倍	
ピーマン								5000倍	
	レタス	オオカコガ		2500～ 5000倍	収穫3日前 まで	3回 以内		灌 注	
ヨトウムシ		5000倍		セル成型育苗トレイ 1箱またはペー パーポット1冊 (30×60cm・ 使用土壌約3L) 当り500mL	定植前 まで	1回			
ハモグリバエ類		500～ 1000倍							
キャベツ	クマナギンウバ コガ アオムシ ヨトウムシ	2500～5000倍		100～300 L/10a	収穫 3日前まで	3回以内		散 布	4回以内 (定植 前は1回 以内、本 圃では3 回以内)
	ハイダゲラノメイガ アザミヤ類	5000倍							
はくさい	コガ アオムシ	2500～5000倍							
	ヨトウムシ	5000倍							
	ハイダゲラノメイガ	2500～5000倍							
ブロッコリ ー	コガ アオムシ	5000倍	収穫 7日前まで						
メキャベツ	ハスモンヨトウ								
だいこん	コガ アオムシ	2500～5000倍					3回以内		

② 25%スピノサド顆粒水和剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	スピノサドを含む農薬の総使用回数
非結球レタス	オオハコガ	2500～5000倍	100～300 L/10a	収穫 7日前まで	2回以内	散布	
	ヨウムシ	5000倍					
非結球レタス	ハモグリバエ類	500～1000倍	セル成型育苗トレイ1箱またはペーパーポット1冊 (30×60cm・使用土壌約3L) 当り 500mL	定植前まで	1回	灌注	3回以内 (定植前は1回以内、本圃では2回以内)
いちご	アザミヤカ類	5000倍		収穫 前日まで	2回以内		2回以内
きゅうり メロン	ハモグリバエ類 アザミヤカ類、 ウジメカ						
すいか とうがん	アザミヤカ類						
ねぎ わけぎ あさつき	シロイソナド	2500～5000倍	100～300 L/10a	収穫 3日前まで	3回以内		3回以内
みずな	コガ	5000倍					
みつば	ハモグリバエ類						
非結球あぶらな 科葉菜類 (みずな、長崎 はくさいを 除く)	アオムシ コガ アザミヤカ類 ハモグリバエ類 ヨウムシ類 ハイダラメカ	2500～5000倍	100～300 L/10a	収穫 14日前まで	2回以内	散布	2回以内
長崎はくさい		5000倍					
食用ぎく	シロイソナド	10000倍					
いちじく アスパラガス	アザミヤカ類	5000倍		収穫 前日まで	1回		1回
はつかだいこん	コガ アオムシ						
非結球キャベツ	ヨウムシ	10000倍		収穫 14日前まで	2回以内		2回以内
にら							
モロヘイヤ	アザミヤカ類	5000倍		収穫前日まで	3回以内		3回以内
せり							
				収穫 3日前まで			
				収穫前日まで	2回以内		2回以内

② 25%スピノサド顆粒水和剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回 数	使用方法	スピノサド を含む農 薬の総使 用回数
クレソン	コガ	5000倍	100~300 L/10a	収穫3日前まで	2回 以内	散布	2回以内
みょうが (花穂)	アザミヤ類	5000倍		収穫前日まで	2回 以内	散布、但し花穂の 発生期にはマルチフ ィルム被覆により散 布液が直後花穂 に飛散しない状 態で使用する	2回以内
みょうが (茎葉)				みょうが(花穂) の収穫前日まで 但し、花穂を収 穫しない場合に あつては開花期 終了まで			
セルリー	ハダカリハエ類	2500倍		収穫 3日前まで	3回 以内	散布	3回以内
パセリ	ヨウモシ			収穫 14日前まで	2回 以内		2回以内
しそ、はっか、 バジル	アザミヤ類	10000倍		収穫 3日前まで	3回 以内		3回以内
しよくよう ほおずき				収穫前日まで			
きゅうり(葉)				収穫7日前まで			
きゅうり(花)				収穫 14日前まで			
食用金魚草 食用なでしこ				収穫3日前まで			
さく(葉)				5000倍			
食用ミニバラ				10000倍			
つるな				2500倍			
さんしょう (葉)				アゲハ			
しそ科葉菜類 しそ(花穂)	アザミヤ類						
かぶ	ハダカリハエ類	5000倍		収穫前日まで	1回		1回
らっきょう	アザミヤ類	2500倍		収穫3日前まで			
よもぎ		5000倍		収穫3日前まで			
カリフラワー	コガ	5000倍		収穫3日前まで	3回 以内	3回以内	

② 25%スピノサド顆粒水和剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	スピノサドを含む農薬の総使用回数	
にんじん	ハモグリバエ類	5000 倍	100~300 L/10a	収穫 3日前まで	3回 以内	散布	3回以内	
ラズベリー	アザミウマ類			収穫 前日まで				
実えんどう 食用へちま	ハモグリバエ類			収穫 前日まで				
ふだんそう	ハモグリバエ類	4000 倍		収穫 3日前まで	2回 以内		2回以内	
マンゴー	チャノキイロアザミウマ	5000 倍		収穫 前日まで				
未成熟ささげ すいぜんじな エンサイ	アザミウマ類	5000 倍		収穫 3日前まで	3回 以内		3回以内	
食用プリムラ 食用カーネーション 食用エキザカム 食用せんいちこう 食用トレニア 食用パンジー		10000 倍		収穫 3日前まで				
グアバ (葉)		ハシロコリノコ リヒメハキ		2500~5000 倍	収穫 14日前まで			2回 以内
ほうれんそう		アザミウマ類 アシロコリノコ リヒメハキ		5000 倍	収穫 前日まで			
きく	オオタバコガ	2500~5000 倍		発生初期	2回 以内		2回以内	
	アザミウマ類 ハモグリバエ類	5000 倍						

③ 0.75%スピノサド、2.0%イミダクロプリド、4.0%トリシクラゾール粒剤

作物名	適用害虫名	使用量	使用時期	スピノサドを含む農薬の総使用回数	使用方法
稲 (育苗箱)	いもち病 ツマグロヨコバイ ウカ類 コメイト コブノメイガ イネトシ イネトオシ イネミスズムシ アザミウマ類	育苗箱 (30×60×3 cm) 使用土壌約5 L) 1箱50 g	移植2日前 ~当日	1回	育苗箱の上 から均一に 散布する

④ 0.75%スピノサド、2.0%イミダクロプリド、3.0%チフルメチ、4.0%トリクラゾール粒剤

作物名	適用害虫名	使用量	使用時期	スピノサドを含む農薬の総使用回数	使用方法
稲 (育苗箱)	いもち病 紋枯病 ツマグロヨコバイ カガ類 コブノメイガ イトミズシ イトヨシ イトムシ ニカメイチュウ フタホシコガ	育苗箱 (30×60×3 cm 使用土壌約5L) 1箱50 g	移植2日前 ～移植当日	1回	育苗箱の上 から均一に 散布する

⑤ 0.75%スピノサド粒剤

作物名	適用害虫名	使用量	使用時期	スピノサドを含む農薬の総使用回数	使用方法
稲 (育苗箱)	コブノメイガ イトムシ ニカメイチュウ フタホシコガ	育苗箱 (30×60×3 cm 使用土壌約5L) 1箱50 g	移植2日前 ～移植当日	1回	育苗箱の上 から均一に 散布する

(2) 農薬としての海外での使用方法

① 22.8%スピノサドフロアブル (米国)

作物名	1回あたりの使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ばれいしょ	3.2～9.6 fl oz/A	4回以内	0.33 lbs/A 以内	収穫 7日前まで	散布
てんさい	3～10 fl oz/A	4回以内	0.33 lbs/A 以内	収穫 3日前まで	
ラディッシュ	3～6 fl oz/A				
アーティチョーク	3.2～9.6 fl oz/A	4回以内	0.33 lbs/A 以内	収穫 2日前まで	
たまねぎ、ねぎ	3～8 fl oz/A	5回以内	0.45 lbs/A 以内	収穫 前日まで	
おくら	3～10 fl oz/A	—	0.45 lbs/A 以内	収穫 前日まで	
プラム (核果類)	4～8 fl oz/A	3回以内	0.45 lbs/A 以内	収穫 7日前まで	
ラズベリー ブラックベリー	4～6 fl oz/A	6回以内	0.45 lbs/A 以内	収穫 3日前まで	
ブルーベリー					
クランベリー					
バナナ (カリフォルニア州、ハワイ州に限る)	8 fl oz/A	4回以内	0.45 lbs/A 以内	収穫8週間 前まで	
アーモンド、 ペカン、ナッツ類	4～10 fl oz/A	—	0.45 lbs/A 以内	収穫14日 前まで	

② 44.2%スピノサドフロアブル (米国)

作物名	1回あたりの 使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中の 総使用量	使用時期	使用方法
らっかせい	1.5~3 fl oz/A	3回以内	0.28 lbs/A 以内	収穫 3日前まで	散布

③ 24%スピノサドフロアブル (豪州)

作物名	使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中 の総使用量	使用時期	使用方法
仁果類	20~40mL 製剤 (4.8~9.6g ai) /100L	4回以内	—	収穫 3日前まで	散布

ai:active ingredient (有効成分)

④ 22.8%スピノサドフロアブル (米国)

作物名	1000 bushel 当りの製剤 使用量	有効成分 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用 方法
大麦 (貯蔵穀物)	90 mL	1 ppm (1 µg ai/g)	1回	収穫後	散布
とうもろこし (貯蔵穀物)	105 mL				
えん麦 (貯蔵穀物)	64 mL				
米 (貯蔵穀物)	85 mL				
ソルガム (貯蔵穀物)	105 mL				
小麦 (貯蔵穀物)	114 mL				

⑤ 80%スピノサドフロアブル (米国)

作物名	1000 bushel 当りの製剤 使用量	有効成分 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用 方法
大麦 (貯蔵穀物)	27 g	1 ppm (1 µg ai/g)	1回	収穫後	散布
とうもろこし (貯蔵穀物)	31.7 g				
えん麦 (貯蔵穀物)	19.3 g				
米 (貯蔵穀物)	25.5 g				
ソルガム (貯蔵穀物)	31.7 g				
小麦 (貯蔵穀物)	34.0 g				

⑥ 12%スピノサドフロアブル (米国)

作物名	1000 bushel 当りの製剤 使用量	有効成分 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用 方法
大麦 (貯蔵穀物)	180 mL	1 ppm (1 µg ai/g)	1 回	収穫後	散布
とうもろこし (貯蔵穀物)	210 mL				
えん麦 (貯蔵穀物)	128 mL				
米 (貯蔵穀物)	170 mL				
ソルガム (貯蔵穀物)	210 mL				
小麦 (貯蔵穀物)	228 mL				

⑦ 24%スピノサドフロアブル (メキシコ)

作物名	使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中 の総使用量	使用時期	使用 方法
パイナップル	70~105 g ai /ha	6 回	0.45 lbs/A (505 g ai /ha)	収穫 7日前まで	散布



(3) 動物用医薬品としての使用方法

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法	休薬期間
スピノサドを有効成分とする畜舎噴霧剤	鶏 1日量としてケージの底面積1㎡当たり2g以下の量を鶏舎内に噴霧すること。	食用に供するためにと殺する前2日間

【海外】

	対象動物及び使用方法	国	休薬期間
牛(泌乳牛以外)	400 ppm に希釈し、0.96～1.9 L/頭を7日以上の間隔で適用する。	米国	2日
羊	25 ppm に希釈し、約0.5 L/頭を噴霧する。	豪州	0日
	10 ppm の溶液を調製し、羊をディッピングさせる。	豪州	0日
	20 ppm の溶液を調製し、羊にシャワーディッピングする。	豪州	0日
	25 ppm に希釈し、1頭当たり1～2 L ジェット噴霧する。	豪州	0日
	25～125 ppm に希釈し、適量を創傷部に塗布する。	豪州	0日
	創傷部を毛刈りし、直接スプレーする。	豪州	0日
	10～25 ppm に希釈し、噴霧、ディッピング、シャワーディッピング、ジェット噴霧する。	ニュージーランド	0日
	25 ppm に希釈し、適量を創傷部に塗布する。	ニュージーランド	0日
	35 kg 以下の羊には15 mL、36～55 kg の羊には20 mL、56～75 kg の羊には25 mL 滴下する。	ニュージーランド	0日
	創傷部を毛刈りし、直接スプレーする。	ニュージーランド	14日 (乳：35日)
2 L を1000 L に希釈し、ジェット又はシャワー噴霧する。	ニュージーランド	7日 (乳：35日)	
鶏	1000 ppm に希釈し、38 mL/羽噴霧する。	米国	0日

【海外】(つづき)

対象動物及び使用方法		国	休薬期間
畜舎内外	480 ppm に希釈し、62.5～125 mL/m <sup>2</sup> を散布する。	米国	対象外
	1.4～1.9g/m <sup>2</sup> を散布する。	米国	対象外
	800～1500 ppm を散布する。	豪州	散布面に動物が接触する 場合：21日 卵及び乳：0日
	200～400 ppm に希釈し、72～36 mL/m <sup>2</sup> を散布する。	ドイツ	対象外
	ワクモ駆除には 2000～4000 ppm に希釈し、28～14 mL/m <sup>2</sup> を散布する。		
	480 ppm に希釈し、62.5～125 mL/m <sup>2</sup> を散布する	ベルギー	0日
	200～400 ppm に希釈し、72～36 mL/m <sup>2</sup> を散布する。	イギリス、オランダ、イタリア、スペイン、ポルトガル	0日
ワクモ駆除には 2000～4000 ppm に希釈し、28～14 mL/m <sup>2</sup> を散布する。			

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・スピノシンA
- ・スピノシンD

②分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、酢酸エチルに転溶する。または、試料からアセトニトリル・水 (1:1) 混液で抽出する。シクロヘキシルシリル化シリカゲル (CH) カラム及びシリカゲルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界 スピノシンA : 0.01～0.05 mg/kg  
スピノシンD : 0.01～0.05 mg/kg

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2～1-5 を参照。

4. 畜産物中の推定残留濃度

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

## (1) 飼料中の残留農薬濃度

飼料作物中に基準値上限までスピノサドが残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中の最大理論的飼料由来負荷(MTDB)<sup>(注)</sup>を算出したところ、乳牛において13.1 mg/kg、肉牛において7.8 mg/kg、採卵鶏において1.8 mg/kg、肉用鶏において3.0 mg/kgと推定された。

また、飼料作物における作物残留試験のデータから推定される量のスピノサドが残留していると仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中のスピノサドの平均的な残留濃度を算出したところ、乳牛において2.87 mg/kg、肉牛において2.81 mg/kg、採卵鶏において0.95 mg/kg、肉用鶏において0.70 mg/kgと推定された。ただし、個別の作物残留試験結果が得られていない飼料作物については、基準値上限までスピノサドが残留していると仮定して算出した。

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

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

## (2) 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、スピノサドが飼料中濃度として1、3及び10 mg/kg含有するゼラチンカプセルを28日間にわたり給与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるスピノサドを測定した。(定量限界: 0.01 mg/kg)

また、乳については、投与開始1、2、3、4、5、6、7、10、12、14、16、21及び28日後に搾乳したものを測定した(定量限界: 0.01 mg/kg)。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の残留濃度 (mg/kg)

	1 mg/kg 投与群	3 mg/kg 投与群	10 mg/kg 投与群
筋肉	0.026 (最大) 0.020 (平均)	0.069 (最大) 0.045 (平均)	0.30 (最大) 0.23 (平均)
脂肪	0.66 (最大) 0.65 (平均)	1.7 (最大) 1.1 (平均)	7.5 (最大) 5.7 (平均)
肝臓	0.15 (最大) 0.13 (平均)	0.44 (最大) 0.35 (平均)	1.7 (最大) 1.2 (平均)
腎臓	0.082 (最大) 0.065 (平均)	0.26 (最大) 0.25 (平均)	0.83 (最大) 0.73 (平均)
乳	0.036 (平均)	0.10 (平均)	0.42 (平均)

### ②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、スピノサドが0.1、0.3、1及び5 mg/kg含有する飼料を41日間にわたり給与し、筋肉、脂肪及び肝臓に含まれるスピノサドを測定した。結果は表2のとおりである。(定量限界: 0.02~0.06 mg/kg)

また、鶏卵については、投与開始1、4、7、10、13、20、28、35及び41日後に採卵したものを測定した(定量限界: 0.02 mg/kg)。結果については表2を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の残留濃度 (mg/kg)

	0.1 mg/kg 投与群	0.3 mg/kg 投与群	1 mg/kg 投与群	5 mg/kg 投与群
筋肉	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.065 (最大) 0.062 (平均)
脂肪	<0.06 (最大) <0.06 (平均)	0.077 (最大) 0.066 (平均)	0.179 (最大) 0.163 (平均)	1.55 (最大) 1.43 (平均)
肝臓	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.02 (最大) 0.02 (平均)	0.117 (最大) 0.092 (平均)
卵	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.03 (最大) 0.02 (平均)	0.02 (最大) 0.02 (平均)	0.33 (最大) 0.18 (平均)

(3) 推定残留濃度

乳牛及び産卵鶏について、飼料中の MTDB と各動物飼養試験の投与量から畜産物中の最大推定残留濃度を算出した。また、飼料中の平均的な残留農薬濃度と各動物飼養試験の投与量から、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を算出した。結果は表 3-1 及び 3-2 を参照。

表 3-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.39 (0.042)	9.9 (1.1)	2.2 (0.34)	1.1 (0.24)	0.55 (0.10)
肉牛	0.23 (0.042)	5.7 (1.1)	1.3 (0.33)	0.65 (0.23)	
最大値	0.39 (0.042)	9.9 (1.1)	2.2 (0.34)	1.1 (0.24)	0.55 (0.10)

上段：最大残留濃度 下段：平均的な残留農薬濃度

表 3-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
採卵鶏	0.029 (0.02)	0.45 (0.16)	0.039 (0.02)	0.083 (0.02)
肉用鶏	0.043 (0.02)	0.86 (0.12)	0.069 (0.02)	
最大値	0.043 (0.02)	0.86 (0.16)	0.069 (0.01)	0.083 (0.02)

上段：最大残留濃度 下段：平均的な残留農薬濃度

## 5. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ①分析対象の化合物

- ・スピノシンA
- ・スピノシンD

#### ②分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、0.2%ギ酸を加えて混合した後、フィルターでろ過し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 スピノシンA : 0.01 mg/kg  
スピノシンD : 0.01 mg/kg

### (2) 産卵鶏における残留試験

①産卵鶏 (白色レグホン種) の鶏舎内にスピノサド製剤 (44.3%含有懸濁製剤) の希釈液 (スピノサドとして 4000 mg/L) を単回散布 (1 ケージ/2 羽当たり 30 秒間、246 mL/m<sup>2</sup> (スピノサドとして 984 mg/m<sup>2</sup>に相当)) し、散布 1、2、3 及び 4 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるスピノサドの残留濃度を LC-MS/MS により測定した。

また、卵 (卵黄及び卵白) については、最終投与 1、3、5、7 及び 14 日後に採取したものを測定した。

表 4: 鶏舎内にスピノサドを単回散布した後の食用組織中のスピノサド濃度 (mg/kg)

組織 <sup>1)</sup>	投与後日数			
	1	2	3	4
筋肉	0.05±0.02	0.03±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01
脂肪	3.5 ±1.1	2.1 ±0.2	2.2 ±0.4	2.7 ±0.9
肝臓	0.58±0.14	0.53±0.23	0.35±0.07	0.45±0.16
腎臓	0.33±0.05	0.18±0.04	0.17±0.03	0.18±0.07
皮膚	2.7 ±0.7	2.8 ±1.1	2.7 ±0.4	2.5 ±0.6
筋胃	0.13±0.03	0.08±0.02	0.08±0.03	0.09±0.05

1) 分析試料は 1 ケージ 2 羽分の各組織を等量混合して調製した。

定量限界: 0.01 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示す (各 4 検体)。

表 5: 鶏舎内にスピノサドを単回散布した後の卵中のスピノサド濃度 (mg/kg)

試料 <sup>1)</sup>	投与後日数				
	1	3	5	7	14
卵黄	<0.01	0.24±0.10	0.51±0.20	0.57±0.25	0.26±0.14
卵白	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
全卵 <sup>2)</sup>	<0.01	0.08±0.03	0.16±0.07	0.17±0.07	0.08±0.04

1) 分析試料は 1 ケージ 2 羽分の各組織を等量混合して調製した。

2) 卵黄と卵白中のそれぞれのスピノシン A 及び D 濃度を算出後、合算して求めた。

定量限界: 0.01 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示す (各 4 検体)。

上記の残留試験結果から、腎臓について統計学的解析<sup>注)</sup>により、散布2日後における最大許容濃度の上限を算出した。

表6：散布2日後における鶏の腎臓中のスピノサドの最大許容濃度の上限

	腎臓
スピノサドの最大許容濃度の上限 (mg/kg)	0.7

注)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取り扱いについて」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号)に基づき、残留試験の結果から、直線回帰分析を用いて最大許容濃度の上限を算出した。

②産卵鶏(白色レグホン種)の鶏舎内にスピノサド製剤(44.3%含有懸濁製剤)の希釈液(スピノサドとして4000 mg/L)を単回散布(1ケージ/2羽当たり15秒間、211 mL/m<sup>2</sup>(スピノサドとして844 mg/m<sup>2</sup>に相当))し、散布1、7、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるスピノサドの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

また、卵(卵黄及び卵白)については、最終投与3~14日後に採取したものを測定した。

表7：鶏舎内にスピノサドを単回散布した後の食用組織中のスピノサド濃度 (mg/kg)

組織 <sup>1)</sup>	投与後日数				
	1	7	14	21	28
筋肉	0.03±0.01	<0.01(4)	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.98±0.41	0.68±0.19	0.11±0.06	<0.01-0.02	<0.01
肝臓	0.30±0.09	0.06±0.03	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	0.11±0.03	0.03±0.02	<0.01	<0.01	<0.01
皮膚	1.0±0.4	0.80±0.27	0.20±0.07	0.13±0.05	0.07±0.03
筋胃	0.06±0.04	0.02±0.01	<0.01	<0.01	<0.01

1)分析試料は1ケージ2羽分の各組織を等量混合して調製した。

定量限界：0.01 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示す(各4検体)。

表8：鶏舎内にスピノサドを単回散布した後の卵中のスピノサド濃度 (mg/kg)

試料 <sup>1)</sup>	投与後日数					
	3	4	5	6	7	8
卵黄	0.14±0.10	0.15±0.09	0.32±0.17	0.34±0.18	0.25±0.15	0.24±0.15
卵白	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
全卵 <sup>2)</sup>	0.04±0.03	0.04±0.03	0.08±0.05	0.09±0.06	0.07±0.04	0.07±0.05

試料 <sup>1)</sup>	投与後日数					
	9	10	11	12	13	14
卵黄	0.23±0.09	0.18±0.09	0.12±0.09	0.06±0.05	0.07±0.04	0.05±0.03
卵白	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
全卵 <sup>2)</sup>	0.07±0.02	0.05±0.03	<0.01-0.05	<0.01-0.04	<0.01-0.03	<0.01-0.01

1)分析試料は1ケージ2羽分の各組織を等量混合して調製した。

2)卵黄と卵白中のそれぞれのスピノシンA及びD濃度を算出後、合算して求めた。

定量限界：0.01 mg/kg  
数値は平均値±標準偏差を示す（各4検体）。

上記の残留試験結果から、脂肪、皮膚及び全卵について統計学的解析により、散布2日後における最大許容濃度の上限を算出した。

表9：散布2日後における鶏の脂肪、皮膚及び全卵中のスピノサドの最大許容濃度の上限

	脂肪	皮膚	全卵
スピノサドの最大許容濃度の上限 (mg/kg)	8	4	0.5

## 6. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたスピノサドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.4 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：0.024 mg/kg 体重/day

## 7. 諸外国における状況

2001年に JMPR が評価を行い、ADI（0-0.02 mg/kg 体重）を設定している。国際基準はアーモンド、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてブルーベリー、バナナ等に、カナダにおいて、レモン、りんご等に、EUにおいてレタス、オレンジ等に、豪州において、セロリ、ベリー類等に、ニュージーランドにおいてぶどう、キウイフルーツ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

スピノサドとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、食品中の暴露評価対象物質をスピノシン A 及びスピノシン D に設定している。

### (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。

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	28.4
幼小児 (1~6 歳)	59.0
妊婦	26.8
高齢者 (65 歳以上)	28.6

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値等×各食品の平均摂取量



## スピノサド作物残留試験

農作物	試験圃数	試験圃条件				経過日数	最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm)		各化合物の残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	剤型		SP / シンA+D	SP / シンA / シンD		
りんご (果実)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 600 L/10a	3	3, 7, 14, 21	圃場A: 0.17 圃場B: 0.04	圃場A: 0.15/0.02 圃場B: 0.03/0.01			
茶 (浸出液)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 200 L/10a	2	2, 7, 14 3, 7, 14	圃場A: <0.10 圃場B: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05 圃場B: <0.05/<0.05			
茶 (煎茶)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 200 L/10a	2	2, 7, 14 3, 7, 14	圃場A: 0.15 圃場B: 0.68	圃場A: 0.10/0.05 圃場B: 0.63/0.05			
キャベツ (菜球)	4	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: <0.02 圃場B: <0.02 圃場C: <0.02 圃場D: <0.02	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01 圃場C: <0.01/<0.01 圃場D: <0.01/<0.01			
はくさい (莖葉)	4	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a	3	3, 6, 14 3, 7, 14 3, 7, 14	圃場A: 0.09 圃場B: 0.10 圃場C: 0.03 圃場D: 0.38	圃場A: 0.08/0.01 圃場B: 0.08/0.02 圃場C: 0.02/0.01 圃場D: 0.32/0.06			
だいこん (根部)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a	3	7, 15, 22, 31 7, 14, 21, 30	圃場A: <0.02 圃場B: 0.02	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: 0.01/<0.01			
だいこん (葉部)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a	3	7, 15, 22, 31 7, 14, 21, 30	圃場A: 0.07 圃場B: 0.23	圃場A: 0.06/0.01 圃場B: 0.20/0.03			
もも (果肉)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 500 L/10a	3	2, 6, 13 3, 7, 14	圃場A: 0.03(3回, 2日) (#) 圃場B: 0.03	圃場A: 0.02/<0.01(3回, 2日) (#) <sup>注2)</sup> 圃場B: 0.02/<0.01			
もも (果皮)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 500 L/10a	3	2, 6, 13 3, 7, 14	圃場A: 3.96(3回, 2日) (#) 圃場B: 2.89	圃場A: 3.32/0.64(3回, 2日) (#) 圃場B: 2.36/0.53			
なす (果実)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.10 圃場B: 0.59	圃場A: 0.08/0.02 圃場B: 0.51/0.08			
ピーマン (果実)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a 2,500倍散布 280 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.16 圃場B: 0.72	圃場A: 0.13/0.03 圃場B: 0.60/0.12			
トマト (果実)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.10(2回, 1日) (#) 圃場B: 0.12(2回, 1日) (#)	圃場A: 0.08/0.02 (2回, 1日) (#) 圃場B: 0.10/0.02(2回, 1日) (#)			
レタス (莖葉)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 300 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 1.45 圃場B: 2.05	圃場A: 1.21/0.24 圃場B: 1.72/0.33			
レタス (莖葉)	2	25%顆粒水和剤	500倍、0.5L/ トレイ灌注処理+ 2,500倍散布 300 L/10a 500倍、0.5L/ トレイ灌注処理+ 2,500倍散布 210~230 L/10a	1(灌注) + 3(散布)	3, 7, 14	圃場A: <0.10 圃場B: 0.15	圃場A: <0.05/<0.05 圃場B: 0.10/<0.05			
いちご (果実)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.46 (2回, 1日) (#) 圃場B: 0.34 (2回, 1日) (#)	圃場A: 0.38/0.08 (2回, 1日) (#) 圃場B: 0.28/0.06 (2回, 1日) (#)			
きゅうり (果実)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 208.3 L/10a 2,500倍散布 250 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.09 (2回, 1日) (#) 圃場B: 0.11 (2回, 1日) (#)	圃場A: 0.08/0.01 (2回, 1日) (#) 圃場B: 0.09/0.02 (2回, 1日) (#)			
水稲 (玄米)	2	1%粒剤 20%フロアブル	1 kg/10a (育苗箱) 2,000倍散布, 150 L/10a	1 2	14, 21, 28	圃場A: <0.02(3回, 14日) (#) 圃場B: <0.02(3回, 14日) (#)	圃場A: <0.01/<0.01(3回, 14日) (#) 圃場B: <0.01/<0.01(3回, 14日) (#)			
ブロッコリー (花蕾)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.53 (3回, 3日) (#) 圃場B: 0.22 (3回, 3日) (#)	圃場A: 0.43/0.10 (3回, 3日) (#) 圃場B: 0.18/0.04 (3回, 3日) (#)			
すいか (果実)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.02(2回, 1日) (#) 圃場B: <0.02(2回, 1日) (#)	圃場A: <0.01/<0.01(2回, 1日) (#) 圃場B: <0.01/<0.01(2回, 1日) (#)			
メロン (果実)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.02(2回, 1日) (#) 圃場B: <0.02(2回, 1日) (#)	圃場A: <0.01/<0.01(2回, 1日) (#) 圃場B: <0.01/<0.01(2回, 1日) (#)			
ねぎ (莖葉)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 250L/10a 2,500倍散布 150 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: <0.02(3回, 3日) 圃場B: 0.10 (3回, 3日)	圃場A: <0.01/<0.01(3回, 3日) 圃場B: 0.08/0.02(3回, 3日)			
みずな (莖葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 150 L/10a	1	3, 7, 14	圃場A: 1.60 圃場B: 0.50	圃場A: 1.33/0.27 圃場B: 0.42/0.08			
なつみかん (全果実)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 400 L/10a 2,000倍散布 800 L/10a	2	7, 14, 28	圃場A: <0.02(2回, 7日) (#) 圃場B: 0.08(2回, 7日) (#)	圃場A: <0.01/<0.01(2回, 7日) (#) 圃場B: 0.06/0.02(2回, 7日) (#)			
すだち (果実)	1	20%フロアブル	2,000倍散布 400 L/10a	2	7, 14, 28	圃場A: <0.02(2回, 7日) (#)	圃場A: <0.01/<0.01(2回, 7日) (#)			
かぼす (果実)	1	20%フロアブル	2,000倍散布 600 L/10a	2	7, 14, 28	圃場A: 0.03 (2回, 7日) (#)	圃場A: 0.02/<0.01(2回, 7日) (#)			
みかん (果肉)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 400 L/10a	2	7, 14, 21	圃場A: <0.02(2回, 7日) (#) 圃場B: <0.02(2回, 7日) (#)	圃場A: <0.01/<0.01(2回, 7日) (#) 圃場B: <0.01/<0.01(2回, 7日) (#)			
みかん (果皮)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 400 L/10a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.48 (2回, 7日) (#) 圃場B: 0.88 (2回, 7日) (#)	圃場A: 0.41/0.07(2回, 7日) (#) 圃場B: 0.72/0.16(2回, 7日) (#)			
いちじく (果実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.07 圃場B: 0.09	圃場A: 0.04/<0.03 圃場B: 0.06/<0.03			
アスパラガス (若莖)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.16(2回, 3日) 圃場B: 0.17	圃場A: 0.08/<0.08(2回, 3日) 圃場B: 0.09/<0.08			
食用ぎく (花蕾全体)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 300 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: 0.77 圃場B: 1.50	圃場A: 0.64/0.13 圃場B: 1.20/0.30			
ミニトマト (果実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.33 圃場B: 0.05	圃場A: 0.28/0.05 圃場B: 0.04/0.01			
ネクタリン (果実)	2	20%フロアブル	2,000倍散布 400 L/10a 2,000倍散布 500 L/10a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.13 圃場B: 0.03	圃場A: 0.12/0.01 圃場B: 0.02/<0.01			
芽キャベツ (芽球)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	3	6, 13, 20 7, 14, 21	圃場A: <0.04(3回, 6日) (#) 圃場B: <0.04	圃場A: <0.02/<0.02(3回, 6日) (#) 圃場B: <0.02/<0.02			
みつば (莖葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: 1.21 圃場B: 2.26(2回, 14日)	圃場A: 1.00/0.21 圃場B: 1.88/0.38(2回, 14日)			

農作物	試験圃場数	試験圃場条件			経過日数	最大残留量 <sup>(注1)</sup> ΣC <sup>+</sup> /ΣA+D (ppm)	各化合物の残留量(ppm) [ΣC <sup>+</sup> /ΣA/ΣE <sup>+</sup> /ΣD]
		剤型	使用量・使用方法	回数			
ししとう (果実)	2	25%顆粒水和剤	20,000倍散布 352.6 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.06(2回, 1日) (#)	圃場A: 0.04/<0.02(2回, 1日) (#)
			20,000倍散布 350 L/10a			圃場B: 0.04(2回, 1日) (#)	圃場B: 0.02/<0.02(2回, 1日) (#)
はつか だいこん (葉部)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: 0.3	圃場A: 0.2/<0.1
			5,000倍散布 100 L/10a			圃場B: 0.3	圃場B: 0.2/<0.1
はつか だいこん (根部)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: <0.02	圃場A: <0.01/<0.01
			5,000倍散布 100 L/10a			圃場B: <0.02	圃場B: <0.01/<0.01
クレソン (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 100 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: 0.94 圃場B: 0.75	圃場A: 0.78/0.16 圃場B: 0.63/0.12
みょうが (花穂)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.02/<0.02 圃場B: <0.02/<0.02
非結球芽キャベツ (本葉)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.34(3回, 14日) (#)	圃場A: 0.26/0.08(3回, 14日) (#)
			2,500倍散布 200 L/10a			圃場B: 0.20(3回, 14日) (#)	圃場B: 0.14/0.20(3回, 14日) (#)
非結球芽キャベツ (えき芽)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.22(3回, 14日) (#)	圃場A: 0.16/0.06(3回, 14日) (#)
			2,500倍散布 200 L/10a			圃場B: 0.15(3回, 14日) (#)	圃場B: 0.10/<0.05(3回, 14日) (#)
にら (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 200 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 1.78	圃場A: 1.48/0.30
			10,000倍散布 250 L/10a			圃場B: 0.76	圃場B: 0.62/0.14
モロヘイヤ (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 194~211 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 1.54	圃場A: 1.24/0.30
			5,000倍散布 200 L/10a			圃場B: 1.30	圃場B: 1.08/0.22
せり (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 150 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 2.6 圃場B: 0.8	圃場A: 2.2/0.4 圃場B: 0.5/<0.3
セルリー (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 1.21	圃場A: 0.98/0.23
			2,500倍散布 235 L/10a			圃場B: 2.01	圃場B: 1.60/0.41
パセリ (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	2	7, 14, 21	圃場A: 2.68 圃場B: 2.95(2回, 21日)	圃場A: 2.02/0.65 圃場B: 2.22/0.73(2回, 21日)
しそ (葉身及び葉柄)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 200 L/10a	3	3, 5, 7	圃場A: 2.14 圃場B: 1.03(3回, 5日)	圃場A: 1.78/0.36 圃場B: 0.87/0.16(3回, 5日)
			10,000倍散布 200 L/10a			圃場A: 5.86 圃場B: 1.81	圃場A: 4.74/0.92 圃場B: 1.42/0.39
バジル (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 200 L/10a	3	3, 5, 7	圃場A: 0.22 圃場B: 0.16	圃場A: 0.18/0.04 圃場B: 0.12/<0.04
食用ほおずき (果実)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 200 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.08 圃場B: <0.08	圃場A: <0.04/<0.04 圃場B: <0.04/<0.04
きゅうり (葉)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 200 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.02 圃場B: 0.03	圃場A: 0.01/<0.01 圃場B: 0.02/<0.01
食用金魚草 (花器全体)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 200 L/10a	3	3, 5, 7	圃場A: 0.96 圃場B: 1.67	圃場A: 0.87/0.09 圃場B: 1.50/0.17
きく (葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 3.89 圃場B: 3.88	圃場A: 3.03/0.86 圃場B: 3.34/0.54
食用なでしこ (花器全体)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 150 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 3.48 圃場B: 3.79	圃場A: 2.89/0.59 圃場B: 3.20/0.59
食用ミニバラ (花器全体)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 150 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 1.14 圃場B: 0.34	圃場A: 0.94/0.20 圃場B: 0.24/<0.10
つるな (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 150 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 1.92 圃場B: 1.37	圃場A: 1.64/0.28 圃場B: 1.15/0.22
さんしょう (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 200 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 2.35 圃場B: 4.67	圃場A: 1.94/0.41 圃場B: 3.79/0.88
			10,000倍散布 200 L/10a			圃場A: 0.94(4回, 3日) (#) 圃場B: 0.58	圃場A: 0.80/0.14(4回, 3日) (#) 圃場B: 0.46/0.12
にんじん (根部)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200~300 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.05(3回, 14日) 圃場B: <0.02	圃場A: 0.04/<0.01(3回, 14日) 圃場B: <0.01/<0.01
長崎はくさい (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.90(3回, 3日) (#) 圃場B: 0.53(3回, 3日) (#)	圃場A: 0.70/0.20(3回, 3日) (#) 圃場B: 0.42/0.11(3回, 3日) (#)
カリフラワー (花蕾)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: <0.08 圃場B: <0.08	圃場A: <0.04/<0.04 圃場B: <0.04/<0.04
よもぎ (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200~300 L/10a	1	3, 7, 14	圃場A: 2.0	圃場A: 1.5/0.5
			5,000倍散布 200 L/10a			圃場B: <0.2	圃場B: <0.1/<0.1
とうがん (果実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 222 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.08 圃場B: <0.08	圃場A: <0.04/<0.04 圃場B: <0.04/<0.04
			5,000倍散布 202 L/10a			圃場A: <0.10 圃場B: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05 圃場B: <0.05/<0.05
らっきょう (エシレット栽培) (鱗茎)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: <0.10 圃場B: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05 圃場B: <0.05/<0.05
			5,000倍散布 200 L/10a			圃場A: 0.36 圃場B: 1.06(3回, 3日)	圃場A: 0.30/0.06 圃場B: 0.86/0.20(3回, 3日)
かぶ (葉部)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.02 圃場B: <0.02	圃場A: 0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
			5,000倍散布 200 L/10a			圃場A: 0.34 圃場B: <0.10	圃場A: 0.29/0.05 圃場B: <0.05/<0.05
わげぎ (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 150 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.34 圃場B: <0.10	圃場A: 0.29/0.05 圃場B: <0.05/<0.05
			5,000倍散布 250 L/10a			圃場A: 0.17 圃場B: 0.21	圃場A: 0.12/<0.05 圃場B: 0.16/<0.05
あきつき (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.17 圃場B: 0.21	圃場A: 0.12/<0.05 圃場B: 0.16/<0.05
			5,000倍散布 150 L/10a			圃場A: 0.65(4回, 1日) (#) 圃場B: 2.43(4回, 1日) (#)	圃場A: 0.55/0.10(4回, 1日) (#) 圃場B: 2.08/0.35(4回, 1日) (#)
リーフレタス (茎葉)	2	25%顆粒水和剤	500倍、0.5 L/ トレイ灌注処理 + 2,500倍散布 300 L/10a	1(灌注) + 3(散布)	1, 3, 7	圃場A: 0.65(4回, 1日) (#) 圃場B: 2.43(4回, 1日) (#)	圃場A: 0.55/0.10(4回, 1日) (#) 圃場B: 2.08/0.35(4回, 1日) (#)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>(注1)</sup> ΣC' / Σ(A+D) (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ΣC' / Σ(A+D) / ΣC' / Σ(D)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
サラダ菜 (莖菜)	2	25%顆粒水和剤	500倍、0.5 L/ トレイ灌注処理＋ 2,500倍散布 300 L/10a	1(灌注) ＋ 2(散布)	3, 7, 14	圃場A: 0.45 圃場B: 3.33	圃場A: 0.37/0.08 圃場B: 2.73/0.60
サラダ菜 (莖菜)	2	25%顆粒水和剤	500倍、0.5 L/ トレイ灌注処理＋ 2,500倍散布 300 L/10a	1(灌注) ＋ 2(散布)	3, 7, 14	圃場A: 0.10 圃場B: 2.15	圃場A: 0.05/<0.05 圃場B: 1.72/0.43
ラズベリー (果実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.20 圃場B: 0.18	圃場A: 0.16/0.04 圃場B: 0.14/0.04
実えんどう (子実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.03 圃場B: <0.03	圃場A: <0.015/<0.015 圃場B: <0.015/<0.015
すもも (果実)	2	20%フロアブル	4,000倍散布 400 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: 0.03 圃場B: <0.02	圃場A: 0.02/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
甘長とうがらし (果実)	2	25%顆粒水和剤	20,000倍散布 200 L/10a	2	1, 3, 14	圃場A: 0.05 圃場B: 0.04	圃場A: 0.05/<0.01 圃場B: 0.03/<0.01
マンゴー (果実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: 0.05 圃場B: 0.05	圃場A: 0.05/<0.01 圃場B: 0.05/<0.01
ふだんそう (莖菜)	2	25%顆粒水和剤	4,000倍散布 150 L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: 1.39 (2回, 7日) 圃場B: 2.22	圃場A: 1.14/0.25 (2回, 7日) 圃場B: 1.82/0.40
未成熟ささげ (実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 300 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.44 圃場B: 0.81	圃場A: 0.36/0.08 圃場B: 0.67/0.14
食用へちま (果実)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.06 圃場B: <0.06	圃場A: <0.03/<0.03 圃場B: <0.03/<0.03
すいぜんじな (莖菜)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 3.26 圃場B: 4.56	圃場A: 2.66/0.60 圃場B: 3.75/0.81
グアバ (果)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	3	14, 21, 28	圃場A: 0.8 圃場B: 0.9	圃場A: 0.5/<0.2 圃場B: 0.5/0.3
ほうれんそう (莖菜)	2	25%顆粒水和剤	2,500倍散布 200 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 8.64 (2回, 1日) (#) 圃場B: 9.03 (2回, 1日) (#)	圃場A: 7.30/1.34 (2回, 1日) (#) 圃場B: 7.70/1.33 (2回, 1日) (#)
ほうれんそう (莖菜)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 200 L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 3.32 圃場B: 2.99	圃場A: 2.78/0.54 圃場B: 2.51/0.48
えんさい (莖菜)	2	25%顆粒水和剤	5,000倍散布 250 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 3.72 (3回, 1日) (#) 圃場B: 2.2 (3回, 1日) (#)	圃場A: 3.02/0.69 (3回, 1日) (#) 圃場B: 1.8/0.4 (3回, 1日) (#)
きゅうり (花及び果実)	2	25%顆粒水和剤	10,000倍散布 300 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.03 圃場B: 0.08	圃場A: 0.02/<0.01 圃場B: 0.06/0.02

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書」)

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。

## スピノサド海外作物残留試験 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>註1)</sup> (ppm) スピノサド	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過月数
らっかせい (子実)	5	22.8% フロアブル	106~107 g ai/ha 散布 (計 531 g ai/ha)	5	3	圃場A: <0.0010 (#) <sup>註2)</sup>
			105~108 g ai/ha 散布 (計 534 g ai/ha)		2	圃場B: <0.0010 (#)
			108~111 g ai/ha 散布 (計 546 g ai/ha)		3	圃場C: <0.0010 (#)
			109~111 g ai/ha 散布 (計 550 g ai/ha)			圃場D: <0.0010 (#)
			106~108 g ai/ha 散布 (計 536 g ai/ha)		2	圃場E: <0.0010 (#)
ばれいしよ (塊茎)	14	22.8% フロアブル	111~136 g ai/ha 散布 (計 333~407 g ai/ha)	3	7	圃場A: <0.005
			117~129 g ai/ha 散布 (計 351~389 g ai/ha)		8	圃場B: <0.005
						圃場C: <0.005
						圃場D: <0.005
						圃場E: <0.005
						圃場F: <0.005
						圃場G: <0.005
						圃場H: <0.005
						圃場I: <0.005
						圃場J: <0.005
てんさい (根節)	5	22.8% フロアブル	100~103 g ai/ha 散布 (計 403 g ai/ha)	4	4	圃場A: 0.06
			100~101 g ai/ha 散布 (計 402 g ai/ha)		2	圃場B: 0.025 (#)
			98~100 g ai/ha 散布 (計 395 g ai/ha)		3	圃場C: 0.015
			100~107 g ai/ha 散布 (計 390 g ai/ha)			圃場D: 0.02
			100~107 g ai/ha 散布 (計 411 g ai/ha)		4	圃場E: 0.04
ラディッ シュ (根節)	6	22.8% フロアブル	104~108 g ai/ha 散布 (計 424 g ai/ha)	3	3	圃場A: <0.010
			102~105 g ai/ha 散布 (計 309 g ai/ha)			圃場B: <0.010
			104~105 g ai/ha 散布 (計 313 g ai/ha)			圃場C: 0.013
			105~106 g ai/ha 散布 (計 315 g ai/ha)			圃場D: 0.014
			106~107 g ai/ha 散布 (計 320 g ai/ha)		4	圃場E: 0.036
			105~107 g ai/ha 散布 (計 318 g ai/ha)		2	圃場F: 0.0115 (#)
アーティ チョーク (花蕾)	1	22.8% フロアブル	98.77~98.4 g ai/ha 散布 (計 350 g ai/ha)	4	2	圃場A: 0.140 (#)
			94.8~101.1 g ai/ha 散布 (計 353 g ai/ha)			圃場A: 0.133 (#)
			99.1~100 g ai/ha 散布 (計 399 g ai/ha)			圃場A: 0.099 (#)
ねぎ (茎葉)	3	22.8% フロアブル	108~110 g ai/ha 散布 (計 548 g ai/ha)	5	1	圃場A: 0.09
			104~110 g ai/ha 散布 (計 536 g ai/ha)			圃場B: 1.15
			103~109 g ai/ha 散布 (計 531 g ai/ha)			圃場C: 0.16
プラム (果実)	4	22.8% フロアブル	71.2~156 g ai/ha 散布 (計 512 g ai/ha)	4	7	圃場A: 0.005
			71.1~152 g ai/ha 散布 (計 507 g ai/ha)			圃場A: 0.005
			71.9~156 g ai/ha 散布 (計 518 g ai/ha)			圃場B: 0.005
			70.5~150 g ai/ha 散布 (計 501 g ai/ha)			圃場C: 0.010
ブルーベ リー (果実)	8	22.8% フロアブル	95~98.9 g ai/ha 散布 (計 583 g ai/ha)	6	7	圃場A: 0.0405 (#)
			97.1~100.4 g ai/ha 散布 (計 591 g ai/ha)			圃場B: 0.107 (#)
			98.6~100.4 g ai/ha 散布 (計 595 g ai/ha)			圃場C: 0.0835 (#)
			98.2~101.8 g ai/ha 散布 (計 601 g ai/ha)			圃場D: 0.070 (#)
			95~98.9 g ai/ha 散布 (計 590 g ai/ha)			圃場E: 0.145 (#)
			97.5~101.1 g ai/ha 散布 (計 531 g ai/ha)			圃場F: 0.16 (#)
			97.7~100.2 g ai/ha 散布 (計 593 g ai/ha)			圃場G: 0.0345 (#)
			98.2~103.3 g ai/ha 散布 (計 602 g ai/ha)			圃場H: 0.175 (#)

ラズベリー (果実)	2	22.8% フロアブル	105~110 g ai/ha散布 (計 643 g ai/ha)	6	<i>1</i>	圃場A: 0.130 (#)	
			103~108 g ai/ha散布 (計 527 g ai/ha)	5	<i>1</i>	圃場B: 0.279 (#)	
バナナ (金果実)	5	22.8% フロアブル	8 fl oz /A(1回あたり0.0229~ 0.0290 g ai/房を散布)	4	<i>56</i>	圃場A: 0.0262	
			8 fl oz /A(1回あたり0.0153~ 0.0268 g ai/房を散布)			<i>56</i>	圃場B: 0.187
			8 fl oz /A(1回あたり0.0164~ 0.0274 g ai/房を散布)			<i>56</i>	圃場C: 0.0423
			8 fl oz /A(1回あたり0.0189~ 0.0243 g ai/房を散布)			<i>53</i>	圃場D: 0.033
			8 fl oz /A(1回あたり0.0176~ 0.0208 g ai/房を散布)			<i>55</i>	圃場E: 0.1315
アーモンド (子実)	5	22.8% フロアブル	173~175 g ai/ha散布 (計 52.2 g ai/ha)	3	<i>1, 3</i>	圃場A: 0.061	
			172~173 g ai/ha散布 (計 52.1 g ai/ha)			圃場B: <0.040	
			173~174 g ai/ha散布 (計 51.9 g ai/ha)			圃場C: 0.050	
			173~175 g ai/ha散布 (計 52.5 g ai/ha)			圃場D: <0.040	
			175~177 g ai/ha散布 (計 52.6 g ai/ha)			圃場E: 0.040	
ペカン (子実)	4	22.8% フロアブル	178~179 g ai/ha散布 (計 53.7 g ai/ha)	3	13, 14	圃場A: 0.002	
			181~184 g ai/ha散布 (計 54.6 g ai/ha)			圃場B: <0.0010	
			179~184 g ai/ha散布 (計 54.5 g ai/ha)			圃場C: <0.0010	
			178~181 g ai/ha散布 (計 53.9 g ai/ha)			圃場D: 0.0067	

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。

## スピノサド海外作物残留試験 (豪州)

農作物	試験		試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) スピノサドA+D
	圃場数	剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なし (果実)	1	12% フロアブル	4.8 g ai/100L散布 (計 19.2 g ai/100L)	4	0, 1, 3, 5, 7, 14	圃場A: 0.07 (#) <sup>注2)</sup>
			9.6 g ai/100L散布 (計 38.4 g ai/100L)			圃場A: 0.20 (#)
りんご (果実)	1	12% フロアブル	4.8 g ai/100L散布 (計 19.2 g ai/100L)	4	0, 1, 3, 5, 7, 14	圃場B: 0.09 (#)
			9.6 g ai/100L散布 (計 38.4 g ai/100L)			圃場B: 0.14 (#)

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。

## スピノサド海外作物残留試験 (メキシコ)

農作物	試験		試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) スピノサド
	圃場数	剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
パイナップル(果実)	6	24% フロアブル	105.4 g ai/ha散布 (計 527 g ai/ha)	5	3, 7	圃場A: <0.02
						圃場B: <0.02
						圃場C: <0.02
			105.4 g ai/ha散布 (計 527 g ai/ha)	5	3, 7	圃場D: <0.02
						圃場E: <0.02
						圃場F: <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。

## スピノサド収穫後使用に係る海外作物残留試験 (米国)

作物名 (試験部位)	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過月数	ΣE' / Σ(A+D)
小麦 (穀粒)	5	24% フロアブル	1 µg ai/g (115 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3, 6, 11	圃場A: 0.791(6か月)
					0, 3	圃場B: 0.748(3か月)
トウモロコシ (穀粒)	5	24% フロアブル	1 µg ai/g (105 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3, 6, 11	圃場C: 0.805(0か月)
					0, 3	圃場D: 0.431(0か月)
米(穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (85 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3, 6, 11	圃場E: 0.701(0か月)
					0, 3	圃場A: 0.901(3か月)
大麦 (穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (90 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3, 6, 11	圃場B: 0.579(3か月)
					0, 3	圃場C: 0.632(0か月)
えん麦 (穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (60 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3, 6, 11	圃場D: 0.591(3か月)
					0, 3	圃場E: 0.448(0か月)
小麦 (穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (85 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3, 6, 11	圃場A: 0.909(11か月)
					0, 3	圃場B: 0.926(11か月)
大麦 (穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (90 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3	圃場C: 0.673(3か月)
					0, 3	圃場A: 0.685(0か月)
えん麦 (穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (60 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3	圃場B: 0.910(0か月)
					0, 3	圃場C: 0.858(3か月)
小麦 (穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (60 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3	圃場A: 0.469(0か月)
					0, 3	圃場B: 0.684(3か月)
小麦 (穀粒)	3	24% フロアブル	1 µg ai/g (60 mL製剤/1000 bushel)	1	0, 3	圃場C: 0.691(0か月)
					0, 3	圃場A: 0.469(0か月)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。  
（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

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



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。)	0.1	0.1	○				
小麦	2	2		1	1.5 米国	【0.791,0.748,0.805 .0431,0.701(米国)】 【0.685,0.910,0.858(米国)】  【0.901,0.579,0.632 .0591,0.448(米国)】	
大麦	2	2		1	1.5 米国		
ライ麦	1	1		1			
とうもろこし	2	2		1	1.5 米国		
そば	1	1		1			
その他の穀類	1	1		1			
大豆	0.02	0.02		0.01		【<0.0010(n=5)(米国)】	
小豆類	0.02	0.02					
えんどう	0.02	0.02					
そら豆	0.02	0.02					
らっかせい	0.02	0.02		0.02	米国		
その他の豆類	0.02	0.02					
ばれいしよ	0.02	0.02		0.01		【<0.005(n=14)(米国)】	
さといも類(やつがしらを含む。)	0.02	0.02					
かんしょ	0.02	0.02					
やまいも(長いもをいう。)	0.02	0.02					
その他のいも類	0.02	0.02					
てんさい	0.06	0.06				【0.015-0.06(n=5)(米国)】	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.2	0.2	○			【<0.010-0.036(n=6)(米国)】  0.02,<0.02  【米国ばれいしよ、ラディッシュ、 てんさい参照】	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10	1	○	10			
かぶ類の根	0.1	0.1	○				
かぶ類の葉	10	3	○	10			
西洋わさび	0.1	0.1			0.1 米国		
クレソン	10	10	○	10			
はくさい	2	1	○	2			
キャベツ	2	2	○	2			
芽キャベツ	2	2	○	2			
ケール	10	10	○	10			
こまつな	10	10	○	10			
きょうな	10	5	○	10			
チンゲンサイ	2	2	○	2			
カリフラワー	2	2	○	2			
ブロッコリー	2	2	○	2			
その他のあぶらな科野菜	2	2	○	2			
ごぼう	0.1	0.1			0.1 米国		【米国ばれいしよ、ラディッシュ、てんさい参照】
サルシフィー	0.1	0.1			0.1 米国		【米国ばれいしよ、ラディッシュ、てんさい参照】
アーティチョーク	0.3	0.3			0.3 米国		【0.099-0.140(n=3)(米国)】
チコリ	10	10		10			
エンダイブ	10	10		10			
しゅんぎく	10	10		10			
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10	10	○	10			
その他のきく科野菜	10	10	○	10			
たまねぎ	0.1	0.1		0.1		1.78(\$),0.76 0.16,0.17 0.34(\$),<0.10 <0.10,<0.10(らっきょう)	
ねぎ(リーキを含む。)	4	2	○	4			
にら	5	5	○				
アスパラガス	0.5	0.5	○				
わけぎ	1	1	○				
その他のゆり科野菜	0.3	0.3	○				
にんじん	0.2	0.2	○			0.05,<0.02 【米国ばれいしよ、ラディッシュ、 てんさい参照】  1.21,2.26 2.6,0.8(せり)	
パースニップ	0.1	0.1					
パセリ	8	8	○				
セロリ	8	8	○	2			
みつば	5	5	○				
その他のせり科野菜	5	5	○				

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.	
トマト	1	1	○	0.3		0.33, 0.05(ミニトマト)
ピーマン	2	2	○	0.3		0.16, 0.72(\$)
なす	2	2	○			0.10, 0.59(\$)
その他のなす科野菜	10	10	○	10		
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.5	○	0.2		
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	0.3		0.2		
しろうり	0.3	0.3		0.2		
すいか	0.3	0.3	○	0.2		
メロン類果実	0.3	0.3	○	0.2		
まくわうり	0.3	0.3		0.2		
その他のうり科野菜	10	10	○	10		
ほうれんそう	10	10	○	10		
しょうが	0.02	0.02				
未成熟えんどう	0.3	0.3	○	0.3		
未成熟いんげん	0.3	0.3		0.3		
えだまめ	0.3	0.3		0.3		
その他の野菜	10	10	○	10		3.47, 3.79(食用なでしこ)
みかん	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
なつみかんの果実全体	0.3	0.3	○	0.3		
レモン	0.3	0.3	○	0.3		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.3	0.3	○	0.3		
グレープフルーツ	0.3	0.3	○	0.3		
ライム	0.3	0.3	○	0.3		
その他のかんきつ類果実	0.3	0.3	○	0.3		
りんご	0.5	0.5	○	0.1		0.17, 0.04 /[0.09(#), 0.14(#)(豪州)]
日本なし	0.5	0.5			0.5 豪州	【0.07(#), 0.20(#)(豪州)】
西洋なし	0.5	0.5			0.5 豪州	【豪州りんご及びなし参照】
マルメロ	0.5	0.5			0.5 豪州	【豪州りんご及びなし参照】
もも	0.2	0.2	○			0.03, 0.03
ネクタリン	0.5	0.5	○	0.2		0.13, 0.10
あんず(アブリコットを含む。)	0.2	0.2		0.2		
すもも(プルーンを含む。)	0.2	0.2	○	0.2		
うめ	0.2	0.2		0.2		
おうとう(チェリーを含む。)	0.2	0.2		0.2		
いちご	1	1	○			0.46, 0.34
ラズベリー	1	0.7	○	1		
ブラックベリー	1	0.7		1		
ブルーベリー	0.4	0.3		0.4		
ハuckleベリー	0.3	0.3				【米国ブルーベリー(0.0405- 0.175)(#)(n=8)参照】
その他のベリー類果実	1	0.7		1		
ぶどう	0.5	0.5		0.5		
バナナ	0.3	0.3			0.25 米国	【0.0262-0.187(n=5)(米国)】
パパイヤ	0.3	0.3				(マンゴー参照)
アボカド	0.3	0.3				(マンゴー参照)
パイナップル	0.02	0.02			0.02 米国	【<0.02(n=6)(チリ)】
グアバ	0.3	0.3				(マンゴー参照)
マンゴー	0.3	0.3	○			0.06, 0.06
パッションフルーツ	0.7	0.3		0.7		
なつめやし	0.1	0.1			0.1 米国	【米国プラム(0.005-0.010)(n=4)参 照】
その他の果実	0.3	0.3	○			0.07, 0.09(いちじく)
綿実	0.02	0.02		0.01		
くり	0.1	0.1		0.07	0.1 米国	【米国ペカン、アーモンド(<0.040- 0.061)(n=5)参照】
ペカン	0.1	0.1		0.07	0.1 米国	【<0.0010-0.0067(n=4)(米国)】
アーモンド	0.07	0.02		0.07		

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		
くるみ	0.1	0.1		0.07	0.1	米国	【米国ペカン、アーモンド(0.040-0.061)(n=5)参照】
その他のナッツ類	0.07	0.02		0.07			
茶	2	2	○				0.15,0.68(\$)
その他のスパイス	10	10	○	0.3			
その他のハーブ	10	10	○	10			5.66,1.81(ハッカ)
牛の筋肉	2	2					推:0.39(農薬由来) (牛の筋肉参照) (牛の筋肉参照)
豚の筋肉	2	2					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	2	2					
牛の脂肪	10	10		3			推:9.9(農薬由来) (牛の脂肪参照) (牛の脂肪参照)
豚の脂肪	10	10		2			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	10	10		2			
牛の肝臓	5	5		2			推:2.2(農薬由来) (牛の肝臓参照) (牛の肝臓参照)
豚の肝臓	5	5		0.5			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5	5		0.5			
牛の腎臓	2	2		1			推:1.1(農薬由来) (牛の腎臓参照) (牛の腎臓参照)
豚の腎臓	2	2		0.5			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	2		0.5			
牛の食用部分	5	5		0.5			(牛の肝臓参照)
豚の食用部分	5	5		0.5			(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5	5		0.5			(牛の肝臓参照)
乳	2	2		1			推:0.55(農薬由来)
鶏の筋肉	0.1	0.1	申				0.03±0.01(動薬由来)/ 推:0.043(農薬由来) (鶏の筋肉参照)
その他の家さんの筋肉	0.1	0.1					
鶏の脂肪	8	1	申	0.2			最大許容濃度:8(動薬由来)/ 2.8±1.1(鶏の皮膚)(動薬由来) 推:0.86(鶏の脂肪)(農薬由来)
その他の家さんの脂肪	1	1		0.2			
鶏の肝臓	1	0.2	申				0.53±0.23(動薬由来) 推:0.069(鶏の肝臓)(農薬由来)
その他の家さんの肝臓	0.1	0.1					
鶏の腎臓	0.7	0.2	申				最大許容濃度:0.7(動薬由来) (その他の家さんの肝臓参照)
その他の家さんの腎臓	0.1	0.1					
鶏の食用部分	1	0.2	申				(鶏の肝臓参照)
その他の家さんの食用部分	0.1	0.1					(その他の家さんの肝臓参照)
鶏の卵	0.5	0.2	申	0.01			最大許容濃度:0.5(動薬由来) 推:0.083(鶏の卵)(農薬由来)
その他の家さんの卵	0.1	0.1		0.01			
小麦ふすま	2	2		2			
干しぶどう	1	1		1			
綿実油(注1に限る。)	0.01	0.01		0.01			
綿実油(注1を除く。)	0.01	0.01		0.01			

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(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、動物用医薬品の承認申請等がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値濃度を基準値策定の根拠とした。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

注1)食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。

スピノサド推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値率 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
米 (玄米をいう。)	0.1	0.1	16.4	16.4	8.6	8.6	10.5	10.5	18.0	18.0
小麦	2	0.695	119.6	41.6	88.6	30.8	138.0	48.0	99.8	34.7
大麦	2	0.818	10.6	4.3	8.8	3.6	17.6	7.2	8.8	3.6
ライ麦	1	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.4	0.1	0.1
とうもろこし	2	0.63	9.4	3.0	10.8	3.4	12.0	3.8	8.6	2.7
そば	1	0.7	1.1	0.8	0.5	0.4	1.8	1.3	1.1	0.8
その他の穀類	1	0.7	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2
大豆	0.02	0.02	0.8	0.8	0.4	0.4	0.6	0.6	0.9	0.9
小豆類	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
えんどう	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.02	0.001	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばいれいしょ	0.02	0.005	0.8	0.2	0.7	0.2	0.8	0.2	0.7	0.2
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.02	0.02	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
かんしょ	0.02	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
やまいも (長いもをいう。)	0.02	0.02	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
その他のいも類	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.06	0.032	2.0	1.0	1.7	0.9	2.5	1.3	2.0	1.1
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.2	0.016	6.6	0.5	2.3	0.2	4.1	0.3	9.1	0.7
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	10	1.9	17.0	3.2	6.0	1.1	31.0	5.9	28.0	5.3
かぶ類の根	0.1	0.02	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.5	0.1
かぶ類の葉	10	1.9	3.0	0.6	1.0	0.2	1.0	0.2	6.0	1.1
西洋わさび	0.1	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	10	1.9	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
はくさい	2	0.27	35.4	4.8	10.2	1.4	33.2	4.5	43.2	5.8
キャベツ	2	0.27	48.2	6.5	23.2	3.1	38.0	5.1	47.6	6.4
芽キャベツ	2	0.27	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
ケール	10	1.9	2.0	0.4	1.0	0.2	1.0	0.2	2.0	0.4
こまつな	10	1.9	60.0	9.5	18.0	3.4	64.0	12.2	64.0	12.2
きょうな	10	1.9	22.0	4.2	4.0	0.8	14.0	2.7	27.0	5.1
チンゲンサイ	2	0.27	3.6	0.5	1.4	0.2	3.6	0.5	3.8	0.5
カリフラワー	2	0.27	1.0	0.1	0.4	0.1	0.2	0.0	1.0	0.1
ブロッコリー	2	0.27	10.4	1.4	6.6	0.9	11.0	1.5	11.4	1.5
その他のあぶらな科野菜	2	0.27	6.8	0.9	1.2	0.2	1.6	0.2	9.6	1.3
ごぼう	0.1	0.005	0.4	0.0	0.2	0.0	0.4	0.0	0.5	0.0
サルシフィー	0.1	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーティチョーク	0.3	0.124	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
チョコリ	10	1.9	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
エンダイブ	10	1.9	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
しゅんぎく	10	1.9	15.0	2.9	3.0	0.6	26.0	4.9	25.0	4.8
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	10	1.9	96.0	18.2	44.0	8.4	114.0	21.7	92.0	17.5
その他のきく科野菜	10	1.9	15.0	2.9	1.0	0.2	6.0	1.1	26.0	4.9
たまねぎ	0.1	0.01	3.1	0.3	2.3	0.2	3.5	0.4	2.8	0.3
ねぎ (リーキを含む。)	4	0.2	37.6	1.9	14.8	0.7	27.2	1.4	42.8	2.1
にら	5	1.27	10.0	2.5	4.5	1.1	9.0	2.3	10.5	2.7
アスパラガス	0.5	0.165	0.9	0.3	0.4	0.1	0.5	0.2	1.3	0.4
わけぎ	1	0.22	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
その他のゆり科野菜	0.3	0.1	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
にんじん	0.2	0.035	3.8	0.7	2.8	0.5	4.5	0.8	3.7	0.7
パースニップ	0.1	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6
セロリ	8	0.8	9.6	9.6	4.8	4.8	2.4	2.4	9.6	9.6
みつば	5	1.735	2.0	0.7	0.5	0.2	0.5	0.2	2.5	0.9
その他のせり科野菜	5	1.7	1.0	0.3	0.5	0.2	1.5	0.5	1.5	0.5
トマト	1	0.19	32.1	6.1	19.0	3.6	32.0	6.1	36.6	7.0
ピーマン	2	0.44	9.6	2.1	4.4	1.0	15.2	3.3	9.8	2.2
なす	2	0.345	24.0	4.1	4.2	0.7	20.0	3.5	34.2	5.9
その他のなす科野菜	10	1.9	11.0	2.1	1.0	0.2	12.0	2.3	12.0	2.3
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	0.5	10.4	10.4	4.8	4.8	7.1	7.1	12.8	12.8
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.3	0.3	2.8	2.8	1.1	1.1	2.4	2.4	3.9	3.9
しろがり	0.3	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3
すいか	0.3	0.3	2.3	2.3	1.7	1.7	4.3	4.3	3.4	3.4
メロン類果実	0.3	0.3	1.1	1.1	0.8	0.8	1.3	1.3	1.3	1.3
まくわうり	0.3	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
その他のうり科野菜	10	1.9	27.0	5.1	12.0	2.3	6.0	1.1	34.0	6.6
ほうれんそう	10	1.9	128.0	24.3	59.0	11.2	142.0	27.0	174.0	33.1
しょうが	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.3	0.041	0.5	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.7	0.1
未成熟いんげん	0.3	0.041	0.7	0.1	0.3	0.0	0.0	0.0	1.0	0.1
えだまめ	0.3	0.041	0.5	0.1	0.3	0.0	0.2	0.0	0.8	0.1
その他の野菜	10	3.63	134.0	48.6	63.0	22.9	101.0	36.7	141.0	51.2
みかん	0.1	0.02	1.8	0.4	1.6	0.3	0.1	0.0	2.6	0.5
なつみかんの果実全体	0.3	0.053	0.4	0.1	0.2	0.0	1.4	0.3	0.6	0.1
レモン	0.3	0.053	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.3	0.053	2.1	0.4	4.4	0.8	3.8	0.7	1.3	0.2
グレープフルーツ	0.3	0.053	1.3	0.2	0.7	0.1	2.7	0.5	1.1	0.2
ライム	0.3	0.053	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.3	0.053	1.8	0.3	0.8	0.1	0.8	0.1	2.9	0.5
りんご	0.5	0.105	12.1	2.5	15.5	3.2	9.4	2.0	16.2	3.4
日本なし	0.5	0.135	3.2	0.9	1.7	0.5	4.6	1.2	3.9	1.1
西洋なし	0.5	0.135	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.1
マルメロ	0.5	0.135	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
もも	0.2	0.03	0.7	0.1	0.7	0.1	1.1	0.2	0.9	0.1
ネクタリン	0.5	0.115	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
あんず (アブリコットを含む。)	0.2	0.0265	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
すもも (フルーレンを含む。)	0.2	0.0265	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
うめ	0.2	0.0265	0.3	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.0
おうとう (チェリーを含む。)	0.2	0.0265	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
いちご	1	0.4	5.4	2.2	7.8	3.1	5.2	2.1	5.9	2.4

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ラズベリー	1	0.14	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ブラックベリー	1	0.14	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ブルーベリー	0.4	0.11	0.4	0.1	0.3	0.1	0.2	0.1	0.6	0.2
ハuckleベリー	0.3	0.102	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	1	0.14	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0
ぶどう	0.5	0.084	4.4	0.7	4.1	0.7	10.1	1.7	4.5	0.8
バナナ	0.3	0.084	4.0	1.1	4.6	1.3	4.9	1.4	5.7	1.6
パイナップル	0.3	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.3	0.05	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
パイナップル	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
グアバ	0.3	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.3	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
パッションフルーツ	0.7	0.23	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
なつめやし	0.1	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.3	0.08	0.4	0.1	0.1	0.0	0.3	0.1	0.5	0.1
綿実	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.1	0.003	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
ペカン	0.1	0.003	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.07	0.025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.1	0.003	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.07	0.025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	2	0.415	13.2	2.7	2.0	0.4	7.4	1.5	18.8	3.9
その他のスパイス	10	10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
その他のハーブ	10	3.74	9.0	3.4	3.0	1.1	1.0	0.4	14.0	5.2
陸棲哺乳類の肉類	10	筋肉 0.042 脂肪 1.1	577.0	14.6	431.0	10.9	644.0	16.3	410.0	10.4
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	5	0.34	7.0	0.5	4.0	0.3	24.0	1.6	4.5	0.3
陸棲哺乳類の乳類	2	0.1	528.2	26.4	664.0	33.2	729.2	36.5	432.0	21.6
家禽の肉類	0.1	0.03	171.2	57.8	122.4	41.3	181.6	61.3	128.8	43.5
家禽の卵類	0.5	0.17	20.8	7.1	16.6	5.6	24.1	8.2	19.0	6.5
計			2317.7	375.5	1738.4	233.6	2588.8	376.5	2161.3	385.2
ADI比 (%)			175.3	28.4	439.0	59.0	184.4	26.8	160.5	28.6

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成11年	4月19日	初回農薬登録
平成16年	12月10日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：トマト）
平成16年	12月10日	インポートトレランス申請（米、小麦、大麦及びとうもろこし等）
平成16年	12月22日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成22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	10月21日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年	2月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	7月2日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	7月16日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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組合員活動部部长
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

スピノサド

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.1
小麦	2
大麦	2
ライ麦	1
とうもろこし	2
そば	1
その他の穀類 <sup>注1)</sup>	1
大豆	0.02
小豆類 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	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
その他のいも類 <sup>注4)</sup>	0.02
てんさい	0.06
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
かぶ類の根	0.1
かぶ類の葉	10
西洋わさび	0.1
クレソン	10
はくさい	2
キャベツ	2
芽キャベツ	2
ケール	10
こまつな	10
きょうな	10
チンゲンサイ	2
カリフラワー	2
ブロッコリー	2
その他のあぶらな科野菜 <sup>注5)</sup>	2
ごぼう	0.1
サルシフィー	0.1
アーティチョーク	0.3
チョコリ	10
エンダイブ	10
しゅんぎく	10
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10
その他のきく科野菜 <sup>注6)</sup>	10
たまねぎ	0.1
ねぎ(リーキを含む。)	4
にら	5
アスパラガス	0.5

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

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

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

注4)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。

注5)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チョコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

食品名	残留基準値	
		ppm
わけぎ		1
その他のゆり科野菜 <sup>注7)</sup>		0.3
にんじん		0.2
パースニップ		0.1
パセリ		8
セロリ		8
みつば		5
その他のせり科野菜 <sup>注8)</sup>		5
トマト		1
ピーマン		2
なす		2
その他のなす科野菜 <sup>注9)</sup>		10
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.5
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.3
しろりり		0.3
すいか		0.3
メロン類果実		0.3
まくわうり		0.3
その他のうり科野菜 <sup>注10)</sup>		10
ほうれんそう		10
しょうが		0.02
未成熟えんどう		0.3
未成熟いんげん		0.3
えだまめ		0.3
その他の野菜 <sup>注11)</sup>		10
みかん		0.1
なつみかんの果実全体		0.3
レモン		0.3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.3
グレープフルーツ		0.3
ライム		0.3
その他のかんきつ類果実 <sup>注12)</sup>		0.3
りんご		0.5
日本なし		0.5
西洋なし		0.5
マルメロ		0.5
もも		0.2
ネクタリン		0.5
あんず(アプリコットを含む。)		0.2
ずもも(プルーンを含む。)		0.2
うめ		0.2
おうとう(チェリーを含む。)		0.2
いちご		1
ラズベリー		1
ブラックベリー		1
ブルーベリー		0.4
ハックルベリー		0.3
その他のベリー類果実 <sup>注13)</sup>		1
ぶどう		0.5

注7)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注8)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注9)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注10)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注11)「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12)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注13)「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。



食品名	残留基準値	
	ppm	
バナナ	0.3	
パパイヤ	0.3	
アボカド	0.3	
パイナップル	0.02	
グアバ	0.3	
マンゴー	0.3	
パッションフルーツ	0.7	
なつめやし	0.1	
その他の果実 <sup>注14)</sup>	0.3	注14)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
綿実	0.02	
くり	0.1	
ペカン	0.1	
アーモンド	0.07	
くるみ	0.1	
その他のナッツ類 <sup>注15)</sup>	0.07	注15)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
茶	2	
その他のスパイス <sup>注16)</sup>	10	
その他のハーブ <sup>注17)</sup>	10	注16)「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。
牛の筋肉	2	
豚の筋肉	2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注18)</sup> の筋肉	2	
牛の脂肪	10	
豚の脂肪	10	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	10	注17)「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。
牛の肝臓	5	
豚の肝臓	5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5	注18)「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。
牛の腎臓	2	
豚の腎臓	2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	
牛の食用部分 <sup>注19)</sup>	5	
豚の食用部分	5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5	注19)「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。
乳	2	
鶏の筋肉	0.1	
その他の家きん <sup>注20)</sup> の筋肉	0.1	注20)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
鶏の脂肪	8	
その他の家きんの脂肪	1	
鶏の肝臓	1	
その他の家きんの肝臓	0.1	
鶏の腎臓	0.7	
その他の家きんの腎臓	0.1	
鶏の食用部分	1	
その他の家きんの食用部分	0.1	
鶏の卵	0.5	
その他の家きんの卵	0.1	

食品名	残留基準値 ppm
小麦ふすま	2
干しぶどう	1
綿実油(注21に限る。)	0.01
綿実油(注21を除く。)	0.01

注21) 食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。



府食第122号  
平成27年2月17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26年10月21日付け厚生労働省発食安1021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スピノサドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

スピノサドの一日摂取許容量を0.024 mg/kg 体重/日とする。

# 農薬・動物用医薬品評価書

## スピノサド (第2版)

2015年2月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	6
○要約.....	8
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
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) 動物体内運命試験 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A) .....	12
(2) 生体内蓄積性 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A) .....	15
(3) 動物体内運命試験 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン D) .....	16
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) 水稻 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D) .....	16
(2) キャベツ ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D) .....	17
(3) 土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A) .....	18
(4) かぶ ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D) .....	18
(5) りんご ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D) .....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	21
(3) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験 (緩衝液) .....	22
(3) 水中光分解試験 (自然水) .....	23
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物残留試験.....	24

7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験	24
(1) 薬物動態試験及び残留試験 (鶏)	24
(2) 薬物動態試験 (山羊)	32
(3) 残留試験 (牛)	34
(4) 残留試験 (羊)	37
8. 一般薬理試験	38
9. 急性毒性試験	39
(1) 急性毒性試験	39
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	40
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	40
11. 亜急性毒性試験	41
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	41
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	41
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	43
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	44
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	45
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	46
(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	47
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス) (補足試験)	48
13. 生殖発生毒性試験	48
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	48
(2) 発生毒性試験 (ラット)	50
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	50
14. 遺伝毒性試験	51
15. その他の試験	52
(1) スピノシンA及びスピノシンDの毒性比較試験 (ラット)	52
(2) 28日間反復経口投与毒性試験及び回復試験 (ラット)	53
III. 食品健康影響評価	54
・別紙1: 代謝物/分解物略称	57
・別紙2: 検査値等略称	60
・別紙3: 作物残留試験成績	62
・別紙4: 推定摂取量	67
・参照	68

## ＜審議の経緯＞

### －第1版－

- 1999年 4月 19日 初回農薬登録
- 2004年 12月 10日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：トマト）
- 2004年 12月 10日 インポートトレランス設定の要請（米、小麦、大麦及びとうもろこし）
- 2004年 12月 22日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1222001号）
- 2004年 12月 24日 関係書類の接受（参照1～55）
- 2005年 1月 6日 第76回食品安全委員会（要請事項説明）（参照56）
- 2005年 3月 2日 第25回農薬専門調査会（参照57）
- 2005年 11月 7日 追加資料受理（参照58）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照59）
- 2005年 12月 19日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第1219001号）、関係書類の接受
- 2005年 12月 22日 第125回食品安全委員会（要請事項説明）（参照60）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718006号）、関係書類の接受（参照61）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照62）
- 2006年 10月 4日 第5回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照63）
- 2007年 11月 20日 追加資料受理（参照64）
- 2008年 3月 5日 第20回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照65）
- 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会（参照66）
- 2009年 7月 21日 第53回農薬専門調査会幹事会（参照67）
- 2009年 8月 21日 第54回農薬専門調査会幹事会（参照68）
- 2009年 9月 29日 第116回動物用医薬品専門調査会（参照69）
- 2010年 1月 20日 第59回農薬専門調査会幹事会（参照70）
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（報告）
- 2010年 2月 18日 から3月19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2010年 3月 31日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 4月 8日 第327回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

—第2版—

- 2014年 10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1021第1号）、関係書類の接受（参照84～89）
- 2014年 10月 28日 第535回食品安全委員会（要請事項説明）（参照90）
- 2014年 11月 21日 第172回動物用医薬品専門調査会（参照91）
- 2014年 12月 19日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 1月 7日 第543回食品安全委員会（報告）  
（2月17日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江恵子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（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

\*：2009年7月9日から

＜食品安全委員会農業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  
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

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

(2008年3月31日まで)

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

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

根岸友惠  
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

(2008年4月1日から)

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  
根岸友恵  
根本信雄

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
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

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2009年9月30日まで)

三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木 宙  
今井俊夫  
今田由美子  
江馬 眞

小川久美子  
下位香代子  
津田修治  
寺岡宏樹  
寺本昭二  
頭金正博

戸塚恭一  
中村政幸  
能美健彦  
山崎浩史  
吉田 緑

(2010年3月31日まで)

三森国敏 (座長)  
寺本昭二 (座長代理)  
石川さと子  
石川 整  
小川久美子  
寺岡宏樹

天間恭介  
頭金正博  
中村政幸  
能美健彦  
舞田正志  
松尾三郎

山口成夫  
山崎浩史  
山手丈至  
渡邊敏明

(2013年10月1日から)

山手丈至 (座長\*)

須永藤子

山崎浩史

小川久美子 (座長代理\*) 辻 尚利  
青木博史 寺岡宏樹  
青山博昭 能美健彦  
石川さと子 舞田正志  
石川 整 松尾三郎  
川治聡子 宮田昌明

吉田和生  
吉田敏則  
渡邊敏明

\* : 2013年10月22日から

## 要 約

土壌放線菌 (*Saccharopolyspora spinosa*) 由来マクロライド系殺虫剤であるスピノサド (スピノシン A とスピノシン D の混合物、CAS No.168316-95-8 [131929-60-7 + 131929-63-0]) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜体内薬物動態試験 (鶏)、残留試験 (鶏) 及び急性毒性試験 (ラット) の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (水稻、キャベツ、かぶ及びりんご)、作物残留、家畜体内薬物動態試験及び残留試験 (鶏、山羊、羊及び牛)、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 (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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、スピノサド投与による影響は、主にリン脂質症と考えられる臓器及び組織における細胞質内の空胞化であった。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.4 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 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

# I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

## 1. 用途

殺虫剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：スピノサド

英名：spinosad (ISO名)

## 3. 化学名

### IUPAC

和名：スピノシンAとスピノシンDの混合物

<スピノシンA>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1*H*-8-オキサシクロドデカ[*b*]as-インダセン-7,15-ジオン

<スピノシンD>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1*H*-8-オキサシクロドデカ[*b*]as-インダセン-7,15-ジオン

英名：mixture of spinosyn A and spinosyn D

<spinosyn A>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6-tetradecoxy- $\beta$ -D-erythropranosyloxy)-9-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-14-methyl-1*H*-8-oxacyclododeca[*b*]as-indacene-7,15-dione

<spinosyn D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6-tetradecoxy- $\beta$ -D-erythropranosyloxy)-9-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-4,14-dimethyl-1*H*-8-oxacyclododeca[*b*]as-indacene-7,15-dione

CAS (No. 168316-95-8 [131929-60-7 + 131929-63-0])

和名：スピノシン A とスピノシン D の混合物

<spinosyn A>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-[(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシル)オキシ]-13-[[*(2R,5S,6R)*-5-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ-6-メチル-2*H*ピラン-2-イル]オキシ]-9-エチル-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-テトラデカヒドロ-14-メチル-1*H-as*インダセノ[3,2-*d*]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

<spinosyn D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bS*)-2-[(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシル)オキシ]-13-[[*(2R,5S,6R)*-5-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ-6-メチル-2*H*ピラン-2-イル]オキシ]-9-エチル-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-テトラデカヒドロ-4,14-ジメチル-1*H-as*インダセノ[3,2-*d*]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

英名：mixture with spinosynA and spinosyn D

<spinosyn A>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-[(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[*(2R,5S,6R)*-5-(dimethylamino)tetrahydro-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-tetradecahydro-14-methyl-1*H-as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dione

<spinosyn D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bS*)-2-[(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[*(2R,5S,6R)*-5-(dimethylamino)tetrahydro-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-9-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-tetradecahydro-4,14-dimethyl-1*H-as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dione

#### 4. 分子式

スピノシン A : C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>10</sub>

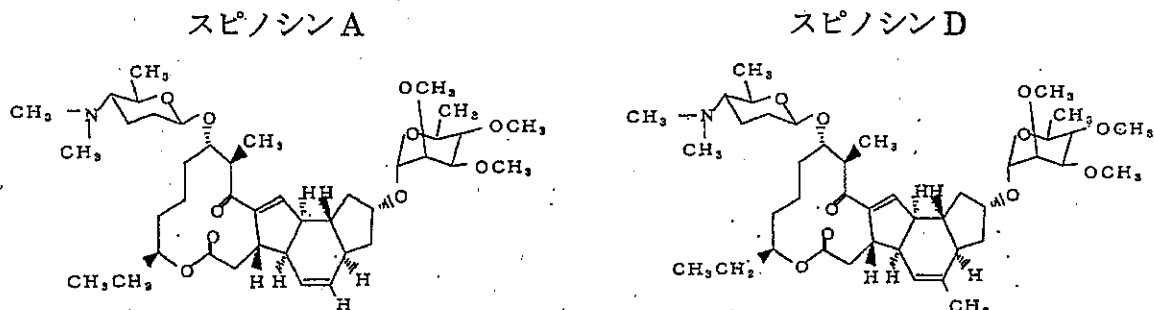
スピノシン D : C<sub>42</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>10</sub>

#### 5. 分子量

スピノシン A : 731.98

スピノシン D : 746.00

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

スピノサドは、1985年にダウ・エランコ社（現ダウ・アグロサイエンス社）により開発されたマクロライド系の殺虫剤であり、抗菌活性はない。作用機構は明らかではないが、ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化に關与する働きやGABA受容体の機能に影響し、昆虫の神経伝達系に關与し、不随意筋の収縮を引き起こし体の痙攣とともに衰弱させ、最終的に死に至らしめると考えられている。

スピノサドは、スピノシン A 及びスピノシン D の混合物で、原体中にはそれぞれ 72 及び 4% 以上（2 成分の合計で 82% 以上）含まれる。米国等 34 カ国で、果樹類、野菜類等に登録されており、我が国では 1999 年に果実、茶、野菜等を対象に初めて登録された。

2004 年には、ダウ・ケミカル日本株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請（トマト）及びインポートトレランス設定の要請（米、小麦、大麦及びとうもろこし）がなされている。

動物用医薬品としては、我が国では、イヌ又はネコの外部寄生虫駆除を目的に経口投与剤が承認されている。（参照 71）海外では、米国、豪州等で承認されており、牛及び羊への外皮塗布剤（ポアオン剤）、噴霧投与剤等や鶏舎等畜舎への散布の使用法によりハエ、ダニ、シラミ等の外部寄生虫の駆除並びに畜舎内外のハエ、ガイマイゴミムシダマシ及びその他の衛生害虫対策を目的に使用されている。（参照 72）

今回、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく動物用医薬品の製造販売承認の申請（スピノサドを有効成分とする鶏舎噴霧剤）に係る残留基準設定の評価要請がなされている。（参照 90）

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、スピノシン A のアグリコン環を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A」という。）及びスピノシン D のアグリコン環を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D」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スピノシン A 又はスピノシン D に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 動物体内運命試験 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A)

Fischer ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A を 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回強制経口投与し、又は低用量反復投与<sup>1</sup>して、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

投与された  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A は速やかに吸収され、 $T_{\max}$  は低用量群では雌雄とも 1 時間、高用量群では雄で 6 時間、雌で 2 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)		10		100	
性別		雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)		1	1	6	2
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )		0.84	0.57	4.73	3.89
$T_{1/2}$ (時間)	$\alpha$ 相	0.52	0.59	5.53	3.48
	$\beta$ 相	9.67	9.60	22.6	21.8

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた胆汁中、尿中及び呼気中排泄率、組織及びカーカスの合計から、スピノサドの吸収率は低用量群で 69.6~71.0%、高用量群で 70.6~72.1%であった。（参照 2）

#### ② 分布

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。（参照 2）

<sup>1</sup> 非標識スピノシン A を 14 日間反復強制投与した後、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A を低用量単回強制経口投与。



表2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	C <sub>max</sub> 時付近*	投与168時間後
10 mg/kg 体重 (単回)	雄	胃腸管(131)、十二指腸(52.8)、肝臓(29.4)、肺(21.4)、副腎(12.9)、甲状腺(12.3)、リンパ節(9.58)、腎臓(9.05)、脾臓(7.42)、腎周囲脂肪(4.22)、心臓(3.88)、胸腺(3.44)、皮膚(1.77)、骨(1.70)、カーカス(1.31)、骨格筋(0.763)、血液(0.406)	すべて0.6未満
	雌	胃腸管(87.2)、肝臓(38.1)、十二指腸(29.1)、肺(28.4)、副腎(17.1)、リンパ節(12.1)、腎臓(11.2)、脾臓(9.36)、腎周囲脂肪(8.44)、甲状腺(8.29)、皮膚(2.25)、骨(1.92)、カーカス(1.44)、骨格筋(0.864)、血液(0.441)	すべて0.7未満
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	胃腸管(706)、リンパ節(370)、副腎(269)、腎周囲脂肪(265)、肺(257)、肝臓(148)、甲状腺(134)、胸腺(113)、腎臓(100)、脾臓(98.0)、十二指腸(72.3)、皮膚(68.7)、カーカス(49.8)、骨(43.1)、心臓(37.6)、骨格筋(31.6)、生殖腺(13.6)、血液(4.47)	腎周囲脂肪(13.2)、甲状腺(7.42)、リンパ節(7.19)、腎臓(7.10)、副腎(3.10)、胃腸管(2.21)、肝臓(2.00)、カーカス(1.48)、皮膚(1.34)、肺(1.13)、胸腺(1.08)、脾臓(1.05)、その他(1.00未満)
	雌	胃腸管(986)、甲状腺(963)、肝臓(318)、肺(241)、リンパ節(216)、副腎(206)、腎周囲脂肪(181)、十二指腸(164)、生殖腺(121)、腎臓(116)、脾臓(88.4)、胸腺(68.8)、カーカス(58.1)、心臓(47.3)、皮膚(24.6)、骨格筋(14.9)、血液(4.46)	腎周囲脂肪(41.0)、甲状腺(14.2)、腎臓(9.51)、リンパ節(7.78)、胃腸管(5.97)、生殖腺(5.97)、副腎(4.40)、カーカス(3.48)、脾臓(2.89)、肝臓(2.79)、肺(2.37)、胸腺(1.95)、骨格筋(1.91)、その他(1.00未満)
10 mg/kg 体重 (反復)	雄	胃腸管(118)、肝臓(36.9)、肺(29.3)、十二指腸(16.5)、副腎(16.0)、リンパ節(15.5)、腎臓(12.7)、脾臓(10.7)、腎周囲脂肪(8.50)、胸腺(6.08)、カーカス(2.32)、骨(2.21)、皮膚(1.84)、骨格筋(1.46)、甲状腺(0.709)、血液(0.615)	すべて0.4未満
	雌	胃腸管(102)、肝臓(42.4)、肺(40.6)、副腎(25.2)、リンパ節(23.0)、腎臓(18.2)、十二指腸(16.6)、脾臓(14.1)、腎周囲脂肪(14.0)、生殖腺(9.56)、胸腺(7.66)、カーカス(3.16)、骨(2.74)、皮膚(2.74)、骨格筋(1.85)、甲状腺(0.827)、血液(0.653)	すべて0.4未満

注) 胃腸管は内容物を含む。 \* : 雄で投与6時間後、雌で投与2時間後。

### ③ 代謝物同定・定量

投与後12時間の尿、投与後24時間の糞及び投与後6~8時間の胆汁における代謝物は表3に示されている。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、L (親化合物のグルタチオン抱合体)、O及びP (ともにO脱メチル化スピノシンAのグルタチオン抱合体)であった。親化合物は尿中で0.04~0.4% TAR、糞中で5.3~6.4% TAR、胆汁中で1.1% TAR以下であった。

表3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

投与量	試料	スピノシンA	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回)	尿	0.04~0.1	O+P(1.0~1.5)、M+N(0.6~0.7)、L(0.3~0.4)、 J+K(0.3)、XA(0.1~0.2)、B(0.1)
	糞	6.1~6.3	Q(12.5~13.7)、O+P(10.1~11.5)、R(雄 11.7、 雌 N.D.)、H(雄 N.D.、雌 11.0)、J+K(10.9~8.4)、 L(1.3~6.7)
	胆汁	雄: 1.1 雌: N.D.	L(雄:5.2、雌:N.D.)、O+P(1.8~5.9)
100 mg/kg 体重 (単回)	尿	0.1~0.4	O+P(0.4~1.0)、L(0.8~1.0)、J+K(0.2)、M+N(0.1 ~0.2)、XA(0.1~0.2)、B(0.1~0.2)
	糞	5.4~6.4	Q(8.3~11.2)、R(4.0~9.6)、L(4.6~9.3)、O+P(2.1 ~7.6)、J+K(1.1~5.2)
	胆汁	N.D.	L(2.5~3.5)、O+P(1.4~2.4)
10 mg/kg 体重 (反復)	尿	0.1~0.2	O+P(1.0~1.8)、M+N(0.5~0.7)、J+K(0.5)、L(0.3 ~0.5)、B(0.1)、XA(0.1~0.2)
	糞	5.3~5.9	H(11.4~18.6)、Q(14.1~15.2)、O+P(8.4~16.6)、 J+K(8.5~14.3)、その他(3.3 未満)

N.D.: 検出されず

腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺における代謝物は表4に示されている。

C<sub>max</sub>時の各組織中の主要成分は親化合物、代謝物B及びJであった。他に、肝臓ではL、O及びC、甲状腺ではF及びGが認められた。

表4 腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺における代謝物 (%TAR)

投与量	試料	C <sub>max</sub> *時		1/2C <sub>max</sub> *時	
		スピノシンA	代謝物	スピノシンA	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回)	腎臓	0.3-0.6	B+J(0.3-0.4)	0.02-0.1	B+J(0.1-0.4)、 B+J(0.5-1.3)
	肝臓	4.0-6.0	B+J(3.0-3.4)、 O(0.5-1.7)、L(0.6-0.8)、 C(0.1-0.3)	N.D.-0.4	O(0.2-0.4)、 L(≤0.06)、C(≤0.1)
	肺	0.5-1.0	B+J(0.6)	0.2	B+J(0.2-1.0)
	血漿	0.02-0.03	B+J(0.02-0.03)	N.D.	B+J(0.01-0.03)
	甲状腺	0.01	B+J(<0.01)、 F+G(≤0.01)	N.D.<0.01	B+J(<0.01)、F+G(≤ 0.01)
100 mg/kg 体重 (単回)	腎臓	0.3-0.9	B+J(0.2-0.4)	0.1	B+J(0.1-0.2)
	肝臓	1.7-10.0	B+J(2.0-2.3)、 O(0.2-0.5)、L(0.3-0.8)、 C(0.1)	0.3-0.4	B+J(0.6-0.7)、 O(0.2-0.4)、L(0.1)、 C(0.03-0.04)
	肺	0.5-1.3	B+J(0.4-0.6)	0.1-0.2	B+J(0.3-0.4)
	血漿	0.01-0.05	B+J(0.01)	0.01	B+J(0.01)
	甲状腺	0.01	F+G(<0.01)	<0.01	B+J(<0.01)、F+G(<0.01)

\* (C<sub>max</sub>): 低用量群: 1時間、高用量群雄: 6時間、雌: 2時間

\*\* (1/2C<sub>max</sub>): 低用量群雄: 6時間、雌: 12時間、高用量群雄: 12時間、雌: 24時間

N.D.: 検出されず

<sup>14</sup>C-スピノシン A の吸収、排泄経路、排泄率及び代謝に性差は認められなかった。反復投与後の運命は単回投与後と差がなかった。(参照 2)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間の糞及び尿中排泄は、低用量群でそれぞれ 81.7~83.6 及び 7.9~9.7%TAR、高用量群でそれぞれ 81.6~85.3TAR 及び 7.3~9.7%TAR、反復投与群でそれぞれ 82.3~86.9 及び 6.7~7.8%TAR であった。(参照 2)

##### b. 胆汁中排泄

投与後 24 時間の胆汁中排泄は、低用量群で 38.3~44.1%TAR、高用量群で 40.7~41.1%TAR であった。(参照 2)

#### (2) 生体内蓄積性 (<sup>14</sup>C-スピノシン A)

Fischer ラット(一群雌雄各 3 匹)に <sup>14</sup>C-スピノシン A を低用量で 3 又は 7 日間、強制経口投与し、生体内蓄積性について検討された。

3 又は 7 日間投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

いずれの投与群も、主な排泄経路は糞中であつた。最終投与後 7 日間の糞中に 80.1~87.3%TAR、尿中に 4.9~5.9%TAR が排泄され、単回投与試験の結果とほぼ同程度であつた。投与回数の影響は認められなかった。

放射能濃度が最も高かつた組織は、3 及び 7 日間投与群ともに、最終投与 1 日後の胃腸管(それぞれ 24.6 及び 20.3 µg/g)であつた。最終投与 1 日後の腎周辺脂肪は、7 日間投与群(5.46 µg/g)が 3 日間投与群(2.93 µg/g)の約 2 倍であつた。

いずれも場合においても消失は速やかであつたが、その中では甲状腺、腎臓及び脾臓での消失が緩やかであつた。(参照 3)

表 5 3 又は 7 日間投与後の主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	投与後日数	組織名 (放射能濃度)
3 日間投与	1 日	胃腸管(24.6)、リンパ節(3.08)、腎周辺脂肪(2.93)、肺(2.37)、甲状腺(2.22)、腎臓(2.05)、副腎(2.00)、肝臓(1.99)
	7 日	腎臓(0.570)、甲状腺(0.422)、腎周辺脂肪(0.353)、骨(0.301)、心臓(0.139)、リンパ節(0.116)
7 日間投与	1 日	胃腸管(20.3)、腎周辺脂肪(5.46)、腎臓(4.90)、リンパ節(4.11)、肺(3.81)、肝臓(2.81)、甲状腺(2.02)、副腎(1.89)、脾臓(1.76)
	7 日	下垂体(2.04)、甲状腺(1.12)、腎臓(1.08)、腎周辺脂肪(0.589)、肝臓(0.518)、脾臓(0.277)、リンパ節(0.240)、副腎(0.238)
	14 日	甲状腺(0.850)、腎臓(0.350)、脾臓(0.256)、肝臓(0.205)、腎周辺脂肪(0.163)、副腎(0.161)、リンパ節(0.152)
	21 日	甲状腺(0.433)、腎臓(0.149)、副腎(0.115)、肝臓(0.114)、脾臓(0.109)、腎周辺脂肪(0.101)

### (3) 動物体内運命試験 (<sup>14</sup>C-スピノシンD)

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-スピノシンD を高用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の糞及び尿中排泄はそれぞれ 83.8~92.5 及び 2.8~5.0% TAR であった。投与後 24 時間の胆汁中排泄は 35.7% TAR であり、吸収率は 60.5% であった。また、投与後 24 時間の糞及び尿中に 71.1~75.6% TAR が排泄されたことから、速やかに排泄されることが示唆された。性差は認められなかった。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	投与 168 時間後
100 mg/kg 体重 単回	雄	腎周囲脂肪(11.1)、リンパ節(3.12)、腎臓(2.62)、肝臓(1.80)、胃腸管(1.61)、脾臓(0.702)、カーカス(0.642)、皮膚(0.523)、肺(0.492)、胸腺(0.401)
	雌	腎周囲脂肪(10.7)、卵巣(3.03)、腎臓(2.03)、リンパ節(1.98)、胃腸管(1.57)、肺(1.12)、肝臓(1.06)、カーカス(0.531)、脾臓(0.504)、筋肉(0.494)

投与後 12 時間の尿、投与後 24 時間の糞及び投与後 2~4 時間又は投与後 6~8 時間の胆汁における代謝物は表 7 に示されている。

糞中の主要代謝物は、腸内細菌によりグルタチオン抱合体から生成されたと考えられる W と推定された。尿及び糞中では、親化合物の他、U (*N*-脱メチル化スピノシンD のグルタチオン抱合体) が認められた。胆汁中の主要代謝物は T (スピノシンD のグルタチオン抱合体) 及び U であった。

スピノシンD とスピノシンA の吸収、排泄経路、排泄率及び代謝は類似していた。(参照 4、5)

表 7 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与群	試料	スピノシンD	代謝物	
100 mg/kg 体重 単回	尿	0.03~0.04	T(0.99~1.02)、U(0.37)	
	糞	34.5~35.2	W(9.09~11.6)、T(6.56~7.99)、U(2.86~3.18)、M(3.00~3.11)、E(0.44~0.47)	
	胆汁	2~4 時間	0.03	T(6.81)、U(1.35)
		6~8 時間	0.01	T(2.16)、U(1.05)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻 (<sup>14</sup>C-スピノシンA 及び <sup>14</sup>C-スピノシンD)

<sup>14</sup>C-スピノシンA 又は <sup>14</sup>C-スピノシンD を 200 g ai/ha となるように水稻 (品種: Japonica M202) の苗を移植する前の植穴部に処理し、処理 1、2、7、15 及び 28 日後並びに穂ばらみ期 (65 日後) 及び収穫期 (119 日後) に試料 (田面水、茎葉部又は穀粒、稲わら) を採取して、植物体内運命試験が実施された。

$^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D は、土壌から根を經由して吸収され、植物地上部へ移行した。処理 65 日後の茎葉部の総残留放射能濃度は、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理区でそれぞれ 0.219 及び 0.159 mg/kg であった。穀粒への移行は少なく、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 処理で 0.02 mg/kg、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理では検出限界未満であった。その大部分はもみ殻( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 処理:0.06 mg/kg、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理:0.02 mg/kg) に存在し、玄米への残留は定量限界 (0.004 mg/kg) 未満であった。

処理 7 日後の主要成分は、スピノシン A 及びスピノシン D、代謝物 B 及び E (スピノシン B/D) であり、合計で約 70%TRR であった。これらは、処理 65 日後の茎葉部では 16~33%TRR に減少し、残りの総残留放射能のすべてが極性及び非抽出残留物であった。収穫期の稲わらでは、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 処理区で 0.604 mg/kg、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理区で 0.282 mg/kg であった。もみ殻中の残留物のパターンは、稲わらと類似していた。

玄米中には、スピノサドの基本骨格を有する残留物は認められなかった。水稻におけるスピノシン A 及びスピノシン D の主要代謝経路は、*N*-ホルミル中間体を經由した *N*-脱メチル化によりそれぞれ代謝物 B 及び E が生成され、次いで、マクロライド環が開裂し、より極性の高い残留成分が生成され、最後に酸洗浄剤線維質 (ADF) 画分と関連する様々な非抽出成分となる経路と考えられた。

田面水の総残留放射能濃度は、処理 2 日後に最高 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A:0.28 mg/L、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D:0.13 mg/L) となり、処理 28 日後にはそれぞれ 0.01 mg/L 以下となった。(参照 6、7、63)

## (2) キャベツ ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D)

$^{14}\text{C}$ -スピノシン A 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D をそれぞれ 1,550 g ai/ha となるようにキャベツ (品種: *Brassica oleracea* var. *Wakamine*) に散布し、処理直後、処理 3、10、19 及び 34 日後の茎葉 (上/下) 部、根部又は結球部を試料として、植物体内運命試験が実施された。

葉における総残留放射能濃度は、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 散布区の処理直後では 29.4~74.4 mg/kg であったが、処理 34 日後には 0.727~0.778 mg/kg に減衰した。また、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 散布区の処理直後では 52.3~89.1 mg/kg であったが、処理 34 日後には 0.717~0.891 mg/kg に減衰した。 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 散布区の処理 34 日後では、下葉から 2.04~2.48 mg/kg、結球部から 0.030~0.037 mg/kg 以下、根部から 0.2~0.4 mg/kg の残留放射能が検出された。

処理直後、スピノシン A 及びスピノシン D は 40.6~48.0%TRR に減少し、代謝物 B 及び E がそれぞれ 19.1~19.9%TRR を占めた。B 及び E は、処理 3 日後にはそれぞれ 10.2~13.4 及び 12.5~15.2%TRR、処理 10 日後にはそれぞれ 2.3~5.3 及び 10.4~6.2%TRR、処理 34 日後にはそれぞれ 0.6~4.5 及び 1.2~4.1%TRR に減少した。

$^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D の処理直後では、親化合物、代謝物 B (スピノシン A の *N*-脱メチル体) 及び E (スピノシン D の *N*-脱メチル体) が認められた。早い段階での分解は光によるものと考えられた。10%TRR を越す非極性放射性化合物は、親化合物と *N*-脱メチル化体のみであった。非極性代謝物として代謝物 K が検出された。

スピノシン A の主な代謝物は、代謝物 B 及び K であった。スピノシン D の代謝物については同定されていない。処理 3 日後以降の試料から検出された残留物については、水層面分及び抽出残渣放射能の特性の検討から、植物成分への同化が考えられた。(参照 7、8、63)

### (3) 土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A)

プラスチックポット栽培のキャベツ (品種: 初秋) の土壌に  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A を 0.5 mg/kg になるように添加して、スピノシン A の土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験が実施された。

土壌は処理直後、処理 13 及び 69 日後 (最終収穫日) に採取した。キャベツは処理 13 及び 69 日後に採取し、処理 13 日後の試料は地上部及び根部、処理 69 日後の試料は結球部、外葉及び根部に分画された。

土壌中放射能の減衰速度は遅く、処理 69 日後には 0.416 mg/kg (84.5%TAR) の放射能が残留していた。土壌中でスピノシン A は速やかに代謝され、処理 13 日後には 0.14 mg/kg (29%TAR)、処理 69 日後には 0.08 mg/kg (17%TAR) となった。B は、処理直後を除いて主要な分解物であり、処理 13 日後に増加したが (0.15 mg/kg、31%TAR)、処理 69 日後には減少した (0.12 mg/kg、24%TAR)。

キャベツの地上部及び根部では、処理 13 日後にそれぞれ 0.01%TAR となり、処理 69 日後にはいずれも検出限界未満となった。

処理 13 日後では、スピノシン A の一部は土壌に比較的弱い吸着状態で存在し、これがキャベツ根部に微量吸収されるが、土壌中残留物は時間の経過とともに次第に強く土壌に吸着され、キャベツに吸収されなくなると考えられた。また、初期に吸収されたスピノシン A は地上部へは移行し難く、移行したとしても肥大生長による希釈効果により、可食部である結球部では放射能が検出されないレベルに低下するものと推定された。(参照 7、9、63)

### (4) かぶ ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D)

乳剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A (800 g ai/ha) 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D (1,700 g ai/ha) をかぶ (品種: Brassica rapa) に散布して、処理直後、10、24 及び 48 日後に採取した根及び茎葉部を試料とし、植物体内運命試験が実施された。

処理直後の総残留放射能濃度は、葉では  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D でそれぞれ 38.9 及び 20.3 mg/kg、根では 3.53 及び 1.69 mg/kg であった。

$^{14}\text{C}$ -スピノシン A 処理直後の葉では、抽出液 (99.0%TRR) 中の 31.7 mg/kg

(81.4%TRR) が親化合物、代謝物 B 及び K の含量 (代謝物 B+K) が 2.84 mg/kg (7.3%TRR) であった。処理 8 日後には、親化合物は 0.001 mg/kg (0.2%TRR)、代謝物 B+K は 0.003 mg/kg (0.9%TRR) となり、ともに経時的に減少した。TLC の原点及びその他の成分は、処理 10 日後に最大 (それぞれ 6.07 及び 5.08 mg/kg) となり、処理 48 日後には 0.032 及び 0.017 mg/kg に減少した。

<sup>14</sup>C-スピノシン D 処理直後の葉では 98.6%TRR が抽出され、13.9 mg/kg (68.2%TRR) が親化合物であり、E が 3.32 mg/kg (16.3%TRR) 検出された。処理 48 日後には、親化合物は 0.001 mg/kg (0.2%TRR)、E は検出限界未満となった。

<sup>14</sup>C-スピノシン A 処理区の根では、処理当日に親化合物が 3.07 mg/kg、B+K が 0.166 mg/kg 検出され、処理 48 日後にはそれぞれ 0.047 mg/kg (26.4%TRR) 及び 0.013 mg/kg (7.4%TRR) に減少した。光の直射が妨げられた根では、処理 48 日後でも葉に比べて残留量が多かった。

<sup>14</sup>C-スピノシン D 処理区の根では、処理当日に親化合物が 1.35 mg/kg (79.6%TRR)、E が 0.151 mg/kg (8.9%TRR) 検出され、処理 48 日後にはそれぞれ 0.018 mg/kg (19.0%TRR) 及び 0.006 mg/kg (6.8%TRR) に減少した。

また、<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D ともに、処理 10 日後の根でも原点部分とその他の成分が最大に達し、その後、減少して処理 48 日後に 0.004~0.017 mg/kg となった。

処理 10 日後の試料抽出液の酸分解により、F 及び psK が生成した。これらは抽出放射能の 9 及び 6%TRR を占めた。このことから、スピノシン A 又は K に類似した構造の代謝物が残留していることが示された。

葉と同様に、処理 10~24 日後の根部での有機溶媒抽出物を酸分解することで 26~29%TRR の F と 3~6%TRR の psK が検出された。このことは、葉において認められたことと同じであった。(参照 7、10、63)

#### (5) りんご (<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D)

乳剤に調製した <sup>14</sup>C-スピノシン A (750 g ai/ha) 又は <sup>14</sup>C-スピノシン D (1,150 g ai/ha) を 80~100 個の果実を付けたりんご (品種: レッドデリシャス) の木に散布し、処理直後、3、7、14、28 及び 42 日後に採取した果実及び葉を試料とする植物体内運命試験が実施された。また、光分解の影響を見るため、一部のりんご果実は散布後 3~7 日間遮光、さらに、一部の試料には散布時に覆いがされた。

りんご果実の <sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D 処理区における総残留放射能濃度は、散布直後でそれぞれ 2.70 及び 0.98 mg/kg、処理 42 日後でそれぞれ 1.25 及び 0.513 mg/kg であった。<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D のいずれにおいても、残留放射能は主に果実洗浄液 (表面洗浄液) に存在した。処理 42 日後の果皮及び果肉では、<sup>14</sup>C-スピノシン A 処理ではそれぞれ 0.331 及び 0.119 mg/kg、<sup>14</sup>C-スピノシン D 処理ではそれぞれ 0.168 及び 0.044 mg/kg の残留放射能

が検出された。

スピノシン A 及びスピノシン D は処理 3 日後でそれぞれ 33.4 及び 10.2%TRR であり、いずれも速やかに代謝されることが示唆された。処理 14 日後の試料では、代謝物 B 及び E 以外にアミノ糖の部分に変換された代謝物のみが検出されたのに対し、処理 42 日後にこれらは検出されず、ラムノース部分及びアグリコン部分への代謝は遅れて進行し、生成した代謝物の極性は高いと考えられた。

遮光試料については、スピノシン A 及びスピノシン D の分解は遅く、処理 3~7 日後にかけて親化合物、代謝物 B 及び E はほとんど変化がなかった。非遮光区の試料に比べて濃度が 9~19% 高く、果皮及び果肉中の残留放射能は 7~18% 低かった。このことは、光分解が遮光により妨げられたものと考えられた。非遮光区では親化合物消失の一方で極性物質が増加した。散布時に覆いをした試料中の残留放射能は、処理直後及び処理 42 日後でそれぞれ 0.002 及び 0.017 mg/kg と極めて低く、若干の放射能の移行が観察された。処理 42 日後の果実中放射能の分布は、洗浄液、果皮及び果肉でそれぞれ 10.7、24.5 及び 64.7%TRR であった。

$^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理区の葉における総残留放射能濃度は、散布直後でそれぞれ 217 及び 88.7 mg/kg、処理 28 日後でそれぞれ 128 及び 43.1 mg/kg であった。 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理区ともに、処理直後の試料では 98.1~98.7%TRR が葉面洗浄にて回収されたが、それ以後の試料では洗浄液中の放射能は減少し、処理 28 日後では 57.5~61.0%TRR となった。スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D はいずれも急速に分解されることが示唆され、処理 7 日後までにスピノシン A は 10%TRR に減少し、スピノシン D は検出されなかった。これに伴って、極性代謝物及び非抽出性の放射性残留物の割合が増えた。

遮光試料では、処理 3 及び 7 日後における葉の抽出性放射能は 97%TRR と一定であり、処理 3 日後にはスピノシン A 及びスピノシン D が 77.2 及び 84.2%TRR を占め、極性代謝物は少なかった。移行性検討用試料中の総残留放射能は徐々に増加し、処理 28 日後に 0.8 mg/kg 検出された。

初期の試料では、アグリコンやラムノース部分には変化がないにもかかわらず、処理 28 日後の試料では逆に変化のない代謝物が存在しなかったことから、アミノ糖部分への代謝反応が最初の変換であり、それに引き続きアグリコンやラムノース部分への代謝が進行するものと考えられた。主要代謝物はアミノ糖の *N*-脱メチル体、水酸化体及びそれらの抱合体、さらに生体内の代謝経路に取り込まれて生成した植物構成成分を含む高極性の残留物であった。(参照 7、11、12、63)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

湛水状態にした鉦質土・埴壤土(福岡)又は火山灰土・壤土(茨城)に  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A を乾土あたり 10.6 mg/kg 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D を乾土あたり 11.2 mg/kg の濃度で土壌の水面に添加し、25°C の暗条件下で 100 日間インキュベートする好気



的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壤中における放射能分布は表 8 に示されている。

表 8 好氣的湛水土壤中における放射能分布 (%TAR)

試料 処理後日数	土壌	抽出残渣		水			<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 100 日		
		0 日	100 日	0 日	100 日	3 日			
<sup>14</sup> C-スピノシン A	福岡土壌	88.6	27.7	1.5	38.7	15.4	1.8	8.5	19.9
	茨城土壌	77.2	39.5	10.1	51.9	14.5	1.1	2.1	7.7
<sup>14</sup> C-スピノシン D	福岡土壌	90.9	35.8	1.2	33.1	10.0	2.7	10.8	15.3
	茨城土壌	81.9	42.2	9.0	45.0	11.6	0.8	2.2	3.4

スピノシン A の主要分解物は B (処理 35 日後の福岡土壌で 28.8%TAR、茨城土壌で 15.7%TAR) 及び AK (処理 49 日後の福岡土壌で 15.8%TAR) であった。スピノシン A の推定半減期は両土壌ともに 28 日であった。B の推定半減期は、福岡土壌で 20 日、茨城土壌で 7.5 日、AK の福岡土壌での推定半減期は 35 日であった。

スピノシン D の主要分解物は E 及び AL であった。スピノシン D の推定半減期は、福岡土壌で 32 日、茨城土壌で 37 日であった。B の推定半減期は、福岡土壌で 16 日、茨城土壌で 7.3 日、AL の推定半減期は福岡土壌で 40 日であった。(参照 7、13)

## (2) 好氣的土壤中運命試験

滅菌又は非滅菌の好氣的土壌 (シルト質壤土及び砂壤土: いずれも米国) に <sup>14</sup>C-スピノシン A を乾土あたり 0.4 mg/kg 又は <sup>14</sup>C-スピノシン D を乾土あたり 0.2 mg/kg の濃度で均一に混和し、25°C の暗条件下で 1 年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。

非滅菌土壌におけるスピノシン A の推定半減期はシルト質壤土で 17 日、砂壤土で 9 日であった。処理 1 年後の親化合物は 0.9~1.6%TAR、生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> はシルト質壤土で 21.1%TAR、砂壤土で 15.5%TAR であった。抽出性放射能は時間の経過とともに減少し、処理 1 年後では 16.4~26.7%TAR となった。非抽出性放射能は増加し、処理 1 年後に 43.4~51.2%TAR となった。主要分解物は B (シルト質壤土で処理 56 日後に 56.4%TAR、処理 364 日後に 2.8%TAR、砂壤土で処理 28 日後に 61.3%TAR、処理 364 日後に 6.0%TAR) であった。他に YA、YB、XA、Z 等の分解物が検出されたが、シルト質壤土で YA が処理 182 日後に 8.1%TAR 認められ、後に減少した以外は、5%TAR を超えなかった。

非滅菌土壌におけるスピノシン D の推定半減期は、シルト質壤土で 15 日であり、処理 91 日後以降は検出されなかった。処理 1 年後までに生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、2.9%TAR であった。抽出性放射能は経時的に減少し、処理 182 日後には 49.5%TAR であった。一方、非抽出性放射能は増加し、処理 182 日後に 42.1%TAR となった。主要分解物は E (シルト質壤土で処理 28 日後に 68.2%TAR) で、その他の分解物

は5% TAR を超えなかった。

滅菌土壌におけるスピノシン A の推定半減期は、シルト質壤土で 128 日、砂壤土で 240 日であった。スピノシン D の推定半減期は、シルト質壤土で 177 日であった。分解物として、スピノシン A 処理では B、スピノシン D 処理では E が認められた。このことから、スピノシン A 及びスピノシン D の分解は非生物的にも起こることが示唆されたが、分解速度は非滅菌土壌に比較して遅いことから、土壌中におけるスピノサドの分解は主に微生物によるものと考えられた。(参照 7、14)

### (3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌（淡色黒ボク土：北海道、褐色火山灰土壌：茨城、灰色台地土：愛知及び沖積土・鈹質土：高知）を用いた土壌吸着試験が実施された。

スピノシン A では、Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 12.6~50.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 570~4,230 であった。

スピノシン D では、北海道十勝土壌における  $K_{ads}$  は 29.1、 $K_{oc}$  は 1,320 であったが、他の 3 土壌では土壌吸着性が強く、残存する水槽の濃度は最高濃度添加区において検出限界 (0.003 mg/kg) の 3~4 倍程度であり、以降の高次試験の実施は不可能であった。

スピノシン A 及びスピノシン D の土壌中での移動性は極めて小さいと考えられた。(参照 7、15)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

$^{14}C$ -スピノシン A 又は  $^{14}C$ -スピノシン D を pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス塩酸緩衝液) 及び pH 9 (炭酸緩衝液) の各緩衝液に 2  $\mu\text{g/mL}$  となるように添加した後、25°C で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

スピノシン A は pH 5 において安定であり、pH 7 及び 9 における推定半減期はそれぞれ 648 及び 200 日であった。スピノシン D は pH 5 及び 7 において安定であり、pH 9 における推定半減期は 259 日であった。主要分解物は AA 及び AB であった。(参照 7、16)

### (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

$^{14}C$ -スピノシン A 又は  $^{14}C$ -スピノシン D を pH 7 のトリス塩酸緩衝液 (滅菌) にそれぞれ 1.96 又は 2.00  $\mu\text{g/mL}$  となるように添加した後、 $25.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$  で自然太陽光下 (光量:  $4.58 \times 10^{-3} \text{ ein/cm}^2/\text{日}$ 、波長: 200~460 nm) 又は暗所で最長 48 時間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

スピノシン A 及びスピノシン D の推定半減期は、自然太陽光下でそれぞれ 0.93 及び 0.82 日、暗所下でそれぞれ 30.3 及び 59.1 日であった。

自然太陽光下において、48 時間後のスピノシン A は 30.5% TAR であり、主要分

解物として AC (15.9% TAR)、AE (7.6% TAR) 及び AJ (4.7% TAR) が認められた。一方、48 時間後のスピノシン D は 20.0% TAR であり、主要分解物として AD (15.6% TAR)、AF (3.6% TAR) 等が認められた。(参照 7、17)

### (3) 水中光分解試験 (自然水)

<sup>14</sup>C-スピノシン A 又は <sup>14</sup>C-スピノシン D を pH 9.2 の自然水 (米国インディアナ州、農業用貯水池) にそれぞれ 2.0 又は 0.2 µg/mL となるように添加した後、25 ± 0.5°C、自然太陽光下 [米国インディアナ州 (北緯 39.9°) : 光強度は真夏の光の 1/3] または暗所下で最長 48 時間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

自然太陽光下における推定半減期は、スピノシン A 及び D とともに 4.3 時間であった。

48 時間後、自然太陽光下におけるスピノシン A は 4.7% TAR、スピノシン D は 5.5% TAR であったが、暗所下ではいずれも安定であり、スピノシン A が 88.9% TAR、スピノシン D が 87.5% TAR を占めた。主要分解物は B 及び E であった。(参照 7、18)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土 (岩手) 及び洪積土・埴壤土 (石川) を用いて、スピノシン A 及びスピノシン D、分解物 B 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 9 に示されている。推定半減期は、スピノシン A では 4~82 日、スピノシン D では 6~90 日、スピノシン A 及びスピノシン D の含量では 4~84 日であった。B の最高値は 90 日後に 0.17 mg/kg、E の最高値は 0.01 mg/kg であり、これらの推定半減期は算出されなかった。

表 9 土壌残留試験成績①

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)		
			スピノシン A	スピノシン D	スピノシン A+D
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土	12	7	10
		洪積土・埴壤土	82	90	84
圃場試験	600 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	4	6	4
		洪積土・埴壤土	19	18	18

\*容器内試験では純品、圃場試験ではフロアブルを使用

沖積土・砂質埴壤土 (高知) 及び火山灰土・シルト質埴壤土 (熊本) を用いて、スピノシン A、スピノシン D、分解物 B 及び A17 を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び水田圃場) が実施された。

結果は表 10 に示されている。スピノシン A、スピノシン D、分解物 B 及び A17 の 4 成分の合計で 5~9 日、スピノシン A、スピノシン D 及び分解物 B の 3 成分の合計

で 25～45 日であった。(参照 19)

表 10 土壌残留試験成績②

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)
			成分合計※
容器内 試験	0.4 mg/kg	沖積土・砂質埴土	45
		火山灰土・シルト質埴土	25
水田圃場 試験	10 kg/ha	沖積土・砂質埴土	9
		火山灰土・シルト質埴土	5

※容器内ではスピノシン A、スピノシン D 及び分解物 B の 3 成分合計、  
水田圃場ではスピノシン A、スピノシン D、分解物 B 及び A17 の 4 成分合計

## 6. 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、スピノシン A 及びスピノシン D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。国内で栽培された農産物における、スピノシン A 及びスピノシン D の含量の最高値は、もも (果皮) を除くと、50 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 7 日後に収穫したみつば (茎葉) の 1.55 mg/kg であった。

作物残留試験の含量分析値を用いて、スピノシン A 及びスピノシン D を暴露評価対象化合物とした場合、国内で栽培された農産物から摂取される推定摂取量が表 11 に示されている (別紙 4 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、スピノシン A 及びスピノシン D が最大の残留を示す使用条件ですべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。(参照 20、53、54)

表 11 食品中より摂取されるスピノシン A 及びスピノシン D (含量) の推定摂取量

	国民平均 (体重: 58.3 kg)	小児 (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	55.4	36.4	65.3	54.9

## 7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験

### (1) 薬物動態試験及び残留試験 (鶏)

#### ① 混餌投与

産卵鶏 (白色レグホン種、雌鶏 (22 又は 25 週齢)、30 羽/群) を用いて、<sup>14</sup>C-スピノシン A 又は <sup>14</sup>C-スピノシン D を 5 日間混餌投与 (10 ppm) し、代謝試験が実施された。

投与期間中、卵は 1 日 2 回採取され、排泄物は 24 時間間隔で採取された。最終投与後 24 時間以内にと殺され、肝臓、脂肪、筋肉、腎臓が採取され、組織の TRR が測定された。

残留値が最も高かったのは肝臓及び脂肪であり、最も低かったのは筋肉であった。結果を表 12 に示す。(参照 75)

表 12  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 経口投与後の鶏組織の TRR 及び残留濃度

試料	スピノシン A 投与 ( $\mu\text{g/g}$ )		スピノシン D 投与 ( $\mu\text{g/g}$ )	
	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>2)</sup>
脂肪	19,952	2.187	8,420	1.022
肝臓	8,034	0.881	14,367	1.744
筋肉	1,081	0.118	1,011	0.123
腎臓	5,147	0.564	6,252	0.759

<sup>1)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (9,124 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシン A 組織の  $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシン A 当量として表した値)。

<sup>2)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (8,236 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシン D 組織の  $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシン D 当量として表した値)。

卵の分析を行った結果、残留濃度は全投与期間を通じて継続して増加傾向にあり、定常状態にはならなかった。残留濃度の結果を表 13 に示す。(参照 75)

表 13  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 経口投与後の卵の TRR 及び残留濃度

試料	スピノシン A 投与 ( $\mu\text{g/g}$ )		スピノシン D 投与 ( $\mu\text{g/g}$ )	
	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>2)</sup>
1 日目	検出不能	—	検出不能	—
2 日目	124	0.014	155	0.019
3 日目	751	0.082	602	0.073
4 日目	1,715	0.188	1,170	0.142
5 日目	2,931	0.321	1,826	0.222
6 日目 <sup>3)</sup>	3,442	0.377	2,627	0.319

<sup>1)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (9,124 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシン A 投与後の卵の総残留濃度 [ $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシン A 当量として表した値)]。

<sup>2)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (8,236 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシン D 投与後の卵の総残留濃度 [ $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシン D 当量として表した値)]。

<sup>3)</sup> 6 日目の卵は、最終投与日(5 日目)の試料採取時と動物のと殺時の間の 2~3 時間に採取したものである。

組織における非抽出性放射活性の割合は、脂肪で総残留の 0.1~0.3%、肝臓及び筋肉で 2.2~5.7%であった。卵では非抽出性残留物の割合がやや高く、試料中総残留の 8.4~10.8%に相当していた。各試料の水性残留物割合が低かったことから、これらの残留物の結合性は低いと考えられた。

極性残留物の割合が最も高かったのは肝臓で、試料中総残留の約 4~10%に相当していた。他のすべての組織・畜産物では、極性残留物は総残留の 2%以下であった。これらの極性残留物は多成分からなることが判明しており、酵素加水分解又は弱酸加水分解による有機溶媒可溶成分への変換は起こりにくいと考えられた。

鶏における代謝には、3 つの代謝経路が関与していると考えられた。2 つの主要経路は、forosamine 糖の N-メチル部分からの 1 つのメチル基の除去、あるいはト

リメチルラムノース糖の O-メチル部分からの1つ又は2つのメチル基の除去であった。これら2つの代謝経路によって、スピノシン A では8種類の、スピノシン D では10種類の代謝物が生成された。第3の経路は他の2つと比較してマイナーな経路であり、forosamine 糖の除去であった。この経路は、O-脱メチル化経路とともに3種類以上の微量代謝物の生成をもたらした。これらの微量代謝物は、いずれも肝臓以外の組織にはほとんどみられなかった。

スピノシン A、スピノシン D 及びその N-脱メチル化代謝物（代謝物 B 及び E）は、鶏の組織及び卵で同定された主要残留物であった。<sup>14</sup>C-スピノシン A 又は <sup>14</sup>C-スピノシン D を投与した鶏の組織及び卵における代謝物を含む残留分布を表 14 及び 15 に示す。（参照 75）

表 14 <sup>14</sup>C-スピノシン A 投与後の鶏組織における残留分布

画分	脂肪		肝臓		筋肉		卵	
	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g
スピノシン A	80.5	1.761	13.8	0.122	54.6	0.064	34.3	0.129
代謝物 B	2.0	0.044	11.3	0.100	12.0	0.014	11.0	0.041
代謝物 J	1.5	0.033	0.9	0.008	2.3	0.003	3.3	0.012
代謝物 K 及び AH <sup>1)</sup>	4.1	0.090	9.3	0.082	5.1	0.006	9.7	0.037
代謝物 F			4.6	0.041				
代謝物 AP-1 <sup>2)</sup>			7.0	0.062				
代謝物 AP-2 <sup>2)</sup>			4.1	0.036				
代謝物 AP-3 <sup>3)</sup>			2.7	0.024	1.5	0.002	1.4	0.005
代謝物 AP-4 <sup>3)</sup>			7.8	0.069	5.7	0.007	4.7	0.018
代謝物 AP-5 <sup>4)</sup>			2.4	0.021			1.6	0.006
代謝物 AP-6 <sup>4)</sup>			1.9	0.017			1.1	0.004
上記以外の抽出物	0.3	0.007	5.0	0.044	5.7	0.007	10.8	0.041
水性溶解物			10.4	0.092	1.5	0.002	1.6	0.006
不明 <sup>5)</sup>	11.6	0.254	18.8	0.166	12.6	0.015	20.5	0.077

- 1) 代謝物 AH: スピノシン A の O-脱メチル体で、代謝物 J 及び K 以外のもの。
- 2) 代謝物 AP-1 及び AP-2: AP-2 は代謝物 F の O-脱メチル体で、AP-1 は同定できていないが、AP-2 の類似体と考えられる。
- 3) 代謝物 AP-3 及び AP-4: スピノシン A の O-脱メチル化及び N-脱メチル化されたもの（脱メチルの位置不明）。
- 4) 代謝物 AP-5 及び AP-6: AP-3 又は AP-4 がさらに O-脱メチル化されたもの（脱メチルの位置不明）。
- 5) ・ TLC プレートで代謝ゾーンとして認められなかったすべての放射活性  
 ・ シリカカラム画分又は SPE カートリッジ画分に残留し分析できなかった放射活性  
 ・ 抽出過程又はクリーンアップ過程において不明となった放射活性

表 15 <sup>14</sup>C-スピノシン D 経口投与後の鶏組織における残留分布

画分	脂肪		肝臓		筋肉		卵	
	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g
スピノシン D	78.9	0.806	3.3	0.058	39.1	0.048	21.5	0.069
代謝物 E	6.8	0.069	21.0	0.366	14.7	0.018	25.0	0.080
代謝物 J of D <sup>1)</sup>	2.4	0.025						

代謝物 K of D <sup>2)</sup> 及び AH of D <sup>3)</sup>	6.0	0.061	12.2	0.213	6.1	0.007	8.0	0.026
代謝物 F of D <sup>4)</sup>			3.4	0.059	1.6	0.002		
代謝物 DP -1 <sup>5)</sup>			5.2	0.091	2.7	0.003		
代謝物 DP -2 <sup>5)</sup>			3.9	0.068				
代謝物 DP -3 <sup>6)</sup>			6.7	0.177	1.5	0.002	5.4	0.017
代謝物 DP -4 <sup>6)</sup>			17.7	0.309	6.0	0.007	11.5	0.037
代謝物 DP -5 <sup>7)</sup>			2.2	0.038	2.0	0.002	2.6	0.008
代謝物 DP -6 <sup>8)</sup>			2.4	0.042	1.2	0.001	1.7	0.005
代謝物 DP -7 <sup>8)</sup>			2.5	0.044	0.9	0.001	1.5	0.005
代謝物 DP -8 <sup>8)</sup>			2.5	0.044	0.8	0.001	1.4	0.004
上記以外の抽出物	0.1	0.001	3.6	0.063	2.2	0.003	8.4	0.027
水性溶解物			4.2	0.073	1.0	0.001	0.5	0.002
不明 <sup>9)</sup>	5.8	0.059	9.2	0.160	20.2	0.025	12.5	0.040

- 1) 代謝物 J of D : スピノシン D の O 脱メチル体。O 脱メチル化の位置は代謝物 J と同じ位置。  
2) 代謝物 K of D : スピノシン D の O 脱メチル体。O 脱メチル化の位置は代謝物 K と同じ位置。  
3) 代謝物 AH of D : スピノシン D の O 脱メチル体。O 脱メチル化の位置は代謝物 J 及び K と異なる位置。  
4) 代謝物 F of D : スピノシン D の Pseudoaglycone。  
5) 代謝物 DP-1 及び DP-2 : DP-2 はスピノシン D の Pseudoaglycone の O 脱メチル体で、DP-1 は同定できていないが、DP-2 の類似体と考えられる。  
6) 代謝物 DP-3 及び DP-4 : スピノシン D の O 脱メチル化及び N 脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)。  
7) 代謝物 DP-5 : スピノシン D の 2 回 O 脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)。  
8) 代謝物 DP-6、DP-7 及び DP-8 : スピノシン D の 2 回 O 脱メチル化及び 1 回 N 脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)。  
9) ・ TLC プレートで代謝ゾーンとして認められなかったすべての放射活性  
・ シリカカラム画分又は SPE カートリッジ画分に残留し分析できなかった放射活性  
・ 抽出過程又はクリーンアップ過程において不明となった放射活性

## ② 強制経口投与

鶏 (9 羽/群) を用いて、スピノサドの 42 日間強制経口投与 (0、0.1、0.3、1、5 ppm 飼料添加相当量をゼラチンカプセルに入れ、1 日 1 回投与) による残留試験が実施された。投与前から投与 41 日後まで毎日すべての鶏から卵が採取された。投与終了後、5 群のすべての鶏がと殺され、各鶏のと体の半身 (骨及び内臓を除いた皮膚及び脂肪をつけた半身) すべてを試料とした他、別の半身からは筋肉、脂肪及び肝臓が採取された。HPLC を用いて、卵及び採取されたすべての組織についてスピノシン A 及びスピノシン D の残留濃度が測定された。スピノシン A 及びスピノシン D 濃度を合計してスピノサドの総残留物濃度が求められた。

投与 42 日後の鶏組織中残留濃度及び投与 41 日後の卵の残留濃度を表 16 及び 17 に示した。卵中の残留濃度は投与 13 日目までにプラトーに達した。スピノサドは卵及び検査した全組織に移行し、主に脂肪組織に移行することが示された。(参照 74)

表 16 スピノサド経口投与後の鶏組織中の残留性(投与 42 日後の残留)

投与量 (ppm)	総残留 <sup>1)</sup> (スピノシン A+D) (µg/g)					
	全身	白筋	赤筋	腹腔脂肪	皮下脂肪	肝臓
対照	ND <sup>2)</sup>	ND	ND	<0.01	0.03	ND
0.1	<0.01	ND	ND	0.03	0.05	ND
0.3	<0.01	ND	ND	0.05	0.07	ND
1.0	0.03	ND	<0.01	0.16	0.17	0.02
5.0	0.19	0.05	0.07	1.4	1.63	0.11

<sup>1)</sup> 各投与群の最大残留濃度

<sup>2)</sup> ND : 検出せず (検出限界 : 0.003 µg/g)

表 17 スピノサド経口投与後の各投与日における卵中残留濃度

投与量 (ppm)	総残留 <sup>1)</sup> (スピノシン A+D) (µg/g)									
	1日	4日	7日	10日	13日	20日	28日	35日	41日	
対照	ND <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	
0.1	—	—	—	—	—	—	<0.01	ND	ND	
0.3	—	—	—	—	—	—	ND	ND	0.01	
1.0	—	—	—	—	—	—	0.01	0.01	0.01	
5.0	ND	0.10	0.13	0.21	0.24	0.22	0.14	0.18	0.19	

<sup>1)</sup> 各投与群の平均残留濃度

<sup>2)</sup> ND : 検出せず (検出限界 : 0.003 µg/g)

### ③ 散布投与

#### a. 散布投与①

産卵鶏 (白色レグホン種、202 日齢、48 羽) を開放型の鶏舎内に 1 ケージ 2 羽ずつ収容した状態で、スピノサド (44.3%含有懸濁製剤) の希釈液 (スピノサドとして 4,000 mg/L) を単回散布し、残留試験が実施された。散布は、ワクモの生息しやすい場所を重点に電動式噴霧器を用いて 1 ケージ当たり 30 秒間 (246 mL/m<sup>2</sup>、スピノサドとして 984 mg/m<sup>2</sup>に相当) 実施された。投与時には、餌の回収は行わず、飲水も妨げなかった。卵 (卵黄及び卵白) は投与 1、3、5、7 及び 14 日後に、組織 (肝臓、腎臓、筋肉、筋胃、皮膚及び脂肪) は投与 4 日後まで採取された。LC-MS/MS により卵及び組織中のスピノシン A 及びスピノシン D の残留濃度が測定され、それぞれの濃度を合計してスピノサドの残留濃度が求められた。

スピノサド散布投与後の卵中及び組織中のスピノサド残留濃度 (スピノシン A+D 濃度) は、それぞれ表 18 及び表 19 に示されている。

卵黄では、投与 1 日後の全例で定量限界 (0.01 µg/g) 未満であったが、それ以降では全時点の全例で残留がみられ、投与 3~7 日後に濃度が上昇し、投与 14 日後には低下した。卵白では、全時点の全例で定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。全卵では、投与 1 日後の全例で定量限界 (0.01 µg/g) 未満であり、それ以降では全時点の全例で残留がみられ、投与 3~7 日後に濃度が上昇し、投与 14 日後には低下した。各組織では、投与後の全時点の全例で残留がみられた。

以上のように、投与後のほとんどの試料採取時点でスピノサドの残留がみられた



が、本試験では投与時に餌の回収を行わず飲水も妨げなかったことから、皮膚からの吸収のみならず経口暴露による影響も推察された。（参照 84、85）

表 18 スピノサド散布投与後の鶏卵中残留濃度①（スピノシン A+D、 $\mu\text{g/g}$ ）

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数				
	1	3	5	7	14
卵黄	LOQ <sup>3)</sup>	0.24	0.51	0.57	0.26
卵白	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵 <sup>2)</sup>	LOQ	0.08	0.16	0.17	0.08

<sup>1)</sup> 1 分析試料は 1 ケージ 2 羽分の卵から等量混合し調製された。

<sup>2)</sup> 卵黄と卵白中のそれぞれのスピノシン A 及び D 濃度を算出後、合算して求めた。

<sup>3)</sup> LOQ：定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満

表 19 スピノサド散布投与後の鶏組織中残留濃度①（スピノシン A+D、 $\mu\text{g/g}$ ）

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数			
	1	2	3	4
肝臓	0.58	0.53	0.35	0.45
腎臓	0.33	0.18	0.17	0.18
筋胃	0.13	0.08	0.08	0.09
筋肉	0.05	0.028	0.04	0.03
皮膚	2.65	2.82	2.71	2.50
脂肪	3.52	2.12	2.17	2.70

<sup>1)</sup> 1 分析試料は 1 ケージ 2 羽分の各組織を等量混合し調製された。

## b. 散布投与②

産卵鶏（白色レグホン種、50 羽）を開放型の鶏舎内に 1 ケージ 2 羽ずつ収容した状態で、スピノサド（44.3%含有懸濁剤）の希釈液（スピノサドとして 4,000 mg/L）を単回散布し、残留試験が実施された。散布は、ワクモの生息しやすい場所を重点に手動式噴霧器を用いて 1 ケージ当たり 15 秒間（211 mL/m<sup>2</sup>、スピノサドとして 844 mg/m<sup>2</sup>に相当）実施された。投与時には、餌の回収は行わず、給水器は鶏舎外に搬出して一時的に給水を中止し、投与 1 時間後に設置して給水を再開した。卵（卵黄及び卵白）は投与 3 日後から 14 日後までの毎日並びに投与 21 及び 28 日後に採取され、組織（肝臓、腎臓、筋肉、筋胃、皮膚及び脂肪）は投与 1、7、14、21 及び 28 日後に採取された。LC-MS/MS により卵及び組織中のスピノシン A 及びスピノシン D の残留濃度が測定され、それぞれの濃度を合計してスピノサドの残留濃度が求められた。

スピノサド散布投与後の卵中及び組織中のスピノサド残留濃度（スピノシン A+D 濃度）は、それぞれ表 20 及び表 21 に示されている。

卵黄では、投与 3 日後から投与 14 日後までの全時点の全例で検出され、最高値は投与 6 日後の 0.50  $\mu\text{g/g}$  であった。卵白では、全時点の全例で定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。全卵では、投与 3 日後から投与 10 日後までの全例で検出され、最

高値は投与6日後の0.15 µg/gであった。

組織では、皮膚において投与後の全時点の全例で検出された。脂肪では投与1日後から投与14日後までの全例で検出され、投与28日後には、全例で定量限界(0.01 µg/g)未満となった。筋肉では、投与1日後の全例で検出されたが、それ以降は全例で定量限界未満であった。肝臓、腎臓及び筋胃では、投与1日後及び投与7日後の全例で検出され、それ以降は全例で定量限界未満であった。(参照 84、86)

表 20 スピノサド散布投与後の鶏卵中の残留濃度② (スピノシンA+D、µg/g)

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数					
	3	4	5	6	7	8
卵黄	0.14	0.15	0.32	0.34	0.25	0.24
卵白	LOQ <sup>3)</sup>	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵 <sup>2)</sup>	0.04	0.04	0.08	0.09	0.07	0.07

試料 (n=4)	投与後日数					
	9	10	11	12	13	14
卵黄	0.23	0.18	0.12	0.06	0.07	0.05
卵白	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵	0.07	0.05	<0.01~0.05	<0.01~0.04	<0.01~0.03	<0.01~0.01

<sup>1)</sup> 1分析試料は1ケージ2羽分の卵から等量混合し調製された。

<sup>2)</sup> 卵黄と卵白中のそれぞれのスピノシンA及びD濃度を算出後、合算して求めた。

<sup>3)</sup> LOQ: 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

表 21 スピノサド散布投与後の鶏組織中の残留濃度② (スピノシンA+D、µg/g)

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数				
	1	7	14	21	28
肝臓	0.30	0.06	LOQ	LOQ	LOQ
腎臓	0.11	0.03	LOQ	LOQ	LOQ
筋胃	0.06	0.02	LOQ	LOQ	LOQ
筋肉	0.03	LOQ <sup>2)</sup>	LOQ	LOQ	LOQ
皮膚	1.04	0.80	0.20	0.13	0.07
脂肪	0.98	0.68	0.11	<0.01~0.02	LOQ

<sup>1)</sup> 1分析試料は1ケージ2羽分の各組織を等量混合し調製された。

<sup>2)</sup> LOQ: 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

#### ④ 鶏体直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用投与

産卵鶏(白色レグホン種、150羽)を用いて、スピノサド(44.3%含有懸濁製剤)の鶏体直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用投与による残留試験が実施された。鶏体への直接噴霧は、希釈液(1,000 mg/L)を用いて14日間隔で5回実施(100羽当たり平均3.79 L)され、鶏舎内への環境散布は希釈液(800 mg/L)を用いて7日間隔で9回実施(1 m<sup>2</sup>当たり81.5 mL)された。卵は投与期間(56日)中及び最終投与42日後まで採取された。動物は最終投与0、1、3、5、7、10、14、21、28及び42日後にと殺され、肝臓、筋肉、脂肪付き皮膚及び内臓脂肪が採取された。

LC-MS/MSにより、卵及び組織中のスピノシン A 及びその代謝物（代謝物 B、O-脱メチルスピノシン A<sup>2</sup>及び(N+O)-脱メチルスピノシン A<sup>3</sup>）並びにスピノシン D 及びその代謝物（代謝物 E、O-脱メチルスピノシン D<sup>4</sup>及び(N+O)-脱メチルスピノシン D<sup>5</sup>）の残留濃度が測定され、スピノシン A 及びスピノシン D の合計濃度（以下本試験において「スピノシン A+D 濃度」という。）並びにそれぞれの各代謝物を加えた計 8 種類の測定物質<sup>6</sup>の合計濃度（以下本試験において「総スピノシン濃度」という。）が求められた。

最終投与 42 日後までの鶏組織中及び卵中のスピノシン A+D 濃度及び総スピノシン濃度は表 22 に示されている。

卵中の残留濃度は最終投与 5~7 日後に最高値に達すると考えられ、最終投与 5 日後のスピノシン A+D 濃度及び総スピノシン濃度は、それぞれ平均値で 0.0424 µg/g 及び 0.0713 µg/g であった。筋肉中の残留濃度は最終投与 1 日後までに最高値（それぞれ平均値で 0.0141 µg/g 及び 0.0238 µg/g）に達すると考えられ、最終投与 3 日後までに定量限界（0.01 µg/g）未満に低下した。筋肉以外の組織中では、いずれも最終投与 28 日後までに定量限界（0.01 µg/g）未満又は検出限界（0.003 µg/g）未満に低下した。（参照 84、87）

表 22 スピノサドの鶏体直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用投与後の  
鶏組織及び卵中の残留性

試料	スピノシン A+D (µg/g)									
	0 <sup>1)</sup>	1	3	5	7	10	14	21	28	42
肝臓	0.0619	0.0871	0.0418	0.0263	0.0117	LOQ	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.0141	0.0137	LOQ	LOQ	ND	LOQ	LOQ	0.169 <sup>5)</sup>	0.0150 <sup>5)</sup>	LOQ <sup>5)</sup>
皮膚	0.167	0.208	0.157	0.243	0.116	0.0622	0.051	0.0312	LOQ	LOQ
脂肪	0.217	0.326	0.348	0.353	0.163	0.0798	0.0604	0.0182	LOQ	ND
卵	0.0162	0.0127	0.0258	0.0424	0.042	0.0209	LOQ <sup>3)</sup>	ND <sup>4)</sup>	ND	ND

試料	総スピノシン <sup>2)</sup> (µg/g)									
	0	1	3	5	7	10	14	21	28	42
肝臓	0.204	0.285	0.125	0.0518	0.0265	0.0182	LOQ	LOQ	ND	ND
筋肉	0.0238	0.0226	LOQ	LOQ	ND	LOQ	LOQ	0.202 <sup>5)</sup>	0.0161 <sup>5)</sup>	LOQ <sup>5)</sup>
皮膚	0.200	0.252	0.170	0.266	0.121	0.0647	0.0536	0.035	LOQ	LOQ
脂肪	0.243	0.366	0.363	0.366	0.164	0.0798	0.0604	0.0182	LOQ	ND
卵	0.0221	0.016	0.0399	0.0713	0.0681	0.0284	LOQ	ND	ND	ND

<sup>1)</sup> 最終投与後日数

<sup>2)</sup> スピノシン A 及び D 並びにそれぞれの代謝物を含めた 8 種類の測定物質の合計濃度

<sup>3)</sup> LOQ: 検出限界 (0.003 µg/g) 以上、定量限界 (0.01 µg/g) 未満

<sup>4)</sup> ND: 検出せず。(検出限界: 0.003 µg/g)

<sup>2)</sup> 構造異性体である代謝物 J、代謝物 K 及び代謝物 AH の混合物

<sup>3)</sup> 代謝物 J、代謝物 K 及び代謝物 AH の N-脱メチル体の混合物 (代謝物 H に相当)

<sup>4)</sup> 構造異性体である代謝物 J of D、代謝物 K of D 及び代謝物 AH of D の混合物

<sup>5)</sup> 代謝物 J of D、代謝物 K of D 及び代謝物 AH of D の N-脱メチル体の混合物 (代謝物 DP-3/DP-4 に相当)

<sup>6)</sup> 構造異性体を含めると 16 種類の測定物質となる。

- 6) 最終投与 21、28 及び 42 日後の筋肉試料は汚染の結果と考えられ、その結果は信頼できるものではないと判断。

## ⑤ 卵移行性

産卵後 24 時間以内の鶏卵（生産鶏：白色レグホン種、10 個）の表面全体に、スピノサド（44.3%含有懸濁製剤）の希釈液（スピノサドとして 4,000 mg/L）を 10 個当たり 57 mL 噴霧し、卵中への移行性が調べられた。噴霧後 24 時間室温（鶏舎内）で放置した後、洗卵し、さらに 1 時間室温下で放置して乾燥させた後、全卵を割卵して試料が採取された。LC-MS/MS により、試料中のスピノシン A 及びスピノシン D が測定された。

全ての試料において、両物質ともに定量限界（0.01 µg/g）未満であり、卵殻外から卵中へのスピノサドの移行はみられなかった。（参照 84、88）

## (2) 薬物動態試験（山羊）

### ① 経口投与試験

泌乳山羊（1 頭/群）を用いて、<sup>14</sup>C-スピノシン A 又は <sup>14</sup>C-スピノシン D の 3 日間強制経口投与（摂餌量の 10 ppm 相当量、カプセル、1 日 1 回投与）による薬物動態試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞便は 1 日 1 回採取された。最終投与後 24 時間以内に動物はと殺され、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉の試料が採取された。各試料についての TRR が測定された。残留 <sup>14</sup>C の測定と、TLC 及び HPLC による定量が行われた。結果を表 23 に示す。

スピノシン A を投与した組織には 8 種類、スピノシン D を投与した組織には 5 種類の代謝物が検出された。代謝物について TLC 及び HPLC で分離後、質量分析を行った結果、スピノシン A 及び D は主に forosamine 糖の *N*-脱メチル化、マクロライド環の複数の部位における水酸化、及び両反応の組み合わせにより代謝されることが明らかになった。

スピノシン A を投与したすべての組織に代謝物 B 及びマクロライドの水酸化による 2 種類の代謝物が存在し、これらは腎臓及び肝臓に最も多く認められた。スピノシン A の 8 種類の代謝物中 6 つが同定された。

スピノシン A について同定されたものと類似した代謝物がスピノシン D についても確認された。検出された 5 種類の代謝物中 3 種類の構造が推定された。これらの代謝物は、代謝物 E 及びスピノシン D 分子のマクロライド環の水酸化による 2 種類の代謝物である。スピノシン D の代謝経路はスピノシン A と同様の経路であった。

組織中の TRR は、スピノシン A 投与で 0.30~3.57 µg/g、スピノシン D 投与で 0.11~1.82 µg/g であった。残留が最も高かったのは脂肪であり、最も低かったのは筋肉であった。組織中スピノシン A 濃度はスピノシン D 濃度の 2~3 倍であった。すべての試料において最も多い残留物は、未変化体のスピノシン A 又はスピノシン

Dであった。(参照 75)

表 23 山羊における  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 経口投与後の  
組織中 TRR 及び濃度

試料	スピノシン A 投与 ( $\mu\text{g/g}$ )		スピノシン D 投与 ( $\mu\text{g/g}$ )	
	TRR	スピノシン A	TRR	スピノシン D
脂肪	3.57	3.07	1.82	1.54
筋肉	0.30	0.15	0.11	0.06
腎臓	0.97	0.34	0.30	0.12
肝臓	1.58	0.47	0.50	0.10
乳汁 <sup>1)</sup>	0.63	0.44	0.16	0.14

<sup>1)</sup> 数値は投与 3 日後に採取した 2 つの試料の平均である。

## ② 経皮投与試験

泌乳山羊 (2 頭) を用い、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン (ミリスチン酸イソプロピル溶液及びオレイン酸溶液) が皮下に単回投与された。1 頭には  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A を 18 mg/kg 体重、もう 1 頭には  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D を 4 mg/kg 体重それぞれ投与された。

投与後 4 日間、1 日 2 回乳汁が採取された。糞便及び尿は 1 日 1 回採取された。動物は投与 4 日後にと殺され、剖検、組織試料が採取され、液体シンチレーション法 (LSC) により総放射活性が分析された。結果を表 24 に示す。

スピノシン A 及びスピノシン D の TRR の分布は同様であり、残留が最も多かったのは肝臓であった。脂肪中の残留は腎臓と同程度であり、いずれも筋肉における残留値より高かった。乳汁中の TRR は、スピノシン A では投与約 72 時間後にプラトーに達し、スピノシン D では 48~60 時間後にピークに達した。スピノシン A に関連した残留代謝物濃度はスピノシン D 関連の残留代謝物濃度より 4~5 倍多く、2 成分の用量比に比例していた。投与量の約 0.05% が乳汁中に排泄され、糞便中の排泄総放射活性は投与量の 2.3~2.6% であった。これらの結果は、本試験において 2 種類のスピノシンの正味の吸収/排泄に差がなかったことを示している。抽出性放射活性の割合は、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪のスピノシン A については 89~100%、同一組織におけるスピノシン D については 83~99% であった。乳汁試料中の抽出性残留物の割合は、スピノシン A では 97% 以上、スピノシン D では 96% 以上であった。

HPLC と溶出画分の LSC とを組み合わせて、代謝物プロファイルの評価が行われた。代表的な抽出物を HPLC によって分析し、スピノシン A、スピノシン D 及び残留代謝物の構造を決定した。すべての組織及び乳汁における残留の大半は、親化合物スピノシン A 又はスピノシン D であった。親化合物の *N*-脱メチル化体に相当する 2 種類の微量代謝物 (代謝物 B 及び E) が同定された。その他に、各親化合物の水酸化又は *N*-脱メチル化による 4 種類の代謝物が認められた。同定されたこれらの代謝物は、①の経口投与試験において同定された代謝物と一致していた。(参

表 24  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 経皮投与後の  
山羊の可食組織及び乳汁中の TRR

試料	平均 TRR ( $\mu\text{g/g}$ )		
	$^{14}\text{C}$ -スピノシン A 投与 (18 mg/kg 体重)	$^{14}\text{C}$ -スピノシン D 投与 (4 mg/kg 体重)	
肝臓	1.68	0.39	
腎臓	0.86	0.17	
筋肉 <sup>1)</sup>	0.27	0.045	
脂肪 <sup>2)</sup>	0.95	0.22	
乳汁 (投与後の 時間)	7 時間	0.017	0.021
	19 時間	0.079	0.061
	31 時間	0.128	0.077
	43 時間	0.202	0.093
	55 時間	0.323	0.092
	67 時間	0.507	0.074
	79 時間	0.539	0.076
	82 時間	0.517	0.085

<sup>1)</sup> 3つの個別試料(臀部、腰部及び肩部の筋肉)の平均。

<sup>2)</sup> 2つの個別試料(腰部及び腎周囲の脂肪)の平均。

### (3) 残留試験(牛)

#### ① 経口投与試験

泌乳牛を用い、スピノサドの 28 日間強制経口投与(0、1、3、10 ppm 飼料添加相当量をゼラチンカプセルに入れ、1 日 1 回投与)による残留試験が実施された。なお、0、1、3 ppm 投与群は雌牛各 3 頭が、10 ppm 群は雌牛 7 頭がそれぞれ用いられた。乳汁は、投与 2 日前から投与 28 日後まで毎日、すべての雌牛から 1 日 2 回採取された。最終投与後 24 時間以内に、休薬試験に供した 10 ppm 投与群の雌 4 頭を除くすべての動物がと殺された。休薬試験に供した残りの動物は、最終投与 8、15、29 及び 57 日後にと殺された。また、乳汁は、最終投与 1~14 日後は毎日、その後は、最終投与 21、28、42 及び 56 日後に採取された。

乳汁、乳清、乳脂肪及び組織(筋肉、腎臓、肝臓及び脂肪)は、スピノシン A、スピノシン D、代謝物 B 及び E の個々の分析対象物について、HPLC を用いて分析された。また、免疫測定法(IA)による分析も行われ、総残留も測定された。

検出限界及び定量限界は、HPLC ではそれぞれ 0.003 及び 0.01  $\mu\text{g/g}$ 、IA では 0.003 及び 0.01  $\mu\text{g/g}$  であった。

最終投与後のスピノサドの組織中残留濃度を表 25 に、投与 14 及び 28 日後の乳汁、乳脂肪及び乳清中の残留濃度を表 26 に示した。組織の値は各投与群で得られた最大残留濃度を示した。乳汁、乳脂肪及び乳清については平均残留濃度を求めた。

休薬期間中の乳汁中のスピノサドは、2 頭中 1 頭では、最終投与 28 日後には検出

限界未滿に、他の1頭は最終投与56日後には定量限界未滿であった。

これらの結果から、スピノサドは乳汁及び分析したすべての組織に移行し、また、乳脂肪及び脂肪に最も高い濃度で移行することが示された。(参照77)

表 25 スピノサド経口投与後の乳牛組織中の残留濃度

試料	投与期間又は 休業期間	実投与量 (ppm)	残留濃度 <sup>1)</sup> (µg/g)	
			IA 法	HPLC
筋肉	最終投与後 24 時間以内	0.84	0.037	0.026
		3.28	0.095	0.069
		10.7	0.428	0.299
	最終投与 8 日後	10.6	0.270	0.234
	最終投与 15 日後	8.53	0.028	0.022
	最終投与 29 日後	9.08	ND	ND
腎臓	最終投与後 24 時間以内	0.84	0.097	0.082
		3.28	0.365 <sup>2)</sup>	0.257
		10.7	1.200	0.830
	最終投与 8 日後	10.6	0.372	0.231
	最終投与 15 日後	8.53	0.074	0.038
	最終投与 29 日後	9.08	(0.006) <sup>3)</sup>	(0.005) <sup>3)</sup>
肝臓	最終投与後 24 時間以内	0.84	0.224	0.151
		2.77	0.795	0.444
		10.7	3.178	1.698
	最終投与 8 日後	10.6	0.842	0.343
	最終投与 15 日後	8.53	0.085	0.047
	最終投与 29 日後	9.08	0.013	(0.004) <sup>3)</sup>
脂肪	最終投与後 24 時間以内	0.83	NA <sup>4)</sup>	0.663
		3.28	NA	1.716
		10.7	NA	7.489
	最終投与 8 日後	10.6	NA	3.673
	最終投与 15 日後	8.53	NA	0.305
	最終投与 29 日後	9.08	NA	0.026
最終投与 57 日後	10.3	NA	0.183	

1) 各投与群の最大残留濃度

2) 実投与量は 2.77 ppm

3) 検出限界 (0.003 µg/g) と定量限界 (0.01 µg/g) の間

4) 各脂肪中残留は HPLC のみを用いて測定した。

表 26 スピノサド経口投与後の乳汁、乳脂肪及び乳清中の残留濃度

試料	平均投与量 (ppm)	平均残留濃度 <sup>1)</sup> (µg/g)			
		試験 14 日		試験 28 日	
		IA	HPLC	IA	HPLC
乳汁	0.86	0.071	0.044	0.049	0.040

	2.86	0.178	0.128	0.157	0.133
	9.85	0.598	0.631	0.506	0.473
乳脂肪	0.86	NA <sup>2)</sup>	0.174	NA	0.179
	2.86	NA	0.485	NA	0.589
	9.85	NA	2.117	NA	1.888
乳清	0.86	NA	<0.01	NA	<0.01
	2.86	NA	0.01	NA	0.015
	9.85	NA	0.05	NA	0.062

<sup>1)</sup> 各投与群の平均残留濃度

<sup>2)</sup> 乳脂肪及び乳清中の残留は HPLC 法のみを用いて測定した。

## ② 経皮投与

乳牛を用いた、スピノサド (2.46%含有懸濁濃縮製剤) のポアオン投与 (未希釈) 又は畜体噴霧投与 (希釈) による残留試験が実施された。7日ごとに製剤の 400 ppm 希釈液 2 L を噴霧する群 (雌 9 頭)、21日ごとに 400 ppm 希釈液 5 L を噴霧する群 (雌 9 頭) 及び 14日ごとに 2 mg/kg をき甲から尾端までの背部にポアオンする群 (雌 15 頭) が設定され、いずれの投与も、5回連続で適用された。各動物から乳汁が採取された。

スピノサドを直接噴霧した試験群については、3頭ずつが最終投与 2、7 及び 14 日後にと殺された。ポアオン投与した試験群については、泌乳中の乳牛について 3 頭ずつ最終投与 2 及び 14 日後にと殺された。残りの乾乳期牛は、3頭ずつ最終投与 21、28 及び 35 日後にと殺された。と殺時に筋肉、腎臓、肝臓、皮下脂肪及び腎臓脂肪が採取された。一部の乳汁並びにすべての筋肉、腎臓及び肝臓について、IA を用いてスピノサドの残留濃度が測定された。検出限界及び定量限界はそれぞれ 0.003 及び 0.010 mg/kg であった。一部の乳脂肪とすべての脂肪は、HPLC を用い、スピノシン A、スピノシン D、代謝物 B 及び E を対象に分析が行われた。各代謝物の検出限界及び定量限界は、それぞれ 0.003 及び 0.01 µg/g であった。結果を表 27、28 及び 29 に示す。

試験結果より、スピノサドは、乳汁及び分析したすべての組織に移行し、乳脂肪及び脂肪で最も高い濃度となることが示された。2 L の 400 ppm 噴霧群では、最終投与 2 日後に全組織中の残留濃度が最高値を示した。5 L の 400 ppm 噴霧群では、最終投与 2 日後に腎臓及び肝臓の残留濃度が最高値を示し、筋肉及び脂肪組織では最終投与 7 日後に最高値を示した。ポアオン群については、最終投与 2 日後に筋肉、肝臓及び腎臓における残留濃度が最高値を示したが、皮下脂肪及び腎臓脂肪については、最終投与 28 日後に最高値を示した。(参照 78)

表 27 スピノサド経皮投与後の乳牛組織中の残留濃度

投与方法	スピノサドの最大残留濃度 <sup>1)</sup> (µg/g)					
	最終投与後の日数	筋肉	腎臓	肝臓	皮下脂肪	腎臓脂肪
2 L、400 ppm 噴霧	2	0.043	0.131	0.224	0.470	0.472



5 L、400 ppm 噴霧	7	0.016	0.045	0.083	0.181	0.319
	14	0.011	0.030	0.054	0.303	0.211
	2	0.031	0.107	0.167	0.175	0.260
	7	0.043	0.058	0.114	0.269	0.356
	14	0.014	0.030	0.049	0.200	0.245
2 mg/kg 体重 ポアオン	2	0.284	0.871	1.16	1.656	2.386
	14	0.128	0.224	0.354	2.246	2.273
	21	0.096	0.151	0.171	0.936	0.894
	28	0.136	0.309	0.375	2.711	2.719
	35	0.075	0.051	0.077	0.791	0.562

各数値は、雌牛3頭の群で得られた結果の最大残留濃度である。

表 28 スピノサドの経皮投与後の乳牛の乳汁中残留濃度

採材時点 (各投与後)	スピノサドの平均残留濃度 <sup>1)</sup> (µg/g)		
	2 L、400 ppm 噴霧	5 L、400 ppm 噴霧	2 mg/kg 体重ポアオン
1回目	0.061	0.091	0.090
2回目	0.061	0.083	0.214
3回目	0.069	0.084	0.340
4回目	0.060	0.078	0.428
5回目	0.061	0.092	0.647

各数値は、各群の全乳牛の午前及び午後の搾乳で得られた乳中のスピノサドの総残留の平均である。

表 29 スピノサドの経皮投与後の乳牛の乳脂肪中残留濃度

採材時点 (各投与後)	スピノサドの平均残留濃度 <sup>1)</sup> (µg/g)		
	2 L、400 ppm 噴霧	5 L、400 ppm 噴霧	2 mg/kg 体重ポアオン
1回目	0.179	0.306	0.062
2回目	0.216	0.276	0.243
3回目	0.184	0.271	0.762
4回目	0.220	0.301	0.994
5回目	0.245	0.206	1.061

各数値は、HPLCによって測定した一部供試牛のスピノシンA、スピノシンD、代謝物B及びE総濃度の平均である。

#### (4) 残留試験 (羊)

羊 (メリノ種、1.5~2.5歳、5頭群) を用い、短毛の羊にはスピノサド (10 ppm 水溶液) のディッピング投与、長毛の羊にはスピノサド (25 ppm 水溶液) の手動噴射投与による残留試験が実施された。1群5頭からなる14の投与群+無処置対照群7頭が用いられ、供試動物が無作為に各群に配された。各群の雌雄比を調整し、雌雄それぞれ2又は3頭とされた。投与5、12、15、21、39及び56日後にと殺された。各組織の採材は、背脂肪、筋肉、肝臓、腎周囲脂肪及び腎臓の順で行われた。

別の試験として、羊 (ドーセットホーン種、雌) を用い、スピノサド (10 ppm 水溶液) のディッピング投与による残留試験が実施された。対照群は水のみ浸漬された。対照群と投与群4群が設定され、体重に基づき供試動物が割り付けられた。対照群は2頭、投与群は1群5頭とされた。投与動物は、投与5、15、21及び56

日後にと殺された。対照群は、投与 5 及び 15 日後に各 1 頭ずつと殺された。各組織の採材は、背脂肪、筋肉、肝臓、腎周囲脂肪及び腎臓の順で行われた。

両試験では、脂肪（背部及び腎臓周囲）について、従来の抽出/クリーンアップ操作とこれに続く HPLC により分析され、腎臓、肝臓及び筋肉は IA を用いて分析された。試験に供したすべての組織の検出限界及び定量限界は、0.003 及び 0.01 µg/g であった。結果を表 30 に示す。（参照 79、80）

表 30 スピノサドの経皮投与後の羊の組織中残留濃度

投与方法	スピノサドの最大残留濃度(µg/g) <sup>1)</sup>					
	試験日	筋肉	腎臓	肝臓	背脂肪	腎臓周囲脂肪
10 ppm、 ディッピング (メリノ種)	5	ND <sup>2)</sup>	0.014	<0.01	0.029	0.042
	12	ND	<0.01	<0.01	0.033	0.040
	15	ND	ND	ND	0.026	0.030
	21				0.033	0.032
	39				0.023	<0.01
	56				<0.01	<0.01
25 ppm、 手動噴霧 (メリノ種)	5	ND	ND	ND	<0.01	<0.01
	12	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01
	15	ND	ND	ND	<0.01	<0.01
	21				ND	ND
10 ppm、 ディッピング (ドーセット ホーン種)	5	ND	ND	<0.01	0.017	0.027
	15	ND	ND	ND	<0.01	0.011
	21				<0.01	<0.01
	56				ND	ND

<sup>1)</sup> 各投与群の最大残留濃度

<sup>2)</sup> ND：検出せず（検出限界：0.003 µg/g）

## 8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 31 に示されている。（参照 21）

表 31 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3 0, 150, 500, 1,500, 5,000 (経口)	500	1,500	自発運動及び身づくろいの減少、 反応性の低下
		Wistar ラット	雄 3 0, 150, 500, 1,500, 5,000 (経口)	500	1,500	自発運動減少、反応性の低下
	体温	Wistar ラット	雄 6 0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	1,500	5,000	投与 2~5 日後に低下、7 日後に 回復

脳波	Wistar ラット	雄 3	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	1,500	5,000	波形パターンには変化がなかったが、Total power が投与前に比べて減少
ヘキサバルブ タール睡眠	ICR マウス	雄 8	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	500	1,500	延長傾向 (有意差なし)
痙攣誘発	ICR マウス	雄 10	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	10 匹中 1 匹に強直性屈曲・伸展及び間代性痙攣、昏睡 死亡：陽性対照群でのみ 4 例
循環器系 血圧・心拍数	Wistar ラット	雄 6	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	500	1,500	血圧低下、5,000 mg/kg 体重では心拍数も低下 死亡：5,000 mg/kg 体重群で投与 8 日後に 1 例
自律神経系 瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	1,500	5,000	投与 2~5 日後に散瞳
消化器系 小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 8	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋 懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液系 凝固	ラット	雄 6	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	1,500 mg/kg 体重のみで PT 延長がみられたが、用量相関性はなく、投与による影響とは考えられなかった

\*：いずれの試験も、スピノサド原体を 0.5% トラガント水溶液に懸濁

—：最小作用量が設定できない。

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

スピノサドの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 32 に示されている。

(参照 22~24、84、89)

表 32 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>7,500	5,270	流涙、着色鼻漏及び会陰部の汚れ 雄：7,500 mg/kg 体重、雌：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり、死亡例では流涎、 加速呼吸及び横臥
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	6,120	7,120	会陰部の汚れ、活動低下及び消瘦 雄：5,000 mg/kg 体重以上、雌：7,500 mg/kg 体重で死亡例あり
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>800	>800	活動低下、会陰部の汚れ、着色鼻漏、排便停止、立毛等 雄：800 mg/kg 体重で死亡例あり
吸入	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		腹部の汚れ、鼻周囲の血様付着物及び血涙 雄：5.18 mg/L、雌：0.90 mg/L 以上で死亡例あり
		>5.18	>5.18	

注) 経口投与試験では 0.5%MC 水溶液に懸濁

代謝物 B 及び K の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 33 に示されている。代謝物 K により 10 例が死亡した。1 例は死因不明であったが、9 例には剖検時に肺のうっ血及び暗色化、血胸が認められたことから、9 例の死因は誤投与によるものと考えられた。(参照 25、26、63)

表 33 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,160	3,160	流涙及び活動低下 雌雄とも 5,000 mg/kg 体重で死亡例あり、 死亡例では会陰部の汚れ及び活動低下
代謝物 K	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄とも 2,000 mg/kg 体重で死亡例あり

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体：0、200、630 及び 2,000 mg/kg 体重、0.5%MC 水溶液に懸濁) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

630 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与 1 日後に一時的な体重増加抑制が認められた。いずれの投与群も神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

また、2,000 mg/kg 体重投与群において、大脳側頭葉、薄束核 (延髄)、脊髄、下垂体後葉等の軸索腫脹、錐体 (延髄)、脊髄後根神経節、三叉神経節の神経線維変性、片側網膜及び視神経の萎縮並びに角膜又は眼に近接した血管への鉍質沈着が認められたが、同様の頻度で対照群でも認められたため、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、630 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄で 200 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 27)

## 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して軽度の結膜発赤及び浮腫が認められたが、点眼 48 時間後には消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 28、29)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

## 1.1. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、60、120 及び 600 ppm: 平均検体摂取量は表 34 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、0 及び 600 ppm 投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間が設定された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	120 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	4.3	8.6	42.7
	雌	2.6	5.2	10.4	52.1

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

600 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化が認められた。これらは、上皮細胞が肥大し、ろ胞内部のコロイドは対照群と比べて染色性が減少していた。ただし、4 週間の回復期間中に、重篤度及び発生率ともに減少していたため、可逆性であると考えられた。

600 ppm 投与群の雄で心絶対及び比重量<sup>7</sup>並びに肝比重量増加、雌で心及び脾絶対重量増加がみられたが、これらの臓器における病理組織学的検査では特に所見が認められなかった。

本試験において、600 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 120 ppm (雄: 8.6 mg/kg 体重/日、雌: 10.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、31、32)

表 35 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
600 ppm	・甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化	・甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化
120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150、450 及び 1,200 ppm: 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>7</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 36 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.0	17.9	57.2	110
	雌	8.1	23.1	71.5	142

各投与群で認められた主な所見は表 37 に示されている。

1,200 ppm 投与群では、投与 6 週後に雄 3 例、雌 2 例が死亡し、その他の動物も悪液質を呈したため、全動物が投与 44 日にと殺された。

多くの臓器及び組織で認められた細胞質内空胞化あるいは空胞をもつリンパ球、組織球浸潤の電子顕微鏡観察により、これらには細胞質内層状封入体構造が確認され、この 2 つの病変における空胞は本質的に同等と考えられた。層状封入体構造は、リン脂質症の特徴的な所見と一致し、また、本剤はリン脂質症を起こす他の化合物と類似した化学構造を持っていることより、リン脂質症と同様のメカニズムで多くの臓器及び組織における細胞質内の空胞化をもたらすものと考えられた。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄でリンパ節のリンパ球空胞化及び壊死等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：6.0 mg/kg 体重/日、雌：8.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、32、33、63）

表 37 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
1,200 ppm*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び削瘦</li> <li>・RBC 低下</li> <li>・WBC、Neu、Lym 及び Mon 増加</li> <li>・Glu、BUN、T.Chol 及び TG 低下</li> <li>・Glob 増加</li> <li>・脾腫、リンパ節腫大</li> <li>・肝多発性壊死、肝臓の炎症</li> <li>・脾臓の炎症</li> <li>・リンパ節の炎症及び壊死</li> <li>・細胞質内空胞化（心筋、下垂体）</li> <li>・胸腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び削瘦</li> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 低下</li> <li>・WBC、Lym 及び Mon 増加</li> <li>・Glu 及び Alb 低下</li> <li>・ALP 及び Glob 増加</li> <li>・脾腫</li> <li>・肝多発性壊死、小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾臓の炎症、脾髄外造血亢進</li> <li>・リンパ節の炎症及び壊死</li> <li>・細胞質内空胞化（心筋、下垂体）</li> <li>・胸腺萎縮</li> <li>・子宮頸管粘膜下組織球浸潤</li> </ul>
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・Ht、MCV 及び MCH 低下</li> <li>・ALP、ALT 及び AST 増加</li> <li>・Alb 低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・壊死（胸腺リンパ球、骨髄、脾リンパ球）</li> <li>・肺胞内マクロファージ浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 及び MCH 低下</li> <li>・Neu 増加</li> <li>・ALT 及び AST 増加</li> <li>・腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・リンパ節腫大</li> <li>・肺胞内マクロファージ浸潤</li> <li>・肝臓の炎症</li> <li>・胃粘膜の壊死、炎症、組織球浸潤及び硝</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃粘膜の炎症、組織球浸潤及び硝子滴沈着</li> <li>舌の筋炎及び再生</li> <li>骨格筋再生及び変性</li> <li>膵腺房細胞空胞化及び萎縮</li> <li>細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（肝細胞、舌、胸腺リンパ球、副腎の皮質網状層及び精巣上体上皮細胞）</li> <li>脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>子滴沈着</li> <li>舌の筋炎及び再生</li> <li>骨格筋再生及び変性</li> <li>細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（脾及び胸腺のリンパ球、腎皮質尿管、膵腺房細胞、舌、卵管、子宮、子宮頸管、膈上皮細胞及びクッパー細胞）</li> <li>壊死（胸腺のリンパ球、脾リンパ球）</li> <li>子宮内膜下組織球浸潤</li> <li>リンパ節組織球浸潤</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb 低下</li> <li>胃粘膜石灰沈着及び壊死</li> <li>リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死</li> <li>細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（リンパ節及び脾臓のリンパ球、腎皮質尿管）</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死</li> <li>胃粘膜石灰沈着</li> <li>細胞質内空胞化（肝細胞、卵巣）</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 1,200 ppm 投与群は投与 44 日に全例がと殺、解剖された。臓器重量は測定されていない。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:雄は 0、150、300 及び 900/1,350 ppm、雌は 0、150、300 及び 900 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	1,350/900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.89	9.73	33.4
	雌	5.38	10.5	29.9

各投与群で認められた主な所見は表 39 に示されている。

1,350 ppm 投与群の雄 1 例が、投与 5 週時に瀕死状態に陥ったため切迫と殺されたため、この群の投与量は投与 38 日より 900 ppm に変更された。この 1 例は、死亡に先立って立位姿勢が保持できなくなった。

900 ppm 投与群の雌 1 例では、ALP が増加し、肝クッパー細胞増生と小肉芽腫が観察された。900 ppm 投与群の雌雄でみられた膵及び肝絶対及び比重量増加は、これらの臓器における実質細胞の細胞質空胞化に伴うものであった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で諸臓器での細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（白脾髄、リンパ節等）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄: 4.89 mg/kg 体重/日、雌: 5.38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 7、32、34、63)

表 39 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
1,350/900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下（2/4 例）</li> <li>・水様性の赤又は黒色便（1/4 例）</li> <li>・眼脂</li> <li>・体重低下又は体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下、消瘦</li> <li>・RBC、網状赤血球数、Ht 及び Hb 低下</li> <li>・WBC 及び Lym 減少</li> <li>・Alb 及び A/G 比低下</li> <li>・ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・心及び甲状腺比重量増加</li> <li>・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾臓の淡褐色化及び水腫</li> <li>・甲状腺の赤色点</li> <li>・胸腺萎縮</li> <li>・白脾髄の萎縮</li> <li>・肺の泡沫細胞集簇</li> <li>・胃粘膜萎縮</li> <li>・肝クッパー細胞増生</li> <li>・動脈炎（肺、精巣、精巣上体、大脳、胸部脊髄、視神経及び胸腔）</li> <li>・骨髄の限局性壊死</li> <li>・細胞質内空胞化（盲腸、肝細胞、精巣精上皮細胞、甲状腺 C 細胞、上皮小体）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下又は体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・軟便</li> <li>・Ht、Hb 及び MCH 低下</li> <li>・PLT、WBC 及び Lym 減少</li> <li>・Alb 及び A/G 比低下</li> <li>・ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> <li>・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・肝クッパー細胞増生</li> <li>・動脈炎（胸腔）</li> <li>・白脾髄の萎縮</li> <li>・骨髄の限局性壊死/細胞減少</li> <li>・細胞質内空胞化（肝細胞、直腸、膵腺房細胞、甲状腺 C 細胞、上皮小体）</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（白脾髄、リンパ節、口蓋扁桃、回腸、結腸、直腸及び膵腺房細胞）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺の泡沫細胞集簇</li> <li>・胃粘膜萎縮</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（白脾髄、リンパ節、口蓋扁桃、回腸、盲腸及び結腸）</li> </ul>
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹、うち各群 5 匹は神経組織病理学検査用）を用いた混餌（原体：0、30、60、120 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 40 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 40 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		30 ppm	60 ppm	120 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	4.3	8.6	42.7
	雌	2.6	5.2	10.4	52.1

薄束核領域及び脳下垂体後葉の軸索膨化、中脳、ガッセル神経節、腓骨神経、脊



随神経根及び延髄の錐体における神経線維の変性、片側性の網膜及び視神経の萎縮、角膜又は隣接血管の鈣質化が 600 ppm 投与群の雌雄にみられたが、対照群にも同様の頻度でみられたため、投与との関連性は考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも投与の影響は認められなかったことから、神経毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 600 ppm (雄：42.7 mg/kg 体重/日、雌：52.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 35)

## 1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、50/60、100/120、300/360 ppm<sup>8</sup>：平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 41 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50/60 ppm	100/120 ppm	300/360 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.44	2.68	8.46
	雌	1.33	2.72	8.22

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

投与 26 週時に、雄のすべての投与群において Eos の有意な低下が、雌の 300/360 ppm 投与群において RBC の有意な増加が認められたが、一過性的な変化であり、検体投与に関連するものではないと考えられた。

本試験において、300/360 ppm 投与群の雌雄で空胞細胞集簇 (白脾髄、リンパ節等) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 100/120 ppm (雄：2.68 mg/kg 体重/日、雌：2.72 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、32、36)

表 42 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
300/360 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG、AST 及び ALT 増加</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇 (白脾髄、腸間膜リンパ節、口蓋扁桃、回腸、盲腸、結腸及び直腸)</li> <li>・ 動脈炎 (精巣上体)</li> <li>・ 上皮小体上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇 (白脾髄、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、口蓋扁桃)</li> <li>・ 動脈炎 (大脳髄膜)</li> </ul>
100/120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>8</sup> 試験開始当初は 0、50、100 及び 300 ppm であったが、13 週時に体重増加を理由に給餌量を減じたため、最終投与量は 0、60、120 及び 360 ppm となった。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、500 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 43 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 43 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	9.5	24.1	49.4
	雌	3.0	12.0	30.1	62.8

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

1,000 ppm 投与群では、雌雄ともに死亡率が増加 (雄: 80%、雌: 60%) し、最大耐量を超えたと判断されたため、それぞれ投与 714 及び 611 日に全例がと殺された。

腫瘍性病変の統計学的に有意な増加は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 2.4 mg/kg 体重/日、雌: 3.0 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 7、32、37、63)

表 44 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm (雄: 714 日、 雌: 611 日に と殺)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺</li> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・消瘦、呼吸速迫、外陰部の汚れ</li> <li>・BUN、Cre 及び AST 増加</li> <li>・TG 及び T.Bil 低下</li> <li>・脾及び腎絶対及び比重量増加、肝比重量増加</li> <li>・胸水</li> <li>・心筋の変性</li> <li>・咽頭の細網内皮系細胞集簇及び筋線維変性</li> <li>・肺、前立腺及び甲状腺の炎症</li> <li>・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺</li> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・消瘦、呼吸速迫、外陰部の汚れ</li> <li>・WBC 増加</li> <li>・BUN、AST 及び ALP 増加</li> <li>・副腎、肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・胸水</li> <li>・心筋の変性</li> <li>・咽頭の細網内皮系細胞集簇、筋線維変性</li> <li>・腎尿細管空胞化</li> <li>・腸間膜脂肪組織萎縮</li> <li>・脾細網内皮系細胞集簇、髓外造血亢進</li> <li>・腺胃粘膜の変性及び再生 (12 か月)</li> <li>・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glob、ALP 及び血中リン増加</li> <li>・心及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glob 及び T.Chol 増加</li> <li>・心、甲状腺、卵巣及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺壊死</li> <li>・肺及び甲状腺ろ胞細胞炎症</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> <li>・肝多発性類洞拡張</li> </ul>

50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
--------	--------	--------

(3) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、80 及び 360 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 45 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	80 ppm	360 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	11.4	50.9
	雌	4.3	13.8	67.0

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

360 ppm 投与群の雌で死亡率が増加し、投与 54 週時の死亡率が 60% となったため、投与 455 日に全例がと殺された。

腫瘍性病変の統計学的に有意な増加及び早期化は認められなかった。

本試験において、360 ppm 投与群の雌雄で肺マクロファージ集簇等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm (雄: 11.4 mg/kg 体重/日、雌: 13.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 7、32、38)

表 46 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
360 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外陰部の汚れ</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・Ht 及び Hb 低下</li> <li>・WBC 増加</li> <li>・血中カルシウム、TP 及び Alb 低下</li> <li>・AST 増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・腎近位尿細管変性及び再生</li> <li>・腺胃部粘膜の過形成及び炎症</li> <li>・前胃粘膜過角化症及び過形成</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇 (腸間膜リンパ節マクロファージ、膵腺房細胞、上皮小体及び精巣上体上皮細胞)</li> <li>・腸間膜リンパ節洞内組織球症</li> <li>・肺マクロファージ集簇</li> <li>・舌及び骨格筋ミオパチー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺 (全例)</li> <li>・全身衰弱を伴う耳介皮膚炎、流涙、削瘦、外陰部被毛汚れ及び被毛粗剛</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・Ht 及び Hb 低下</li> <li>・WBC 増加</li> <li>・血中リン、BUN 及び ALT 増加</li> <li>・Alb 低下</li> <li>・脾及び肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腺胃部粘膜の過形成及び炎症</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇 (腸間膜リンパ節マクロファージ、副腎、子宮頸部粘膜細胞、子宮粘膜上皮細胞、卵管粘膜上皮細胞、陰粘膜、卵巣、膵腺房細胞、上皮小体)</li> <li>・腸間膜リンパ節洞内組織球症</li> <li>・肺マクロファージ集簇</li> <li>・舌のミオパチー</li> </ul>
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス) (補足試験)

マウスを用いた 18 か月慢性毒性/発がん性併合試験① [12. (3)] において、360 ppm 投与群の雌では、投与 54 週時に死亡率が 60%を超えたため、補足試験として、ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、8 及び 240 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。なお、病理組織学的検査は、雌の対照群及び 240 ppm についてのみ実施された。

表 47 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		8 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	32.7
	雌	1.3	41.5

各投与群で認められた主な所見は表 48 に示されている。

240 ppm 投与群の雄で脳比重量増加がみられたが、低体重に起因するものと考えられた。

本試験において、240 ppm 投与群の雄で肉眼的腺胃粘膜の肥厚等が、雌で腺胃の過形成、炎症及び腺胃粘膜の肥厚等が認められた。雌において発がん性は認められなかった。(参照 7、32、39)

表 48 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた所見

投与量	雄	雌
240 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腺胃粘膜の肥厚</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC 増加</li> <li>・ALT 及びカリウム増加</li> <li>・クロール及びナトリウム低下</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腺胃の過形成、炎症及び腺胃粘膜の肥厚</li> <li>・前胃粘膜過角化症、前胃粘膜過形成</li> <li>・肺マクロファージの集簇</li> <li>・腸間膜リンパ節の洞内組織球症</li> <li>・上皮小体上皮細胞空胞化</li> <li>・骨格筋及び舌のミオパチー</li> <li>・細胞質内空胞化 (膵腺房細胞)</li> </ul>

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、10 及び 100 mg/kg 体重/日: 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）の生育期間中平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群（mg/kg 体重/日）		3	10	100
P 世代	雄	3.2	10.3	97.8
	雌	3.1	10.4	110
F <sub>1</sub> 世代	雄	2.9	10.1	98.0
	雌	3.4	9.5	109

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

親動物において、100 mg/kg 体重/日投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代雌雄では、甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化が認められ、他に変性及び炎症性変化も認められたが、その程度は F<sub>1</sub> 世代では P 世代と比べて軽減していた。空胞化の程度が著しい甲状腺には、限局性又は多発性の慢性炎症や壊死も認められた。しかし、F<sub>1</sub> 世代雌雄の血清中 T<sub>4</sub> 濃度を測定した結果、検体投与に関連した影響は認められなかった。交尾率、受胎率及び分娩率等には影響はみられなかった。

本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化等、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生産児数低下等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 10 mg/kg 体重/日（P 雄：10.3 mg/kg 体重/日、P 雌：10.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：10.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：9.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40、63）

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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量低下</li> <li>・心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・心筋線維変性</li> <li>・腎尿細管変性</li> <li>・肺胞内大食細胞集簇</li> <li>・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>・前立腺の炎症</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2 例死亡</li> <li>・会陰部被毛汚染及び膣出血及び難産</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>・胃腺陰窩拡張</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1 例死亡</li> <li>・心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・腎尿細管変性</li> <li>・肺胞内大食細胞集簇</li> <li>・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>・前立腺の炎症</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・3 例死亡</li> <li>・被毛汚染、膣出血及び難産</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>・胃腺陰窩拡張</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>
	10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

児動物	100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体温、消瘦</li> <li>・生産児数低下</li> <li>・同腹児数低下（哺育0及び4日）</li> <li>・低体重（哺育14及び21日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重（哺育14及び21日）</li> <li>・低体温、消瘦</li> <li>・生産児数低下</li> <li>・同腹児数低下（哺育0及び4日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体温、食殺</li> <li>・生産児数低下</li> <li>・同腹児数低下（哺育0及び4日）</li> <li>・低体重（哺育14及び21日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重（哺育14日及び21日）</li> <li>・低体温、食殺</li> <li>・生産児数低下</li> <li>・同腹児数低下（哺育0及び4日）</li> </ul>
	10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 200 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられた。胎児では、50 mg/kg 体重/日投与群の 471 例中 1 例、200 mg/kg 体重/日投与群の 461 例中 2 例に小眼球症がみられたが、当試験と近い時期に実施された同系統のラットを用いた 5 試験の対照群でも同程度の頻度（0/269、0/378、0/364、1/636、2/438 匹）で発生していることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量の 200 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 41）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、2.5、10 及び 50 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、糞排出量減少がみられた。また、50 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が重度の栄養失調とみられる症状を伴って流産した。同群の 1 例は妊娠 18 日に死亡したが、子宮内の胎児の発育及び形態は正常であった。

胎児では、吸収胚数の増加や胎児体重の低下は認められなかった。奇形が 0、2.5、10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 14、9、5 及び 4 例認められ、肺の欠損（後葉、左中間葉または尖葉）、過剰半月弁、異所性腎臓、肋骨癒合、前肢屈曲等が観察された。しかし、いずれの奇形も同系統のウサギでは自然発生的に散見されること、これらの発現頻度は低く、発現頻度に対照群と検体投与群との間に差がないこと、さらに特定の奇形が投与群に高率にはみられないことなどから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量の 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形

性は認められなかった。(参照 42)

#### 1 4. 遺伝毒性試験

スピノサドの細菌を用いた 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 (CHO) 由来培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。なお、復帰突然変異試験では、用量設定試験の際に滅菌プレート上でも菌の増殖が認められ、原体に微生物の混入が疑われたため、滅菌処理した検体を用いて実施された。

結果は表 51 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、スピノサドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 7、43~48)

表 51 遺伝毒性試験結果概要 (スピノサド原体)

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)	0.2~6.25 µg/7°イスク (+/-S9) 7.8~4,000 µg/7°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> (WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7°プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣(CHO)由来培養細胞株	20~35 µg/mL (-S9) 100~500 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.01~1,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄雌各 5 匹)	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回、2 日間経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下 \* : 滅菌検体使用

代謝物 B 及び K に関して細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 52 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 49、50)

表 52 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	1.00~100 µg/7°プレート (-S9) 10.0~667 µg/7°プレート (+S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	10.0~3,300 µg/7°プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) スピノシンA及びスピノシンDの毒性比較試験（ラット）

スピノシンA及びスピノシンDの毒性を比較する目的で、Fischerラット（一群雄5匹）を用いた混餌（スピノサド原体、スピノシンA及びスピノシンD：0、1,000及び3,000 ppm：平均検体摂取量は表53参照）投与による28日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表53 スピノシンA及びスピノシンDの毒性比較試験（ラット）の平均検体摂取量

被験物質		スピノサド原体	スピノシンA	スピノシンD
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1,000 ppm	86.2	85.6	85.5
	3,000 ppm	221	225	253

各投与群で認められた毒性所見は表54に示されている。

スピノサド原体1,000 ppm投与群、スピノシンA 1,000 ppm投与群、スピノシンD 3,000 ppm投与群で肺の暗色化がみられたが、対照群にも同様の所見がみられているため、投与による影響とは考えられなかった。

スピノサド原体、スピノシンA及びスピノシンDの毒性は類似していると考えられたが、3,000 ppm投与群でみられた所見は、発生頻度、重篤度ともに、スピノサド原体及びスピノシンAに比べてスピノシンDで低毒性であった。（参照7、32、51）

表54 スピノシンA及びスピノシンDの毒性比較試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	スピノサド原体	スピノシンA	スピノシンD
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC減少、PLT増加</li> <li>・ Hb、Ht、MCV及びMCH低下</li> <li>・ 赤血球の多染性及び低染色性</li> <li>・ 血小板の形態異常及び大型化</li> <li>・ ALP、TP、Alb及びGlob低下</li> <li>・ AST及びT.Chol増加</li> <li>・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加</li> <li>・ 腺胃粘膜浮腫、胃溶血様内容物</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> <li>・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC減少、PLT増加</li> <li>・ Hb、Ht、MCV及びMCH低下</li> <li>・ 赤血球の多染性及び低染色性</li> <li>・ 血小板の形態異常及び大型化</li> <li>・ AST、Alb及びGlob低下</li> <li>・ T.Chol及びカリウム増加</li> <li>・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加</li> <li>・ 脾絶対重量増加</li> <li>・ 腺胃粘膜浮腫、胃溶血様内容物</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> <li>・ 腎尿細管上皮の硝子滴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST増加</li> <li>・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加</li> <li>・ 脾絶対重量増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> <li>・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少</li> <li>・ 骨格筋の細網内皮系細胞集簇</li> <li>・ 腺胃変性及び再生</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（リンパ節、空腸、精巣上体）</li> <li>・ 肺の組織球浸潤</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨格筋の細網内皮系細胞集簇</li> <li>腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生</li> <li>細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（リンパ節、空腸、精囊上皮細胞、精巢上体）</li> <li>肺の炎症及び組織球浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>減少</li> <li>脾髄外造血亢進</li> <li>骨格筋の細網内皮系細胞集簇</li> <li>腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生</li> <li>細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（リンパ節、空腸、精巢上体）</li> <li>肺の炎症及び組織球浸潤</li> </ul>	
1,000 ppm 以上	細胞質内空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）	細胞質内空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）	細胞質内空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）

## (2) 28日間反復経口投与毒性試験及び回復試験（ラット）

スピノサドの慢性毒性試験では、種々の臓器及び組織で細胞質内空胞化が認められた。文献によると、スピノサドと類似の構造を持つ陽イオン性両親媒性化合物は、細胞内のリン脂質と結合して複合体を形成し、病理検査時に空胞となって観察されることが報告されている。また、化合物の供給が中止されると複合体は分離し、空胞が消失するとされている。この時、空胞消失に伴って、複合体を形成していたリン脂質が血中に再分配されることが考えられた。

これについて、スピノサド投与後及び投与終了後の空胞化の推移を観察し、血中リン脂質との相関関係を明らかにすることを目的として、Fischer ラット（一群雄 10 匹）を用いた混餌（スピノサド原体：0、250、1,000 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量：0、21、82 及び 123 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、回復期の病理組織学的検査は、空胞化のみられた最低用量であった 1,000 ppm 投与群の甲状腺及び腎臓についてのみ実施された。

1,000 ppm 以上投与群では、主に甲状腺及び腎臓で空胞化が認められた。投与開始後 2 週間では、対照群と比べて空胞化の発生頻度増加が認められ、投与開始後 4 週間ではさらに悪化した。投与終了後 2 週間で腎臓の空胞化は消失し、回復が確認された。また、甲状腺では完全な消失は確認できなかったものの、投与終了後 4 週間で空胞化の軽減がみられた。血中リン脂質は対照群と同程度に推移し、空胞化との関連性はないことが示された。

250 ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

以上のことから、空胞の増減にかかわらず、リン脂質が血中に移行する可能性は低いと考えられた。（参照 7、32、52）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬及び動物用医薬品「スピノサド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、スピノサドの主要成分であるスピノシン A の単回投与後の血中濃度は 10 mg/kg 体重投与群で 1 時間後に、100 mg/kg 体重投与群の雄で 6 時間、雌で 2 時間後に最高に達し、主要排泄経路は糞中であった。組織内では  $T_{max}$  付近で胃腸管、肝臓、肺、リンパ節及び副腎で比較的高濃度に認められた。尿、糞及び胆汁中では、主にスピノシン A の他、代謝物 O、P、L 等が認められた。主要代謝経路は、グルタチオン抱合、O 及び N 脱メチル化であると考えられた。また、混入成分であるスピノシン D でも、吸収、排泄経路、排泄率等はスピノシン A と類似していた。糞中の主要代謝物はスピノシン D と代謝物 W であり、尿及び胆汁中では主に代謝物 T が認められた。主要代謝経路は、システイン抱合、スピノシン D 及び N 脱メチル化スピノシン D のグルタチオン抱合であると考えられた。

水稻、キャベツ、かぶ及びりんごを用いたスピノシン A 及びスピノシン D の植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物、主要代謝物は B、E 及び K であった。主要代謝経路は、N-ホルミル中間体を經由した N 脱メチル化による代謝物 B 及び E の生成と考えられた。

果実、野菜、茶等を用いて、スピノシン A 及びスピノシン D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内で栽培された農産物における、スピノシン A 及びスピノシン D の含量の最高値は、もも（果皮）を除くと、50 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 7 日後に収穫したみつば（茎葉）の 1.55 mg/kg であった。

牛、山羊及び鶏を用いた経口投与試験の結果、組織中の最高値は牛脂肪中にみられ、スピノシン A 及びスピノシン D 並びに代謝物 B 及び E の含量で 7.489 µg/g（最終投与後 24 時間以内）であった。乳汁中の最高値は 2.117 µg/g（試験 14 日目の乳脂肪）であった。また、鶏卵中の最高値は、スピノシン A 及びスピノシン D の含量で 0.24 µg/g（投与 13 日後）であった。

牛、山羊及び羊を用いた経皮投与試験並びに鶏を用いた散布及び噴霧投与試験の結果、組織中の最高値は鶏脂肪中にみられ、スピノシン A 及びスピノシン D の含量で 3.52 µg/g（投与 1 日後）であった。乳汁中の最高値はスピノシン A 及びスピノシン D 並びに代謝物 B 及び E の含量で 1.061 µg/g（乳脂肪、最終投与後）であった。また、鶏卵中の最高値はスピノシン A 及びスピノシン D の含量で 0.57 µg/g（卵黄、投与 7 日後）であった。

各種毒性試験結果から、スピノサド投与による影響は、主に臓器及び組織における細胞質内の空胞化及び空胞細胞集簇であった。スピノサドは陽イオン性両親媒性薬剤（CADs: Cationic Amphiphilic Drugs）であり、病理組織の電子顕微鏡観察において、CADs の標的器官であるライソゾームにリン脂質が蓄積したと考えられる層板状小体（ラメラボディー）がみられたことから、スピノサド投与による臓器及び組織における細胞質内の空胞化は、リン脂質症によるものと考えられた。発がん性、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、食品中の暴露評価対象物質をスピノシン A 及びスピノシン D と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 55 に示されている。

表 55 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄:0、2.2、4.3、 8.6、42.7 雌:0、2.6、5.2、 10.4、52.1	雄: 8.6 雌: 10.4	雄: 42.7 雌: 52.1	雌雄: 甲状腺ろ胞上皮細胞 の細胞質内空胞化 等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	雄:0、2.2、4.3、 8.6、42.7 雌:0、2.6、5.2、 10.4、52.1	(一般毒性) 雄: 8.6 雌: 10.4	(一般毒性) 雄: 42.7 雌: 52.1	雌雄: 甲状腺の病理学的変 化等  (神経毒性は認められな い)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄:0、2.4、9.5、 24.1、49.4 雌:0、3.0、12.0、 30.1、62.8	雄: 2.4 雌: 3.0	雄: 9.5 雌: 12.0	雌雄: 甲状腺ろ胞上皮細胞 空胞化等  (発がん性は認められな い)
	2 世代 繁殖試験	P 雄: 0、3.2、 10.3、97.8 P 雌: 0、3.1、 10.4、110 F <sub>1</sub> 雄: 0、2.9、 10.1、98.0 F <sub>1</sub> 雌: 0、3.4、 9.5、107	親動物及び児動 物 P 雄: 10.3 P 雌: 10.4 F <sub>1</sub> 雄: 10.1 F <sub>1</sub> 雌: 9.5	親動物及び児動 物 P 雄: 97.8 P 雌: 110 F <sub>1</sub> 雄: 98.0 F <sub>1</sub> 雌: 107	親動物: 甲状腺ろ胞上皮細 胞空胞化等 児動物: 生産児数低下等
	発生毒性 試験	0、10、50、200	母動物: 50 胎児: 200	母動物: 200 胎児: -	母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められな い)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄:0、6.0、17.9、 57.2、110 雌:0、8.1、23.1、 71.5、142	雄: 6.0 雌: 8.1	雄: 17.9 雌: 23.1	雌雄: リンパ節のリンパ球 空胞化及び壊死等
	18 か月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄:0、3.4、11.4、 50.9 雌:0、4.3、13.8、 67.0	雄: 11.4 雌: 13.8	雄: 50.9 雌: 67.0	雌雄: 肺マクロファージ集 簇等  (発がん性は認められな い)

ウサギ	発生毒性試験	0、2.5、10、50	母動物：10 胎児：50	母動物：50 胎児：-	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)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：0、4.89、 9.73、33.4 雌：0、5.38、 10.5、29.9	雄：4.89 雌：5.38	雄：9.73 雌：10.5	雌雄：空胞化及び集簇（白 脾髄、リンパ節等） 等
	1年間 慢性毒性 試験	雄：0、1.44、 2.68、8.46 雌：0、1.33、 2.72、8.22	雄：2.68 雌：2.72	雄：8.46 雌：8.22	雌雄：空胞細胞集簇（白脾 髄、リンパ節等）等

ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.4 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.024 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)	2.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
略称	
B	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
<i>N</i> -脱メチルスピノシンA (スピノシンB)	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
C	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
スピノシンC	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
E	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
<i>N</i> -脱メチルスピノシンD	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
F	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル
擬似アグリコンA (アミノ糖脱離体)	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
G	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
擬似アグリコンA-R (ラムノース脱離体)	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-2-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
H	( <i>N</i> -脱メチルスピノシンAの <i>O</i> -脱メチルの位置不明)
( <i>N</i> + <i>O</i> )-脱メチルスピノシンA	
J	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,4-ジ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
<i>O</i> -脱メチルスピノシンA-1 (スピノシンJ)	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
K	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3-ジ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
<i>O</i> -脱メチルスピノシンA-2 (スピノシンK)	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
L	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
スピノシンA+GSH	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン+ Glu-Cys-Gly
M	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
スピノシンB+GSH	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly

N	(N-脱メチルスピノシン A の O-脱メチルの位置不明+ Glu-Cys-Gly)
(N+O)-脱メチル スピノシン A+GSH	
O	(2R,3aS,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,4-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
O-脱メチル スピノシン A-1+GSH	-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly
P	(2R,3aS,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,3-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
O-脱メチル スピノシン A-2+GSH	-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン+ Glu-Cys-Gly
Q	(2R,3aS,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
スピノシン A +システイン	-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン +Cys
R	(2R,3aS,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
スピノシン B +システイン	-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン+ Cys
T	(2S,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
スピノシン D+GSH	-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン+ Glu-Cys-Gly
U	(2S,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
N-脱メチル スピノシン D+GSH	-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly
W	(2S,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
スピノシン D +システイン	-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン+ Cys
XA	(水酸基位置不明)
水酸化スピノシン A	
YA	(水酸基位置不明)
水酸化スピノシン B	
YB	(水酸基位置不明)
水酸化スピノシン B	
Z	(2R,3aS,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3a,5a,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-テトラデカヒドロ-14-メチル-1H-8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ]as-インダセン-7,15-ジオン
デヒドロスピノシン B	

AA	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
デヒドロ類似アグリコンA	
AB	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル
デヒドロ類似アグリコンD	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
AC	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル
ジヒドロ類似アグリコンA	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,15 <i>a</i> ,16,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -オクタデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
AD	ジヒドロ類似アグリコンD:
AE	(H <sub>2</sub> O結合位置不明)
水付加体A	
AF	(H <sub>2</sub> O結合位置不明)
水付加体D	
AJ	(スピノシンA由来)
未同定 (スピノシンA由来)	
AK	(3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-9-エチル-14-メチル
9,17-ジケトスピノシンA	-3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,9,10,11,12,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -デカヒドロ-1 <i>H</i> - <i>as</i> -インダセノ[2,3- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-2,7,13,15(3 <i>H</i> ,14 <i>H</i> )-テトロン
AL	(3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-9-エチル-14-メチル
6-メチル9,17-ジケト スピノシンD	-3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,9,10,11,12,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -デカヒドロ-4-メチル-1 <i>H</i> - <i>as</i> -インダセノ[2,3- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-2,7,13,15(3 <i>H</i> ,14 <i>H</i> )-テトロン
-	[2 <i>R</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-[(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- <i>O</i> -(L-マンノピラノシル)オキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,9,10,11,12,13,14,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> - <i>as</i> -インダセノ[3,2- <i>D</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン
psK	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i> )-2-(6-デオキシ-2,3-ジ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル
擬似アグリコンK (アミノ糖脱離体)	-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[ <i>b</i> ] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン

<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) ]
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
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)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
IA	免疫測定法
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LSC	液体シンチレーション法
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均血色素量
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
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	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
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

1. 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 圃場 数	使用量 (g a/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												A及びDの 含量		
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE						
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
水稻 (玄米) 2001年	2	G:100 SC:150	3	14 21 28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稻 (稻わら) 2001年	2	G:100 SC:150	3	14 21 28	0.10	0.07*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12*		
					0.10	0.07*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.11*
					0.07	0.06*	<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
大根 (根部) 1995年	2	SP:300	3	7 15 22 31	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02*		
					<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
					<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
大根 (葉部) 1995年	2	SP:300	3	7 15 22 31	0.20	0.11	0.03	0.02*	0.02	0.02*	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.13*		
					0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
はくさい (基葉) 1995,1997年	4	SP:300	3	3 6-7 14	0.32	0.10	0.06	0.02*	0.01	0.02*	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.13*		
					0.06	0.03*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*	
					0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02*
キャベツ (葉球) 1995,1997年	4	SP:300	3	3 7 14	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
芽キャベツ (芽球) 2003年	2	SP:50	3	6-7 13-14 20-21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
					<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04		
					<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	
ブロッコリー (基葉) 2001年	2	SP:200	2	3 7 14	0.44	0.24	0.10	0.06	0.03	0.02*	0.03	0.02*	0.01	0.01*	0.01	0.30			
					0.15	0.08	0.03	0.02*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	0.10*				
					0.06	0.03*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	0.04*				
みずな [陸地] 2000年	2	SP:150	2	3 7 14	1.40	0.76	0.28	0.16	0.17	0.08*	0.28	0.16	0.08*	0.04*	0.04*	0.96			
					0.59	0.28	0.17	0.08*	0.04	0.04*	0.04*	0.04*	0.04*	0.40*					
					0.15	0.09*	0.04	0.04*	0.04	0.04*	0.04*	0.04*	0.04*	0.13*					
レタス (基葉) 1997年	2	SP:300	3	3 7 14	1.80	1.01	0.33	0.21	0.09	0.05*	0.26	0.09	0.05*	0.10	0.26				
					0.46	0.26	0.09	0.05*	0.09	0.05*	0.09	0.05*	0.09	0.05*					
					0.52	0.24*	0.10	0.05*	0.10	0.05*	0.10	0.05*	0.10	0.05*					

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												A及びDの 含量			
					スピノシンA			スピノシンD			スピノシンK			スピノシンB				スピノシンE		
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値		最高値	平均値	
食用きく (花器全体) 2002年	2	SP:75	2	3	1.20	0.92	0.35	0.22									1.18			
			2	7	0.29	0.21	0.07	0.04*									0.29*			
			2	14	0.12	0.07*	0.06	0.03*									0.11*			
ねぎ 〔露地〕 2001年	2	SP:200	2	3	0.08	0.03*	0.02	<0.01									0.04*			
			2	7	0.04	0.02*	<0.01	<0.01								0.03*				
			2	14	0.01	<0.01	<0.01	<0.01									<0.02			
アマガサ (若葉) 2002年	2	SP:150	2	1	0.09	<0.06	<0.08	<0.05									0.10*			
			2	3	0.08	<0.06	<0.08	<0.05								<0.10				
			2	7	<0.08	<0.06	<0.08	<0.05								<0.10				
みつば (莖葉) 2003年	2	SP:50	2	7	1.58	1.29	0.32	0.26									1.55			
			2	14	1.91	1.25	0.38	0.26									1.51			
			2	1	0.12	0.09	0.02	0.02									0.11			
トマト (果実) 1999年	2	SP:300	2	3	0.08	0.06	0.02	0.01									0.07			
			2	7	0.09	0.05	0.02	0.01*									0.07*			
			2	1	0.28	0.15*	0.05	0.03*									0.18*			
ミント (果実) 2004年	2	SP:150	2	3	0.23	0.12*	0.04	0.03*									0.15*			
			2	7	0.11	0.06*	0.02	0.02*									0.08*			
			2	14	0.06	0.04*	0.02	0.01*									0.05*			
ピーマン (果実) 1999年	2	SP:300	2	1	0.65	0.35	0.13	0.25									0.44			
			2	3	0.53	0.30	0.10	0.22									0.37			
			2	7	0.50	0.26	0.11	0.19*									0.33*			
なす (果実) 1997年	2	SP:300	2	1	0.52	0.27	0.08	0.04									0.31			
			2	3	0.40	0.20	0.06	0.04*									0.23*			
			2	7	0.15	0.07*	0.02	0.02*									0.08*			
ししとう (果実) 2003年	2	SP:43.8 ~44.2	2	1	0.04	0.03	<0.02	<0.02									0.05			
			2	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02									<0.04			
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02									<0.04			
きゅうり (果実) 2000年	1	SP:208 ~250	2	1	0.09	0.08	0.02	0.01									0.09			
			2	3	0.06	0.04	0.01	0.01*									0.05*			
			2	7	0.03	0.02*	<0.01	<0.01									0.03*			
すいか (果実) 2001年	2	SP:200	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01									<0.02			
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01									<0.02			
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01									<0.02			

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												A及びDの 含量	
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE					
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
メロン (果実) 2001年	2	SP:200	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
みかん [施設] (果実) 2001年	2	SC:400	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
みかん [施設] (果皮) 2001年	2	SC:400	2	7	0.72	0.49	0.17	0.11	0.11	0.11	0.07	0.07	0.05	0.60	0.44	0.29	0.60	
			2	14	0.44	0.35	0.10	0.07	0.07	0.07	0.05	0.60	0.44	0.29	0.60	0.44	0.29	0.60
			2	28	0.32	0.24	0.08	0.05	0.05	0.05	0.05	0.60	0.44	0.29	0.60	0.44	0.29	0.60
パイナップル (全果実) 2001年	1	SC: 400-800	2	7	0.07	0.04*	0.02	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.05*	0.03*	0.03*	0.05*	
			2	14	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*	0.03*	0.03*	
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
すだち (果実) 2001年	1	SC:400	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
かぼす (果実) 2001年	1	SC:600	2	7	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*		
			2	14	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*		
			2	28	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*		
りんご (可食部) 1995年	2	SC:600	3	3	0.15	0.08*	0.02	0.02*	0.02*	0.02*	0.02*	0.02*	0.02*	0.09*	0.05*	0.03*	0.02*	
			3	7	0.09	0.04*	0.01	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.05*	0.03*	0.03*	
			3	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
もも (果肉) 1997年	2	SC:500	3	2-3	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*	
			3	6-7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
もも (果皮) 1997年	2	SC:500	3	2-3	3.36	2.02	0.64	0.42	0.42	0.42	0.24	0.15	0.03*	0.03*	0.03*	0.03*	2.49	
			3	6-7	1.79	1.13	0.39	0.24	0.24	0.24	0.09	0.09	0.02	0.02	0.02	0.02	1.88	
			3	13	0.63	0.30	0.12	0.05	0.05	0.05	0.04*	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.36*	
初刈り (果実) 2004年	2	SC:400 ~500	2	3	0.13	0.07	0.01	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.08	0.08	0.08	0.08	
			2	7	0.11	0.06	0.01	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.01*	0.08	0.08	0.08	0.08	
			2	14	0.10	0.06*	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06*	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE		A及びDの 合量	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
いちご (果実) 2000年	2	SP:200	2	1	0.38	0.32	0.08	0.07								0.39
					0.28	0.21	0.06	0.04								0.25
					0.12	0.06*	0.03	0.02*								0.08*
いちじく (果実) 2002年	2	SP:150	1	1	0.06	0.05	0.03	0.03*								0.08*
					0.03	0.03*	0.02	0.03*								0.05*
					<0.03	0.03*	0.02	0.03*								0.05*
茶 (浸出液) 1995年	2	SC:200	2	7	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.07
					<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.07
					0.64	0.33*	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.07*	<0.05	<0.05	<0.05	0.39*
茶 (荒茶) 1995年	2	SC:200	2	14	0.06	0.05*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.10*

注) G: 粒剤、SC: フロアブル、SP: 顆粒水和物

・スピノシンA及びスピノシンDは、個別定量の測定値、合量については一括定量の測定値。

・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。

・すべてのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

## 2. 作物残留試験成績 (海外)

### ① 貯蔵穀物一穀粒)

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型・使用量	回 数 (回)	経過 月数	残留値 (mg/kg)				
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンA及 びDの含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 (穀粒) 2002-2003年	6	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	1.069	0.586	0.169	0.098	0.699
			1	3	0.768	0.543	0.128	0.089	0.682
			1	6	0.845	0.660	0.138	0.107	0.467
			1	11	0.649	0.507	0.106	0.083	0.591
とうもろこし 2002-2003年	6	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	1.450	0.596	0.225	0.094	0.689
			1	3	1.067	0.545	0.164	0.087	0.632
			1	6	0.708	0.531	0.115	0.087	0.617
			1	11	0.543	0.452	0.089	0.073	0.525
米 (穀粒) 2002-2003年	3	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	0.679	0.561	0.118	0.102	0.654
			1	3	0.694	0.596	0.122	0.098	0.695
			1	6	0.754	0.614	0.126	0.101	0.715
			1	11	1.110	0.788	0.187	0.116	0.918
大麦 (穀粒) 2003年	3	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	0.926	0.665	0.150	0.107	0.772
			1	3	1.070	0.622	0.178	0.100	0.722
カラス麦 (穀粒) 2003年	3	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	0.759	0.524	0.119	0.084	0.609
			1	3	0.717	0.470	0.116	0.076	0.546

注) SC:フロアブル

・スピノシンAとスピノシンDは、個別定量の測定値、含量についてはその合計。

### ② 貯蔵穀物一部位別

作物名	試験 圃場数	加工区分	残留値 (mg/kg)		
			スピノシンA	スピノシンD	スピノシンA及 びDの 含量
小麦	4	原料	0.625	0.123	0.748
		ふすま	1.166	0.230	1.396
		ミドリング区分	0.245	0.040	0.285
		ショート区分	0.713	0.130	0.843
		小麦胚芽	0.586	0.097	0.683
		小麦粉	0.166	0.034	0.200
		小麦グルテン	1.045	0.186	1.231
		デンプン	0.006	<0.002	0.006
		ダスト	258.0	43.8	301.8
		パン	0.081	0.018	0.096
米	2	原料	0.641	0.108	1.429
		もみ殻	1.794	0.314	1.406
		糠	0.504	0.082	0.286
		玄米	0.071	0.011	0.040
		白米	0.014	0.003*	0.377
とうもろこし	2	原料	0.922	0.120	0.862
		粗びき穀粉	0.072	0.011	0.083
		全粒粉	0.153	0.026	0.179
		とうもろこし粉	0.178	0.034	0.212
		コーン油 (乾式ミル)	0.616	0.112	0.728
		デンプン	<0.002	<0.002	<0.002
		コーン油 (湿式ミル)	0.973	0.123	1.096
ダスト	210.0	33.2	229.8		

<別紙 4：推定摂取量>

作物	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
大根類(根)	0.02	45.0	0.90	18.7	0.37	28.7	0.57	58.5	1.17
大根(葉)	0.13	2.2	0.28	0.5	0.06	0.9	0.11	3.4	0.43
はくさい	0.13	29.4	3.82	10.3	1.34	21.9	2.85	29.9	3.89
はなやさい (ブロッコリー)	0.30	4.5	1.35	2.8	0.84	46.7	14.01	4.1	1.23
その他のアブラナ科野菜	0.96	3.5	3.37	0.6	0.58	1.2	1.16	3.6	3.47
レタス	1.26	6.1	7.67	2.5	3.14	6.4	8.05	4.2	5.28
その他のきく科野菜	1.18	0.4	0.47	0.1	0.12	0.5	0.59	0.7	0.83
ねぎ	0.04	11.3	0.48	4.5	0.19	8.2	0.35	11.5	0.49
アスパラガス	0.10	0.9	0.09	0.3	0.03	0.4	0.04	0.9	0.09
みつば	1.55	0.2	0.31	0.1	0.155	0.1	0.155	0.2	0.31
トマト	0.18	24.3	4.31	16.3	2.89	25.1	4.46	25.0	4.44
ピーマン	0.22	4.4	0.98	2.0	0.45	1.9	0.42	3.7	0.82
なす	0.31	4.0	1.24	0.9	0.28	3.3	1.02	5.7	1.77
ししとう	0.05	0.2	0.01	0.1	0.005	0.1	0.005	0.3	0.015
きゅうり	0.09	16.3	1.47	8.2	0.74	10.1	0.91	16.6	1.49
みかん	0.60	41.6	25.06	35.4	21.33	45.8	27.59	42.6	25.67
なつみかん	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その他のかんきつ	0.03	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.6	0.02
りんご	0.09	35.3	3.27	36.2	3.35	30.0	2.78	35.6	3.29
もも	0.03	0.5	0.01	0.7	0.02	4.0	0.11	0.1	0.00
ネクタリン	0.08	0.1	0.008	0.1	0.008	0.1	0.008	0.1	0.008
その他の果実	0.08	3.9	0.31	5.9	0.47	1.4	0.11	1.7	0.14
合計			55.42		36.37		65.3		54.86

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちスピノシン A 及びスピノシン D の合量の最大値を用いた(別紙 3 参照)。  
 ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査(参照 81～83)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)。  
 ・「摂取量」：残留値から求めたスピノサドの推定摂取量(μg/人/日)。  
 ・水稲、キャベツ(含芽キャベツ)、スイカ、メロン及びみかんは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 農薬抄録スピノサド（殺虫剤）（平成 19 年 10 月 2 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2007 年、一部公表予定
- 2 スピノシン A のラットにおける代謝及び組織内分布（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 3 スピノシン A の雌性ラットにおける生体内蓄積性の検討：コーニング・ヘーゼルトン、1996 年、未公表
- 4 スピノシン D のラットにおける代謝及び組織内分布：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 5 スピノシン D のラットにおける胆汁中排泄：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 6 水稻における代謝運命：ダウ・アグロサイエンス環境化学研、2001 年、未公表
- 7 スピノサドの残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答：ダウ・ケミカル日本株式会社、1998 年 4 月、未公表
- 8 茎葉処理後のキャベツにおける代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 9 土壌処理後のキャベツにおける代謝運命：（財）残留農薬研究所、1996 年、未公表
- 10 茎葉処理後のかぶにおける代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 11 茎葉処理後のリンゴ果実における代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 12 茎葉処理後のリンゴ葉における代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 13 <sup>14</sup>C-標識 スピノサドを用いた湛水条件における土壌中分解試験：ダウ・アグロサイエンス環境化学研、2001 年、未公表
- 14 <sup>14</sup>C-標識 スピノサドを用いた土壌中分解試験：ダウ・エランコ・ヨーロッパ、1994 年、未公表
- 15 スピノサドの土壌吸着性試験：（株）化学分析コンサルタント、1996 年、未公表
- 16 <sup>14</sup>C-標識 スピノサドを用いた加水分解試験：ダウ・エランコ、1994 年、未公表
- 17 <sup>14</sup>C-標識 スピノサドを用いた水中光分解試験：ダウ・エランコ、1994 年、未公表
- 18 自然水中における光分解試験：ダウ・エランコ、1996 年、未公表
- 19 スピノサドの土壌残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、1995-2001 年、未公表
- 20 スピノサドの作物残留試験成績：残留農薬研究所他、1995-2001 年、未公表
- 21 スピノサドにおける薬理試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 22 ラット及びマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表
- 23 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：イーライ・リリー研究所、1992 年、未公表
- 24 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 25 ファクター B（動植物中の代謝物・代謝物 B）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表



- 26 ファクターK (動植物中の代謝物・代謝物 K) のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年、未公表
- 27 ラットを用いた急性経口神経毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994年、未公表
- 28 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : ボゾ・リサーチ・センター、1996年、未公表
- 31 ラットを用いた飼料投与による 90 日間反復経口投与性毒試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994年、未公表
- 32 スピノサドの残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答 : ダウ・ケミカル日本株式会社、1998年 11月、未公表
- 33 マウスを用いた飼料投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : イーライ・リリー研究所、1992年、未公表
- 34 イヌを用いた飼料投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1994年、未公表
- 35 ラットを用いた反復経口神経毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1993年、未公表
- 36 イヌを用いた飼料混入投与により慢性毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1995年、未公表
- 37 ラットを用いた飼料混入投与による 2年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年、未公表
- 38 マウスを用いた飼料混入投与による慢性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年、未公表
- 39 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性 (補足) 試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年、未公表
- 40 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994年、未公表
- 41 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1993年、未公表
- 42 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994年、未公表
- 43 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1996年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1992年、未公表
- 45 細菌を用いた復帰変異原性 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年、未公表

未公表

- 46 チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : リリー研究所、1992 年、未公表
- 47 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : リリー研究所、1992 年、未公表
- 48 ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成誘導試験 (GLP 対応) : リリー研究所、1992 年、未公表
- 49 ファクターB (動植物中の代謝物・代謝物 B) 細菌を用いた復帰変異原性 (GLP 対応) : コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 50 ファクターK (動植物中の代謝物・代謝物 K) 細菌を用いた復帰変異原性 (GLP 対応) : コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与によるスピンノサド A 及びスピンノサド D の毒性比較試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 52 ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間投与及び回復試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1998 年、未公表
- 53 安全性評価資料概要 (スピノサド) : ダウ・ケミカル日本株式会社、2005 年、一部公表予定
- 54 スピノサドの作物残留性に関する試験成績 : Dow Agrosiences、2004 年、未公表
- 55 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/uke-161222-spinosad.pdf>)
- 56 第 76 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai76/index.html>)
- 57 第 25 回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai25/index.html>)
- 58 スピノサド 食品健康影響評価に係る追加資料 : ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 59 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号)
- 60 第 125 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai125/index.html>)
- 61 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-spinosad-180718.pdf>)
- 62 第 153 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 63 第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai5/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai5/index.html))
- 64 スピノサドの食品健康影響に係る追加提出 : ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 65 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai20/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai20/index.html))
- 66 第 49 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

- (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai49/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai49/index.html))
- 67 第 53 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai53/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai53/index.html))
- 68 第 54 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai54/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai54/index.html))
- 69 第 116 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/d-dai116/index.html>)
- 70 第 59 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai59/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai59/index.html))
- 71 農林水産省動物用医薬品検査所 動物用医薬品等データベース  
(URL : [http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp))
- 72 スピノサドの残留基準の設定に関する資料の概要：日本イーライリリー株式会社、2005 年
- 73 Rainey, D. 1994a. <sup>14</sup>C XDE-105(factor A and factor D) goat metabolism study: tissues, milk and excreta. GH-C 3396. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished.
- 74 Gardner, G. and Dolder, S. 1998. Magnitude of the residue of spinosad in meat and eggs from a poultry feeding study. GH-C 4714. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished
- 75 Magnussen, j. and Castetter, S. 1994a. <sup>14</sup>C- XDE-105(factor A and D) poultry nature of residue study. GH-C 3384. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished
- 76 Burnett, T, Da, D., Fossler, S. and Kiehl, D. 1999. [<sup>14</sup>C] Spinosad: nature of the residue for dermal application to goats. Study Number T9C729801. Elanco Animal Health, USA. Unpublished.
- 77 Runtherford, B. and Robb, C. 1996b. Magnitude of the residue of spinosad in meat and milk from a 28-day dairy feeding study. GH-C 4039. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished
- 78 Spurlock-Brouwer, L., Cleveland, C., and Kube, J. 2000. Magnitude of the residue of spinosad in meat and milk from dermal application to dairy cattle. T9C739904. Elanco Animal Health, USA. Unpublished.
- 79 Ridley, I., 1999. Spinosad tissue residue study in (Merino) sheep: Application by dip or jetting solution. Elanco/GLP/9809. Elanco Animal Health, Agrisearch Services Pty Ltd and Analchem Bioassay/Amdel Limited, Australia. Unpublished.
- 80 Ridley, I., 2000. Determination of the tissue residue profile of spinosad when applied as a dipping treatment to pure meat breed sheep. Elanco/GLP/9902a. Elanco Animal Health, Agrisearch Services Pty Ltd and Amdel LTD [Analchem-Bioassay], Australia. Unpublished.
- 81 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 82 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年

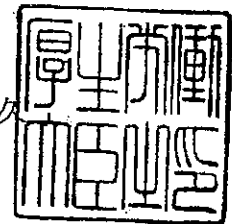
- 83 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 84 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料概要（非公表）
- 85 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料XV-2：スピノサド懸濁液剤の産卵鶏における残留性試験（非公表）
- 86 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料XV-3：スピノサド懸濁液剤の産卵鶏における残留性試験（非公表）
- 87 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料XII-2：Pesticide Development Study (GLP): Magnitude of Spinosad Residues in Poultry Tissues and Eggs Resulting from Applications of Spinosad Directly to Chickens for Control of Northern Fowl Mites along with Premise Sprays for Control of Certain Poultry（非公表）
- 88 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料XII-3：スピノサド懸濁液の卵への移行性確認試験（非公表）
- 89 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料VI-2：The Acute Toxicity of XDE-105 Administered Intraperitoneally to Fischer 344 Rats（非公表）
- 90 第535回食品安全委員会  
(URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20141028sfc>)
- 91 第172回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
(URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20141121do1>)



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 8 月 5 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 項の規定に基づくラサロシドに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## ラサロシド

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される動物用医薬品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、食品中の動物医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、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：ラサロシド [ Lasalocid ]

(2) 用途：抗生物質

*Streptomyces lasaliensis* が産生するポリエーテル系の抗生物質であり、ナトリウム塩として使用される。ラサロシドナトリウムは1価及び2価の陽イオンを結合するカルボン酸イオノフォアである。ラサロシドは、ラサロシドAを主成分（90%以上）とするラサロシドB、C、D 及びE との混合物である。主にグラム陽性菌に対して有効である。

海外では、牛、羊及び家きん（鶏、七面鳥、きじ、やまうずら、うずら及びほろほろちょう）のкокシジウム症予防のために動物用医薬品又は飼料添加物として使用されており、ヒト用医薬品としては使用されていない。

日本では、ラサロシドナトリウムが牛及び鶏の飼料添加物として指定されている。動物用医薬品としては承認されていない。また、ヒト用医薬品として使用されていない。

(3) 化学名：

Lasalocid A

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid B

3-ethyl-6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6- $\alpha$ -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxybenzoic acid (CAS)

Lasalocid C

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-3-ethyl-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-5-methyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid D

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-5-ethyl-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-3-methyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid E

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-3, 5-diethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydrofuran-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

〈参考〉 ラサロシドナトリウム(ラサロシドAナトリウム)

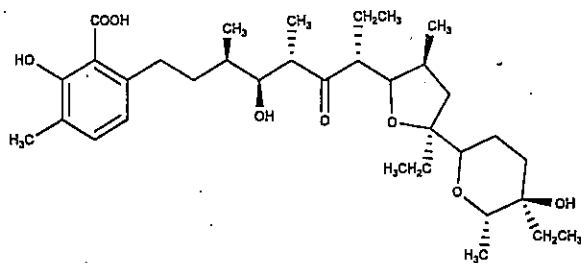
Sodium 6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoate (IUPAC)

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid, sodium salt (CAS)



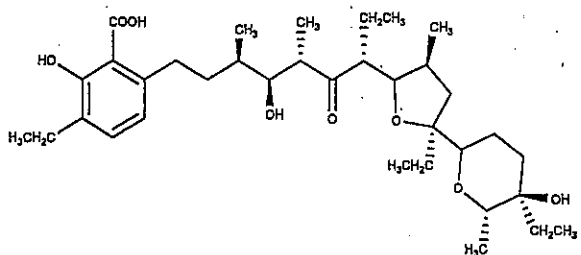
(4) 構造式及び物性

ラサロシド  
(ラサロシドA)



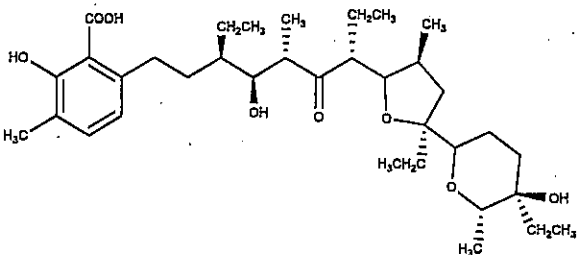
分子式： $C_{34}H_{54}O_8$   
分子量：590.79

ラサロシドB



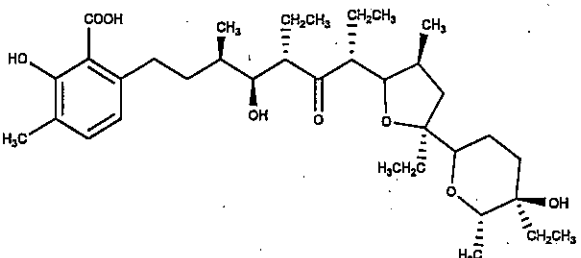
分子式： $C_{35}H_{56}O_8$   
分子量：604.83

ラサロシドC



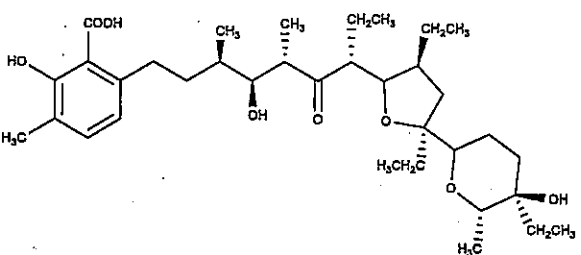
分子式： $C_{35}H_{56}O_8$   
分子量：604.83

ラサロシドD



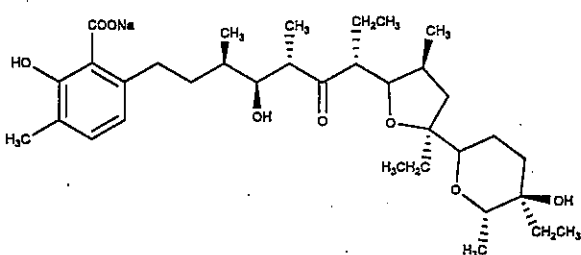
分子式： $C_{35}H_{56}O_8$   
分子量：604.83

ラサロシドE



分子式： $C_{35}H_{56}O_8$   
分子量：604.83

ラサロシド  
ナトリウム  
(ラサロシドA  
ナトリウム)



分子式： $C_{34}H_{53}O_8Na$   
分子量：612.77

(5) 適用方法及び用量

① 国内でのラサロシドナトリウムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

ラサロシドナトリウムの飼料添加物としての使用量等 (飼料1トン当たり)

対象動物	対象飼料	使用量
牛	肥育期用	33 g力価
鶏 (ブロイラーを除く。)	幼すう用・中すう用	75 g力価
ブロイラー	前期用・後期用	75 g力価

- ・ うずらに対しても、飼料添加物として使用することができる。
- ・ 搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の牛 (生後おおむね6月を超えた肥育牛を除く。)、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。

\*ラサロシドの力価は、ラサロシドナトリウム(C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>O<sub>8</sub>Na)としての量を質量(力価)で示す。1 μg(力価)は、標準ラサロシド 1 μg に相当する。なお、標準ラサロシドとは、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令で規定する標準品をいい、その本質はラサロシドナトリウム(C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>O<sub>8</sub>Na)である。

②海外でのラサロシドナトリウムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

鶏及びその他の家きんの筋肉、脂肪、卵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。

<EU>

	対象動物及び使用方法		休薬期間
ラサロシドを有効成分とする飼料添加物	鶏	飼料にラサロシドナトリウムとして75-125 mg/kgを混じて経口投与する。	5日
	産卵鶏	飼料にラサロシドナトリウムとして75-125 mg/kgを混じて経口投与する。	
	七面鳥	ただし、最大で16週齢まで。	
	きじ ホロホロチョウ うずら やまうずら	飼料にラサロシドナトリウムとして75-125 mg/kgを混じて経口投与する。	

< 豪州 >

	対象動物及び使用方法			休薬 期間
ラサロシドを 有効成分とする 飼料添加物	肉牛	増体及び飼料効 率の改善	飼料にラサロシドナトリウム として 33 mg/kg を混じて経口 投与する。	0 日
		抗コクシジウム 症	ラサロシドナトリウムとして、 50-350 mg/頭/day を混餌投与す る。	
	乳牛	乳生産の向上	ラサロシドナトリウムとして 300 mg/頭/day を混餌投与する。	
	羊	増体及び飼料効 率の改善	飼料にラサロシドナトリウム として 33 mg/kg を混じて経口 投与する。	
		抗コクシジウム 症	ラサロシドナトリウムとして 75 mg/頭/day を混餌投与する。	
	ブロイラー	抗コクシジウム 症	飼料にラサロシドナトリウム として 75-100 mg/kg を混じて 経口投与する。	14 日 (卵)
	産卵鶏		飼料にラサロシドナトリウム として 90-125 mg/kg を混じて 経口投与する。	0 日
七面鳥				

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

ラサロシドA

② 分析法の概要

【国内】

試料からベンゼン・クロロホルム (19 : 1) 混液で抽出し、40%メタノールで洗浄した後、クロロホルムに転溶し、*Bacillus subtilis* ATCC6633を用いた微生物学的定量法により定量する。

検出限界 : 0.020 mg/kg

【海外】

鶏組織

試料からメタノール・水（13：2）混液で抽出し、塩基性として *n*-ヘキサン・トルエン（1：1）混液に転溶する。高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

定量限界：0.020 mg/kg

鶏組織（筋肉及び皮膚）

試料からアセトニトリル・水（1：3）混液で抽出し、モネンシンを内部標準物質として加え、メタノール・アセトニトリル・3.5 mol/L塩化ナトリウム溶液（8：1：1）混液に溶かす。遠心分離して得られた上清をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.001 mg/kg

全卵

試料からアセトニトリル：メタノール（9：1）混液で抽出し、遠心分離して得られた上清をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.010 mg/kg

羊組織（肝臓）

試料からアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

定量限界：0.025 mg/kg

(2) 家畜残留試験（動物飼養試験）

- ① 子牛（ホルスタイン種、8ヵ月齢、去勢雄3頭/群）にラサロシドナトリウムを300日間混餌投与（33及び66 mg（力価）/kg）し、最終投与0、1及び3日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるラサロシドAの残留濃度をバイオオートグラフィーにより測定した。

全ての組織において、いずれの時点においても検出限界未満であった。（検出限界：0.020 mg（力価）/kg）

- ② 乳牛（ホルスタイン種、雌10頭）にラサロシドナトリウムを28日間混餌投与（400 mg/頭/日）し、投与開始7、14、21及び28日後に採取した乳におけるラサロシドAの残留濃度を高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表1: 乳牛 にラサロシドナトリウムを28日間混餌投与後の乳中のラサロシドA残留濃度（mg/kg）

組織	投与開始後日数（採取日）			
	7日	14日	21日	28日
乳	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006

定量限界：0.006 mg/kg

- ③ 鶏(肉用種、雌雄各3羽/群)にラサロシドナトリウムを7日間経口投与 (125 mg/kg、ゼラチンカプセル、2回/day) し、最終投与16、40、88、136及び184時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度を高速液体クロマトグラフ (液体シンチレーションカウンター又はFL) により測定した。

表2: 鶏にラサロシドナトリウムを7日間経口投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	16 時間 <sup>a</sup>	40 時間 <sup>b</sup>	88 時間 <sup>b</sup>	136 時間 <sup>b</sup>	184 時間 <sup>b</sup>
筋肉	0.041	<0.0197	<0.0197	<0.0197	<0.0197
脂肪/皮膚	0.208	0.0327 <sup>c</sup>	0.0229 <sup>c</sup>	0.0230 <sup>c</sup>	<0.0197
肝臓	0.234	0.0739	0.0497	0.0374 <sup>c</sup>	<0.0197
腎臓	0.122	0.0245 <sup>c</sup>	0.0216 <sup>c</sup>	0.0294 <sup>c</sup>	<0.0197

a: 高速液体クロマトグラフ (液体シンチレーションカウンター) 測定 (定量限界: 筋肉・肝臓・腎臓 0.001156 mg eq/kg、皮膚/脂肪 0.0035 mg eq/kg)

b: 高速液体クロマトグラフ (FL) 測定 (定量限界: 0.0197 mg/kg)

c: 定量限界未満の値を定量下限値として平均濃度を算出した。

- ④ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各12羽/群)にラサロシドナトリウムを8週間混餌投与 (75 mg/kg) し、最終投与0、24、48及び72時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度をバイオオートグラフィーにより測定した。

表3: 鶏にラサロシドナトリウムを8週間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	0 時間	24 時間	48 時間	72 時間
筋肉	<0.050(0.020)	<0.020	<0.020	<0.020
脂肪/皮膚	0.36	<0.050(0.023)	<0.020	<0.020
肝臓	0.11	<0.020	<0.020	<0.020
腎臓	0.12	<0.020	<0.020	<0.020

定量限界: 0.050 mg/kg、検出限界: 0.020 mg/kg

括弧内の数値は検出限界以上定量限界未満の濃度を示す

- ⑤ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各3羽/群)にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与(125 mg/kg)し、最終投与3、24、48、72、120、168及び240時間後に筋肉及び脂肪/皮膚におけるラサロシドAの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表4: 鶏にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間						
	3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	120 時間	168 時間	240 時間
筋肉	0.262	0.0114	0.0103	0.00655	0.00855	0.00904	0.00599
脂肪/皮膚	1.01	0.0560	0.0575	0.0519	0.0262	0.0333	0.0374

定量限界 : 0.001 mg/kg

- ⑥ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各3羽/群)にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与(125 mg/kg)し、最終投与0、24、72、120及び168時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度を高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表5: 鶏にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	0 時間	24 時間	72 時間	120 時間	168 時間
筋肉	0.201	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
脂肪/皮膚	0.446	0.022 <sup>a</sup>	0.021 <sup>a</sup>	<0.020	<0.020
肝臓	1.30	0.057	0.076	0.025 <sup>a</sup>	0.031 <sup>a</sup>
腎臓	0.734	<0.025	<0.028 <sup>a</sup>	<0.020	<0.020

定量限界 : 0.020 mg/kg

a: 定量限界未満の値を定量下限値として平均濃度を算出した。

- ⑦ 鶏(卵用種、全卵解析群: 12羽)にラサロシドナトリウムを12日間経口投与(125 mg/kg、ゼラチンカプセル、3回/day)し、最終投与0、8、9及び10日後に全卵中におけるラサロシドAの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表6: 鶏にラサロシドナトリウムを12日間経口投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	0 日	8 日	9 日	10 日
全卵	6.21	0.460	0.128	0.061

定量限界 : 0.010 mg/kg

8~10羽の平均値

- ⑧ 鶏（肉用種、3羽/群）にラサロシドAを19-112日間混餌投与（100 mg/kg）し、最終投与0、1及び2日後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度をバイオオートグラフィー又は高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表7: 鶏にラサロシドナトリウムを19-112日間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	0日	1日	2日
筋肉	0.02	<0.01	<0.01
脂肪/皮膚	0.48	0.03	<0.01
肝臓	0.15	<0.01	<0.01
腎臓	0.16	<0.01	<0.01

定量限界：0.01 mg/kg

- ⑨ 羊（34頭）にラサロシドAを100日間混餌投与（22-44 mg/kg（1.1-2.2 mg/kg体重/day））し、最終投与0日後に肝臓におけるラサロシドAの残留濃度を高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

本試験の結果から、最大投与量（75 mg/頭/day ÷ 30 kg体重 = 2.5 mg/kg体重/day）を羊に投与した場合の肝臓中のラサロシドA濃度は0.57 mg/kgと推定された。

表8: 羊にラサロシドナトリウムを100日間混餌投与後の肝臓中のラサロシドA残留濃度（mg/kg）

組織	投与群			
	1.1 mg/kg 体重/day	1.7 mg/kg 体重/day	2.2 mg/kg 体重/day	
肝臓	0.24 (8)	0.38 (9)	0.43 (8)	0.42 (9)

定量限界：0.025 mg/kg

括弧内の数値は検体数を示す。

### (3) 代謝試験

牛（ホルスタイン種）に<sup>14</sup>C標識ラサロシドナトリウムを14日間経口投与（1.05 mg/kg 体重/day、ゼラチンカプセル、2回/day）し、最終投与0日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留放射活性（TRR）を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

肝臓における最大TRRは4.05 mg/kgであった。そのうちラサロシドAの割合を15%とすると、肝臓におけるラサロシドA濃度は0.61 mg/kgと推定された。

### (4) 残留マーカ-

欧州医薬品審査庁（EMA）は、牛及び鶏の組織における残留マーカ-（指標残留）をラサロシドAとし、牛の組織におけるTRRに対する残留マーカ-の比率を、最終投与

0日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ100%、25.3%、13.1%及び33.1%と報告している。また、鶏の組織におけるTRRに対する残留マーカの比率を、最終投与0日後の筋肉、脂肪/皮膚、肝臓、腎臓及び卵でそれぞれ55%、52%、22%、40%及び37%と報告している。

### 3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第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ラサロシドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

#### ① 毒性学的 ADI について

ADI : 0.005 mg/kg 体重/day (ラサロシドナトリウムとして)

ADI 設定根拠資料①	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌投与
(期間)	130 週間
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)
(安全係数)	100

ADI 設定根拠資料②	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口投与
(期間)	23 日
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/day
(安全係数)	100

#### ② 微生物学的 ADI について

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

MIC<sub>calc</sub>\*1は0.000865 mg/mL、結腸内容物に220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）\*2に0.1、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000865 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0317^{*3}$$

\*1 : MIC<sub>calc</sub> : 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC50の90%信頼限界の下限値 (mg/mL)



\*2: EMEA における糞便結合試験に基づく0.1 を適用

\*3: ラサロシドナトリウムとして

### ③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれる ADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、ラサロシドの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.005 mg/kg 体重/day (ラサロシドナトリウムとして) と設定することが適当であると考えられる。

## 4. 諸外国における状況

JECFA が評価しており、ADI (0-0.005 mg/kg 体重/day (ラサロシドナトリウムとして)) が設定されている。国際基準は設定されていない。

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

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ラサロシドAとする。

JECFA及びEUにおいても指標残留をラサロシドAとしている。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

1日当たり摂取するラサロシドの量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。なお、暴露評価には、ラサロシドナトリウムのADI (0.005 mg/kg 体重/day) に分子量比 0.964 を乗じてラサロシドとしてのADI に換算した値 (0.00482 mg/kg 体重/day) を用いた。また、それぞれの基準値案をTRRに対するラサロシドAの比率で除し、総残留濃度に換算してTMDIを算出した。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	27.3
幼小児 (1~6歳)	65.1
妊婦	36.3
高齢者 (65歳以上)	21.7

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

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.05				【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.02	0.02	○			<0.02
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.05				【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.7	0.02	○		0.7 豪州	【0.61(豪州)】
豚の肝臓		0.7				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7	0.9			0.7 豪州	【0.57(羊の肝臓)(豪州)】
牛の腎臓	0.7	0.02	○		0.7 豪州	【豪州牛の肝臓参照】
豚の腎臓		0.7				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7	0.7			0.7 豪州	【豪州羊の肝臓参照】
牛の食用部分	0.7	0.02	○		0.7 豪州	【豪州牛の肝臓参照】
豚の食用部分		0.7				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7	0.7			0.7 豪州	【豪州羊の肝臓参照】
乳	0.01	0.01			0.01 豪州	【<0.006(豪州)】
鶏の筋肉	0.1	0.01	○・IT*		0.1 豪州	【0.02(豪州)】
その他の家きんの筋肉	0.1	0.2	○・IT*		0.1 豪州	【豪州鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	1	0.01	○・IT*		1 豪州	【0.48(豪州)】
その他の家きんの脂肪	1	0.2	○・IT*		1 豪州	【豪州鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.4	0.01	○・IT*		0.4 豪州	【0.15(豪州)】
その他の家きんの肝臓	0.4	0.3	○・IT*		0.4 豪州	【豪州鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.4	0.01	○・IT*		0.4 豪州	【0.16(豪州)】
その他の家きんの腎臓	0.4	0.4	○・IT*		0.4 豪州	【豪州鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分	0.4	0.01	○・IT*		0.4 豪州	【豪州鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.4	0.4	○・IT*		0.4 豪州	【豪州鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.2	0.005	○・IT		0.15 EU	【0.128(EU)】
その他の家きんの卵	0.2	0.005	○・IT		0.15 EU	【EU鶏の卵参照】
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.005				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.005				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.005				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.005				
魚介類(貝類に限る。)		0.005				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.005				
その他の魚介類		0.005				
はちみつ		0.005				

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。

\*EUの基準値に基づきインポートトレランス申請がされたが、豪州から提供のあったデータに基づき基準値案を策定した。

(別紙2)

ラサロシドの推定摂取量 (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 <sup>注)</sup> (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
牛の筋肉	0.02	0.02	1.2*	0.77*	1.7*	0.78*
牛の脂肪	0.02	0.079				
牛の肝臓	0.7	5.3	0.53	0.0	7.5	0.0
牛の腎臓	0.7	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.7	5.3	2.7	0.0	18.2	2.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.02	0.02	2.1*	0.53*	2.1*	2.1*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.02	0.079				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.7	5.3				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.7	2.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.7	5.3				
乳	0.01	0.01				
鶏の筋肉	0.1	0.18	36.0*	26.2*	38.1*	26.7*
鶏の脂肪	1	1.9				
鶏の肝臓	0.4	1.8	1.3	0.91	0.0	1.5
鶏の腎臓	0.4	1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.4	1.8	3.5	2.2	5.3	2.5
その他の家きんの筋肉	0.1	0.18	0.19*	0*	0*	0.19*
その他の家きんの脂肪	1	1.9				
その他の家きんの肝臓	0.4	1.8				
その他の家きんの腎臓	0.4	1.0				
その他の家きんの食用 部分	0.4	1.8				
鶏の卵	0.2	0.54	22.3	17.7	25.8	20.4
その他の家きんの卵	0.2	0.54	0.16	0.22	0.16	0.16
計			72.6	51.8	102.4	58.7
ADI 比 (%)			27.3	65.1	36.3	21.7

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

注) 基準値案をTRRに対するラサロシドAの比率で除し、総残留濃度に換算したものを暴露評価に用いた。TRRに対するラサロシドAの比率は、EMAの評価書で報告されている数値を用いた(EMA, 2012;2015)。なお、その他の陸棲哺乳類に属する動物については牛の比率を、その他の家きんについては鶏の比率を、食用部分については牛又は鶏の肝臓の比率を適用した。

\* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成25年3月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年11月14日	インポートトレランス設定の要請(鶏) 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8月5日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年12月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年12月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成27年7月16日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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組合員活動部部長
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

ラサロシド

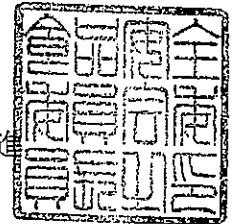
食品名	残留基準値 ppm	
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.02 0.02	今回基準値を設定するラサロシドとはラサロシドAをいう。
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02 0.02 0.7 0.7	注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7 0.7	
牛の食用部分 <sup>注2)</sup> その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 乳	0.7 0.7 0.01	注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
鶏の筋肉 その他の家きん <sup>注3)</sup> の筋肉	0.1 0.1	
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	1 1	注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.4 0.4	
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.4 0.4	
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分 鶏の卵 その他の家きんの卵	0.4 0.4 0.2 0.2	



府食第596号  
平成26年8月5日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年3月12日付け厚生労働省発食安0312第20号及び平成25年11月11日付け厚生労働省発食安1111第10号をもって貴省から当委員会に意見を求められたラサロシドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

ラサロシドの一日摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日（ラサロシドナトリウムとして）とする。

別添

動物用医薬品・飼料添加物評価書

ラサロシド

2014年8月

食品安全委員会



## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況等.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験.....	8
(1) 薬物動態試験 (マウス、吸収・分布・排泄).....	8
(2) 薬物動態試験 (ラット、吸収・分布・排泄).....	10
(3) 薬物動態試験 (鶏、吸収・分布・排泄).....	12
(4) 薬物動態試験 (七面鳥、吸収・分布・排泄).....	15
(5) 薬物動態試験 (牛、吸収・分布・排泄).....	16
(6) 代謝試験 (鶏).....	16
(7) 代謝試験 (マウス、ラット、イヌ、鶏、七面鳥及び豚).....	17
2. 残留試験.....	18
(1) 残留試験 (牛) ①.....	18
(2) 残留試験 (牛) ②.....	18
(3) 残留試験 (乳汁).....	19
(4) 残留試験 (鶏) ①.....	19
(5) 残留試験 (鶏) ②.....	21
(6) 残留試験 (鶏) ③.....	22
(7) 残留試験 (鶏) ④.....	23
(8) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ①.....	23
(9) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ②.....	23
(10) 残留試験 (鶏卵) ①.....	24
(11) 残留試験 (鶏卵) ②.....	25
(12) 残留試験 (七面鳥).....	25
(13) 残留試験 (きじ).....	26

(14) 残留試験 (うずら) .....	26
(15) 残留マーカ-について .....	27
3. 遺伝毒性試験 .....	27
4. 急性毒性試験 .....	29
5. 亜急性毒性試験 .....	29
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与) .....	29
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、離乳児、混餌投与) .....	30
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、投与した親動物由来の離乳児、混餌投与) .....	31
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) .....	31
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	32
(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与) .....	32
(2) 2 年間発がん性試験 (マウス、混餌投与) .....	32
(3) 130 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与) .....	33
7. 生殖発生毒性試験 .....	34
(1) 生殖毒性試験 (ラット、混餌投与) .....	34
(2) 三世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与) .....	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ① .....	35
(4) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ② .....	35
(5) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ③ 〈参考データ〉 .....	36
8. 対象動物を用いた安全性試験 .....	36
(1) 牛 .....	36
(2) 鶏 .....	36
(3) 七面鳥 .....	38
(4) きじ .....	38
(5) やまうずら .....	38
(6) ほろほろちょう .....	39
9. その他の試験 .....	39
(1) 眼刺激性試験 (ウサギ) .....	39
(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ) .....	39
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット) .....	39
(4) 神経毒性について .....	40
(5) 薬理作用 .....	40
(6) ヒトに関する知見 .....	41
10. 微生物学的影響に関する試験 .....	41
(1) 臨床分離菌に対する MIC① .....	41
(2) 臨床分離菌に対する MIC② .....	42
(3) MIC に関するその他の知見 (pH の影響) .....	43
(4) 糞便結合試験 (ヒト) .....	43
III. 食品健康影響評価 .....	44

1. 海外における評価について .....	44
(1) EMEA における評価 .....	44
(2) EFSA における評価 .....	44
(3) FDA における評価 .....	45
(4) FSANZ における評価 .....	45
2. 食品健康影響評価について .....	45
(1) 毒性学的 ADI について .....	45
(2) 微生物学的 ADI について .....	45
(3) ADI の設定について .....	46
・ 表 28 海外における各種試験の無毒性量等の比較 .....	47
・ 別紙：検査値等略称 .....	49
・ 参照 .....	50

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
- 2013年 3月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0312 第20号、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値の見直し)、関係資料の接受
- 2013年 3月 18日 第467回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 11月 14日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 1111 第10号、インポートトレランスに係る基準値設定)、関係資料の接受
- 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 5日 第83回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 3月 18日 第85回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 6月 3日 第516回食品安全委員会 (報告)
- 2014年 6月 4日から 7月3日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 7月 31日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 8月 5日 第525回食品安全委員会 (報告)
- 同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(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 浏子  
村田 容常

\* : 2012年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2013年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
津田 修治 (座長代理)  
青木 宙 館田 一博  
秋葉 征夫 戸塚 恭一  
池 康嘉 細川 正清  
今井 俊夫 宮島 敦子  
江馬 眞 山中 典子  
桑形 麻樹子 吉田 敏則  
下位 香代子

(2013年10月1日から)

津田 修治 (座長\*)  
今井 俊夫 (座長代理\*)  
荒川 宜親 戸塚 恭一  
池 康嘉 中山 裕之  
石原 加奈子 細川 正清  
今田 千秋 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 宮本 亨  
小林 健一 山田 雅巳  
下位 香代子 山中 典子

高橋 和彦

高橋 和彦 吉田 敏則

\* : 2013年10月10日から

〈第 83 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第 85 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

## 要 約

ポリエーテル系抗生物質である「ラサロシドナトリウム」(CAS No.25999-20-6)について、EMEA 評価書、飼料添加物指定のための審査用資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(マウス、ラット、イヌ、牛、豚、鶏及び七面鳥)、残留(牛、鶏、七面鳥、きじ及びうずら)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ、牛、馬及び鶏)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験の結果から、ラサロシドナトリウムはDNAと直接反応して遺伝毒性を示す可能性は低く、閾値の設定は可能であると考えられた。発がん性も認められなかったことから、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた無毒性量(NOEL)の最小値は、ラットを用いた130週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日であったことから、安全係数として100(種差10及び個体差10)を適用し、毒性学的ADIを0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

微生物学的ADIは、VICHの式により0.0317 mg/kg体重/日と算出された。

毒性学的ADIが微生物学的ADIよりも小さいことから、ラサロシドナトリウムのADIを0.005 mg/kg体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ラサロシドナトリウム

英名：Lasalocid sodium

3. 化学名

IUPAC

英名：sodium;6-[(3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-7-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*,5*R*,6*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoate

CAS (No. 25999-20-6)

英名：6-[(3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-7-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-Ethyl-5-[(2*R*,5*R*,6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl] tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid, sodium salt

Lasalocid A <参考>

CAS (No. 25999-31-9)

英名：6-[(3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-7-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-Ethyl-5-[(2*R*,5*R*,6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid

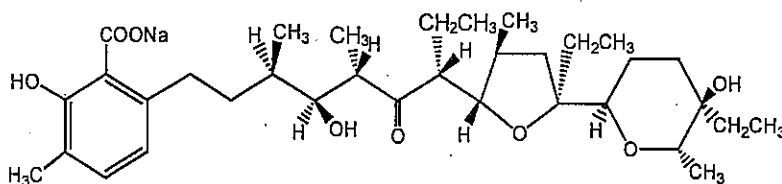
4. 分子式

C<sub>34</sub>H<sub>53</sub> NaO<sub>8</sub>

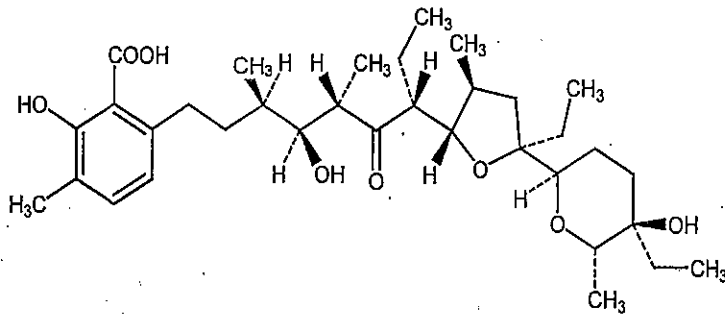
5. 分子量

612.78

6. 構造式



(参照 2、3)



Lasalocid A (参考)

## 7. 使用目的及び使用状況等

ラサロシドは、*Streptomyces lasaliensis* が産生するポリエーテル系の抗生物質であり、ナトリウム塩として使用される。ラサロシドナトリウム（以下「ラサロシド Na」という。）は1及び2価の陽イオンを結合するカルボン酸イオノフォアである。

ラサロシドは、ラサロシド A を主成分とし、その他の類縁物質としてラサロシド B、C、D 及び E を含む混合物であり、これらの類縁物質は活性成分の総重量の 10%以下である。主にグラム陽性菌に対して有効である。

ラサロシドは、海外では、家きん（鶏、七面鳥、きじ、やまうずら、うずら及びひほろほろちょう）、牛及び羊のкокшиジウム症予防のために動物用医薬品又は飼料添加物として使用される。ヒト用医薬品としては使用されていない。（参照 4、5、6、7、8、9）

日本では、ラサロシド Na が鶏及び牛の飼料添加物として指定されている。動物用医薬品としては承認、使用されていない。

ラサロシドはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。（参照 1）また、厚生労働省からインポートトレランスに係る残留基準の設定のための評価の要請がなされている。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 評価書、飼料添加物指定のための審査用資料等を基に、ラサロシドの毒性に関する主な知見を整理した。

各種試験のほとんどがラサロシド Na を用いて実施されている。

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（マウス、吸収・分布・排泄）

マウス（CD-1 系、雄、5 匹/時点）に<sup>14</sup>C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与（1 mg/kg 体重）し、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、3、6、24 及び 48 時間後に血液、組織（脳、カーカス<sup>2</sup>、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、脂肪、胃、小腸及び大腸）、

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣



消化管内容物、糞便及び尿を採取し、放射活性が測定された。

ラサロシド Na は、投与 15 分後に  $C_{max}$  (0.62  $\mu\text{g eq/mL}$ ) に達し、これは総投与放射活性 (TAR) の 1.4%であった。血中放射活性の  $T_{1/2}$  は 3 時間で、投与 24 時間後には、放射活性は検出されなくなった。

組織中の放射活性は、消化管組織を除き、投与 3 時間後までに最高値に達し、その後急速に減少した。最高濃度 (消化管組織を除く、ラサロシド Na 相当) は、肝臓における投与 1 時間後の 3.49  $\mu\text{g eq/g}$  で、TAR の 17.6%であった。投与 24 時間後では、消化管組織及び肝臓を除き放射活性は検出されなかった。投与 48 時間後では、肝臓でのみ検出され、濃度は、0.06  $\mu\text{g eq/g}$  で TAR の 0.35%であった。

消化管組織の最高濃度及び TAR に対する割合は、胃及び小腸でそれぞれ、投与 15 分後の 5.4 及び 2.6  $\mu\text{g eq/g}$  (6.3 及び 14.4%) であり、大腸では投与 6 時間後の 1.6  $\mu\text{g eq/g}$  (3.3%) であった。これらの組織の内容物では、それぞれ投与 15 分、3 時間及び 6 時間後に最高濃度が認められた。

TAR の約 95%が、投与 24 時間後までの糞便中から回収され、投与後 24~48 時間の糞便中からは 2%が回収された。尿中からは、投与 24 時間後までに 0.7%が回収され、24~48 時間の尿からは検出されなかった。(参照 2、10)

マウス (CD-1 系、雄、5 匹/時点) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 7 日間強制経口投与 (1 mg/kg 体重/日) し、最終投与 15 及び 30 分後、並びに 1、3、6、24 及び 48 時間後に血液、組織 (脳、カーカス、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、脂肪、胃、小腸及び大腸)、消化管内容物、糞便及び尿を採取し、放射活性が測定された。

ラサロシド Na は、最終投与 30 分後に  $C_{max}$  (0.69  $\mu\text{g eq/mL}$ ) に達し、これは TAR の 0.23%であった。血中放射活性の  $T_{1/2}$  は 3 時間で、最終投与 24 時間後には、放射活性は検出されなくなった。

消化管組織を除き組織中濃度 (ラサロシド Na 相当) が最も高かったのは、肝臓における最終投与 3 時間後の 2.64  $\mu\text{g eq/g}$  で、TAR に対する割合は、1.95%であった。その他の組織における最高濃度、TAR に対する割合及び最終投与後の時間は、心臓 (0.37  $\mu\text{g eq/g}$ 、0.04%、30 分)、腎臓 (0.19  $\mu\text{g eq/g}$ 、0.05%、30 分~3 時間)、肺 (0.33  $\mu\text{g eq/g}$ 、0.03%、1 時間)、脾臓 (0.12  $\mu\text{g eq/g}$ 、0.004%、1 時間)、胸腺 (0.21  $\mu\text{g eq/g}$ 、0.004%、1 時間) であった。最終投与 48 時間後では、消化管組織を除き放射活性が検出されたのは、肝臓 (0.13  $\mu\text{g eq/g}$ 、0.09%) 及び腎臓 (痕跡、0.001%) のみであった。

消化管組織及びその内容物中の最高濃度及び TAR に対する割合の最高値は、胃では組織、内容物ともに最終投与 15 分後、小腸では組織で 15 分後、内容物で 1 時間後 (最高濃度) 及び 3 時間後 (TAR に対する割合の最高値)、大腸では組織、内容物ともに 6 時間後にみられ、糞便では 24 時間後に最高値が認められた。

TAR の 96%が最終投与 24 時間後までの糞便中から回収され、24~48 時間では 0.45% (濃度: 0.47  $\mu\text{g eq/mL}$ ) が回収された。尿中からは、最終投与 24 時間後までに 0.11% が回収され、24~48 時間の尿からは検出されなかった。(参照 2、11)

マウス (CD-1 系、6 週齢、雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を単回強制経口投

与 (1 mg/kg 体重) し、投与 4、8、12、24、48 及び 72 時間後に糞便及び尿を採取し、放射活性を測定した。

投与 72 時間後までに雄及び雌の糞便からそれぞれ TAR の  $96.3 \pm 2.0$  及び  $95.7 \pm 1.0\%$  が回収され、それぞれ約 95 及び約 92% が投与 24 時間後までに、約 2 及び約 3% が投与後 24~72 時間に回収された。回収率の最高値は、雄では投与後 8~12 時間に、雌では投与後 4~8 時間にみられ、それぞれ TAR の約 58 及び約 49% であった。放射活性の排泄速度に雌雄で有意な差はみられなかった。

投与 72 時間後までの尿からは、雌雄ともに TAR の 1% 未満 (雄:  $0.9 \pm 0.1\%$ 、雌:  $0.9 \pm 0.4\%$ ) が回収された。(参照 2、12)

マウス (CD-1 系、投与群: 雌雄各 13 匹、対照群(無投与): 雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 7 日間強制経口投与 (1 mg/kg 体重/日、1 回/日、30% エタノール/水溶液) し、薬物動態試験が実施された。

初回投与 24 時間後までに、投与放射活性の 96.68% が排泄物 (糞 89.75%、尿 1.44%) 及びケージ洗浄液 (5.49%) から回収された。最終投与 4 時間後までに、糞、尿及びケージ洗浄液からそれぞれ、TAR の 77.08、1.01 及び 2.61% が回収された。

最終投与 4 時間後に採取された肝臓中の放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) は、 $2.05 \mu\text{g eq/g}$  であった。(参照 2、49)

## (2) 薬物動態試験 (ラット、吸収・分布・排泄)

ラット (SD 系、雄、5 匹/時点) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を単回強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、3、6、24 及び 48 時間後に血液、組織 (脳、カーカス、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、脂肪、胃、小腸及び大腸)、消化管内容物、糞便及び尿を採取し、放射活性が測定された。

ラサロシド Na は、投与 3 時間後に  $C_{\text{max}}$  ( $0.05 \mu\text{g eq/mL}$ ) に達し、これは TAR の 0.12% であった。全血の放射活性の  $T_{1/2}$  は 4.8 時間で、投与 48 時間後には、放射活性は検出されなかった。

消化管組織を除き組織中濃度 (ラサロシド Na 相当) が最も高かったのは、肝臓における投与 6 時間後の  $2.85 \mu\text{g eq/g}$  で、TAR に対する割合は、10.0% であった。その他の各組織におけるこれらの最高値は、投与 6 時間後まで (肺及びカーカス: 15 分後まで、脳、脂肪、心臓、腎臓及び脾臓: 3 時間後、胸腺: 6 時間後) に認められ、投与 48 時間後では、消化管組織を除き放射活性が検出されたのは、肝臓 ( $0.09 \mu\text{g eq/g}$ 、0.38%) 及び心臓 ( $0.001 \mu\text{g eq/g}$ 、0.0005%) のみであった。

消化管組織及びその内容物中の最高濃度及び TAR に対する割合の最高値は、胃では組織で最終投与 30 分後、内容物で 15 分後、小腸では組織及び内容物ともに 3 時間後、大腸では組織及び内容物ともに 6 時間後にみられた。投与 48 時間後においても、消化管組織及びその内容物中に放射活性がみられ、その大部分は大腸内容物 ( $0.21 \mu\text{g eq/g}$ 、0.49%) に認められた。

TAR の 86% が投与 24 時間後までの糞便中から回収され、投与後 24~48 時間では 9% (濃度:  $2.57 \mu\text{g eq/mL}$ ) が回収された。尿中からは、0.2% (濃度:  $0.03 \mu\text{g eq/mL}$ ) が投

与 24 時間後までに回収され、24~48 時間の尿からは検出されなかった。(参照 2、13)

ラット (SD 系、8 週齢、雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を単回強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、投与前 (24 時間前まで、対照) 並びに投与 4、8、12、24、48 及び 72 時間後に糞便及び尿を採取し、放射活性を測定した。

投与 72 時間後までに雄及び雌の糞便からそれぞれ TAR の  $91.8 \pm 4.0$  及び  $86.3 \pm 6.5\%$  が回収され、それぞれ約 81 及び約 59% が投与 24 時間後までに、約 11 及び約 28% が投与後 24~72 時間に回収された。回収率の最高値は、雌雄ともに投与後 8~12 時間にみられ、それぞれ TAR の約 80 及び約 50% であった。以上のように、放射活性の排泄速度は、雌の方が雄より遅かった。

投与 72 時間後までの尿からは、雌雄ともに TAR の 1% 未満 (雄:  $0.3 \pm 0.1\%$ 、雌:  $0.4 \pm 0.1\%$ ) が回収された。(参照 2、14)

胃及び総胆管上部にカニューレを施し、胃カテーテルを挿入してタウロコール酸ナトリウムを持続注入したラット (SD 系、8 週齢、雄、5 匹) を用いて、 $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を単回強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、胆汁 (投与前 6~24 時間(対照)並びに投与 2、4、6、8、12、24、30 及び 48 時間後)、糞便及び尿 (投与前 24 時間(対照)並びに投与 4、8、12、24 及び 48 時間後) 並びに組織 (カーカス、消化管内容物、消化管組織及び肝臓、投与 48 時間後) の放射活性を測定した。

投与 48 時間後までに TAR の  $58.7 \pm 6.8\%$  が胆汁から回収された。1 時間当たりの回収率 (%/時間) は投与 4~6 時間後に最高値となった。投与 8、12 及び 24 時間後までの回収は、それぞれ TAR の 32.8、44.0 及び 54.9% であり、投与 24~48 時間後は 3.75% であった。胆汁中の最高放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当、 $9.7 \pm 9.0 \mu\text{g eq/mL}$ ) は投与 2 時間後までにみられ、吸収は速やかであった。

投与 48 時間後までに TAR の  $37.1 \pm 7.0\%$  が糞便中から回収され、投与 24 時間後までに TAR の 34.7% (糞便中総放射活性の 93.7%) が回収された。糞便中の最高放射活性濃度 ( $22.3 \pm 19.7 \mu\text{g eq/g}$ ) は投与 4~8 時間後にみられた。

投与 48 時間後までに TAR の  $1.1 \pm 0.9\%$  が尿中から回収された。尿中の最高放射活性濃度 ( $0.9 \pm 1.2 \mu\text{g eq/mL}$ ) は投与 4~8 時間後にみられた。

投与 48 時間後の組織中からは、TAR の  $1.6 \pm 0.9\%$  が回収され、消化管内容物、消化管組織及び肝臓中からそれぞれ 0.44、0.07 及び 0.94% が回収された。組織中濃度は、それぞれ  $0.28$ 、 $0.01$  及び  $0.22 \mu\text{g eq/g}$  であった。カーカスの放射活性は検出限界 ( $0.0054 \mu\text{g eq/g}$ ) 以下であった。

TAR の 98.36% が回収された (表 1)。(参照 2、15)

表 1 ラットにおける  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 単回強制経口投与 48 時間後までの各組織中総放射活性の TAR に対する割合 (回収率)

組織		回収率 (%)	合計 (%)
非吸収	糞便	37.05	37.49
	消化管内容物	0.44	
吸収	胆汁	58.67	60.87
	カーカス	0.13 <sup>a</sup>	
	消化管組織	0.07	
	肝臓	0.94	
	尿	1.05	
総合計			98.36

a : 検出限界(0.4363%)未満 (カーカス中濃度が検出限界(0.0054  $\mu\text{g eq/g}$ )未満)

ラット (SD 系、雌雄各 26 匹) に非標識ラサロシド Na を 2 週間混餌投与 (70 ppm の用量で 1 週間、その後 80 ppm で 1 週間、6.5 mg/kg 体重/日相当) した後、 $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na<sup>3</sup> を 3 日間混餌投与 (80 ppm、雌雄それぞれ  $6.9 \pm 0.7$  及び  $6.2 \pm 0.3$  mg/kg 体重/日相当) し、最終投与 0、1 及び 3 日後 (雌雄各 5 匹) 並びに 5 日後 (雌雄各 6 匹) の肝臓の放射活性が測定された。

最終投与後、肝臓中の放射活性は急速に低下し、最終投与 0、1、3 及び 5 日後の肝臓中放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) は、雄では、12.3、4.76、0.58 及び 0.35 mg eq/kg、雌では、26.8、9.05、1.56、0.46 mg eq/kg であった。鶏 (雌) を用いた同様の試験 (薬物動態試験 [II. 1. (3)]) では、それぞれ 10.3、0.99、0.24 及び 0.19 mg eq/kg であり、同様の減衰傾向がみられた。(参照 2、16)

ラット (SD 系、投与群: 雌雄各 5 匹、対照群(無投与): 雌雄各 3 匹) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 7 日間強制経口投与 (1 mg/kg 体重/日、1 回/日、30 %エタノール/水溶液) し、薬物動態試験が実施された。

初回投与 24 時間後までに、投与放射活性の 67.37 % が排泄物 (糞 66.70 %、尿 0.67 %) から回収された。最終投与 4 時間後までに、糞及び尿からそれぞれ、TAR の 73.46 及び 0.60 % が回収された。ケージ洗浄液中の放射活性は、いずれの時点においても検出限界未満であった。

最終投与 4 時間後に採取された肝臓中の放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) は、3.63  $\mu\text{g eq/g}$  であった。(参照 2、50)

### (3) 薬物動態試験 (鶏、吸収・分布・排泄)

鶏 (肉用種、33 日齢、雌、投与群 12 羽、対照群 4 羽) に非標識ラサロシドを 16 日間混餌投与 (75 ppm) した後、 $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド<sup>4</sup> を 3 日間混餌投与 (75 ppm、5 mg/

<sup>3</sup>  $^{14}\text{C}$  標識酪酸を前駆体として生合成

<sup>4</sup>  $^{14}\text{C}$  標識酪酸基質を用いる発酵法で調製

カプセル/羽/日) し、薬物動態試験が実施された。結果を表 2 及び 3 に示した。

血中  $C_{max}$  (ラサロシド相当) は、投与 2 時間後の  $5.80 \mu\text{g eq/mL}$  で、血中放射活性の  $T_{1/2}$  は 3 時間であった。最終投与 48 時間後の血中濃度は  $0.04 \mu\text{g eq/mL}$  に低下した。

全ての可食組織で最終投与 2 時間後に最高濃度に達し、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び脂肪から 10.28、3.042、0.760、1.503 及び  $1.354 \mu\text{g eq/g}$  が検出された ([II. 2. (6)] 表 15 参照)。

TAR の 98.0% が組織及び排泄物 (尿及び糞便) から回収され、最終投与 24 時間後までに TAR の 94.3% が排泄物から回収された。(参照 2、17)

表 2 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド 3 日間混餌投与後の血中総放射活性濃度

最終投与後時間 (時間)	2	6	24	48	72	96	120
血中濃度 <sup>a</sup> ( $\mu\text{g eq/mL}$ )	5.80	2.23	0.13	0.04	0.03	0.01 <sup>b</sup>	0.01 <sup>b</sup>

a: ラサロシド相当      b: 参考値 (検出限界:  $0.015 \mu\text{g eq/mL}$  未満)

表 3 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド 3 日間混餌投与後の組織中総放射活性の TAR に対する割合 (%)

組織	最終投与後時間 (時間)					
	2	24	48	72	96	120
可食組織 <sup>a</sup>	6.59	0.69	0.13	0.07	0.05	0.05
非可食組織 <sup>b</sup>	27.76	4.17	0.42	0.20	0.14	0.03
尿/糞便	68.69	94.26	96.02	98.16	94.30	96.52
合計	103.04	99.12	96.57	98.43	94.49	96.60
平均総回収率	98.04					

a: 肝臓、腎臓、筋肉、皮膚、脂肪及び血液を含む。

b: 消化器系、胆嚢、脾臓及び心臓を含む。

鶏 (肉用種、雌雄各 3 羽/群) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na (主要化合物ラサロシド A 並びに類縁物質ラサロシド B~E を含む。) を 7 日間経口投与 ( $125 \text{ mg/kg}$  体重/日、カプセル、2 回/日) し、薬物動態試験が実施された。結果を表 4 及び 5 に示した。

血漿中の総放射活性は、投与開始 2 時間後に最高濃度  $1.30 \mu\text{g eq/g}$  (ラサロシド Na として) に達し、その後、徐々に低下し、投与開始 8 時間後に  $0.35 \mu\text{g eq/g}$  となった。投与開始 24~168 時間後では、 $0.43$  から  $0.56 \mu\text{g eq/g}$  に上昇し、216 時間後以降は、定量限界 ( $0.03 \mu\text{g eq/g}$ ) 未満となり、336 時間後 (最終投与 184 時間後) には最小値  $0.003 \mu\text{g eq/g}$  (参考値) となった (表 4)。

投与開始 336 時間後までに、TAR の 90.6% が、排泄物、ケージ洗浄液及び羽毛洗浄液から回収され、それぞれ 88.7、1.80 及び 0.04% を占めた。これらの排泄物由来の総放射活性の 99.0% は、投与開始 168 時間後 (最終投与 16 時間後) までに回収され、排泄は急速であった。この時点 (最終投与 16 時間後) までに、TAR の 89.7% が排泄物 (排

泄物及びケージ洗浄液からそれぞれ 88.2 及び 1.5% から回収された (表 5)。(参照 2、18)

表 4 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の血漿中総放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )

投与開始後時間 (時間)	血漿中濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )	投与開始後時間 <sup>a</sup> (時間)	血漿中濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )
0.25	$0.058 \pm 0.058^b$	72 <sup>c</sup>	$0.539 \pm 0.154$
0.5	$0.286 \pm 0.200$	120 <sup>c</sup>	$0.558 \pm 0.247$
1	$0.984 \pm 0.391$	168 (16)	$0.560 \pm 0.236$
2	$1.301 \pm 0.270$	216 (64)	<0.03 ( $0.022 \pm 0.013$ ) <sup>b</sup>
4	$0.847 \pm 0.190$	264 (112)	<0.03 ( $0.009 \pm 0.006$ ) <sup>b</sup>
8 <sup>c</sup>	$0.349 \pm 0.095$	312 (160)	<0.03 ( $0.005 \pm 0.002$ ) <sup>b</sup>
24 <sup>c</sup>	$0.428 \pm 0.224$	336 (184)	<0.03 ( $0.003 \pm 0.002$ ) <sup>b</sup>

a: ( )内の数字は最終投与後時間 b: 数字は参考値 (30 dpm 未満のデータを含む。)

c: 投与直前血液サンプル採取 定量限界:  $0.03 \mu\text{g eq/g}$

表 5 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の排泄物中総放射活性の TAR に対する割合 (回収率%)

投与開始後時間 <sup>a</sup> (時間)	回収率 (%)	投与開始後時間 <sup>a</sup> (時間)	回収率 (%)
24	$12.58 \pm 1.73$	192 (40)	$88.58 \pm 4.83$
48	$24.91 \pm 2.82$	216 (64)	$88.66 \pm 4.85$
72	$36.87 \pm 4.16$	240 (88)	$88.70 \pm 4.85$
96	$48.84 \pm 5.15$	264 (112)	$88.71 \pm 4.85$
120	$61.52 \pm 4.59$	288 (136)	$88.72 \pm 4.85$
144	$74.90 \pm 4.55$	312 (160)	$88.72 \pm 4.85$
168 (16)	$88.17 \pm 4.73$	336 (184)	$88.73 \pm 4.85$

a: ( )内は最終投与後時間

鶏 (肉用種、7 週齢、雌雄各 3 羽/群) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 7 日間混餌投与 (0 及び 127 ppm) し、排泄物を投与開始直前及びその後 24 時間間隔で採取し、LSC で放射活性を測定した。肝臓は最終投与 8 時間後に採取し、放射活性測定及び HPLC 分析を行った。

最終投与 8 時間後までに TAR の 77.53% が排泄物から回収された。最終投与 8 時間後

の肝臓中放射活性濃度（ラサロシドNa相当）は、2.01  $\mu\text{g eq/g}$  で、HPLC測定による未変化体ラサロシドの濃度（ラサロシドNa相当）は、0.094  $\mu\text{g/g}$  であった。総残留放射活性（TRR）に対する未変化体の割合は、4.7%であった。（参照2、19）

鶏（肉用種、雄、28日齢、投与群40羽（5羽/時点）、対照（無投与）群10羽）にラサロシドを14日間混餌投与（90 ppm 混餌飼料100 g/羽/日）し、最終投与0～7日後までの血液（心臓穿刺）、肝臓及び筋肉（胸筋）を採取してELISAにより血清及び組織中残留濃度を測定した（検出限界：血清、肝臓及び筋肉でそれぞれ0.016 ng/mL、0.09及び0.01 ng/g）。

血清、肝臓及び筋肉中のラサロシド濃度の $T_{1/2}$ は、それぞれ11、36及び41時間で、最終投与7日後の濃度は、それぞれ0.1 ng/mL未満、約10 ng/g及び1.0 ng/g未満であった。（参照2、20）

#### （4）薬物動態試験（七面鳥、吸収・分布・排泄）

七面鳥（B.U.T Big 6系、投与群：雌雄各8羽、対照群：雌雄各1羽）に $^{14}\text{C}$ 標識ラサロシドNaを14日間混餌投与（127 ppm）し、排泄物、血液及び組織中の放射活性濃度及びラサロシド濃度を、LSC及びHPLC/FLDで測定した。結果を表6に示した。

投与開始24時間後で投与放射活性の57.51（雄）及び56.72（雌）%が排泄物中に排泄され、排泄は速やかであった。最終投与120時間後の雄では、TARの83.48%が排泄され、雌では80.19%が排泄された。

投与期間中の血中放射活性濃度（ラサロシドNa相当）は、雄で0.42～0.62及び雌で0.75～1.21  $\mu\text{g eq/g}$  で雌の方が高かった。最終投与8、24、96及び120時間後には、雄でそれぞれ0.34、0.15、0.07及び0.04  $\mu\text{g eq/g}$  に低下し、雌ではそれぞれ0.50、0.19、0.07及び0.04  $\mu\text{g eq/g}$  に低下した。

血液中の未変化体ラサロシド濃度（ラサロシドNa相当）は、最終投与8時間後に13.7～65.8 ng/gであり、最終投与24時間後以降では、ほとんど検出限界（5 ng/g）未満となった。

組織中総放射活性濃度（ラサロシドNa相当）では、最終投与後のいずれの時点においても胆汁又は肝臓の値が最も高く、最終投与8時間後では、それぞれ304.23（271.00～346.63）及び3.38（2.59～4.18）  $\mu\text{g eq/g}$  であった。

組織中の未変化体ラサロシド濃度（ラサロシドNa相当）は、肝臓、筋肉及び腹部脂肪で最終投与後の全ての時点において検出限界（それぞれ0.025、0.025及び0.1  $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。最終投与8時間後の腎臓及び皮膚/脂肪の各1例並びに96時間後の皮膚/脂肪の1例では検出可能な濃度であった（それぞれ0.027、0.17及び0.11  $\mu\text{g/g}$ ）。（参照2、21）

表 6 七面鳥における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 14 日間混餌投与後の体液及び組織中総放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当、 $\mu\text{g eq/g}$ )

組織	最終投与後時間 (時間) <sup>a</sup>					
	8	24	48	72	96	120
血液	0.42	0.18	0.13	0.09	0.07	0.04
肝臓	3.38	1.43	1.49	1.04	1.10	0.87
腎臓	0.43	0.20	0.17	0.12	0.12	0.08
胆汁	304.23	6.09	4.60	1.66	1.14	0.82
筋肉	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
腹部脂肪	0.16	0.08	0.10	0.12	0.13	0.12
皮膚/脂肪	0.30	0.16	0.11	0.10	0.14	0.09

a : 8 時間後 (n=6)、24~120 時間後 (n=2)

#### (5) 薬物動態試験 (牛、吸収・分布・排泄)

牛(肉用種、子牛、雌雄各 6 頭)に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 10 日間経口投与 (1 mg/kg 体重/日、1 日 2 回、カプセル) し、薬物動態試験が実施された。

牛 (雌雄各 2 頭) を用いて、最終投与 168 時間 (7 日間) 後まで、血液、尿及び糞便を定期的に採取した後、組織を残留分析に供した。残りの 8 頭は、最終投与 0 及び 72 時間後にそれぞれ雌雄各 2 頭を残留分析に供した。

血漿中濃度は、投与開始後約 144 時間で定常状態に達し、最終投与後、急速に低下した。排泄の主要経路は糞便で、投与量の平均 74% が最終投与 1 日後までに排泄され、最終投与 7 日後では 80% が排泄された。一方、尿への排泄は非常に少なく、最終投与 7 日後で投与量の 0.6% であった。未変化体が、糞便及び尿で検出された唯一の化合物であった。

TRR 濃度は肝臓で最高値を示し (最終投与後 0、72 及び 168 時間で、それぞれ 3.6、1.1 及び 0.4  $\mu\text{g/kg}$ )、筋肉では低かった (0.05  $\mu\text{g/kg}$  未満)。総残留濃度は時間経過とともに徐々に低下した。最終投与 0 及び 72 時間後の肝臓中に、未変化体とは別の 3 種類の成分が 0.1  $\mu\text{g eq/g}$  以上の濃度で検出されたが、いずれも TRR の 10% 未満であった。さらに、多くの微量成分 (0.1  $\mu\text{g eq/g}$  未満) が認められたが、これらは最終投与 72 時間後では検出されなかった。LC/MS 分析により、これらの代謝物の同定が行われ、ジヒドロキシラサロシド及びヒドロキシラサロシドが同定された。その他の代謝物については、同定されなかった。腎臓及び脂肪では、未変化体が主要残留物質であった。筋肉では、残留濃度が低く、解析されなかった。(参照 7)

#### (6) 代謝試験 (鶏)

鶏 (肉用種、雌雄各 3 羽/群) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与 (125 mg/kg 体重/日、カプセル、2 回/日) し、代謝試験が実施された。

排泄物及び組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪) 中の放射活性はメタノール及び水/メタノールで抽出可能で、ラサロシドは抽出条件下で安定であった。抽出物を用いて



HPLC 解析が実施された。排泄物中のラサロシド及び代謝物の TAR 及び TRR に対する割合を表 7 に示した。

投与開始 24 及び 168 時間（最終投与 16 時間）後の排泄物の解析では、ラサロシド A の後に溶出された 3 種類の成分がラサロシド類縁物質と考えられ、雌雄ともにラサロシド A が主要成分であり、TAR の 9.6~10.6%（TRR の 74.3~82.8%）であった。5~9 種類の放射活性成分が検出され、ラサロシド A の後に溶出された 3 種類の成分が類縁物質と考えられ、168 時間後では TAR の 0.10~0.53%（TRR の 0.8~4.1%）であった。投与開始 168 時間（最終投与 16 時間）後の組織の解析においても、ラサロシド A が雌雄ともに全ての組織で主要残留物質であり、組織から最大 7 種類の放射活性成分が検出され、そのうちの最大 2 種類がラサロシドの類縁物質と考えられた。未同定成分（最大 5 種類）は、168 時間後で TAR の 0.04~0.56%（TRR の 0.3~4.4%）であった。代謝プロフィールは、全ての組織及び雌雄でほぼ同様であり、排泄物においても同様であった。

LC/MS 解析では、ラサロシド A が雄の肝臓、腎臓及び皮膚/脂肪において残留マーカーであることが確認された。また、代謝プロフィールとの関連性を踏まえて、ラサロシド A が雌雄の全組織で残留マーカーとなることが示された。また、HPLC では、いずれのラサロシド類縁物質もラサロシド A と同時に溶出されなかったことから、ラサロシド A が選択的に測定されたことが示された。（参照 2、18）

表 7 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の排泄物中のラサロシド A 及び代謝物の TAR 及び TRR に対する割合 (%)

解析対象物質	投与開始後時間（時間）			
	24		168 <sup>a</sup>	
	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR
ラサロシド A	10.6、10.0 <sup>b</sup>	81.0、82.8 <sup>b</sup>	9.6、10.5 <sup>b</sup>	74.3、76.9 <sup>b</sup>
ラサロシド類縁物質	0.15~0.31	1.2~2.4	0.10~0.53	0.8~4.1
未同定物質	0.08~0.32	0.7~2.6	0.04~0.56	0.3~4.4

a: 最終投与 16 時間後    b: 雄、雌の順に記載

#### (7) 代謝試験（マウス、ラット、イヌ、鶏、七面鳥及び豚）

マウス、ラット、イヌ、鶏、七面鳥及び豚を用いて、 $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を投与（投与量不明）し、糞便及び肝臓を採取して、代謝プロフィールを比較した。採取したサンプルは、凍結乾燥後、メタノール、続いてヘキサン又はクロロホルムで抽出し、LSC、TLC 及び HPLC により分析された。

全ての動物種の代謝物の構成は同様であったが、それぞれの量は異なっていた。これらの動物種の糞便では、総放射活性の 67.8~82.1% がメタノール抽出画分にみられた。全ての動物種の糞便及び肝臓における主要成分は、未変化体のラサロシドであった。糞便中の総放射活性に対する未変化体の割合は、ラット、イヌ及び豚の間（それぞれ 43.7、32.2 及び 33.2%）並びに鶏及び七面鳥の間（それぞれ 12.0 及び 10.0%）で類似性がみ

られたが、肝臓中では、それぞれ3.8～31.9%の範囲であり、動物種により異なっていた(表8)。(参照2、22)

表8 各動物種における糞便及び肝臓中の総放射活性に対するラサロシドの割合(%)

動物種	糞便	肝臓
マウス	22.1	28.1
ラット	43.7	31.9
イヌ	32.2	18.1
鶏	12.0	11.4
七面鳥	10.0	3.8
豚	33.2	6.2

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験(牛)①

牛(2～3か月齢、6頭/時点)にラサロシドを28日間混餌投与(1.05 mg/kg 体重/日)し、最終投与12、24、72、120及び168時間後のラサロシドAの組織中残留をLC/MS/MSで分析した。結果を表9に示した。

肝臓では、ラサロシドAが最終投与120時間後(17.90±7.80 µg/kg)まで検出された。

腎臓、筋肉及び脂肪では、最終投与72時間後には検出されなくなった。(参照7)

表9 牛におけるラサロシド28日間混餌投与後の組織中ラサロシドA濃度(µg/kg)

組織	最終投与後時間(時間)			
	12	24	72	120
肝臓	1,165.06±300.55	943.22±373.38	101.39±51.09	17.90±7.80
腎臓	22.20±6.27	26.48±15.98	<LOQ	<LOQ
筋肉	12.58±9.98	13.68±6.80	<LOQ	<LOD
脂肪	21.73±7.91	20.14±14.25	<LOQ	<LOD

<LOQ: 定量限界(全組織5 µg/kg)未満

<LOD: 検出限界(肝臓0.13、腎臓及び筋肉0.14、脂肪2.81 µg/kg)未満

総放射性残留物と代謝プロフィールの結果から、ラサロシドAが残留マーカースとして用いられた。最終投与後0日の残留マーカース濃度と総残留濃度から総残留に対する残留マーカースの比率が算出され、肝臓、腎臓及び脂肪でそれぞれ13.1(0.489/4.047)、33.1(0.018/0.056)及び25.3%(0.027/0.107)であった。筋肉では、残留濃度が低かったことから1とされた。(参照7)

### (2) 残留試験(牛)②

子牛(性別、頭数等不明)にラサロシドNaを105日間混餌投与(33及び99 ppm(力

価) し、投与開始 35 及び 71 日後並びに最終投与 0、1、3 及び 5 日後の組織 (血清、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中の残留をバイオオートグラフィーで分析した (検出限界: 組織 0.02~0.04  $\mu\text{g}$ (力価)/g、血清 0.02~0.08  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)。

33 ppm 投与群では、全ての時点の全ての組織で、検出限界未満であった。99 ppm 投与群では、投与開始 35 及び 71 日後並びに最終投与 0 日後の肝臓でそれぞれ 0.11~0.14、0.02~0.04 及び 0.02  $\mu\text{g}$ (力価)/g、投与開始 71 日後の小腸で 0.03  $\mu\text{g}$ (力価)/g の残留がみられた。その他の組織では、いずれの時点においても検出限界未満であった。(参照 3)

子牛にラサロシド Na を 105 日間混餌投与 (33 及び 99 ppm(力価) し、最終投与 0、6、24 及び 48 時間後の組織 (血清、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中の残留をバイオオートグラフィーで分析した (検出限界: 組織 0.02~0.04  $\mu\text{g}$ (力価)/g、血清 0.02~0.08  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)。

33 ppm 投与群の最終投与 0 時間後の肝臓 (0.06~0.07  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 並びに 99 ppm 投与群の最終投与 0 及び 6 時間後の肝臓 (それぞれ 0.20 及び 0.11~0.13  $\mu\text{g}$ (力価)/g) で残留がみられた。その他の組織では、いずれの時点においても検出限界未満であった。(参照 3)

子牛 (性別、頭数等不明) にラサロシド Na を 300 日間混餌投与 (33 及び 66 ppm(力価) し、最終投与 0、1、及び 3 日後の組織 (血清、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中の残留をバイオオートグラフィーで分析した (検出限界: 組織 0.02~0.04  $\mu\text{g}$ (力価)/g、血清 0.02~0.08  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)。

全ての組織において、いずれの時点においても検出限界未満であった。(参照 3)

### (3) 残留試験 (乳汁)

牛 (乳用種) にラサロシド Na を 8 日間混餌投与 (545 mg/頭/日) し、HPLC/FLD を用いて乳汁中の残留分析が実施された。投与中及び投与後のいずれにおいても残留は認められなかった。(参照 3)

### (4) 残留試験 (鶏) ①

鶏 (肉用種、雌雄各 3 羽/群) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与 (125 mg/kg 体重/日、カプセル、2 回/日) し、薬物動態試験 ([II. 1. (3)]参照) 及び代謝試験 ([II. 1. (6)]参照) と併せて残留試験が実施された。組織中の総放射活性濃度及びラサロシド A 濃度を LSC 及び HPLC/LSC 又は HPLC/FLD を用いて測定した。結果を表 10~表 12 に示した。

測定期間中の組織中最高濃度は、最終投与 16 時間後の肝臓の 1.22  $\mu\text{g eq/g}$  であった。腎臓及び皮膚/脂肪における最高値も最終投与 16 時間後にみられ、それぞれ 0.40 及び 0.43  $\mu\text{g eq/g}$  で比較的高い値であった。筋肉では 0.08  $\mu\text{g eq/g}$  であった。残留放射活性の組織分布のパターンは、調べた全ての時点で同様で、濃度は時間とともに低下し、最終投与 184 時間後 (休薬 7 日) には全ての組織で最小 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 0.14、0.02、 $<0.005$  及び 0.02  $\mu\text{g eq/g}$ ) となった (表 10)。

最終投与 16 時間後の各組織中のラサロシド A の濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 0.235、0.122、0.041 及び 0.208  $\mu\text{g eq/g}$  であった。最終投与 40、88 及び 136 時間後では、それぞれ肝臓で 73.9、49.7 及び 37.4、腎臓で 24.5、21.6 及び 29.4、皮膚/脂肪で 32.7、22.9 及び 23.0  $\text{ng/g}$  であり、筋肉ではこれらの全時点で定量限界 (19.7  $\text{ng/g}$ ) 未満であった。最終投与 184 時間後 (休薬 7 日) には、これらの全ての組織で定量限界 (19.7  $\text{ng/g}$ ) 未満となった (表 11)。

最終投与 16、40、88 及び 136 時間後の肝臓の TRR に対するラサロシド A の比率は、それぞれ 22.4、8.6、9.5 及び 13.2% であった。腎臓及び皮膚/脂肪における比率は、両者ともに調べた全時点で肝臓より大きかった (腎臓: それぞれ 40.6、14.2、27.0 及び 85.8%、皮膚/脂肪: それぞれ 51.8、28.3、33.9 及び 38.8%)。最終投与 16 時間後 (休薬 0 日) の筋肉では、55.2% であった (表 12)。 (参照 2、18)

表 10 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の組織中総放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当、 $\mu\text{g eq/g}$ )

組織	最終投与後時間 (時間)				
	16	40	88	136	184
肝臓	1.22 $\pm$ 0.47	0.84 $\pm$ 0.18	0.56 $\pm$ 0.16	0.33 $\pm$ 0.12	0.14 $\pm$ 0.06
腎臓	0.40 $\pm$ 0.19	0.17 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.01
筋肉	0.08 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	<0.005 (0.002 $\pm$ 0.001) <sup>a</sup>
皮膚/脂肪	0.43 $\pm$ 0.36	0.11 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01

定量限界: 0.005  $\mu\text{g eq/g}$

a: 参考値 (30 dpm 未満のデータを含む。)

表 11 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の組織中ラサロシド A 濃度 ( $\text{ng eq/g}$  又は  $\text{ng/g}$ )

組織	最終投与後時間 (時間)				
	16 <sup>a</sup>	40 <sup>b</sup>	88 <sup>b</sup>	136 <sup>b</sup>	184 <sup>b</sup>
肝臓	234	73.9	49.7	<37.4	<LOQ
腎臓	122	<24.5	<21.6	<29.4	<LOQ
筋肉	41	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
皮膚/脂肪	208	<32.7	<22.9	<23.0	<LOQ

a: HPLC/LSC 測定 (定量限界: 肝臓・腎臓・筋肉 1.156  $\text{ng eq/g}$ 、皮膚/脂肪 3.5  $\text{ng eq/g}$ )

b: HPLC/FLD 測定 (定量限界: 19.7  $\text{ng/g}$ )

<LOQ: 定量限界未満

表 12  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与した鶏の組織中 TRR に対するラサロシド A の比率 (%)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	16 <sup>a</sup>	40 <sup>b</sup>	88 <sup>b</sup>	136 <sup>b</sup>
肝臓	22.4	8.6	9.5	13.2
腎臓	40.6	14.2	27.0	85.8
筋肉	55.2	—	—	—
皮膚/脂肪	51.8	28.3	33.9	38.8

a: HPLC/LSC 測定 b: HPLC/FLD 測定 —: ラサロシド A 濃度定量限界 (19.7 ng/g) 未満

(5) 残留試験 (鶏) ②

鶏 (肉用種、3 日齢、30 羽) に非標識ラサロシドを 34 日間混餌投与 (125 ppm) した後、 $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 21 日間混餌投与 (132 ppm、8.3~10.5 mg/kg 体重/日) し、最終投与 0、1、2、3、4 及び 5 日後に組織を採取 (各時点 3~5 羽) し残留濃度 (ラサロシド Na 相当) を測定した。血中濃度は、投与開始後から最終投与 5 日後まで測定した。結果を表 13 及び 14 に示した。

最終投与後 0 日の血中放射活性濃度は、4.35  $\mu\text{g eq/mL}$  であった。この時点で、各組織における総放射活性最高濃度がみられ、肝臓で最も高く (11.93  $\mu\text{g eq/g}$ )、次いで腎臓であった (2.48  $\mu\text{g eq/g}$ )。最終投与 3~5 日後の腎臓、筋肉、皮膚及び脂肪では、総放射活性濃度が 0.20  $\mu\text{g eq/g}$  を下回ったが、肝臓では 1.59~1.15  $\mu\text{g eq/g}$  であった。(参照 2、23)

表 13  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 21 日間混餌投与した鶏の血中総放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )

投与開始後日数	血中濃度 <sup>a</sup>	最終投与後日数	血中濃度 <sup>a</sup>
1	2.83	0	4.35
2	3.67	1	0.27
3	4.19	2	0.14
4	6.14	3	0.12
5	5.22	4	0.10
7	4.46	5	0.07
14	4.46	—	—
21	4.35	—	—

a: ラサロシド Na 相当 (検出限界: 0.013  $\mu\text{g eq/mL}$ )

表 14 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 21 日間混餌投与後の組織中総放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )

組織	最終投与後日数					
	0	1	2	3	4	5
肝臓	11.93	2.63	1.72	1.59	1.37	1.15
腎臓	2.48	0.36	0.23	0.17	0.19	0.13
筋肉 (胸)	0.61	0.06	0.03	0.03	0.03	0.02
筋肉 (脚/翼)	0.72	0.08	0.04	0.03	0.03	0.02
皮膚/脂肪	1.59	0.22	0.13	0.11	0.09	0.07
脂肪 (筋胃部分)	0.86	0.14	0.06	0.06	0.05	0.04

検出限界 ( $\mu\text{g eq/g}$ ) : 肝臓 0.0037、腎臓 0.0031、筋肉 (胸、脚/翼) 0.0018、皮膚/脂肪 0.0054、脂肪 (筋胃部分) 0.0023

### (6) 残留試験 (鶏) ③

鶏 (肉用種、雌、投与群 12 羽、対照群 4 羽) に非標識ラサロシドを 16 日間混餌投与 (75 ppm) した後、 $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド<sup>5</sup>を 3 日間混餌投与 (75 ppm、5 mg/カプセル/羽/日) し、残留試験が実施された。組織中の残留分析結果を表 15 に示した。

組織中最高濃度 (ラサロシド相当) は、いずれの組織においても最終投与 2 時間後にみられ、最高値は肝臓の 10.28  $\mu\text{g eq/g}$  であった。最終投与 48 時間後の組織中濃度は、肝臓 (0.4  $\mu\text{g eq/g}$ ) を除きいずれも 0.1  $\mu\text{g eq/g}$  未満であった。本資料では、この結果は、過去に実施された非標識ラサロシドを用いた残留試験におけるバイオオートグラフィー (感度: 0.05  $\mu\text{g/g}$ ) の結果 (最終投与 48 時間後では、肝臓を含む全ての組織でラサロシド及びその他の抗菌活性物質は検出されなかった。) と合致するとされた。

肝臓中濃度は、最終投与 120 時間後に 0.19  $\mu\text{g eq/g}$  に低下し、エタノール不溶性の肝臓画分から 0.15  $\mu\text{g eq/g}$  が検出された。ラジオクロマトスキャンによる解析から、これらの残留放射活性は生体構成物質に取り込まれたものと考えられた。(参照 2、17)

表 15 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド 3 日間混餌投与後の組織中総放射活性濃度 (ラサロシド相当、 $\mu\text{g eq/g}$ )

組織	最終投与後時間 (時間)					
	2	24	48	72	96	120
肝臓	10.28	0.992	0.397	0.235	0.200	0.188
腎臓	3.042	0.130	0.056	0.041	0.030	0.007 <sup>a</sup>
筋肉	0.760	0.169	0.011	0.003 <sup>a</sup>	0.002 <sup>a</sup>	0.002 <sup>a</sup>
皮膚	1.503	0.090	0.024	0.013	0.007 <sup>a</sup>	0.010 <sup>a</sup>
脂肪	1.354	0.169	0.060	0.023	0.019	0.012 <sup>a</sup>

a : 検出限界 (肝臓 0.013、腎臓 0.015、筋肉 0.008、皮膚 0.012、脂肪 0.014  $\mu\text{g eq/g}$ ) 未満

<sup>5</sup>  $^{14}\text{C}$  標識酪酸基質を用いる発酵法で調製

(7) 残留試験 (鶏) ④

鶏 (肉用種、1日齢、雌雄各12羽/時点) にラサロシド Na を8週間混餌投与 (75 ppm) し、バイオオートグラフィー (定量限界 50 ng/g、検出限界 20 ng/g) により組織中残留濃度が測定された。結果を表 16 に示した。

肝臓、腎臓及び筋肉では、最終投与 24 時間後に検出限界未満となり、皮膚/脂肪では最終投与 48 時間後に検出限界未満となった。(参照 2、24)

表 16 鶏におけるラサロシド Na 8 週間混餌投与後の組織中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	0	24	48	72
肝臓	110	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	120	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	20 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD	<LOD
皮膚/脂肪	360	23 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD

a : 定量限界 (50 ng/g) 未満 <LOD: 検出限界 (20 ng/g) 未満

(8) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ①

鶏 (肉用種、1日齢、雌雄各3羽/時点) にラサロシド Na を42日間混餌投与 (125 ppm) し、LC/MS/MS (定量限界 1 ng/g) により筋肉及び皮膚/脂肪中のラサロシド A 濃度が測定された。結果を表 17 に示した。

筋肉及び皮膚/脂肪の両組織ともに最終投与後 3~24 時間の間でラサロシド A 濃度が急速に低下した。その後、残留消失速度が低下し、両組織ともに最終投与 240 時間後においても残留がみられた。(参照 2、25)

表 17 鶏におけるラサロシド Na 42 日間混餌投与後の筋肉及び皮膚/脂肪中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)						
	3	24	48	72	120	168	240
筋肉	262	11.4	10.3	6.55	8.55	9.04	5.99
皮膚/脂肪	1,014	56.0	57.5	51.9	26.2	33.3	37.4

(9) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ②

鶏 (肉用種、1日齢、雌雄各3羽/時点) にラサロシド Na を42日間混餌投与 (125 ppm) し、HPLC/FLD により肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のラサロシド A 濃度を測定した。結果を表 18 に示した。

肝臓中濃度は、最終投与 168 時間後まで定量限界以上の濃度で検出された。筋肉中濃度は最終投与 24 時間後に定量限界未満となり、腎臓及び皮膚/脂肪中の濃度は最終投与 120 時間後に定量限界未満となった。(参照 2、26)

表 18 鶏におけるラサロシド Na 42 日間混餌投与後の組織中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	0	24	72	120	168
肝臓	1,301	57	76	<25	<31
腎臓	734	<25	<28	<LOQ	<LOQ
筋肉	201	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
皮膚/脂肪	446	<22	<21	<LOQ	<LOQ

<LOQ: 定量限界 (20 ng/g) 未満

#### (10) 残留試験 (鶏卵) ①

鶏 (卵用種、卵白/卵黄解析群: 12羽、全卵解析群: 12羽) に  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na を 12 日間経口投与 (125 ppm (1 日平均摂餌量から算出された食餌中濃度)、ゼラチンカプセル、3 回/日) し、卵中の残留試験が実施された。初回投与前、投与開始後 12 日間及び最終投与後 14 日間の毎日、卵を採取し、全卵解析群については、さらに最終投与 17 及び 21 日後に採取した。結果を表 19 に示した。

全卵中の総放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) の最高値は、投与開始 11 日後にみられ、 $12.5 \mu\text{g eq/g}$  (個別別の範囲:  $9.10 \sim 15.8 \mu\text{g eq/g}$ ) であった。全卵中濃度は投与開始 7 日後から定常状態 ( $11 \sim 12 \mu\text{g eq/g}$ ) に達し、投与終了後から徐々に低下し最終投与 10 及び 21 日後では、それぞれ  $0.207$  及び  $0.008 \mu\text{g eq/g}$  となった。

卵白及び卵黄中の最高濃度は、それぞれ  $0.291$  (投与開始 9 日後、個別別の範囲:  $0.087 \sim 0.644$ ) 及び  $33.5$  (投与開始 12 日後、個別別の範囲:  $21.2 \sim 38.9$ )  $\mu\text{g eq/g}$  で、大部分の残留が卵黄に認められた。卵黄中濃度は、最終投与 14 日後に  $0.145 \mu\text{g eq/g}$  に低下した。

HPLC/LSC では、全卵中の主要残留成分は、ラサロシド Na 標準品のピークに相当し、この画分のピーク面積の割合は、最終投与 2 及び 8 日後でそれぞれ 59.5 及び 64.4% であった。

LC/MS/MS では、ラサロシド A 以外に 3 種類の代謝物が確認され、未同定の 1 種類を除き水酸化及び酸化による代謝物であった。

最終投与 0、8、9 及び 10 日後の全卵中ラサロシド A 濃度は、それぞれ  $6.21$ 、 $0.460$ 、 $0.128$  及び  $0.061 \mu\text{g eq/kg}$  で、TRR 濃度に対する比率は、それぞれ 49.8、48.3、35.7 及び 26.2% であった。(参照 2、27)



表 19 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識ラサロシド Na 12 日間経口投与後の全卵中総放射活性濃度及びラサロシド A 濃度並びに総放射活性に対するラサロシド A の比率

投与開始後日数 <sup>a</sup>	総放射活性濃度 <sup>b</sup> ( $\mu\text{g eq/g}$ )	ラサロシド A <sup>c</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )	比率 <sup>d</sup> (%)
2	0.765	—	—
7	11.1	—	—
8	10.9	—	—
9	11.8	—	—
10	11.7	—	—
11 (0)	12.5	6.21	49.8
13 (2)	11.7	—	—
19 (8)	0.912	0.460	48.3
20 (9)	0.383	0.128	35.7
21 (10)	0.207	0.061	26.2
28 (17)	0.019	—	—
32 (21)	0.008	—	—

a: ( ) 内数値は最終投与後日数 b, c, d: それぞれ 8~12、8~10 及び 8~10 羽の平均値  
—: 未測定

#### (11) 残留試験 (鶏卵) ②

鶏 (卵用種、18 羽/群) にラサロシド Na を 14 日間混餌投与 (125 ppm 混餌飼料の 2.5、5 及び 10%) し、投与開始から最終投与 17 日後まで毎日卵を採取した。全卵は各時点 10 個、残りは卵白と卵黄に分け、LC/MS/MS により全卵、卵白及び卵黄中のラサロシド A 濃度を測定した (定量限界: 2 ng/g)。卵白及び卵黄中濃度は、10% 投与群の投与開始 5~13 日後までのサンプルについて測定した。

全卵中濃度は、2.5 及び 5% 投与群で投与開始 7 日後に、10% 投与群では投与開始 9 日後に定常状態に達し (但し、5 及び 10% 投与群では明確な定常状態には達していない)、それぞれ約 300、600 及び 1,200 ng/g であった。その後、2.5% 投与群では最終投与 13 日後に、5 及び 10% 投与群では最終投与 17 日後に定量限界未満となった。

残留濃度は、卵黄で最も高く、次いで全卵であり、卵白では低かった。卵黄中濃度は、全卵及び卵白中濃度のそれぞれ約 3 及び 200 倍であった。(参照 2、28)

#### (12) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (T9 系、1 日齢、雌雄各 3 羽/時点) にラサロシド Na を 112 日間混餌投与 (130 ppm) し、組織中のラサロシド A 濃度を HPLC 及び LC/MS/MS により測定した。結果を表 20 に示した。

最終投与後 0 時間では、肝臓及び皮膚/脂肪中で濃度が最も高く、次いで腎臓であった。筋肉中の濃度が最も低かった。最終投与 72 時間後では、いずれの組織においても定量限界未満となった。(参照 2、29)

表 20 七面鳥におけるラサロシド Na 112 日間混餌投与後の組織中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	0	72	120	168	240
肝臓	155	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓	108	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉	25.3 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
皮膚/脂肪	159	<LOQ	<LOQ <sup>b</sup>	<LOQ	<LOQ

<LOD: 検出限界 (肝臓 4.68、腎臓 0.450、筋肉 0.811 及び 皮膚/脂肪 6.14 ng/g) 未満

<LOQ: 定量限界 (肝臓 50、腎臓 25、筋肉 10 及び 皮膚/脂肪 50 ng/g) 未満

a: <LOQ (1 例)、15.0~52.2 (5 例) ng/g

b: <LOQ (4 例)、106 (1 例) 及び 59 (1 例) ng/g

### (13) 残留試験 (きじ)

きじ (1 日齢、雌雄各 3 羽/時点) にラサロシド Na を 12 週間混餌投与 (132 ppm) し、最終投与 24、120 及び 168 時間後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪) 中のラサロシド A 濃度を HPLC/FLD により測定した。

最終投与 24 時間後の濃度は、いずれの組織においても 6 例中 5 例で定量限界未満であり (定量限界: 肝臓、腎臓、筋肉及び 皮膚/脂肪でそれぞれ、100、50、20 及び 100 ng/g)、最終投与 120 時間後では、全ての組織の全例で定量限界未満であった。最終投与 168 時間後では、皮膚/脂肪の 1 例で定量限界を上回った (413 ng/g) が、異常値と考えられた。(参照 2、30)

### (14) 残留試験 (うずら)

うずら (ひな、雌雄各 1 羽/時点) にラサロシド Na を 27 日間混餌投与 (ラサロシドとして 90 ppm) し、最終投与 0、3、6 及び 9 日後の筋肉及び皮膚中のラサロシド濃度を HPLC により測定した。結果を表 21 に示した。

最終投与後 0 日の皮膚で最高値がみられ、298 ng/g であった。筋肉では 39.5 ng/g であった。最終投与 3 日後の筋肉では、定量限界 (20 ng/g) 未満となった。皮膚中濃度は、筋肉中濃度の約 10 倍であった。(参照 2、31)

表 21 うずらにおけるラサロシド Na 27 日間混餌投与後の筋肉及び皮膚中ラサロシド濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数			
	0	3	6	9
筋肉	39.5	8.5 <sup>a</sup>	3.7 <sup>a</sup>	4.7 <sup>a</sup>
皮膚	298.3	55.0	30.8	33.7

a: 定量限界 (20 ng/g) 未満

### (15) 残留マーカ－について

ラサロシド A が鶏の組織中残留マーカ－として確立された。総残留に対する残留マーカ－の割合は、最終投与後 0 時間の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ、22、41、55 及び 52%であった。ラサロシド A は、きじ及びうずらの組織においても確認された。(参照 4)

ラサロシド A は、鶏卵における残留マーカ－として同定され、最終投与 9 日後の卵中総残留の 37.5%を占めた。(参照 5、6)

牛の組織についても、総放射性残留物と代謝プロファイルの結果から、ラサロシド A が残留マーカ－として用いられた。総残留に対する残留マーカ－の比率は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 13.1、33.1、100 及び 25.3%であった。(参照 7)

### 3. 遺伝毒性試験

ラサロシド Na の *in vitro* 遺伝毒性に関する試験結果を表 22 に示した。(参照 2、4、32、33、34、35、36)

EMEA では、ラサロシド Na は変異原性物質ではないと結論されている。(参照 4)

表 22 ラサロシドの遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> H17、M45	ラサロシド Na 1、10、100 µg/disk	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2、WP2 <i>uvrA</i>	ラサロシド Na 100、200、500、1,000、 2,000 µg/plate <sup>a</sup> (±S9) <sup>b</sup>	陰性
遺伝子突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7 ( <i>trp 5</i> 、 <i>ilv 1-92</i> 、 <i>ade 2</i> 座位)	ラサロシド Na 0.05、0.2、0.5、2.0、5.0 mg/mL (±S9)	陰性
前進突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞 ( <i>HGPRT</i> 遺伝子座)	ラサロシド Na 1、5、10、15、20 µg/mL (-S9) <sup>c</sup> 1、10、20、40、60 µg/mL (+S9) <sup>d</sup>	陰性
不定期 DNA 合成 試験	ラット肝初代培養細胞 (雄)	ラサロシド Na 0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、 12.5 µg/mL (試験 1) <sup>e</sup> 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、 5.0 µg/mL (試験 2) <sup>f</sup>	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	ラサロシド Na 2、4、5、6、7、8 µg/mL (-S9) <sup>g</sup> 2、4、6、8、10 µg/mL (+S9) <sup>h</sup> いずれも 2 時間処理	陰性

a :  $\geq 500$  µg/plate で細菌の生育阻害がみられた。

b : WP2 株: -S9 のみ。

c :  $\geq 15$  µg/mL で細胞毒性がみられた。

d :  $\geq 40$  µg/mL で細胞毒性がみられた。

e :  $\geq 5.0$  µg/mL では細胞毒性のため評価不能又は生細胞なし。≤2.5 µg/mL で評価された。

f :  $\geq 4.0$  µg/mL では細胞毒性のため生細胞なし。≤3.0 µg/mL で評価された。

g :  $\geq 6$  µg/mL では細胞毒性のため評価できなかった。

h : 10 µg/mL では細胞毒性のため評価できなかった。

*in vivo* 遺伝毒性に関する試験結果の報告は認められなかったが、異なるエンドポイント

トを利用した複数の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ラサロシド Na は、DNA と直接反応して遺伝毒性を示す可能性は低く、閾値の設定は可能であると考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

各種動物におけるラサロシド Na の急性毒性試験の結果を表 23 に示した。(参照 2、4、37、54)

表 23 ラサロシド Na の急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> ±S.E. (mg/kg 体重)	臨床所見
マウス	経口	146±8	—
	腹腔内	68±4	振戦
	皮下	140±14	—
ラット	経口	122±7	チアノーゼ、呼吸抑制
	腹腔内	26.5±3.5	チアノーゼ、運動量低下、呼吸抑制
幼若ラット	経口	33±2	—
ウサギ	経口	40±6.7	—
	経皮	1,400	運動量低下、うずくまり、流涙
鶏	経口	59、84	活動性低下、衰弱、脱水症状
	経口	84、112	体重減少

—: 所見なし

馬及び若齢子牛 (7 日齢まで) では、ラサロシドの強い毒性が認められた。

馬における経口 LD<sub>50</sub> は 21.5 mg/kg 体重であった。臨床症状として沈うつ (depression)、運動失調 (ataxia)、不全麻痺 (paresis)、麻痺 (paralysis)、食欲低下 (anorexia) 及び横臥 (recumbency) がみられた。心筋への影響は大きかった。

若齢子牛 (7 日齢まで) では、5~8 mg/kg 体重の単回又は複数回投与 (投与経路不明) で致死がみられた。(参照 4)

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 8 匹/群) を用いたラサロシド Na の 13 週間混餌投与 (0、2、5 又は 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に、いずれの投与群においても死亡例はみられなかった。

一般状態では、投与に起因する影響はみられなかった。

20 mg/kg 体重/日投与群の雌では、明らかな体重の低下がみられ、13 週間後の平均体重は対照群の 62.3% であった。5 mg/kg 体重/日投与群の雌では、体重の軽度低下がみられた。20 mg/kg 体重/日投与群の雌では、摂餌量の減少がみられた。

血液学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、赤血球の大きさ及び形態に軽度の変化がみられ、多染性及び有棘赤血球並びに標的赤血球がみられた。これらの変化は、雄よりも雌で大きかった。全投与群の雌で、低張生理食塩水中における赤血球の溶血性が低下し、赤血球膜の安定性の上昇がみられた。本試験とは別の無処理群ラットに静脈内単回投与（5 mg/kg 体重）した場合においても、投与4時間後の赤血球で、雌雄ともに同様の低張液抵抗性がみられたことから、機序は不明であるものの、これらの変化は有害作用によるものではないと考えられている。

血液生化学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で、投与開始13週間後にALP、ALT及びASTの上昇がみられた。

尿検査では、対照群と投与群の間で差はみられなかった。

剖検では、5 mg/kg 体重/日投与群の雌（1例）で、子宮肥大がみられた。

臓器重量では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌の多くの臓器で絶対重量の減少（肺、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、副腎及び下垂体）及び相対重量の増加（心臓、肝臓、腎臓、脾臓、脳、甲状腺及び副腎）が認められた。同投与群の雄の臓器重量は、対照群と同様であった。5 mg/kg 体重/日投与群の雌では、肝臓の相対重量で僅かに増加がみられたが、絶対重量は対照群と同様であった。これらの変化は、いずれも摂餌量の減少による体重増加抑制と関連していた。

病理組織学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の肝臓及び腎臓でヘモジデリン沈着の増加がみられ、心筋細胞に空胞がみられた。これらの変化の発生頻度は、雄に比較して雌で高かった（肝臓、腎臓及び心筋でそれぞれ、雌：8、8及び7例、雄：4、2及び3例）。さらに、同投与群の雌では、下垂体前葉（6例）及び骨格筋（5例）の細胞に空胞がみられた。5 mg/kg 体重/日投与群の雌（1例）の肝臓では、ヘモジデリン沈着の僅かな増加が認められた。（参照2、38）

本試験における無毒性量（NOAEL）は2 mg/kg 体重/日と考えられた。

## （2）13週間亜急性毒性試験（ラット、離乳児、混餌投与）

離乳ラット（SD系、雌雄各40匹/群）を用いたラサロシドNaの13週間混餌投与（0、1、2、3又は10 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、神経系学的検査（歩行、体位、筋緊張状態、四肢の可動及び反射）、眼検査及び尿検査では、投与による影響はみられなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制がみられ、雌では統計的に有意な摂餌量の減少がみられた。

血液学的検査では、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でHt低下及び好中球増加症（neutrophilic leukocytosis）がみられ、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌ではHbの低下がみられた。雄では、3 mg/kg 体重/日以上投与群でHt及びHbの低下がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群で好中球増加症がみられた。また、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で少数の標的赤血球がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群の数例では、低張生理食塩水中における赤血球の溶血性の低下が認められた。

血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌でALP及びASTの上昇がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、血清電解質の変化（K及びCaの上昇、Clの

低下) が認められた。

剖検では、投与による影響はみられなかった。

臓器重量では、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で心臓の絶対及び相対重量の低下、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肺の絶対及び相対重量の低下並びに10 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓の相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎臓及び肝臓にヘモジデリン沈着の増加がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓にヘモジデリン沈着の増加がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群の雌では心筋細胞に空胞が認められた。(参照 2、39)

2 mg/kg 体重/日投与群の雌で血液学的影響 (Ht 低下及び好中球増加症) がみられたことから、本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、投与した親動物由来の離乳児、混餌投与)

ラット (SD 系) に、ラサロシド Na を交配前 3 週間及び交配期間中 (2 週間まで) に混餌投与 (0、1、2、3 又は 10 mg/kg 体重/日) し、母動物には引き続き妊娠及び授乳期間 (約 6 週間) を通じて混餌投与した。産児 (雌雄各 60 匹/群) を用いて離乳後直ちに混餌投与 (親動物と同用量) による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、眼検査及び尿検査では、投与による影響はみられなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の離乳児で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。

血液学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び Ht の低下、赤血球の形態変化、白血球及びリンパ球の増加並びに溶血性上昇がみられた。

血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群で ALP 及び AST の上昇がみられた。

剖検では、投与による影響はみられなかった。

臓器重量では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓及び脾臓の相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、3 mg/kg 体重/日投与群で肝臓にヘモジデリン沈着の増加 (雄 1/20 例、雌 5/20 例) がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群では主に雌で肝臓及び腎臓にヘモジデリン沈着の増加がみられ、心筋細胞には空胞が認められた。(参照 2、40)

3 mg/kg 体重/日投与群で肝臓組織への影響 (ヘモジデリン沈着の増加) がみられたことから、本試験における NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたラサロシド Na の 13 週間強制経口投与 (0、2、5 又は 10 mg/kg 体重/日、カプセル) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態では、10 mg/kg 体重/日投与群の 4 例に一過性の神経学的変化 (後肢の筋肉衰弱 (muscular weakness) 及び振戦、歩行異常 (awkward gait)) がみられた。1 例では、食欲減退、体重低下並びに ALP、ALT 及び AST の上昇を伴い、種々のパターンの症状が 10 日間継続した。これらの変化は回復し、試験終了時点では神経学的所見は認められなかった。

体重、眼検査、心電図検査、尿検査及び血液学的検査では、投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で血清中 Cl の低下がみられた。

剖検及び臓器重量では、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、肝細胞の空胞化が対照群を含む雌の全ての群でみられ (10 mg/kg 体重/日投与群: 3 例、他の群: 各 1 例)、高用量群でより強く認められたが、細胞変性あるいは炎症性変化に関連する所見はなかった。(参照 2、41)

5 mg/kg 体重/日投与群で血液生化学的影響 (血清中 Cl の低下) がみられたことから、本試験における NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 10 匹/群) を用いたラサロシド Na の 2 年間混餌投与 (0、10、35、180 ppm (0、0.25、1 又は 5 mg/kg 体重/日)) による慢性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態の観察及び神経学的検査では、180 ppm 投与群の 5 例で四肢の間欠性麻痺が認められた (投与開始 21 週間後の 1 日) が、24 時間以内に正常に回復し再発はみられなかった。10 ppm 投与群の雌 1 例では、中等度の振戦が 2 回 (投与開始 54 週間後の 1 日及び 100 週間後) みられたが、それ以外にはみられなかった。

体重測定では、投与による影響は認められなかった。

摂餌量では、180 ppm 投与群の雄で投与開始から 3 か月までの間に僅かな減少が認められた。

眼検査では、180 ppm 投与群で網膜障害が認められたが (投与開始 3 及び 4 か月後)、その後の検査では病変が消失し、投与による影響とは考えられなかった。

心電図検査、尿検査及び血液学的検査では、投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、180 ppm 投与群の雌雄で投与開始 6 か月後から試験終了時まで ALP の上昇が認められた。

臓器重量では、雌雄ともに対照群に比べて差がみられる臓器があり、投与による関連性が示唆されたが (雄: 前立腺の絶対及び相対重量の低下 (35 ppm 以上投与群)、並びに精巣の絶対及び相対重量の増加 (180 ppm 投与群)、雌: 脾臓及び甲状腺の絶対及び相対重量の増加 (全投与群))、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、投与による異常は認められず、上記の臓器重量の変化と関連する形態学的な変化は認められなかった。(参照 2、42)

180 ppm 投与群で摂餌量の減少及び血液生化学的影響 (ALP 上昇) がみられたことから、本試験における NOAEL は 35 ppm (1 mg/kg 体重/日) と考えられた。

### (2) 2 年間発がん性試験 (マウス、混餌投与)

マウス (CD-1 系、雌雄各 80 匹/群、対照群は 2 群) を用いたラサロシド Na の 2 年間混餌投与 (0、10(20)、35(60)、120 ppm、()内は試験開始後 5 週間までの投与量) に



よる発がん性試験が実施された。

死亡率(約40%)、一般状態、体重、摂餌量、眼検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかった。

腫瘍発生頻度については、試験期間中に死亡又は安楽死処分した10及び120 ppm投与群の雌でリンパ肉腫の発生頻度の上昇がみられたが(それぞれ9及び10例、対照群では3及び5例)、最終剖検時まで生存した雌及び雄では、リンパ肉腫の発生頻度の上昇はみられなかった。また、試験期間中に死亡又は安楽死処分した35 ppm投与群の雌においても、発生頻度(4例)は対照群と同様であった。従って、10及び120 ppm投与群の雌の死亡例にみられたリンパ肉腫の発生頻度上昇は、投与による影響ではないと考えられ、ラサロシドは発がん性を示さないと考えられた。(参照2、43) 食品安全委員会においても発がん性はみられなかったと判断した。

### (3) 130週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)

ラット(F344系、雌雄各40匹/群、対照群は2群)に、ラサロシドNaを交配前1週間、交配期間2週間並びに妊娠及び授乳期間を通じて混餌投与(0、10、35又は120 ppm)し、出産後21日に離乳させ、離乳児(投与群:雌雄各85匹/群、対照群1:雌雄各85匹、対照群2:雌雄各55匹)を選択して、130週間混餌投与(0、10、35又は120 ppm(雄:0、0.5、1.8又は6.2、雌:0、0.6、2.2又は8.1 mg/kg体重/日))による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

生存率は、130週間の投与試験終了時には低かったが(雄:21.8~43.6%、雌:20.0~32.7%)、104週間後では全ての群で50%以上であった。

一般状態では、35 ppm以上投与群の雌及び120 ppm投与群の雄で神経学的所見(緩慢な握りあるいは正向反射(slow grasping or righting reflexes))の発生数増加(31~49週間後まで)が認められた。

体重、摂餌量、眼検査、尿検査及び血液学的検査では、投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、10 ppm以上投与群でBUNの低下(26及び78週間後)がみられたが、104週間後以降では120 ppm投与群の雄を除いて認められなかった。35 ppm以上投与群ではGluの上昇(26週間後)がみられたが、78週間後以降ではみられず、散発的であった。これらの変化の生物学的意味は不明であった。

臓器重量では、35 ppm以上投与群の雌(26及び78週間後)及び雄(130週間後)で、副腎の絶対及び相対重量の増加がみられたが、雄では統計学的に有意な差は認められなかった。その他の臓器(120 ppm以上投与群の雌雄の肝臓(26週間後))においても統計学的に有意な差がみられたが、濃度依存性はみられず投与による影響ではないと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかった。腫瘍発生頻度は、全ての群で同様であった。(参照2、44)

35 ppm投与群でGluの上昇及び副腎重量の増加がみられたことから、本試験におけるNOAELは10 ppm(雄:0.5 mg/kg体重/日及び雌:0.6 mg/kg体重/日)と考えられた。発がん性はみられなかった。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 24 匹/群) を用いたラサロシド Na の混餌投与 (0 (対照群 2 群)、1、2、3 又は 10 mg/kg 体重/日) による生殖毒性試験が実施された。雄には交配前 3 週間及び交配期間中 (2 週間) を通じて投与し、雌には交配前 3 週間から授乳期間 (21 日間) を通じて投与した。

試験期間中には、雌の対照群 1 例が交配前に死亡したが、それ以外に死亡動物は認められなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌の体重が、妊娠及び授乳期間を通じて対照群と比較して低値を示したが、摂餌量には差はみられなかった。

妊娠率、妊娠期間、出産児数、着床数、出生児数、死産児数、出生児の性比、出産率 (生存児出産動物数/妊娠動物数 (litters cast alive/pregnancies))、生後 4 日までの児の生存率 (生後 4 日生存児数/出生児数) 及び生後 4 日以降の哺育期間中の児の生存率 (生後 21 日生存児数/生後 4 日生存児数) には、投与による影響はみられなかった。

児動物の体重は、出生時には差はみられなかったが、哺育 4、7 及び 14 日には、10 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して有意な低値を示した。しかし、哺育 21 日には有意な差はなかった。

児動物の外表観察の結果、1 mg/kg 体重/日投与群に腹壁破裂 1 例、3 mg/kg 体重/日投与群の四肢の屈曲異常 1 例並びに 10 mg/kg 体重/日投与群の両側性無眼球症 1 例及び多重障害 1 例が観察された。しかし、これらの異常は単発的で用量依存性はなく、投与による影響とは考えられなかった。(参照 2、45)

本試験において、10 mg/kg 体重/日群で母動物及び児動物の体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

### (2) 三世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、第一世代(P<sub>1</sub>): 雌雄各 35 匹/群、第二(P<sub>2</sub>)及び第三世代(P<sub>3</sub>): 雌雄各 20 匹/群) を用いたラサロシド Na の混餌投与 (0、10、35 又は 120 ppm) による三世代生殖毒性試験が実施された。第一及び第二世代の母動物をそれぞれ 2 回交配し、交配 2 回目の産児 (F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub>) をそれぞれ次の世代の試験に用いた。P<sub>1</sub> の交配 1 回目の雌 10 例 (P<sub>1</sub>F<sub>1a</sub>) は、妊娠 13 日に帝王切開し母動物の試験に供された。第三世代の交配 3 回目の雌 (P<sub>3</sub>F<sub>3c</sub>) は、妊娠 19 日に帝王切開し、母動物及び胎児 (F<sub>3c</sub>) の試験に供された。投与は、交配前 9 週間 (成長期間) から P<sub>3</sub> 試験終了まで連続して実施された。

母動物では、投与に起因する死亡例及び一般状態の変化はみられなかった。体重では、各世代の 120 ppm 投与群の雌で育成期間に低値がみられ、P<sub>1</sub> の雌の投与開始 4 及び 9 週間後には有意差がみられた。妊娠期間中の体重については、有意差はなかったが 120 ppm 投与群の P<sub>1</sub> 及び P<sub>3</sub> 雌で低下がみられた。育成期間中の摂餌量には、各世代ともに投与による影響はみられなかったが、妊娠期間中の摂餌量は、120 ppm 投与群の P<sub>1</sub> 及び P<sub>3</sub> 雌で低下がみられ、P<sub>1</sub> 雌の妊娠 0~6 日では有意差がみられた。

妊娠率及び出産率は、各世代ともに 120 ppm 投与群で対照群より低く、 $P_3F_{3b}$  世代では有意に低下した。黄体数及び着床数は、35 ppm 以上投与群の  $P_1F_{1a}$  及び  $P_3F_{3c}$  世代で減少し、120 ppm 投与群の  $P_1F_{1a}$  世代では着床率の有意な低下がみられた。胎児生存率は、 $P_1F_{1a}$  及び  $P_3F_{3c}$  世代ともに投与群と対照群でほぼ同等であった。

生児出産率及び児生存率は、全ての世代で対照群と同等であり、投与による影響はみられなかった。離乳率は、120 ppm 投与群の  $P_3F_{3b}$  世代では 32.3% であり、対照群 (98.8%) に比べ有意に低く、哺育期間中生存率も  $P_3F_{3b}$  世代の児動物 (54%) で有意に低かった (対照群: 100%)。

児動物の性比は、全ての世代で正常の範囲内であり、投与による影響はみられなかった。体重は、出生時 (生後 24 時間) には全ての世代で対照群と同様であったが、生後 21 日では 120 ppm 投与群で低下傾向がみられ、 $P_3F_{3b}$  世代の児動物では有意な低下がみられた。一般状態では、投与による影響はみられなかった。児動物 ( $F_{3b}$ ) の剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

胎児の内臓及び骨格検査では、投与に起因する異常はみられなかったが、120 ppm 投与群で骨化遅延による変異の頻度の上昇がみられた。(参照 2、46)

本試験において、120 ppm 投与群において、母動物及び児動物の体重増加抑制、生存率の減少等がみられたことから母動物及び児動物に対する NOAEL は 35 ppm 及び 35 ppm 投与群以上で黄体数及び着床数の減少がみられたことから、繁殖能に対する NOAEL は、10 ppm (0.6 mg/kg 体重/日) と考えられた。

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ①

用量設定試験として、ウサギ (NZW 種、雌、6 匹/群) を用いたラサロシド Na の強制経口投与 (0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。妊娠 6～28 日に投与し、妊娠 29 日に剖検した。

母動物では、投与開始時の数日間に全投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。4 mg/kg 体重/日投与群では、初期及び後期胚・胎児死亡数の増加による着床数の減少がみられた。

胎児では、全投与群で体重低下がみられたが、1 mg/kg 体重/日投与群は一腹当たりの胎児数が対照群に比べて多かった。一般的に、胎児体重は一腹当たりの胎児数に依存することから、同群の体重低下は、投与による影響か、一腹当たりの胎児数の増加による偶発的な影響かを結論付けることはできなかった。4 mg/kg 体重/日投与群では、皮膚のたるみ (small skin flap) を伴う短尾の胎児 (1 例) が認められた。(参照 2、47)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ②

(3) の結果から、ウサギ (NZW 種、雌、24 匹/群) を用いたラサロシド Na の強制経口投与 (0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。妊娠 6～28 日に投与し、妊娠 29 日に剖検した。

母動物の一般状態では、全投与群で糞便減少がみられた (0.5、1 及び 2 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 8/24、9/24 及び 20/24 例、対照群では 3/24 例)。0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群では 2 mg/kg 体重/日投与群より軽度であった。体重低下及び体重増加抑

制が、投与期間の初期には全投与群でみられ、2 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じてみられた。0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群では、2 mg/kg 体重/日投与群より軽度であった。0.5 mg/kg 体重/日投与群の体重増加量は対照群に比べ僅かに少なかった。摂餌量では、全投与群で用量相関的な減少がみられた。

2 mg/kg 体重/日投与群で初期胚死亡数の増加がみられた。同投与群では対照群に比べ着床前胚損失率の増加がみられたが、同様の試験における背景値の範囲内であった。

胎児では、1 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重低下がみられた。剖検の結果、2 mg/kg 体重/日投与群で角膜混濁の発現頻度、1 及び 2 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の淡明化の発現頻度の増加がみられた。骨格検査では、2 mg/kg 体重/日投与群で、上顎と頬骨の癒合、第 13 過剰肋骨及び骨盤肢帯の位置異常の発現頻度が高かった。また、2 mg/kg 体重/日投与群で、頭蓋骨の骨化不全（又は及び泉門部拡大）並びに舌骨、歯状突起、恥骨、指骨、骨端及び距骨の骨化不全の発現頻度も高かった。（参照 2、48）

本試験においては、母動物の全投与群で糞便減少、体重増加抑制等がみられたが、0.5 mg/kg 体重/日投与群にみられた所見はその程度から毒性所見ではないと判断した。胎児では、1 mg/kg 体重/日投与群で体重低下がみられたことから、母動物及び胎児の NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (5) 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）③〈参考データ〉

ウサギ（NZW 種、雌、10 匹/群）を用いたラサロシド Na の強制経口投与（0、0.8、2.4 又は 7.2 mg/kg 体重/日、投与期間：妊娠 6～28 日）による発生毒性試験が実施された。

7.2 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、10 例中 3 例が未熟産で妊娠維持に影響がみられた。胎児に対する催奇形性は認められなかった。（参照 3）

### 8. 対象動物を用いた安全性試験

#### (1) 牛

牛（アバディーンアンガス種、5 頭/群）にラサロシド Na を 182 日間混餌投与（0 又は 150 ppm）し、安全性試験が実施された。飼育成績、血液学的検査、血液生化学的検査及びと体評価において、試験期間中に異常は認められなかった。（参照 3）

牛（ヘレフォード種、雌雄各 8 頭/群）にラサロシド Na を 252 日間混餌投与（0、30、60 又は 150 ppm）し、安全性試験が実施された。投与開始 4 日後より、軽度の下痢が 3 日間観察され、試験期間中の飼料摂取量及び 1 日平均体重増加量が対照群に比べて低かった。他の臨床症状は認められなかった。（参照 3）

#### (2) 鶏

鶏（肉用種ひな、38 羽/群）にラサロシド Na を 8 週間混餌投与（0、75、150、190 又は 300 ppm、それぞれ常用量下限濃度（75 ppm）の 0、1、2、2.5 又は 4 倍量に相当）し、安全性試験が実施された。150 ppm 投与群では、一般状態、体重増加量、飼料摂取

量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において対照群との差はみられなかった。190 ppm 投与群では6週齢まで体重増加量の低下がみられたが、剖検及び病理組織学的検査では著変は認められなかった。300 ppm 投与群では、体重増加量及び飼料摂取量の低下並びに明らかな臨床症状がみられ、臓器重量(肝臓及び心臓)に差がみられたが、病理組織学的検査では著変は認められなかった。(参照 3)

鶏(肉用種ひな、80羽/群)にラサロシド Na を56日間混餌投与(0、75、100又は200 ppm)し、安全性試験が実施された。全投与群で発育成績、剖検所見及び臓器重量に異常は認められなかった。血液生化学的検査では、ALTの上昇がみられたが(投与量不明)、それ以外には変化は認められなかった。(参照 3)

鶏(卵用種(1日齢、雌200羽)及び肉用種(1日齢、雄20羽、雌160羽))にラサロシド Na を112日間混餌投与(0、125、375又は625 ppm、それぞれ推奨用量上限の0、1、3又は5倍濃度に相当)し、安全性試験が実施された。

卵用種を用いた試験では、125 ppm 投与群で死亡率、飼料摂取量及び敷料水分率に有意な変化はみられなかった。375 ppm 以上投与群で死亡率が対照群より高く、375 ppm 投与群では一過性の発育遅延、飼料効率低下及び敷料水分率の増加がみられ、625 ppm 投与群では体重及び飼料摂取量の低下がみられた。鶏卵検査(卵重、卵殻厚等)では、375 ppm 投与群で投与による影響はみられなかった。

肉用種を用いた試験では、125 ppm 投与群で死亡率、体重、飼料効率及び敷料水分率に有意な変化はみられなかった。375 ppm 以上投与群では、死亡率が対照群より有意に高く、体重及び飼料効率は対照群より有意に低かった。625 ppm 投与群は死亡率が高いため、試験開始84日後に除外された。試験期間中に採取された鶏卵の受精率及び孵化率では、125及び375 ppm 投与群で投与による影響がみられず、これらの鶏卵から孵化したひなに毒性徴候は認められなかった。

卵用種及び肉用種ともに625 ppm 投与群では、病理組織学的検査において心室心筋炎及び骨格筋の横紋筋融解が認められた。375 ppm 投与群では、血液学的検査、骨髄及び主要臓器の病理組織学的検査において、投与による影響はみられなかった。(参照 51)

鶏(肉用種、96日齢、雌雄各12羽/群)にラサロシド Na を8週間混餌投与(0、75(推奨用量下限)、150、187.5又は225 ppm)し、安全性試験が実施された。

死亡率は、投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。体重、飼料効率及び血液学的検査の結果については、いずれの投与群も対照群と同様であり、混餌投与濃度225 ppm まで毒性影響は認められなかった。(参照 51)

鶏(肉用種、1日齢、雌雄各5羽/群)にラサロシド Na を13週間混餌投与(0、75、150、225又は375 ppm)し、安全性試験が実施された。

75及び150 ppm 投与群では、死亡率、発育、飼料効率、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

225 ppm 以上投与群では、死亡率の上昇、発育抑制及び飼料効率の低下がみられたが、

血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では変化はみられなかった。(参照 51)

### (3) 七面鳥

七面鳥 (71 日齢、雄 36 羽、雌 34 羽) にラサロシド Na を 16 週間混餌投与 (0、125、187.5、250 又は 375 ppm、それぞれ推奨用量上限の 0、1、1.5、2 又は 3 倍濃度に相当) し、安全性試験が実施された。血液学的検査及び血液生化学的検査は、各群 2 羽を用いて試験開始後 7、14、28、56 及び 112 日に実施され、剖検及び臓器重量の測定 (雌雄各 4 羽/群、但し 187.5 ppm 投与群では雄 5 羽、雌 3 羽) 並びに病理組織学的検査 (対照群及び 375 ppm 投与群) は試験終了時に実施された。

一般状態では、投与による臨床徴候はみられなかった。

死亡例は、187.5 及び 375 ppm 投与群でそれぞれ 1 例みられ、試験終了時の各群の個体数は、0、125、187.5、250 及び 375 ppm 投与群で、それぞれ 10、10、9、10 及び 9 羽であった。

体重は各群ともに試験期間中を通じて増加したが、125 mg/kg 群の体重増加量は有意に低かった。これは、主に 5~8 週における飼料摂取量の減少によるもので、他の投与群では用量依存的な影響が認められなかったことから、飼料調製に関わる要因が考えられた。飼料摂取量及び飼料効率については、累積データが無く、187.5 及び 375 ppm 投与群の第 2 週の体重変化に関するデータは欠落していた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、群間で有意な差はみられず、剖検及び病理組織学的検査では、異常な所見は認められなかった。(参照 52)

### (4) きじ

きじ (1 日齢、180 羽) に無投与飼料を 7 日間与えた後、ラサロシド Na を 35 日間混餌投与 (0、120 (少数種の推奨用量上限)、180 又は 240 ppm、42~48 羽/群) し、安全性試験が実施された。

死亡率は低く (180 例中死亡及び廃鳥各 1 例)、投与による影響はみられなかった。

試験終了時における体重 (平均 405 g) 及び累積体重増加量 (平均 360 g) には、群間で有意な差はみられなかった。しかし、240 ppm 投与群では体重増加量の低下傾向が認められた (対照群の 95%)。

累積飼料摂取量は用量依存的に減少し (120、180 及び 240 ppm 投与群でそれぞれ対照群の 89、77 及び 70%)、180 ppm 以上投与群で有意な差が認められた。

累積飼料効率は、180 ppm 以上投与群で有意に低く (180 及び 240 ppm 投与群でそれぞれ 2.7 及び 2.5、対照群は 3.5)、120 ppm 投与群 (3.1) では有意な差はみられなかった。(参照 53)

### (5) やまうずら

やまうずら (イワシヤコ、1 日齢、25 羽/群) にラサロシド Na を 28 日間混餌投与 (0、125、175 又は 250 ppm) し、安全性試験が実施された。

死亡率は低く (2/100 例)、投与による影響はみられなかった。体重では群間で有意差がなく、剖検では異常がみられなかった。生データの不足により結論は限られるが、125

ppm 投与におけるやまうずらの安全性が示された。(参照 53)

#### (6) ほろほろちょう

ほろほろちょう (1 日齢、180 羽) に無投与飼料を 7 日間与えた後、ラサロシド Na を 35 日間混餌投与 (0、120、180 又は 240 ppm、42~48 羽/群) し、安全性試験が実施された。

死亡率は低く (3/180 例)、投与による影響はみられなかった。

試験終了時における体重 (平均 1,156 g)、累積体重増加量 (平均 1,054 g) 及び飼料摂取量 (180 ppm 投与群の低値を除く) では、群間で有意な差はみられなかった。

累積飼料効率、120 及び 180 ppm 投与群で対照群より低く (それぞれ 2.2 及び 2.1、対照群は 2.4)、有意差がみられたが、240 ppm 投与群では有意な差はみられなかった。(参照 53)

### 9. その他の試験

#### (1) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、6 匹) を用いて、ラサロシド Na を片方の眼の結膜嚢に点眼 (0.1 mL (0.036 g)、粉末材料) し、5 分後に 3 匹の眼を水で洗浄し (①群)、残りの 3 匹の眼は 24 時間後に洗浄した (②群)。試験開始 1、24、48 及び 72 時間後並びに 7 日後に、角膜、虹彩及び結膜を観察し眼刺激性を評価した。

両群ともに試験開始 1 時間後から 7 日後まで軽度~中等度の結膜発赤がみられ、両群の一部の動物には一過性の結膜浮腫及び角膜混濁領域がみられた。7 日後に角膜混濁がみられた①群の動物 1 例については引き続き 14 日後に観察し、異常はみられなかった。ラサロシド Na は、軽度の眼刺激性を有することが示された。(参照 2、54)

#### (2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、3 匹) の背部皮膚を剪毛し、閉塞パッチを用いてラサロシド Na を損傷又は非損傷の露出皮膚に適用 (500 mg、水で湿らせた粉末材料) した。4 時間後にパッチを除去し、皮膚刺激性を評価した。その後、試験部位を洗浄し 24 及び 48 時間後に再度評価した。

いずれの試験部位においても、全ての時点で、紅斑、痂皮、浮腫等の刺激性変化は認められなかった。(参照 2、54)

#### (3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Hartley 系、雌、10 匹/群) を用いる Maximization test により、ラサロシド Na の皮膚感作性試験が実施された。1%ラサロシド Na 分散液を皮内注射 (0.1 mL) し、1 週間後に 25%ラサロシド Na 分散液を用いて当該注射部位に閉塞パッチ (0.5 mL) で 48 時間感作した。対照群には、ラサロシド Na を含まない媒体液が用いられた。

感作 2 週間後に、25%ラサロシド Na 分散液を用いて投与群及び対照群の全ての動物に感作時とは別の部位に閉塞パッチ (0.5 mL) で 24 時間再感作し、パッチ除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察し評価した。

投与群及び対照群のいずれの群においても紅斑がみられたが、両群で有意な差はなかった。浮腫は、いずれの群からも認められなかった。ラサロシド Na は、モルモットに対して皮膚感作性を有しないと考えられた。(参照 2、55)

#### (4) 神経毒性について

ラサロシドはイヌに対する神経毒の一つであり、神経系への影響として振戦、痙れん及び発作閾値の低下 (tremors, convulsions, reduced seizure thresholds) が示されている。ヒトにおける発症の報告もあるが、詳細なデータは示されていない。(参照 2、62)

ラサロシドは、陽イオンチャンネルに対する影響により神経毒として作用することが報告されている。ラサロシド中毒の事例が、鶏、牛、馬及びイヌで報告され、イヌ及び馬は、他の動物種よりイオノフォアに対して感受性が高いと考えられている。(参照 2、63、64、65)

イヌ (Spanish Bloodhounds 種、雄 2 匹、雌 1 匹) が、近隣の農場で死亡した肉用鶏を食した 1 日後に、急性の中毒症状 (鎮静 (depression)、横臥等) を示した。発症までのイヌの状態、臨床症状及びラサロシドが肉用鶏飼料中に存在 (150 ppm) したことから、ラサロシド中毒と診断されたが、食した肉用鶏のサンプルは入手できず分析されなかった。(参照 2、64)

鶏 (肉用種、3 週齢、3 匹/群) を用いて、水分摂取抑制及び高温環境下でラサロシドを 3 週間混餌投与 (100、150 又は 200 ppm、それぞれ標準用量の 1、1.5 又は 2 倍) し、病理組織学的検査が実施された。全投与群で心筋及び末梢神経 (軸索肥大、ミエリン空洞化、軸索萎縮及び軸索消失) に病変がみられ、標準用量の投与においても飼養環境により毒性影響が発現することが示された。(参照 2、66)

公表されているデータでは、ラサロシドが鳥類の末梢神経に病理組織学変化を引き起こすことが示され、牛、馬及びイヌでは神経毒性を示す症状がみられた。イヌにおける急性、亜急性及び慢性毒性試験では、5 mg/kg 体重/日以上用量で神経筋への一過性の影響が示されたが、病理組織学的な所見はなかった。ラットにおける慢性毒性試験 (1 試験) では、2 及び 6 mg/kg 体重/日投与により、握り (grasping) 及び正向反射 (righting) に対する影響が、試験期間中の数時点で報告された。

EMEA は、神経系への毒性影響がヒトに重大なリスクをもたらすとは考えられないと判断している。(参照 4)

#### (5) 薬理作用

ラサロシド Na は二価と一価の陽イオンを結合するカルボン酸イオノフィアである。脂質膜を透過するイオン輸送の変化が、副腎クロム親和性細胞からのカテコールアミン分泌を引き起こす。

イヌを用いたラサロシドの静脈内投与 (1 mg/kg 体重) により、心筋収縮力を増大す



る陽性変力作用 (positive inotropic effect) がみられ、心臓及び腎臓の血流増加も認められた。in vitro のデータでは、10 µg/mL (培養) では哺乳動物細胞の標本でゴルジ体における可逆的な影響がみられ、0.2 µmol/L で血小板からのセロトニン分泌の増加がみられた。これ以外に薬力学に関するデータは得られなかった。(参照 4)

#### (6) ヒトに関する知見

ヒトでの具体的なデータはこれまで提供されていない。ラサロシドはヒトの医薬品には使用されていない。(参照 4)

### 10. 微生物学的影響に関する試験

#### (1) 臨床分離菌に対する MIC<sup>①</sup>

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月)において、ヒト分離株等に対するラサロシド Na<sup>6</sup>の約 5×10<sup>6</sup> CFU/spot における MIC が調べられている (表 24)。(参照 56)

表 24 ラサロシド Na のヒト腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	0.5	0.5~2
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	64	16~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	4	2~64
<i>Eubacterium</i> sp.	20	4	2~8
<i>Clostridium</i> sp.	30	2	2
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~1
<i>Prevotella</i> sp.	20	16	4~32
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	2	2~8
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	2	1~4

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Peptococcus* sp. /*Peptostreptococcus* sp. の ≤0.06 µg/mL であった。本調査の結果から MIC<sub>calc</sub><sup>7</sup> は 0.865 µg/mL (0.000865 mg/mL) と算出された。

<sup>6</sup> 参照 56 ではラサロシドだが、ラサロシド Na をあることを確認した。

<sup>7</sup> 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90% 信頼限界の下限值

(2) 臨床分離菌に対する MIC②

ヒト腸内細菌叢を代表する分離株に対するラサロシド Na の MIC の測定が行われた。

試験 1 では、寒天希釈法<sup>8</sup>で Wilkins-Chalgren 寒天培地等を用いて実施された。結果を表 25 に示した。(参照 2、57)

試験 2 では、30 菌株について寒天希釈法<sup>9</sup>でブルセラ血液寒天培地を用い接種菌数を変えて実施された。結果を表 26 に示した。(参照 2、58)

表 25 ラサロシド Na のヒト腸内細菌に対する MIC (試験 1)

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		Wilkins-Chalgren 寒天培地	Wilkins-Chalgren 寒天培地+血液
<i>Escherichia coli</i>	3	>128	—
<i>Enterococcus</i> sp.	9	0.125~1	16 <sup>a</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	4	—
<i>Fusobacterium</i> sp.	4	—	8~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	10	<0.063~0.5	0.25~4
<i>Eubacterium</i> sp.	10	0.063~0.5	0.25~8
<i>Clostridium</i> sp.	10	0.063~0.5 <sup>b</sup>	2~8
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	10	<0.063~0.125	0.25~2
<i>Streptococcus</i> sp.	10	<0.063~0.25	1~8 <sup>c</sup>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	0.125	0.5~4
<i>Proteus</i> sp.	3	128~>128	—
<i>Salmonella</i> sp.	6	>128	—

—: 試験せず、a: 1株のデータ、b: 9株のデータ、c: 7株のデータ

表 26 ラサロシド Na のヒト腸内細菌に対する MIC (試験 2)

菌名	株数	MIC (µg/mL)			
		接種菌数高 <sup>a</sup>		接種菌数低 <sup>b</sup>	
		MIC <sub>50</sub>	範囲	MIC <sub>50</sub>	範囲
<i>Bacteroides</i> sp.	10	128	64~>128	32	16~64
<i>Fusobacterium</i> sp.	10	1	1~128	ND	ND
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	10	4	1~8	2	0.5~4

a: 5×10<sup>6</sup> CFU/spot、b: 5×10<sup>2</sup> CFU/spot

EMEA は、上記試験 1 では Wilkins-Chalgren 培地の MIC<sub>50</sub> がラサロシド Na の MIC 評価に最も適していると記載している。試験 2 のデータが考慮され、微生物学的 ADI の決定には、感受性が認められないことから、*Fusobacterium* sp.、*Escherichia coli*、

<sup>8</sup> NCCLS Document M11-A3

<sup>9</sup> NCCLS Document M11-A6 (January 2004)

*Proteus* sp.及び *Salmonella* sp.の MIC データを除外し、2つの試験から得られた *Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp.、*Clostridium* sp.、*Peptostreptococcus* sp.、*Lactobacillus acidophilus*、*Enterococcus* sp.、*Streptococcus* sp.及び *Bacteroides fragilis*の値が全体の MIC<sub>50</sub>の決定に用いられた。MIC<sub>50</sub>幾何平均の90%信頼限界の下限値は、0.134 µg/mLであった。(参照4)

### (3) MICに関するその他の知見 (pHの影響)

ヒト腸内細菌叢を代表する分離株に対するラサロシドNaのMICへのpHの影響が調べられた。pHを6.0、7.1又は8.5に調整したブルセラ血液寒天培地を用い、寒天希釈法で実施された。結果を表27に示した。

試験に供した15株中14株では、いずれの2つのpH条件から得られたMICを比較しても、最大差は2倍段階希釈で2段階の差であった。*Fusobacterium* sp.の1株では、pH8.5でのMICがpH7.1で得られたMICに対して3段階高かったが、pH6.0のMICもpH7.1のMICに対して2段階高く、寒天培地のpHによるMICの変化には、明確な傾向は認められなかった。(参照2、59)

表27 ラサロシドNaのヒト腸内細菌に対するMICへのpHの影響

菌名	株数	MIC (µg/mL)		
		pH6.0	pH7.1	pH8.5
<i>Bacteroides</i> sp.	5	16~64	32~64	64~128
<i>Fusobacterium</i> sp.	5	4~128	8~128	8~>128
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	5	0.5~4	1~8	1~8

### (4) 糞便結合試験 (ヒト)

ラサロシドNa (0、1、2、5、10、20、50又は100 µg/mL)に3人の健常ヒト又はボランティアから採取したヒト糞便の滅菌希釈液 (0、10、25又は50 w/w%)を加え、糞便結合試験 (結合時間:0、0.5、1、2、6又は8時間、温度:37±1°C)が実施された。ラサロシドの抗菌活性に対する糞便結合の影響は、各培養液の遠心上清にラサロシド感受性の *Enterococcus faecalis*を接種し、24及び48時間培養後の細菌増殖の有無により判定された。

ラサロシドNaは、糞便を加えずに培養した場合、いずれの結合時間においても1 µg/mLの濃度で *E. faecalis*の増殖を阻害した。10%濃度の糞便を用いた場合、短い結合時間 (一連の結合条件の分注操作が終了し試験を開始した時点(結合時間0と設定された。))でも、100 µg/mLで増殖がみられ、ラサロシドの初期濃度の99%以上が糞便に結合し、上清中濃度が減少したことを示唆した。全ての糞便濃度において、結合時間8時間までの全ての時点で同様の結果が得られ、ラサロシドと糞便の結合は不可逆的であると考えられた。(参照2、4、60)

EMEAでは、上記試験について、この種の試験には現在、認可及び検証されたプロト

コールがないこと、並びに分析法の検出限界、試験菌株数、上清中のラサロシドの存在、懸濁液中のラサロシドと糞便の結合に関する情報不足及びこの結合が不可逆的であるか不明であること、また陽性対照の欠落についても懸念があることから、微生物が利用可能な経口用量の割合を0.1と設定している。(参照4)

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 海外における評価について

##### (1) EMEA における評価

EMEA は、各種試験結果に基づきラサロシド Na の毒性学的及び微生物学的 ADI を算出している。

毒性学的一日摂取許容量 (ADI) は、ラットを用いた 130 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験 (母動物毒性) から得られた無作用量 (NOEL) 0.5 mg/kg 体重/日に基づき、神経毒性に関するデータが限られた内容であることによる不確実係数 200 を適用し、2.5 µg/kg 体重/日 (0.0025 mg/kg 体重/日) と設定されている。

微生物学的 ADI については、ヒト腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub> に関するデータから MIC<sub>50</sub> 幾何平均の 90% 信頼限界の下限值 (0.134 µg/mL) を算出し、微生物が利用可能な経口用量の分画を 0.1 と設定して、CVMP の標準計算式を用い次のとおり算定している。

$$\text{ADI} = \frac{\text{最小 MIC}_{50} \times \text{CF2}^{*2}}{\text{CF1}^{*1}} \times \text{1 日の糞便量}$$

$$= \frac{0.134 \mu\text{g/mL} \times 1}{1} \times 220\text{g}$$

$$= \frac{\quad}{0.1 \times 60 \text{ kg}} = 4.91 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

\*1: ラサロシド又は他のイオノフォア抗生物質は *in vitro* 又は *in vivo* の条件の下で薬剤耐性選択性を示されなかったため 1 とする。

\*2: より高い値とする根拠は認められなかったため 1 とする。

\*3: 投与により利用可能な分画は 10% であった。

EMEA は、毒性学的 ADI が微生物学的 ADI よりも小さいことから、消費者の安全性を評価する上で、ラサロシド Na の ADI を毒性学的 ADI の 0.0025 mg/kg 体重/日と設定している。(参照4)

##### (2) EFSA における評価

EFSA は、ラットを用いた 130 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験 (母動物毒性) から得られた NOAEL 0.5 mg/kg 体重/日に基づき、安全係数 100 を適用して、ラサロシド Na の ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定している。(参照

52、53)

### (3) FDAにおける評価

FDAは、イヌを用いた2年間慢性毒性試験から得られたNOEL 1 mg/kg 体重/日に、安全係数100を適用して、ラサロシドのADIを0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照8、9)

### (4) FSANZにおける評価

FSANZは、NOEL 2 mg/kg 体重/日に基づき、ラサロシドのADIを0.001 mg/kg 体重/日と設定している。(参照61)

## 2. 食品健康影響評価について

### (1) 毒性学的ADIについて

ラサロシドNaについては、*in vivo* 遺伝毒性に関する試験結果の報告は認められなかったが、異なるエンドポイントを利用した複数の*in vitro* 遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であることから、ラサロシドNaは、DNAと直接反応して遺伝毒性を示す可能性は低く、閾値の設定は可能であると考えられた。発がん性も認められなかったことから、ADIを設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験の最小のNOAELは、ラットを用いた130週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における0.5 mg/kg 体重/日であった。毒性学的ADIの設定に当たっては、このNOAEL 0.5 mg/kg 体重/日に、安全係数として100(種差10及び個体差10)を適用し、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

### (2) 微生物学的ADIについて

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

ラサロシドNaのMIC<sub>calc</sub>は0.000865 mg/mL、結腸内容物に220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画(細菌が暴露される分画)に0.1、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.000865^{*1} \times 220^{*2}}{0.1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.0317 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1: MIC<sub>calc</sub>: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

\*2: 結腸内容物 (g)

\*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画: EMEAにおける糞便結合試験に基づく0.1を適用

\*4: ヒトの体重 (kg)

### (3) ADIの設定について

毒性学的 ADI が微生物学的 ADI よりも小さいことから、ラサロシド Na の ADI としては、0.005 mg/kg/日と設定することが適当であると判断された。

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

ラサロシドナトリウム 0.005 mg/kg 体重/日

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

表 28 海外における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等		
			EMEA	EFSA	FDA
マウス	2 年間発がん性	0、10(20)、35(60)、120 ppm ( )内数値は試験開始後 5 週間までの投与量 (混餌投与)	— 試験中に死亡又は安楽死させた 10 及び 120 ppm 投与群の雌でリンパ肉腫の発生率上昇、投与群の雄及び試験終了まで生存した雌ではリンパ肉腫発生率の上昇なし		120 ppm 発がん性なし
ラット	13 週間亜急性毒性 (離乳ラット)	1、2、3、10 (混餌投与)	1 Ht 低下、好中球増加症 (neutrophilic leukocytosis)	1 Ht 低下、好中球増加症 (neutrophilic leukocytosis)	
	130 週間慢性毒性 / 発がん性併合	雄: 0、0.5、1.8、6.2 雌: 0、0.6、2.2、8.1 (0、10、35、120 ppm) (混餌投与)	雄 0.5、雌 0.6 Glu 上昇、BUN 低下、副腎重量増加	雄 0.5、雌 0.6 Glu 上昇、BUN 低下、肝臓及び副腎重量増加 発がん性なし	120 ppm 発がん性なし
	生殖発生毒性	1、2、3、10 (混餌投与)	3 体重増加抑制 (母動物)	3 体重増加抑制 (母動物、胎児)	
	三世代生殖毒性	0、10、35、120 ppm (混餌投与)	0.5 ~ 0.8 (10 ppm) 黄体数及び着床数減少	雄 0.6、雌 0.7 黄体数及び着床数減少	
イヌ	13 週間亜急性毒性	0、2、5、10 (経口投与)	2 血清 Cl 低下	2 血清 Cl 低下	

	2年間慢性毒性	0、0.25、1、5 (EFSA: 0.3、1、6 mg/kg 体重/日、0、10、35、180 ppm) (混餌投与)	1 (雌雄、35 ppm) 一時的摂餌量減少、ALP 上昇、前立腺重量低下	1 摂餌量減少 (試験開始後 12 週間まで)、ALP 上昇、前立腺重量低下	1 (35 ppm) ALP 上昇、前立腺重量低下
ウサギ	発生毒性	0、1、2、4 (強制経口投与) (予備試験)	— 全投与群で体重増加抑制、胎児体重低下		
	発生毒性	0、0.5、1、2 (強制経口投与)	0.5 (母動物、胎児) 母動物: 摂餌量減少による全身的影響 胎児: 妊娠状態による影響、体重増加抑制	0.5 妊娠状態、胎児体重への影響	
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.0025 NOEL: 0.5 SF: 200 (神経毒性に関するデータが限定的であるため)	0.005 NOAEL: 0.5 SF: 100 (ラットと鶏の間の代謝プロフィールの同等性が確立されていないため、鶏組織中の残留評価については考慮が必要である。)	0.01 NOEL: 1 SF: 100
毒性学的 ADI の設定根拠			130 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) 及び発生毒性試験 (ウサギ)	130 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) 及び発生毒性試験 (ウサギ)	2 年間慢性毒性試験 (イヌ)
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.00491	記載なし	記載なし
微生物学的 ADI の設定根拠			MIC <sub>50</sub> の幾何学的平均値の 90%信頼限界値: 0.134 µg/mL		
ADI (mg/kg 体重/日)			0.0025	0.005	0.01



〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EFSA	欧州食品安全機関
ELISA	酵素結合免疫測定法
EM(E)A	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース (血糖)
FDA	米国食品医薬品庁
FSANZ	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/FLD	高速液体クロマトグラフィー/蛍光検出器
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
LC/(MS)/MS	液体クロマトグラフィー/(タンデム)質量分析
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
NCCLS	米国臨床検査標準委員会
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与放射活性
TLC	薄層クロマトグラフィー
TRR	総残留放射活性
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力

〈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 厚生労働省告示第 499 号）
2. 国外で使用される農薬等に係る残留基準の改正の要請の資料概要（未公表）
3. 農林水産省：ラサロシドナトリウムについての試験成績等の抄録
4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, LASALOCID SODIUM, SUMMARY REPORT, 2004
5. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, LASALOCID SODIUM (extension to eggs), SUMMARY REPORT, 2006
6. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, LASALOCID SODIUM (Extension to eggs), SUMMARY REPORT, 2007
7. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Lasalocid (bovine species), 2012
8. FDA CFR Sec.556.347 / Lasalocid, 2012
9. US Freedom of Information Summary (NADA 96・298), 2009
10. The Whole Blood Concentration and Tissue Distribution of Radioactivity after a Single Oral Administration of Lasalocid-<sup>14</sup>C to Adult Male Mice at a Dose of 1mg/kg, 1979 (未公表)
11. The Whole Blood Concentration and Tissue Distribution of Radioactivity after a Repeated Oral Administration of Lasalocid-<sup>14</sup>C to Adult Male Mice at a Dose of 1mg/kg for One Week, 1980 (未公表)
12. Fecal and Urinary Excretion of Radioactivity after Oral Administration of Lasalocid-<sup>14</sup>C Sodium to Female and Male Mice at a Dose of 1mg/kg, 1978 (未公表)
13. The Whole Blood Concentration and Tissue Distribution of Radioactivity after a Single Oral Administration of Lasalocid-<sup>14</sup>C to Adult Male Rats at a Dose of 1mg/kg, 1979 (未公表)
14. Fecal and Urinary Excretion of Radioactivity after Oral Administration of Lasalocid-<sup>14</sup>C to Male and Female Rats at a Dose of 1mg/kg, 1978 (未公表)
15. Biliary Excretion of Radioactivity After Oral Administration of Lasalocid-<sup>14</sup>C to Male Rats at a Dose of 1 mg/kg, 1978 (未公表)
16. Comparison of Liver Radioactivity in Rats Fed Lasalocid-<sup>14</sup>C with Liver Radioactivity of Lasalocid-<sup>14</sup>C Fed Chickens (未公表)
17. The Uptake and Elimination of Lasalocid-<sup>14</sup>C in the Chicken, 1973 (未公表)
18. Metabolism and Residue Depletion of [<sup>14</sup>C]-Lasalocid Sodium in Broiler Chickens, 2003 (未公表)
19. The Metabolism of Lasalocid-<sup>14</sup>C in Chickens, 1987 (未公表)
20. G.D.Kennedy, W.J.Blanchflower and B.C.O'Doman. Development of an ELISA for Lasalocid and Depletion Kinetics of Lasalocid Residues in Poultry. Food Addit. Contam., 1995; 12: 83-92

21. The Uptake, Distribution and Elimination of Lasalocid-<sup>14</sup>C in the Turkeys, 1986 (未公表)
22. The Metabolism of Lasalocid- [<sup>14</sup>C] in the Turkey, Swine, Mouse, Rat, Dog and Chicken, 1987 (未公表)
23. The Uptake and Elimination of Lasalocid-<sup>14</sup>C in Chickens Which Were Fed Lasalocid-<sup>14</sup>C at 0.0125% in the Feed for 21 Days, 1977 (未公表)
24. Elimination of Ro 2-2985 from Chicken Tissues, 1973 (未公表)
25. Residue Depletion Study In Muscle and Skin/Fat Obtained from Broiler Chickens Treated with Avatec (lasalocid) Medicated Feed at 113 g/ton for 42 Days Followed by Treatment with Non-Medicated Feed for up to 10 Days. (2011) , and LC/MS/MS Analysis of Lasalocid in Chicken Muscle and Skin/Fat (2012) , 2012 (未公表)
26. Residue Depletion of Lasalocid A in Broiler Chickens Following Administration of Avatec 150 G (15% Lasalocid Sodium) in the Diet for 42 Consecutive Days, 2006 (未公表)
27. The Magnitude and Nature of the Residues in Eggs from Laying Hens Following the Repeated Oral Administration of [<sup>14</sup>C] -Lasalocid Sodium, 2005 (未公表)
28. V.Vandenberge, E.Delezie, G.Huyghebaert, P.Delahaut, G.Pierret, P.De Backer.*et.al.* Transfer of the Coccidiostats Monensin and Lasalocid from Feed at Cross-contamination Levels to Whole Egg, Egg White and EggYolk.Food Addit. Contam. , 2012; Part A29. 12: 1881-1892
29. A Study to Investigate the Residue Depletion of Lasalocid Sodium in Growing Turkeys Following Administration of Avatec® 150G in the Diet for 112 Consecutive Days, 2008 (未公表)
30. Residue Depletion of Avatec® 150G (15% Lasalocid Sodium) in Pheasants, 2007 (未公表)
31. The Effect of Feeding Lasalocid Sodium (AVATEC 15% CC) on Edible Tissues Residues in Farmed Quail; 2000 (未公表)
32. Mutagenic Evaluation of Lasalocid Sodium in Bacterial Repair and Reverse Mutagenesis Tests, 1977 (未公表)
33. Mutagenicity Evaluation of Sodium Lasalocid (Ro 02-2985/001) , a Coccidostatic Antibioticum with *Saccharomyces cerevisiae* D7, 1988 (未公表)
34. Gene Mutation Assay in Cultured Mammalian Cells with the Feed Additive Ro 02-2985/001 Sodium Lasalocid (V79/HGPRT Test) , 1989 (未公表)
35. Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay with the Feed Additive Ro 02-2985/001 (Sodium Lasalocid) Using Cultured of Rat Hepatocytes, 1989 (未公表)
36. Chromosome Analysis in Human Peripheral Lymphocytes Treated *In Vitro* with the Anticoccidial Antibiotic Ro 02-2985/001 in Absence and in Presence of a Metabolic Activation System, 1989 (未公表)
37. Acute Toxicity and Dog Tolerance Testing of Ro 2-2985/001 (Coccidiostat) , 1972 (未公表)

38. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Rats, 1973 (未公表)
39. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Weanling Rats, 1975 (未公表)
40. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Rats Obtained from Treated Parents, 1975 (未公表)
41. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Dogs, 1973 (未公表)
42. A Chronic Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Beagle Dogs, 1980 (未公表)
43. Chronic Toxicity Study in Mice Ro 2-2985/001 (lasalocid) Avatec, 1980 (未公表)
44. Chronic Toxicity Study in Rats Ro 2-2985/001 (lasalocid) Avatec, 1981 (未公表)
45. Reproduction Studies of Ro 2-2985/001 in Rats. Study of Fertility and General Reproductive Performance, 1974 (未公表)
46. A Three Generation Reproductive and Teratology Study of Rats: Ro 2-2985/001, 1980 (未公表)
47. Lasalocid sodium: Dose Range Finding Study in Rabbits Preliminary to Developmental Toxicity Study (未公表)
48. Lasalocid sodium: Developmental Toxicity Study in Rabbits, 2003 (未公表)
49. The Metabolism of Lasalocid-<sup>14</sup>C in Mice, 1987 (未公表)
50. The Metabolism of Lasalocid-<sup>14</sup>C in Rats, 1987 (未公表)
51. EFSA: Update of an opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the reevaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC. EFSA Journal 2004; 77:1-45
52. EFSA: Scientific Opinion on the safety and efficacy of Avatec® 150G (lasalocid A sodium) for turkeys. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal feed (FEEDAP). EFSA Journal 2010; 8(4):1575
53. EFSA: Scientific Opinion on the safety and efficacy of Avatec® 150G (lasalocid A sodium) for pheasants, partridges, quails and guinea-fowl. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal feed (FEEDAP). EFSA Journal 2011; 9(4):2116
54. Acute Dermal Toxicity and Irritation Testing of Ro 2-2985/001 in Rabbits, 1977 (未公表)
55. Guinea-Pig Sensitisation Testing of Ro 2-2985/001 Using the Maximisation Test, 1977 (未公表)
56. 食品安全委員会：平成 18 年度食品安全確保総合調査、動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査
57. Sodium Lasalocid: Determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Against Bacteria of Human Origin, 1998 (未公表)
58. Activity of Lasalocid Sodium Against Bacterial Strains Representing the Normal Human Intestinal Microbiota: Determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC), 2004 (未公表)

59. Effect of pH on the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of Lasalocid Sodium Against Selected Bacterial Strains Representing the Normal Intestinal Microbiota, 2004 (未公表)
60. Effect of Fecal Binding on Antibacterial Activity of Lasalocid Sodium, 2004 (未公表)
61. FSANZ: Final Assessment Report. Maximum Residue Limits-Lasalocid (Antibiotic), 2005
62. S. C. Gad, and S. E. Gad. A Functional Observational Battery for Use in Canine Toxicity Studies: Development and Validation. *Int J Toxicol* 2003; 22: 415-422
63. N. Safran, I. Aizenberg, and H. Bark. Paralytic Syndrome Attributed to Lasalocid Residues in a Commercial Ration Fed to Dogs: *JAVMA* 1993; 202: 1273-1275
64. M. Suarez, N. Mino, A. Goicoa, L. Fidalgo and G. Santamarina. Suspected Lasalocid Poisoning in Three Dogs. *Vet. Human Toxicol.* 2003; 45: 241-242
65. B. Perelman, M. Pirak and B. Smith. Effects of the Accidental Feeding of Lasalocid Sodium to Broiler Breeder Chickens. *Vet. Rec.* 1993; 132: 271-273
66. D. Gregory, S. Vanhooser and E. Stair. Light and Electron Microscopic Lesions in Peripheral Nerves of Broiler Chickens Due to Roxarsone and Lasalocid Toxicoses. *Avian Dis.* 1995; 39: 408-416