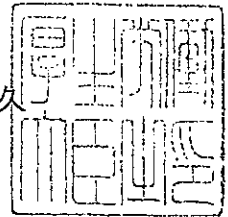




厚生労働省発食安 0907 第1号
平成 27 年 9 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アシベンゾラルー S-メチル
農薬イソキサフルトール
農薬オキサチアピプロリン
動物用医薬品クロルプロマジン
農薬シクロプロトリン
動物用医薬品ジメトリダゾール
動物用医薬品セフチオフル
農薬トリアファモン
動物用医薬品ノルフロキサシン
農薬フルオキサストロビン
農薬メトラフェノン
動物用医薬品メトロニダゾール
動物用医薬品ロニダゾール

平成 27 年 10 月 2 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 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 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オキサストロビンに係る食品規格（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。

フルオキサストロビン

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルオキサストロビン [Fluoxastrobin (ISO)]

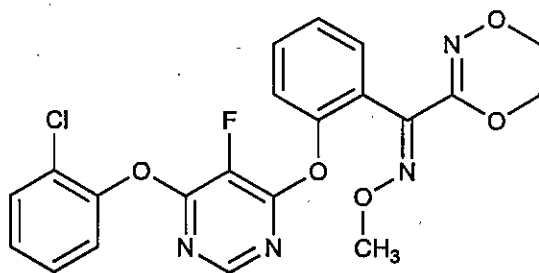
(2) 用 途：殺菌剤

ストロビルリン系の殺菌剤である。ミトコンドリア内膜のチトクローム bc_1 複合体の Q_o 部位に結合することにより電子伝達系を阻害し、菌の呼吸を阻害して殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

(E)-{2-[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]phenyl}
(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime (IUPAC)
(1E)-[2-[[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy]phenyl]
(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{21}H_{16}ClFN_4O_5$
分子量	458.82
水溶解度	2.431 mg/L (20°C, pH 4) 2.292 mg/L (20°C, pH 7) 2.272 mg/L (20°C, pH 9)
分配係数	$\log_{10} Pow = 2.86$ (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、いちご及びばれいしょに係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法（米国）

40. 3%フルオキサストロビンフロアブル

作物名	適用 病害虫名	1回当たり 使用量	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	夏疫病	67.2～134 g ai/ha	6回	804 g ai/ha	収穫 7日前 まで	地上散布、 空中散布、 滴下施用
	疫病	134 g ai/ha		804 g ai/ha		
いちご	炭疽病 うどんこ病 灰色かび病	67.2～202 g ai/ha	4回	807 g ai/ha	収穫 前日 まで	

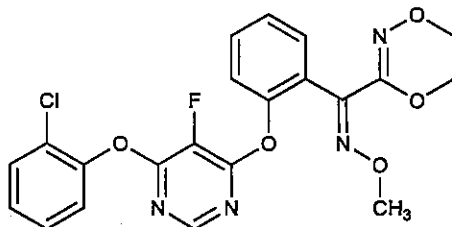
ai : active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フルオキサストロビン
- ・(2)-{2-[6-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}
(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)メタノン=O-メチルオキシム
(以下、代謝物Z異性体という)



代謝物Z異性体

② 分析法の概要

試料からアセトン・水 (3:1) 混液で抽出、または、メタノール・水 (1:1) 混液で高速溶媒抽出装置 (ASE) を用いて抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：フルオキサストロビン及び代謝物 Z 異性体の合計として 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルオキサストロビンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

① ADI

無毒性量：1.5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1 年間

安全係数：100

ADI：0.015 mg/kg 体重/day

② ARfD

設定の必要なし

フルオキサストロビンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要があると判断した。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてはれいしょ、いちご等に、カナダにおいていちご、大麦等に、EU において大麦、ライ麦等に、ニュージーランドにおいて穀類に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルオキサストロビン (E 体) 及び代謝物 Z 異性体とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、食品中の暴露評価対象物質としてフルオキサストロビン（代謝物 Z 異性体を含む）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 (%) 注)
一般 (1 歳以上)	1.4
幼小児 (1~6 歳)	6.4
妊婦	1.2
高齢者 (65 歳以上)	1.4

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

フルオキサストロビン海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【フルオキサストロビン本体/代謝物Z異性体】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
いちご (果実)	8	40.3% フロアブル	200g ai/ha 散布	4	0	圃場A: 0.185 (#)	0.180/<0.005 (#)
						圃場B: 0.705 (#)	0.682/0.0237 (#)
						圃場C: 0.745 (#)	0.726/0.0191 (#)
						圃場D: 0.573 (#)	0.554/0.0196 (#)
					0, 3, 7, 14	圃場E: 0.331 (4回, 0日) (#)	0.315/0.0162 (4回, 0日) (#)
						圃場F: 0.986 (#)	0.934/0.0520 (#)
						圃場G: 0.653 (#)	0.616/0.0367 (#)
						圃場H: 0.274 (#)	0.263/0.0111 (#)
ばれいしょ (塊茎)	27	40.3% フロアブル	135g ai/ha 散布	6	I	圃場A: <0.01	
						圃場B: <0.01	
						圃場C: <0.01	
						圃場D: <0.01	
						圃場E: <0.01	
						圃場F: <0.01	
						圃場G: <0.01	
						圃場H: <0.01	
						圃場I: <0.01	
						圃場J: <0.01	
						圃場K: <0.01	
						圃場L: <0.01	
						圃場M: <0.01	
						圃場N: <0.01	
						圃場O: <0.01	
						圃場P: <0.01	
						圃場Q: <0.01	
						圃場R: <0.01	
						圃場S: <0.01	
						圃場T: <0.01	
						圃場U: <0.01	
						圃場V: <0.01	
						圃場W: <0.01	
						圃場X: <0.01	
						圃場Y: <0.01	
						圃場Z: <0.01	
						圃場ZA: <0.01	
	3	50%水和剤 (WP)			0, 7, 14, 21	圃場ZB: <0.01 (#)	
						圃場ZC: <0.01 (#)	
						圃場ZD: <0.01 (#)	
						圃場ZE: <0.01 (#)	

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、フルオキサストロビン (E体) 及び代謝物Z異性体の和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

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	
ばれいしょ	0.01		IT		0.01 米国	【<0.01(n=30)(米国)】
いちご	2		IT		1.9 米国	【0.185-0.986(#)(n=8)(米国)】

(#)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)

フルオキサストロビン推定摂取量 (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
ばれいしょ	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
計		11.2	15.9	10.8	12.2
ADI比 (%)		1.4	6.4	1.2	1.4

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26年 7月22日 インポートトレランス設定の要請（いちご及びばれいしょ）
平成26年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年 3月24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 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 9月10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

フルオキサストロビン

食品名	残留基準値 ppm
ばれいしょ	0.01
いちご	2

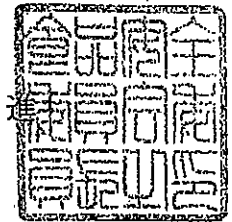
※今回基準値を設定するフルオキサストロビンとは、フルオキサストロビン及び代謝物Z異性体【(Z)-{2-[6-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)メタン-2-イル-O-メチルオキシム】の和をいう。



府 食 第 240 号
平成 27 年 3 月 24 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 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルオキサストロビ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

フルオキサストロビンの一日摂取許容量を 0.015 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

農薬評価書

フルオキサストロビン

2015年3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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	6
 I. 評価対象農薬の概要.....	 7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	8
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 春小麦①.....	14
(2) 春小麦②.....	15
(3) 春小麦③.....	16
(4) らっかせい①.....	17
(5) らっかせい②.....	17
(6) トマト①.....	18
(7) トマト②.....	18
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	19
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	20
(4) 土壌表面光分解試験.....	20
(5) 土壌吸脱着試験.....	21
(6) 土壌吸着試験.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験①.....	22
(3) 水中光分解試験②.....	22

5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	24
(1) 急性毒性試験.....	24
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	25
10. 亜急性毒性試験.....	25
(1) 4週間亜急性毒性試験(ラット)①.....	25
(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)②.....	26
(3) 13週間亜急性毒性試験(ラット).....	27
(4) 13週間亜急性毒性試験(マウス).....	28
(5) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	28
(6) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)② <参考資料>.....	29
(7) 13週間亜急性神経毒性試験(ラット).....	30
(8) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	31
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	32
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	33
(2) 発生毒性試験(ラット).....	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	34
13. 遺伝毒性試験.....	35
14. その他の試験.....	36
(1) 異性体比が異なる原体の毒性比較試験(ラット).....	36
(2) 9週間亜急性毒性試験(ラット).....	37
(3) [³³ P]オルトリン酸及び[⁴⁵ Ca]塩化カルシウムの吸収及び排泄に対する影響試験(ラット).....	38
(4) 2週間亜急性毒性試験(マウス).....	39
(5) 5週間免疫毒性試験(マウス) <参考資料>.....	40
III. 食品健康影響評価.....	41
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	45
・別紙2: 検査値等略称.....	47
・別紙3: 作物残留試験成績—海外.....	49

· 参照	51
------------	----

＜審議の経緯＞

- 2014年 7月 22日 インポートトレランス設定の要請（いちご及びばれいしょ）
- 2014年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0909 第 5 号）、関係書類の接受（参照 1～64）
- 2014年 9月 16日 第 530 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 12月 1日 第 40 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2015年 1月 21日 第 118 回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 2月 3日 第 547 回食品安全委員会（報告）
- 2015年 2月 4日 から 3月 5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 3月 12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
- 2015年 3月 24日 第 554 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012年 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＞

（2014年 4月 1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍

篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

小澤正吾

川口博明

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

太田敏博

小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫

加藤美紀

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

細川正清

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

本間正充

根岸友恵

山本雅子

吉田 充

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

本多一郎

山手丈至

森田 健

與語靖洋

要 約

ストロビルリン系殺菌剤である「フルオキサストロビン」(CAS No. 361377-29-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(春小麦、らっかせい等)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルオキサストロビン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び泌尿器系(腎盂及び尿道結石等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオキサストロビン(Z体を含む。)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルオキサストロビンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルオキサストロビン

英名：fluoxastrobin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-2-{{[6-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロ-4-ピリミジニル]オキシ}フェニル}(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)メタノン=O
メチルオキシム

英名：(E)-2-{{[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl}(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime

CAS (No.361377-29-9)

和名：(1E)-2-[[[6-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロ-4-ピリミジニル]オキシ]フェニル](5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)メタノン=O
メチルオキシム

英名：(1E)-2-[[[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy]phenyl](5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime

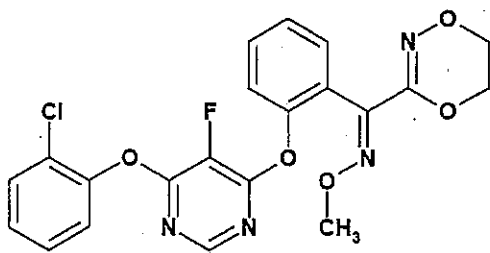
4. 分子式



5. 分子量

458.83

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルオキサストロビン[®]は、バイエルクロップサイエンス社（ドイツ）によって開発されたストロビルリン系の殺菌剤で、ミトコンドリア内のチトクローム bc₁ 複合体の Q_o 部位に結合することによって電子伝達系を阻害し、菌の呼吸を阻害して殺菌効果を示すと考えられている。国内では農薬登録されておらず、海外では米国、カナダ、EU、豪州等で登録されている。

今回、インポートトレランス設定（いちご及びばれいしょ）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フルオキサストロビンのメトキシイミノトリル環の炭素を均一に標識したもの（以下「[met-¹⁴C]フルオキサストロビン」という。）、クロロフェニル環の炭素を均一に標識したもの（以下「[chl-¹⁴C]フルオキサストロビン」という。）及びピリミジン環の2位の炭素を標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]フルオキサストロビン」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）からフルオキサストロビンに換算した値（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

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [met-¹⁴C]フルオキサストロビンを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量で非標識化合物を 14 日間経口投与後、15 日目に標識化合物を単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 1、2）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回投与				反復投与	
投与量 (mg/kg 体重)	1		100 ^a		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{1/2} (α相) (hr)	0.88	0.72	2.32	4.09	1.06	3.46
T _{1/2} (β相) (hr)	10.5	10.9	6.98	6.84	12.2	12.3
T _{max} (hr)	0.38	1.42	5.40	8.03	0.95	0.47
C _{max} (µg/mL)	0.21	0.07	2.91	2.33	0.09	0.07
AUC (hr・µg/mL)	1.52	1.25	54.1	61.3	1.38	1.18

^a: 投与液中に結晶の沈殿が生じたため、実際投与量は雄 49 mg/kg 体重、雌 99 mg/kg 体重。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] から得られた尿、胆汁、組織及びカーカス¹の放射能から推定したフルオキサストロビン投与後 24 又は 30 時間の吸収率は、81.9 ~ 93.5%であった。（参照 1、2）

¹ 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

a. 体内分布

血中濃度推移試験 [1. (1) ①a.] において、[met-¹⁴C]フルオキサストロビンの低用量若しくは高用量単回投与又は反復投与群の投与 48 時間後に得られた臓器及び組織を用いて体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[chl-¹⁴C]フルオキサストロビン又は[pyr-¹⁴C]フルオキサストロビンを低用量で単回経口投与し、投与 48 時間後に臓器及び組織を採取して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、肝臓、消化管及び腎臓で放射能濃度が高かった。残留放射能の分布パターンに性別、用量及び標識化合物の違いによる顕著な差は認められなかった。（参照 1、2、4、6）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 48 時間後 ^a
[met- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	単回 投与	1	雄	肝臓(0.0665)、消化管(0.0142)、腎臓(0.0117)、赤血球(0.0058)、血漿(0.0051)、肺(0.0032)、脾臓(0.0026)、心臓(0.0025)、カーカス (0.0024)、皮膚(0.0022)、精巣(0.0014)、骨格筋(0.0013)
			雌	肝臓(0.0454)、消化管(0.0206)、腎臓(0.0093)、赤血球(0.0056)、血漿(0.0043)、肺(0.0033)、心臓(0.0022)、脾臓(0.0021)、皮膚(0.0020)、カーカス(0.0014)
		100 ^b	雄	肝臓(1.61)、腎臓(0.456)、消化管(0.402)、血漿(0.234)、赤血球(0.210)、肺(0.150)、心臓(0.127)、脾臓(0.0935)、精巣(0.0536)
			雌	肝臓(2.25)、消化管(1.25)、赤血球(0.953)、子宮(0.544)、腎臓(0.490)、皮膚(0.399)、血漿(0.206)、肺(0.197)、脾臓(0.161)、心臓(0.142)
	反復 投与	1	雄	肝臓(0.0563)、消化管(0.0164)、腎臓(0.0105)、赤血球(0.0057)、血漿(0.0049)、腎周囲脂肪(0.0036)、肺(0.0035)、脾臓(0.0027)、心臓(0.0027)、皮膚(0.0026)、カーカス(0.0021)、精巣(0.0016)、骨格筋(0.0014)
			雌	肝臓(0.0392)、腎臓(0.0088)、消化管(0.0077)、副腎(0.0077)、卵巣(0.0064)、子宮(0.0063)、腎周囲脂肪(0.0062)、赤血球(0.0053)、肺(0.0039)、血漿(0.0034)、脾臓(0.0025)、皮膚(0.0023)、心臓(0.0022)、カーカス(0.0021)

[chl- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	単回 投与	1	雄	肝臓(0.0639)、血漿(0.0394)、消化管(0.0254)、腎 臓(0.0208)、赤血球(0.0165)、肺(0.0121)、皮膚 (0.0087)、心臓(0.0086)、精巣(0.0069)、カーカス (0.0059)、脾臓(0.0056)、大腿骨(0.0056)、腎周囲 脂肪(0.0055)、骨格筋(0.0035)、脳(0.0019)
[pyr- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	単回 投与	1	雄	肝臓(0.0543)、血漿(0.0390)、消化管(0.0302)、腎 臓(0.0161)、赤血球(0.0136)、肺(0.0121)、皮膚 (0.0079)、心臓(0.0075)、精巣(0.0066)、カーカス (0.0059)、大腿骨(0.0049)、脾臓(0.0043)、骨格筋 (0.0042)、脳(0.0014)

a: 反復投与群では、最終投与 48 時間後。

b: 投与液中に結晶の沈殿が生じたため、実際投与量は雄 49 mg/kg 体重、雌 99 mg/kg 体重。

b. オートラジオグラフィー

Wistar ラット（一群雌雄各 1 匹）に[met-¹⁴C]フルオキサストロビン、[chl-¹⁴C]フルオキサストロビン又は [pyr-¹⁴C]フルオキサストロビンそれぞれ 3 mg/kg 体重を単回経口投与し、オートラジオグラフィーによる体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

いずれの標識化合物においても肝臓、膀胱、褐色脂肪及び腎臓で放射能濃度が高く、残留放射能の体内分布に性別及び標識化合物の違いによる顕著な差は認められなかった。投与放射能は速やかに排泄され、組織への蓄積性はないものと考えられた。（参照 1、3、5、7）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 48 時間後又は 投与 168 時間後 ^b
[met- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	3	雄	膀胱(1.50)、肝臓(0.976)、褐色脂肪(0.360)、腎皮質(0.305)、腎髄質(0.229)、腎周囲脂肪(0.152)、副腎(0.106)、血液(0.075)	肝臓(0.051)、腎髄質(0.012)、甲状腺(0.009)、腎皮質(0.007)、血液(0.006)
		雌	肝臓(1.27)、膀胱(1.04)、腎髄質(0.435)、褐色脂肪(0.221)、腎皮質(0.164)、血液(0.120)、副腎(0.120)、腎周囲脂肪(0.106)	肝臓(0.039)、腎髄質(0.009)、血液(0.005)、腎皮質(0.004)
雄		肝臓(0.553)、褐色脂肪(0.223)、腎周囲脂肪(0.140)、腎髄質(0.122)、腎皮質(0.087)、心臓(0.074)、副腎(0.067)、血液(0.061)	肝臓(0.022)、腎髄質(0.009)、腎皮質(0.007)	
雌		褐色脂肪(0.231)、肝臓(0.195)、腎周囲脂肪(0.145)、膀胱(0.102)、腎髄質(0.086)、心臓(0.062)、腎皮質(0.053)、副腎(0.051)、脾臓(0.040)、血液(0.033)	肝臓(0.028)、腎髄質(0.013)、血液(0.011)、腎皮質(0.009)、副腎(0.008)	
[pyr- ¹⁴ C]		雄	肝臓(1.21)、膀胱(0.584)、腎髄質	肝臓(0.008)、腎髄質(0.003)

フルオキサ ストロビン		(0.323)、褐色脂肪(0.206)、腎皮質 (0.165)、血液(0.132)、副腎(0.118)、 心臓(0.073)、腎周囲脂肪(0.070)	
	雌 ^c	肝臓(0.686)、腎髄質(0.220)、褐色 脂肪(0.174)、副腎(0.087)、腎皮質 (0.078)、血液(0.062)、腎周囲脂肪 (0.059)	肝臓(0.010)、腎髄質(0.004)、血液 (0.004)

a: 投与1時間後。

b: [met-¹⁴C]フルオキサストロビンの投与では48時間後、[chl-¹⁴C]フルオキサストロビン及び[pyr-¹⁴C]フルオキサストロビンの投与では168時間後。

c: 膀胱は測定せず。

③ 代謝

血中濃度推移試験 [1. (1)①a.] 及び体内分布試験 [1. (1)②a.] において採取された尿及び糞並びに Wistar ラット (雄6匹) に[chl-¹⁴C]フルオキサストロビンを低用量で単回経口投与又は[met-¹⁴C]フルオキサストロビンを低用量で十二指腸内に単回投与して採取された胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表4に示されている。

いずれの標識体においても、主要代謝物は尿中で M78、糞中で M12、M25、M48E及びM49、胆汁中で M30、M17、M48E及びM49であった。ほかに多数の代謝物が検出されたが、全て5%TAR未満であった。

未変化のフルオキサストロビンは糞中に 1.7~53.8%TAR 認められたが、尿及び胆汁中には認められなかった。(参照1、2、4、6)

表4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識化合物	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	フルオキサ ストロビン	代謝物 ^c
[met- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	単回 投与	1	雄	尿	0~24	ND	M78(5.1)、未同定(6.1)
				糞	0~24	1.7	M12(15.9)、M25(15.7)、 M48E(9.6)、M49(6.5)、未同定 (24.4)
			雌	尿	24~48	ND	M78(4.3)、M48E(4.0)、未同定 (7.6)
				糞	0~48	2.5	M12(13.0)、M48E(10.7)、 M25(9.4)、M49(6.3)、M04E(3.0)、 未同定(17.3)
		100 ^a	雄	尿	24~48	ND	未同定(7.0)
				糞	0~24	53.8	M12(6.0)、M48E(5.4)、M49(4.7)、 M25(3.4)、未同定(9.2)
			雌	尿	24~48	ND	未同定(4.0)
				糞	0~48	43.0	M12(13.8)、M48E(6.7)、 M25(5.8)、M04E(3.7)、未同定

	反復投与	1	雄	尿	24~48	ND	(7.8) M78(4.4)、未同定(6.6)
				糞	0~24	7.1	M25(13.0)、M12(11.4)、 M48 A (6.8)、M49(5.3)、未同定 (21.5)
			雌	尿	24~48	ND	M78(5.2)、M48 A (3.3)、未同定 (6.3)
				糞	0~48	7.5	M12(15.6)、M25(12.7)、 M48 A (8.8)、M49(4.7)、 M04 A (4.5)、未同定(17.6)
	単回投与 ^b	1	雄	胆汁	0~24	ND	M30(13.6)、M17(12.4)、 M48 A (10.3)、M49(7.0)、 M18(4.9)、M32(4.2)、M78(3.5)
[chl- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	単回投与	1	雄	尿	0~48	ND	未同定(6.1)
				糞	0~48	3.2	M25(17.1)、M12(14.7)、 M04 A (4.3)、未同定(30.3)
				胆汁	0~24	ND	M30(14.9)、M17(10.3)、 M32(4.4)、M18(3.9)
[pyr- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	単回投与	1	雄	尿	0~48	ND	未同定(5.1)
				糞	0~48	1.0	M12(12.2)、M25(11.6)、 M48 A (9.4)、M49(7.0)、未同定 (18.5)

ND: 検出されず。

a: 投与液中に結晶の沈殿が生じたため、実際投与量は雄 49 mg/kg 体重、雌 99 mg/kg 体重。

b: 十二指腸内に投与。

c: 3%TAR 以上認められた代謝物。

尿、糞及び胆汁中における代謝物の同定・定量試験結果から、フルオキサストロビンの主要な代謝経路は、①クロロフェニル環の水酸化及び部分的なメチル化、②ジオキサジン環の水酸化、③オキシムエーテル基の酸化的脱メチル化及び開裂、④ピリミジン部位のエーテル基の開裂、⑤水酸基のグルクロン酸及び硫酸抱合体の生成であると考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

血中濃度推移試験 [1. (1)①a.] 及び体内分布試験 [1. (1)②a.] において尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

尿及び糞中への放射能排泄率は表 5 に示されている。

いずれの標識体においても、投与頻度、投与量及び性別にかかわらず、大部分は投与後 24 時間に糞中へ排泄され、投与後 48 時間の尿及び糞中への排泄率は 83.7~106%TAR であった。(参照 1、4、6)

表5 尿及び糞中への放射能排泄率 (%TAR)

標識化合物	投与方法		単回投与								反復投与			
	投与量		1 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重/日			
	性別		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	試料		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
[met- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	試料採取時間	0~24	19.7	80.1	19.4	60.9	14.6	87.8	10.3	78.1	18.9	69.7	17.9	74.2
		0~48	20.0	84.7	20.2	70.4	15.0	91.1	11.0	86.4	19.4	74.1	18.5	78.1
[chl- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	(hr)	0~24	11.5	70.6										
		0~48	13.2	76.4										
[pyr- ¹⁴ C] フルオキサ ストロビン	(hr)	0~24	10.7	66.0										
		0~48	12.0	71.7										

/: 該当なし。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (各雄 6 匹) に[met-¹⁴C]フルオキサストロビン又は[chl-¹⁴C]フルオキサストロビ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。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 24 又は 30 時間に 77.3~87.4%TAR が胆汁中へ排泄された。本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] の結果から、フルオキサストロビンは主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられ、腸肝循環が示唆された。(参照 1、2、4)

表6 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	採取時間 (hr)	尿	糞	胆汁	組織及びカーカス
[met- ¹⁴ C]フルオキサストロビン	0~24	4.81	10.6	87.4	1.34
[chl- ¹⁴ C]フルオキサストロビン	0~30	3.21	11.3	77.3	1.32

2. 植物体内運命試験

(1) 春小麦①

春小麦 (品種: Thasos) の種子に[met-¹⁴C]フルオキサストロビンを 5.5 mg/種子 500 粒 (55 g ai/ha に相当) の用量で種子処理し、播種 41 日後及び 76 日後にそれぞれ 313 及び 298 g ai/ha の用量で散布処理して、植物体内運命試験が実施された。播種 36 日後に採取した青刈り試料、播種 85 日後に採取し室温で 4 日間風乾した干し草試料、播種 123 日後に採取したわら (もみ殻を含む。) 及び穀粒が試料とされた。

各試料中における主要代謝物は表 7 に示されている。

いずれの試料においても主要残留物はフルオキサストロビンであった。干し草、わら及び穀粒ではフルオキサストロビンから Z 体への変換が認められ、わらで Z 体の比が最大 (E/Z 比=73:27) であった。合計 32 種類の代謝物が検出され、青刈りでは M08E が 14.4%TRR 認められたが、残留量は 0.01 mg/kg 未満であった。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 1、8)

表 7 各試料中における主要代謝物 (%TRR)

作物	試料	残留放射能 ^a	フルオキサストロビン ^a	Z 体 ^a	代謝物 ^b
春小麦	青刈り	(0.02)	22.3 (<0.01)	ND (ND)	M08E(14.4)、M07E(7.9)
	干し草	(55.7)	65.7 (36.6)	17.6 (9.79)	M08E(1.2)、M38(1.2)、M05(0.6)、M51(0.6)、 M04E(0.5)、M07E(0.5)、M34(0.5)、 M48E(0.5)
	わら	(80.0)	52.8 (42.2)	19.6 (15.6)	M04E(2.4)、M07E(1.2)、M38(1.2)、 M48E(1.2)、M05(0.9)、M04Z(0.6)、 M08E(0.6)、M40(0.6)、M34(0.6)、M50(0.6)、 M03E(0.5)、M78(0.5)、M42(0.5)
	穀粒	(0.71)	51.2 (0.36)	11.8 (0.08)	M49(5.0)、M08E(2.0)、M04E(1.5)、M38(1.1)

ND: 検出されず。

^a: (): mg/kg。

^b: 0.5%TRR 以上認められた代謝物。

(2) 春小麦②

春小麦 (品種: Thasos) の種子に [chl-¹⁴C]フルオキサストロビンを 6.4 mg/種子 500 粒 (64 g ai/ha に相当) の用量で種子処理し、播種 36 日後及び 88 日後にそれぞれ 317 及び 315 g ai/ha の用量で散布処理して、植物体内運命試験が実施された。播種 32 日後に採取した青刈り試料、播種 98 日後に採取し室温で 4 日間風乾した干し草試料、播種 151 日後に採取したわら (もみ殻を含む。) 及び穀粒が試料とされた。

各試料中における主要代謝物は表 8 に示されている。

いずれの試料においても主要残留物はフルオキサストロビンであった。全ての試料においてフルオキサストロビンから Z 体への変換が認められ、わらで Z 体の比が最大 (E/Z 比=74:26) であった。合計 18 種類の代謝物が検出されたが、10%TRR を超えるものは認められなかった。(参照 1、9)

表 8 各試料中における主要代謝物 (%TRR)

作物	試料	残留放射能 ^a	フルオキサストロビン ^a	Z体 ^a	代謝物 ^b
春小麦	青刈り	(0.06)	22.8 (0.01)	4.3 (<0.01)	M08E(9.1)、M84(5.0)、M38(2.7)
	干し草	(9.71)	74.2 (7.21)	13.7 (1.33)	M82(2.2)、M38(1.1)、M04E(1.0)、M03E(0.6)、 M08E(0.6)、M05(0.5)、M56(0.5)、M84(0.5)
	わら	(78.1)	58.9 (46.1)	20.9 (16.4)	M04E(2.7)、M08E(1.8)、M82(1.8)、M84(1.5)、 M38(1.2)、M04Z(0.6)、M05(0.6)、M09E(0.5)、 M07E(0.5)、M39(0.5)、M34(0.5)
	穀粒	(0.53)	70.1 (0.37)	15.9 (0.08)	M04E(2.4)、M38(1.5)、M82(0.8)

a: () -: mg/kg。

b: 0.5%TRR 以上認められた代謝物。

(3) 春小麦③

春小麦 (品種: Thasos) の種子に [pyr-¹⁴C]フルオキサストロビンを 5.3 mg/種子 500 粒 (53 g ai/ha に相当) の用量で種子処理し、播種 41 日後及び 73 日後にそれぞれ 317 及び 281 g ai/ha の用量で散布処理し、植物体内運命試験が実施された。播種 36 日後に採取した青刈り試料、播種 83 日後に採取し室温で 4 日間風乾した干し草試料、播種 121 日後に採取したわら (もみ殻を含む。) 及び穀粒が試料とされた。

各試料中における主要代謝物は表 9 に示されている。

いずれの試料においても主要残留物はフルオキサストロビンであった。干し草、わら及び穀粒ではフルオキサストロビンから Z 体への変換が認められ、わらで Z 体の比が最大 (E/Z 比=70:30) であった。合計 29 種類の代謝物が検出されたが、10%TRR を超えるものは認められなかった。(参照 1、10)

表 9 各試料中における主要代謝物 (%TRR)

作物	試料	残留放射能 ^a	フルオキサストロビン ^a	Z体 ^a	代謝物 ^b
春小麦	青刈り	(0.05)	23.7 (0.01)	ND (ND)	—
	干し草	(40.1)	61.8 (24.8)	17.3 (6.94)	M08E(2.1)、M48E(0.8)、M51(0.8)、M05(0.7)、 M04E(0.6)、M09E(0.6)、M38(0.6)、 M07E(0.5)、M34(0.5)
	わら	(74.7)	50.9 (38.0)	21.9 (16.4)	M04E(2.4)、M05(1.2)、M07E(1.1)、 M48E(1.1)、M04Z(0.8)、M38(0.8)、 M08E(0.7)、M34(0.7)、M03E(0.6)、M39(0.5)、 M50(0.5)
	穀粒	(0.57)	40.3 (0.23)	11.3 (0.06)	M49(3.0)、M38(1.5)、M08E(0.9)、M04E(0.8)

ND: 検出されず。

a: (): mg/kg。

b: 0.5%TRR 以上認められた代謝物。

—: 代謝物は同定されなかった。

(4) らっかせい①

らっかせい (品種: Georgia Green) に[met-¹⁴C]フルオキサストロピンを合計 4.34 mg ai/植物体 (781 g ai/ha に相当、通常濃度) 若しくは 20.0 mg ai/植物体 (過剰濃度) の用量で 3 回 (BBCH66 又は 67、79 及び 88) 散布処理、又は 0.17 mg/種子の用量で種子処理し、散布処理区では最終処理 14 日後、種子処理区では処理 144 日後に採取した植物体の乾燥葉部及び子実を用いて、植物体内運命試験が実施された。

各試料中 (通常濃度処理) における主要代謝物は表 10 に示されている。

乾燥葉部における主要残留物はフルオキサストロピンであり、Z 体への変換が認められた (E/Z 比=72:28)。合計 17 種類の代謝物が検出されたが、10%TRR を超えるものは認められなかった。(参照 1、11)

表 10 各試料中 (通常濃度処理) における主要代謝物 (%TRR)

作物	試料	残留放射能 ^a	フルオキサストロピン ^a	Z 体 ^a	代謝物 ^b
らっかせい	乾燥葉部	(142)	60.0 (85.1)	23.1 (32.8)	M38E(2.7)、M39(2.5)、M38Z(1.2)、M34(1.0)、M80a(0.9)、M40(0.7)
	子実	(0.055)	ND (ND)	ND (ND)	—

ND: 検出されず。

a: (): mg/kg。

b: 0.5%TRR 以上認められた代謝物。

—: 代謝物は同定されなかった。

(5) らっかせい②

らっかせい (品種: Georgia Green) に[pyr-¹⁴C]フルオキサストロピンを合計 4.46 mg ai/植物体 (804 g ai/ha に相当、通常濃度) 若しくは 19.0 mg ai/植物体 (過剰濃度) の用量で 3 回 (BBCH66 又は 67、79 及び 89) 散布処理、又は 0.12 mg/種子の用量で種子処理し、散布処理区では最終処理 14 日後、種子処理区では処理 144 日後に採取した植物体の乾燥葉部及び子実を用いて、植物体内運命試験が実施された。

各試料中 (通常濃度処理) における主要代謝物は表 11 に示されている。

乾燥葉部における主要残留物はフルオキサストロピンであり、Z 体への変換が認められた (E/Z 比=72:28)。合計 16 種類の代謝物が検出されたが、10%TRR を超えるものは認められなかった。(参照 1、12)

表 11 各試料中（通常濃度処理）における主要代謝物（%TRR）

作物	試料	残留放射能 ^a	フルオキサストロビン ^a	Z体 ^a	代謝物 ^b
らっかせい	乾燥葉部	(130)	61.4 (79.7)	24.2 (31.4)	M38 A (2.2)、M39(1.7)、M38Z(1.4)、M56(0.9)、M34(0.8)、M40(0.5)
	子実	(0.146)	ND (ND)	ND (ND)	—

ND: 検出されず。

^a: (): mg/kg。

^b: 0.5%TRR 以上認められた代謝物。

—: 代謝物は同定されなかった。

(6) トマト①

トマト（品種：Bonset F1）に [met-¹⁴C]フルオキサストロビンを合計 16.4 mg/植物体（410 g ai/ha に相当）の用量で 3 回（BBCH64、72 及び 83）散布処理し、最終散布処理 3 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は 0.635 mg/kg で、そのうち 0.578 mg/kg（91.1%TRR）が表面洗浄液から回収された。

主要残留物はフルオキサストロビンで、94.5%TRR（0.600 mg/kg）認められた。Z体への変換は僅かであった。代謝物 M34、M38 及び M78 が認められたが、いずれも 0.3%TRR 以下であった（参照 1、13）

(7) トマト②

トマト（品種：Bonset F1）に [chl-¹⁴C]フルオキサストロビンを合計 16.9 mg/植物体（423 g ai/ha に相当）の用量で 3 回（BBCH64、72 及び 83）散布処理し、最終散布処理 3 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は 0.418 mg/kg で、そのうち 0.383 mg/kg（91.5%TRR）が表面洗浄液から回収された。

主要残留物はフルオキサストロビンで、94.8%TRR（0.396 mg/kg）認められた。Z体への変換は僅かであった。代謝物 M34、M38 及び M56 が認められたが、いずれも 0.4%TRR 以下であった。（参照 1、14）

フルオキサストロビンの春小麦及びらっかせいにおける主要代謝経路は、①オキシムエーテルの異性化による Z体の形成、②クロロフェニル環の水酸化、③ジオキサジン環の開環と分解、④オキシムエーテルの開裂、⑤親分子の開裂による脱クロロフェニル体及びフェノキシ-ヒドロキシピリミジン体の形成、⑥グルタチオン、グルコシル、グルコシル-マロニル、グルコシル硫酸塩及びマロニル抱合体への抱合化であると考えられた。

フルオキサストロビンのトマトにおける主要代謝経路は、開裂及び加水分解に

よる代謝物 M56 及び M78 の生成と考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

砂壤土（ドイツ）に[met-¹⁴C]フルオキサストロピンを 0.265 mg/kg 乾土となるように添加し、20±1℃の暗条件下で最長 120 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

フルオキサストロピンは処理直後の 93.6% TAR から減少し、処理 120 日後で 7.0% TAR となった。主要分解物として M48E が処理 30 日後に 23.0% TAR 認められたが、120 日後には 12.2% TAR に減少した。ほかに少なくとも 4 種類の分解物が検出されたが、いずれも 5% TAR 未満であった。また、揮発成分として処理後 120 日の累積で 7.2% TAR の CO₂ が認められた。

フルオキサストロピンの推定半減期は、26.8 日と考えられた。（参照 1、15）

(2) 好氣的土壤中運命試験②

壤質砂土（米国）、シルト（ドイツ）及びシルト質壤土²（ドイツ）に[met-¹⁴C]フルオキサストロピン又は [pyr-¹⁴C]フルオキサストロピンを 0.196～0.268 mg/kg 乾土となるように添加し、20±1℃の暗条件下で最長 365 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

試験結果は表 12 に示されている。

[met-¹⁴C]フルオキサストロピン処理区では、フルオキサストロピンは全ての土壌において経時的に減少した。主要分解物として M48E が壤質砂土で試験期間を通して増加したが、シルトでは処理 30 日後に 30.2% TAR、シルト質壤土では処理 91 日後に 28.4% TAR で最大となった後、減少した。ほかに M04E、M38 等 7 種類の分解物が検出されたが、いずれも 5% TAR 未満であった。

[pyr-¹⁴C]フルオキサストロピン処理区においても、[met-¹⁴C]フルオキサストロピン処理区における結果と同様の傾向を示した。

フルオキサストロピンの推定半減期は、壤質砂土で 319 日、シルトで 12.1 日及びシルト質壤土で 47.1 日と考えられた。（参照 1、16）

表 12 3 種土壌における[met-¹⁴C]フルオキサストロピン又は [pyr-¹⁴C]フルオキサストロピン処理後の主要分解物 (%TAR)

標識体 土壌	[met- ¹⁴ C]フルオキサストロピン					
	壤質砂土		シルト		シルト質壤土	
分析時点 (日)	フルオキサストロ ピン	M48E	フルオキサストロ ピン	M48E	フルオキサストロ ピン	M48E
処理直後	96.4	0.1	96.3	0.1	95.8	ND

² シルト質壤土は、[met-¹⁴C]フルオキサストロピン処理区のみ設けられた。

8	91.2	3.9	60.9	19.2	82.3	6.3
30	78.7	9.1	16.0	30.2	61.0	15.0
59	71.5	11.6	6.4	20.0	40.2	23.6
91	65.8	13.3	5.1	16.2	24.4	28.4
120	61.8	14.2	3.9	10.7	15.8	25.0
182	55.0	16.0	NA	NA	NA	NA
365	44.1	18.4	NA	NA	NA	NA
標識体	[pyr- ¹⁴ C]フルオキサストロビン					
土壌	壤質砂土		シルト			
分析時点 (日)	フルオキサストロ ビン	M48E	フルオキサストロ ビン	M48E		
処理直後	96.8	0.3	95.9	0.6		
7	92.7	2.3	62.0	21.3		
30	82.5	5.6	18.1	32.2		
91	72.0	8.0	7.0	15.6		
120	70.9	8.6	5.4	13.4		
179	60.1	8.7	NA	NA		
365	51.4	10.3	NA	NA		

ND: 検出されず。

NA: 分析せず。

(3) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

シルト質壤土（ドイツ）に[met-¹⁴C]フルオキサストロビンを 0.557 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下、暗所で 31 日間インキュベートした後、水深 1~3 cm で湛水し、窒素気流下、暗所で 120 日間インキュベートする好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。試験期間中の温度は 19.4~21.8℃に維持された。

フルオキサストロビンは処理後緩やかに分解され、好氣的条件下では処理 31 日後に 56.7%TAR となり、嫌氣的湛水条件下では 59.9%TAR から 120 日後には 37.9%TAR に減少した。主要分解物として M48E 及び M40 が認められた。分解物 M48E は嫌氣的条件下では 8.7~13.6%TAR で推移した。分解物 M40 は嫌氣的条件への移行 120 日後には 16.9%TAR に増加した。

フルオキサストロビンの推定半減期は、195 日と考えられた。（参照 1、17）

(4) 土壌表面光分解試験

壤質砂土（米国）に[pyr-¹⁴C]フルオキサストロビンを 1.3 mg/kg 乾土となるように表面処理し、19.2~20.8℃、キセノンランプ（光強度：1,350 W/m²、波長：290 nm 未満をカット）で 15 日間照射する土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は表 13 に示されている。

総放射エネルギーは、光照射区で 15 日間 95.1~97.5%TAR であり、増減は認められなかった。暗所対照区でも、総放射エネルギーは 96.5~99.0%TAR であった。

光照射区では、フルオキサストロビンは照射後緩やかに分解され、処理直後の

95.4%TAR から 15 日後には 51.0%TAR となった。主要分解物は Z 体であり、処理直後の 2.4%TAR から 15 日後には 22.2%TAR に増加した。そのほか多数の分解物が検出されたが、いずれも 3%TAR 未満であった。揮発性成分として CO₂ が処理後 15 日間の累積で 4.4%TAR 認められた。

暗所対照区では、フルオキサストロビンの分解は極めて緩やかで、処理 15 日後には 83.4%TAR となった。主要分解物は Z 体であり、2.1~2.5%TAR 認められた。ほかにも多数の微量分解物が検出された。（参照 1、18）

表 13 推定半減期（日）

化合物	試験系における半減期		自然太陽光 [北緯 35 度（東京）、 4~6 月]
	光照射区	暗所対照区	
フルオキサストロビン	20.5	115	164
フルオキサストロビン+Z 体	42.8	117	343

（5）土壤吸脱着試験

4 種類の土壤 [砂壤土及びシルト（ドイツ）並びにシルト質埴壤土及び埴質砂土（米国）] を用いたフルオキサストロビンの土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 14 に示されている。（参照 1、19）

表 14 Freundlich の吸着係数及び脱着係数

土壤	K _{ads}	K _{ads,oc}	K _{des}	K _{des,oc}
砂壤土	12.7	629	20.3	1,010
シルト	16.2	758	23.3	1,090
シルト質埴壤土	26.3	1,580	23.9	1,440
埴質砂土	3.35	424	5.09	645

K_{ads} : Freundlich の吸着係数、K_{ads,oc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des} : Freundlich の脱着係数、K_{des,oc} : 有機炭素含有率により補正した脱着係数

（6）土壤吸着試験

火山灰土・埴土（茨城）を用いたフルオキサストロビンの土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 26.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{ads,oc} は 542 であった。（参照 1、20）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[met-¹⁴C]フルオキサストロビンを 0.25 mg/L となるように添加し、

50.0～50.1℃で7日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

フルオキサストロピンはいずれの緩衝液中においても安定で、分解物は検出されなかった。半減期は1年以上と推定された。(参照1、21)

(2) 水中光分解試験①

pH 7の滅菌リン酸緩衝液に[met-¹⁴C]フルオキサストロピンを0.533 mg/L又は[chl-¹⁴C]フルオキサストロピンを3.23 mg/Lとなるように添加し、24.4～25.6℃で最長8日間、キセノンランプ(光強度: 1,760 W/m²、波長: 290 nm 未満をカット)を照射して水中光分解試験が実施された。

[met-¹⁴C]フルオキサストロピン処理では、フルオキサストロピンは光照射8日後には20.7% TARまで減少した。Z体は光照射1日後に9.8% TAR認められたが、8日後には3.2% TARに減少した。分解物としてM36が光照射8日後に最大17.1% TAR認められた。そのほか多数の分解物が検出されたが、いずれも3% TAR未満であった。

[chl-¹⁴C]フルオキサストロピン処理では、フルオキサストロピンは処理直後の91.7% TARから光照射8日後には23.1% TARまで減少した。Z体は光照射1日後に11.2% TARに増加した後、8日後には3.5% TARに減少した。分解物としてM36及びM56が光照射8日後にそれぞれ最大23.6及び4.7% TAR認められた。そのほか多数の分解物が検出されたが、いずれも2% TAR未満であった。

暗所対照区では、[met-¹⁴C]フルオキサストロピン及び[chl-¹⁴C]フルオキサストロピン処理のいずれにおいても、フルオキサストロピンはほとんど分解されなかった。

Z体と合わせたフルオキサストロピンの半減期は、[met-¹⁴C]フルオキサストロピン処理で3.8日、[chl-¹⁴C]フルオキサストロピン処理で4.4日、平均4.1日と推定され、自然太陽光[北緯35度(東京)、4月]換算では41.4日と考えられた。(参照1、22)

(3) 水中光分解試験②

自然水(英国、pH 8.1)に[met-¹⁴C]フルオキサストロピンを1.07 mg/L又は[chl-¹⁴C]フルオキサストロピンを1.14 mg/Lとなるように添加し、25±2℃で96時間、キセノンランプ(光強度: 59.7 W/m²、波長: 290 nm 未満をカット)を照射して水中光分解試験が実施された。

[met-¹⁴C]フルオキサストロピン処理では、フルオキサストロピンは光照射96時間後には9.6% TARに減少した。Z体は光照射4時間後に10.7% TARに増加した後、96時間後には1.0% TARに減少した。分解物としてM36が光照射72時間後に最大38.9% TAR認められた。そのほか4種の未同定分解物が最大5.3～7.9% TAR検出された。

[chl-¹⁴C]フルオキサストロビン処理では、フルオキサストロビンは光照射 96 時間後には 3.7% TAR まで減少した。Z 体は光照射 4 時間後に 11.1% TAR に増加した後、96 時間後には定量限界未満となった。分解物として M36 及び M56 がそれぞれ最大 36.5 及び 15.4% TAR 認められたほか、2 種の未同定分解物が最大 6.0～6.2% TAR 検出された。

暗所対照区では、[met-¹⁴C]フルオキサストロビン処理ではフルオキサストロビン、Z 体及び分解物が微量 (0.4% TAR 以下) 認められた。一方、[chl-¹⁴C]フルオキサストロビン処理ではフルオキサストロビン及び Z 体以外は認められなかった。

フルオキサストロビンの半減期は、[met-¹⁴C]フルオキサストロビン処理で 27.4～28.2 日、[chl-¹⁴C]フルオキサストロビン処理で 22.6～25.8 日と推定され、自然太陽光[北緯 35 度 (東京)、4～6 月]換算ではそれぞれ 8.78～9.0 日及び 7.24～8.23 日と考えられた。(参照 1、23)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壌土 (高知) を用いて、フルオキサストロビン、Z 体及び分解物 M48E を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 15 に示されている。(参照 1、24)

表 15 土壌残留試験成績

試験		濃度 (g ai/ha)	土性	推定半減期(日)	
				フルオキサストロビン	フルオキサストロビン +Z 体 +分解物 M48E
ほ場 試験	畑地	350WDG×2 回	火山灰土・軽埴土	101	132
			沖積土・埴壌土	17	22

WDG:顆粒水和剤

6. 作物残留試験

海外において、いちご及びばれいしょを用いてフルオキサストロビン及び Z 体を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

フルオキサストロビン、Z 体並びにフルオキサストロビン及び Z 体の合計の最大残留値は、それぞれ散布当日に収穫したいちご (果実) における 0.934、0.0520 及び 0.984 mg/kg であった。(参照 25、26)

7. 一般薬理試験

ラットを用いたフルオキサストロビン (E/Z 比=97:3) の一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1、27)

表 16 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般症状 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸 器系	呼吸数 1 回換気量	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環 器系	血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

—: 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ラットを用いたフルオキサストロビン (原体) の急性毒性試験が実施された。
結果は表 17 に示されている。(参照 1、28~31)

表 17 急性毒性試験概要 (原体)

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 一群雌雄各 3 匹 (E/Z 比=不明)	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 3 匹 (E/Z 比=92:8)	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹 (E/Z 比=不明)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 (ダスト)	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹 (E/Z 比=99:1)	LC ₅₀ (mg/m ³)		雄: 死亡 1 例 (暴露中) 雌雄: 立毛、被毛粗剛、緩徐呼吸、呼吸困難、鼻排出物 (漿液性)、自発運動量減少、跛行、体重増加抑制、直腸温低下
		>5,000	>5,000	

^a: 試験実施時 (1996 年) のガイドラインに沿った毒性等級法による評価。

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）にフルオキサストロピンを単回経口[原体（*E/Z*比=99:1）：0、200、500 及び 2,000 mg/kg 体重]投与して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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、32）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤウサギを用いたフルオキサストロピン[原体（刺激性試験：*E/Z* 比=不明、感作性試験：*E/Z* 比=99:1）]の眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜において軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

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。その結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 1、33～37）

10. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌[原体（*E/Z*比=不明）：0、100、500、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照]投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 4 週間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.7	63.6	383	1,930
	雌	10.6	54.6	265	1,440

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験で脾臓及びリンパ節中のマクロファージ活性及び血清中の抗体力価について検査が実施されたが、検体投与による影響は認められなかった。肝臓中の P450、O-DEM 及び N-DEM 並びに門脈周囲及び静脈周囲における細胞増殖指数が測定され、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で N-DEM の減少、10,000 ppm 投与群の雄で門脈周囲及び静脈周囲における細胞増殖指数の減少が認められた。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質細胞質空胞化が、100 ppm 以上投与群の雌で TG 減少が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (63.6 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm 未満 (10.6 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。（参照 1、38）

表 19 4 週間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・TG 減少 ・Ure 及び Alb 増加 ・精嚢及び前立腺萎縮 ・肝グリコーゲン減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞扁平化	
2,500 ppm 以上	・副腎皮質細胞質空胞化	
500 ppm 以上	500 ppm 以下	
100 ppm 以上	毒性所見なし	・TG 減少

(2) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌[原体（E/Z 比=92:8）：0、100、500、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照]投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 4 週間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.7	49.9	237	1,020
	雌	8.6	43.4	222	892

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験で脾臓中のマクロファージ活性、血清中の抗体力価等について検査が実施されたが、検体投与による影響は認められなかった。肝臓中の P450、O-DEM 及び N-DEM が測定され、500 ppm 以上投与群の雌雄で N-DEM の減少が認められた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm（雄：237 mg/kg 体重/日、雌：222 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、39）

表 21 4 週間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週) ・Ure 増加 ・尿 Ca 及びシュウ酸排泄量増加[§] ・肝絶対[§]及び比重量[§]増加	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・Ure 増加 ・尿 Ca 排泄量増加[§] ・肝比重量増加
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

[§] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (主群：一群雌雄各 10 匹、免疫毒性試験群：一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 [原体 (E/Z 比=不明) ; 雄：0、125、1,000 及び 8,000 ppm、雌：0、250、2,000 及び 16,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照] 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び最高用量投与群には 4 週間の回復群 (一群雌雄各 10 匹) が設けられた。

表 22 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		125	1,000	8,000	250	2,000	16,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	主群	8.7	70.4	580	21.5	163	1,420
	回復群			599			1,510
	免疫毒性 試験群	11.6	91.7	787	25.2	193	1,790

/: 該当なし。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

投与終了時及び回復期間終了時に肝臓中の ECOD、EROD、ALD、EH、GST 及び GLU-T が測定され、投与終了時には雄の 8,000 ppm 投与群で EH 及び GLU-T、雌の 2,000 ppm 以上投与群で GST が、16,000 ppm 投与群で EH が増加したが、回復期間終了時には変化は認められなかった。

免疫毒性的検査では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で血清 Ca 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 125 ppm (8.7 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (21.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、40)

(雄の泌尿器系への影響に関しては [14. (2)] を参照。)

表 23 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm		・ RBC 減少 ・ TG 減少 ・ 尿潜血反応陽性 ・ 肝絶対及び比重量増加
8,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 1~13 週)及び摂餌量減少(投与 2~7 週) ・ 尿潜血反応陽性 ・ 膀胱炎症 ・ 腎及び尿道結石[§] ・ 腎、膀胱及び尿道移行上皮細胞過形成[§] ・ 副腎皮質小型空胞化[§]	

2,000 ppm 以上		・ Ca 増加
1,000 ppm 以上	・ TG 減少 ・ Ca 増加 ・ 尿シュウ酸 Ca 増加	
250 ppm		毒性所見なし
125 ppm	毒性所見なし	

/: 該当なし。

s: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [原体 (E/Z 比=不明) : 0、450、1,800 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照] 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	1,800 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	81	313	1,300
	雌	135	539	2,260

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、450 ppm 以上投与群の雄及び 1,800 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 450 ppm 未満 (81 mg/kg 体重/日未満)、雌で 450 ppm (135 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 1、41)

表 25 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ RBC 及び Hb 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞質変化	
1,800 ppm 以上		・ Hb 及び Ht 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加
450 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	450 ppm 毒性所見なし

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 [原体 (E/Z 比=99:1) : 0、100、800 及び 3,000/2,500⁴ ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照] 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

⁴ 投与開始から 8 日後まで 3,000 ppm、9 日後から 2,500 ppm に用量を下げた。

表 26 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	800 ppm	3,000/2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	24.8	76.0
	雌	3.0	24.2	75.0

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

肝薬物代謝酵素は 800 ppm 以上投与群の雄で P450、O-DEM、ECOD、ALD 及び EH、同用量投与群の雌で P450、O-DEM、ECOD、ALD、EH、GST 及び GLU-T の増加が認められた。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大、肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (3.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、42)

表 27 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000/2,500 ppm	・体重減少[§](投与 1 及び 2 週)及び摂餌量減少(投与 1～6 日) ・Alb、Ca 及び T₃[§]減少 ・腎近位尿細管上皮細胞変性	・体重減少[§](投与 1 及び 2 週)及び摂餌量減少(投与 1～7 日) ・Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol、TP 及び Alb 減少
800 ppm 以上	・ALP 増加 ・T.Chol 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・肝細胞肥大^{§§}	・ALP 増加 ・Ca 及び T₃減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・肝細胞肥大^{§§}
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]:統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^{§§}: 800 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(6) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）② <参考資料⁵>

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌[原体（E/Z 比=99:1）：0、25 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照]投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	1.4
	雌	0.7	1.5

⁵ 本試験は 2 用量で実施された試験のため、参考資料とした。

肝薬物代謝酵素 (P450、N-DEM、O-DEM) に検体投与による影響は認められなかった。本試験においては、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。(参照 1、43)

(7) 13 週間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 [原体 (*E/Z* 比=99:1) : 0、200、1,000 及び 7,500 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照] 投与による 13 週間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 13 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.7	59.5	474
	雌	15.1	71.7	582

FOB や神経病理組織学的検査等で検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (雄: 投与 7~13 週、雌: 投与 6~13 週) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 59.5 mg/kg 体重/日、雌: 71.7 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 1、44)

(8) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 [原体 (*E/Z* 比=99:1) : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日貼付] 投与による 28 日間 (雌は 29 日間) 亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、45)

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) を用いた混餌 [原体 (*E/Z* 比=99:1) : 0、25、50、250 及び 1,200 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	250 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	1.7	8.1	34.9
	雌	0.7	1.5	7.7	37.4

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 1.7 mg/kg 体重/日、雌: 1.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、46)

表 31 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	・体重増加抑制[§](投与 8 週以降) ・ALT 増加 ・TP 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・腎皮質色素沈着[§]	・ALT 増加 ・TP 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・腎皮質色素沈着[§]
250 ppm 以上	・ALP 及び GGT 増加 ・肝細胞肥大^{§§}	・体重増加抑制^{§、a} ・ALP 及び GGT 増加 ・肝細胞肥大[§]
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^{§§}: 250 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^a: 250 ppm 投与群では投与 15~55 週、1,200 ppm 投与群では投与 1~55 週。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (発がん性試験群: 一群雌雄各 50 匹、1 年間中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [原体 (E/Z 比=99:1) ; 雄: 0、40、100、1,000 及び 5,000 ppm、雌: 0、100、500、2,500 及び 12,500 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		40	100	500	1,000	2,500	5,000	12,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	5.2	/	53.0	/	272	/
	雌	/	6.9	35.2	/	181	/	1,080

/: 該当なし。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

腫瘍性病変として、12,500 ppm 投与群の雌で子宮腺癌の発生数の有意な増加が認められ (発生率: 対照群 6%、12,500 ppm 投与群 20%)、試験実施施設における背景データ (0~14%) を上回ったが、同時期に実施された他の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における対照群の子宮腺癌発生率が 24%であったことから、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、2,500 ppm 以上投与群の雌で尿無機リン排泄量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000

ppm (53.0 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (35.2 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 1、47)

表 33-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm		・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・腫出血 ・飲水量減少(投与 29 週以降) ・T.Chol 増加 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・骨 Ca 減少 ・腸間膜リンパ節肥満細胞増加 ・骨髓球過形成
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・尿無機リン排泄量減少 ・腸間膜リンパ節肥満細胞数増加	
2,500 ppm 以上		・尿無機リン排泄量減少 ・尿 pH 上昇(投与 79 週)
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	
500 ppm 以下		毒性所見なし

/: 該当なし。

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 33-2 1年間慢性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm		・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・飲水量減少(投与 29 週以降) ・T.Chol 増加 ・肝絶対[§]及び比重量増加
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・尿無機リン排泄量減少	
2,500 ppm 以上		・尿無機リン排泄量減少
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	
500 ppm 以下		毒性所見なし

/: 該当なし。

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 18 か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌[原体(E/Z 比=99:1): 0、100、700 及び 4,200 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照]投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	700 ppm	4,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.5	135	776
	雌	29.5	204	1,270

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、4,200 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 700 ppm（雄：135 mg/kg 体重/日、雌：204 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、48）

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,200 ppm	・ 肝絶対及び比重量増加	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性/小葉中心性肝細胞肥大、好酸性化
700 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌[原体（E/Z 比=99:1）：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照]投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.3	69.9	665
		雌	7.8	84.7	825
	F ₁ 世代	雄	7.2	77.4	862
		雌	8.3	88.7	917

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で胸腺及び脾臓絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 1,000 ppm（P 雄：69.9 mg/kg 体重/日、P 雌：84.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：77.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：88.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1、49）

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	・体重増加抑制（投与 98 日） ・肝絶対 [§] 及び比重量増加	・体重増加抑制（投与 56 日以降）及び摂餌量減少（哺育期） ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 ・胸腺及び脾臓絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺及び脾臓絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺及び脾臓絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺及び脾臓絶対及び比重量減少
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口〔原体（E/Z 比=不明）：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：4%CMC 水溶液〕投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において肝臓中の P450、O-DEM 及び N-DEM が測定されたが、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝絶対及び比重量増加が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、50）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口〔原体（E/Z 比=99:1）：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液〕投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

400 mg/kg 体重/日投与群の胎児において側脳室軽度拡張が認められたが、著しい母体毒性がみられた 1 腹からの 2 胎児のみに認められたことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物で妊娠 6～9 日に摂餌量減少等が認められ、胎児においてはいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試

験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、51)

表 38 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・耳介の冷感 [§] ・体重減少 [§] (妊娠 6～9 日) 及び 摂餌量減少 (妊娠 6～9 日)	400 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

フルオキサストロビン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルオキサストロビンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、52～57)

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	① プレート法 16～1,581 µg/7° レート (+/-S9) ② プレインキュベーション法 10～1,000 µg/7° レート (-S9) 10～3,162 µg/7° レート (+S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	① プレート法 16～5,000 µg/7° レート (+/-S9) (TA100) 16～1,581 µg/7° レート (+/-S9) (TA98、TA102、TA1535 及び TA1537) ② プレインキュベーション法 16～5,000 µg/7° レート (+/-S9) (TA100 及び TA1535) 16～1,581 µg/7° レート (+/-S9) (TA98、TA102 及び TA1537)	陰性
	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79)	① 20～80 µg/mL (+/-S9、4 時間処理・18 時間後 標本作製) ② 80 µg/mL (+/-S9、4 時間処理・30 時間後 標本作製)	陰性

	遺伝子突然変異試験① (E/Z比=不明)	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) (Hprt 遺伝子)	① 1~200 µg/mL (+/-S9、5 時間処理) ② 1~200 µg/mL (+/-S9、5 時間処理)	陰性 ^a
	遺伝子突然変異試験② (E/Z比=99:1)	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) (Hprt 遺伝子)	① 20~40 µg/mL (-S9、5 時間処理) 20~60 µg/mL (+S9、5 時間処理) ② 8~40 µg/mL (-S9、5 時間処理) 20~60 µg/mL (+S9、5 時間処理) ③ 8~48 µg/mL (-S9、5 時間処理)	陰性 ^b
<i>in vivo</i>	小核試験 (E/Z比=99:1)	NMRI マウス (一群雄 5 匹) (骨髓細胞)	75、150 及び 300 mg/kg 体重/回 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a: 200 µg/mL で沈殿及び顕著な細胞毒性がみられた。

b: 70 µg/mL 以上で沈殿がみられた。

14. その他の試験

(1) 異性体比が異なる原体の毒性比較試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用い、異性体比が異なるフルオキサストロビンの毒性学的同等性を検討するために、E/Z 比=99:1 及び E/Z 比=63:35 の検体を用いて混餌 (原体: 0、100、500、2,500 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 異性体比が異なる原体の毒性比較試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	E/Z 比 =99:1	雄	8.3	41.5	210	1,010
		雌	10.0	52.7	261	1,450
	E/Z 比 =63:35	雄	8.5	42.1	227	1,000
		雌	8.8	47.7	248	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

肝臓中の P450、O-DEM 及び N-DEM が測定され、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で N-DEM の減少が認められた。

本試験結果から、検体の異性体比により毒性に差は認められなかった。(参照 1、58)

表 41 異性体比が異なる原体の毒性比較試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	E/Z比=99:1		E/Z比=63:35	
	雄	雌	雄	雌
10,000 ppm	・ Ure 増加[§] ・ 尿タンパク減少[§] ・ 前立腺及び精囊絶対及び比重量減少^a ・ 副腎皮質細胞肥大[§]	・ Alb 及び Ure 増加 ・ 副腎皮質細胞肥大[§]	・ TG 減少 ・ Ure 増加[§] ・ 尿タンパク減少 ・ 前立腺及び精囊絶対及び比重量減少[§] ・ 副腎皮質細胞肥大[§]	・ Alb 及び Ure 増加[§] ・ 副腎皮質細胞肥大[§]
2,500 ppm 以上	・ 無機リン及び TG[§]減少	・ 無機リン減少	・ 無機リン減少	・ 無機リン減少
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§:統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

a:前立腺の比重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 9 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット [主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群（対照群及び高用量群）：一群雌雄各 10 匹]を用いた混餌[原体 (E/Z 比=不明)；雄：0、62.5、125、1,000 及び 8,000 ppm、雌：0、125、250、2,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照] 投与による 9 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [10. (3)] でみられた雄の泌尿器系に対するフルオキサストロビンの影響が週齢及び性別に関係している可能性があるため、投与開始時の週齢を 10～12 週齢とし、衛星群には尿の酸性化の影響を検討するために 1% NH₄Cl を溶解した飲用水を与えた。

表 42 9 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		62.5 ppm	125 ppm	250 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	7.3	/	59.7	/	520	/
	雌	/	9.0	18.3	/	146	/	1,540

/: 該当なし。

主群における各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

主群の 8,000 ppm 投与群の雄及び 16,000 ppm 投与群の雌において、投与 2、23 及び 49 又は 50 日後に採取した血漿を用いてフルオキサストロビンの濃度が測定された。フルオキサストロビン濃度は、雄では全ての試料で定量限界 (0.12 µg/mL) 以下又はそれに近似した値であり、雌では 0.16～0.3 µg/mL であった。ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [10. (3)] でみられた血清 Ca 及び尿シユウ酸 Ca の増加は、本試験でも同様に認められたが、膀胱炎症、腎盂及び尿道

結石、腎盂、膀胱及び尿道移行上皮過形成等の所見は、本試験では認められなかった。

主群でみられた所見は、尿シュウ酸 Ca の増加を除き、衛星群でもほぼ同様に認められた。

体内の Ca 及び無機リンの恒常性に関与する上皮小体ホルモン及びビタミン D₃ 濃度並びに上皮小体における上皮小体ホルモンの免疫組織化学的染色にも、検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 1、59）

表 43 9 週間亜急性毒性試験（ラット）の主群で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm		・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・無機リン増加 ・尿 Cre 及び無機リン減少 ・尿シュウ酸 Ca 及び Mg 増加
8,000 ppm	・尿シュウ酸 Ca 及び Mg[§] 増加 ・副腎皮質細胞質小型空胞化[§]	
2,000 ppm 以上		・血清クエン酸増加 ・血清胆汁酸減少[§] ・尿 pH 上昇
1,000 ppm 以上	・血清クエン酸増加 ・無機リン及び胆汁酸減少 ・尿 pH 上昇 ・尿シュウ酸増加[§] ・尿 Ca 増加 ・尿無機リン減少	
250 ppm 以下		毒性所見なし
125 ppm 以下	毒性所見なし	

/: 該当なし。

§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) [³³P]オルトリン酸及び[⁴⁵Ca]塩化カルシウムの吸収及び排泄に対する影響試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 7 匹）を用いて混餌[原体（E/Z 比=99:1）: 0 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は不明] 投与を 28 日間行った後、[³³P]オルトリン酸及び[⁴⁵Ca]塩化カルシウムを投与し、[³³P]オルトリン酸及び[⁴⁵Ca]塩化カルシウムの吸収及び排泄に対する影響試験を実施した。

試験結果概要は表 44 に示されている。

検体投与により、[³³P]オルトリン酸の尿中排泄は減少したが、[⁴⁵Ca]塩化カルシウムの排泄は増加した。糞及び胃腸管内における未吸収の[³³P]オルトリン酸は対照群に比べて多かったが、[⁴⁵Ca]塩化カルシウムの吸収には影響が認められなかった。大腿骨組織の[³³P]オルトリン酸の取り込みは減少したが、[⁴⁵Ca]塩化カ

ルシウムには影響が認められなかった。

以上の結果から、フルオキサストロビンの投与により、消化管からの ^{33}P オルトリン酸の吸収が抑制されたことによって血清 Ca/無機リン比を一定に保つために、尿中への ^{33}P オルトリン酸排泄量が減少し、 ^{45}Ca 塩化カルシウム排泄量が増加したものと考えられた。（参照 1、60）

表 44 ^{33}P オルトリン酸及び ^{45}Ca 塩化カルシウムの吸収及び排泄

投与群	フルオキサストロビン			
	0 ppm	8,000 ppm	0 ppm	8,000 ppm
試料 ^a	^{33}P オルトリン酸 ^b		^{45}Ca 塩化カルシウム ^c	
尿 (%TAR)	3.47	0.37**	0.55	3.16**
糞 (%TAR)	19.1	22.2	31.3	30.4
胃腸管 (%TAR)	3.34	5.43**	0.23	0.35**
糞+胃腸管 (%TAR)	22.4	27.6**	31.5	30.8
大腿骨 (μg 当量/kg)	9.65×10^{-6}	8.56×10^{-6} *	0.0148	0.0134

^a: 尿及び糞は ^{33}P オルトリン酸又は ^{45}Ca 塩化カルシウム投与後 48 時間採取、胃腸管及び大腿骨は投与 48 時間後に採取した。

^b: 3.8 ng/kg 体重 (3.7 MBq/kg 体重相当) を単回経口投与。

^c: 5.2 μg /kg 体重 (3.7 MBq/kg 体重相当) を単回経口投与。

*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney U test)

(4) 2 週間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌[原体 (E/Z 比=99:1) : 0、100、450 及び 1,800 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照] 投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 45 2 週間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	450 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.1	92.4	354
	雌	36.5	115	571

投与終了時に肝臓中の ECOD、EROD、ALD、EH、GST 及び GLU-T が測定され、450 ppm 以上投与群の雌雄で GST の増加、18,000 ppm 投与群の雌で ECOD、ALD、EH 及び GLU-T の増加が認められた。また、肝臓凍結切片を PCNA 免疫染色したところ、450 ppm 以上投与群の雄で門脈周囲の、雌で門脈周囲及び静脈周囲の細胞増殖指数の増加が認められた。ほかには、1,800 ppm 投与群の雄で血清 Ca の増加が認められた。（参照 1、61）

以上のことから、フルオキサストロビンは、Ca/無機リンの恒常性に関与する上皮小体若しくは上皮小体ホルモン又はビタミン D_3 に直接作用するのではなく、

消化管内において局所的に作用して無機リンの吸収を抑制し、Ca 排泄の増加を誘引すること、又はフルオキサストロビンの代謝により生成するシュウ酸が Ca と結合し、シュウ酸 Ca として尿中に排泄されることにより、泌尿器系の病理組織学的変化をもたらす可能性が考えられた。また、Ca の尿中排泄増加により骨中の Ca 減少が引き起こされるものと考えられた。（参照 1、62）

（5）5 週間免疫毒性試験（マウス）＜参考資料⁶＞

ICR マウス（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌〔原体（E/Z 比=99:1）：0、450、1,800 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照〕投与による 5 週間免疫毒性試験が実施された。

表 46 5 週間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	1,800 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	107	367	1,540
	雌	157	660	2,380

いずれの投与群においても検体投与に関連した免疫学的検査値（脾臓細胞数及び IgM 抗体産生細胞数等）に影響はみられなかった。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 1、63）

⁶ 本試験は、投与期間、検査項目数、一群の動物数等が不足しており、評価に必要な科学的知見が十分得られていないため、参考資料とした。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオキサストロビン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルオキサストロビンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたフルオキサストロビンの投与後 24 又は 30 時間までの体内吸収率は、81.9～93.5%と算出された。投与後 48 時間の尿及び糞中への排泄率は 83.7～106% TAR、投与後 24 又は 30 時間の胆汁への排泄率は 77.3～87.4% TAR であり、主に胆汁を介して糞中へ排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 $T_{\max}$ 付近では肝臓及び膀胱で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。尿、糞及び胆汁中における主要成分は代謝物 M12、M17、M25、M30、M48E、M49 及び M78 であった。

^{14}C で標識されたフルオキサストロビンの植物体内運命試験の結果、フルオキサストロビンの Z 体が春小麦の穀粒で最大 15.9% TRR 認められた。そのほか可食部において 10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

海外におけるフルオキサストロビン及び Z 体を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルオキサストロビン、Z 体並びにフルオキサストロビン及び Z 体の合計の最大残留値は、それぞれいちご(果実)における 0.934、0.0520 及び 0.984 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルオキサストロビン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び泌尿器系(腎盂及び尿道結石等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物としてフルオキサストロビンの Z 体が認められ、ラットにおいては認められなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルオキサストロビン(Z 体を含む。)と設定した。

各試験における無毒性量等は表 47 に示されている。

ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験の雌及びマウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験の雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量かつ長期間行われたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 18 か月間慢性毒性試験では無毒性量が得られており、ラット及びマウスにおける無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルオキサストロビンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.015 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

表 47 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ①
ラット	4 週間 亜急性毒 性試験①	0、100、500、2,500、 10,000 ppm	雄：63.6 雌：—	雄：383 雌：10.6	雄：副腎皮質細胞 質空胞化 雌：TG 減少
		雄：0、11.7、63.6、 383、1,930 雌：0、10.6、54.6、 265、1,440			
	4 週間 亜急性毒 性試験②	0、100、500、2,500、 10,000 ppm	雄：237 雌：222	雄：1,020 雌：892	雌雄：体重増加抑 制等
		雄：0、9.7、49.9、237、 1,020 雌：0、8.6、43.4、222、 892			
	13 週間 亜急性毒 性試験	雄：0、125、1,000、 8,000 ppm 雌：0、250、2,000、 16,000 ppm	雄：8.7 雌：21.5	雄：70.4 雌：163	雌雄：血清 Ca 増 加等
		雄：0、8.7、70.4、580 雌：0、21.5、163、 1,420			
ラット	13 週間 亜急性神 経毒性試 験	0、200、1,000、7,500 ppm	雄：59.5 雌：71.7	雄：474 雌：582	雌雄：体重増加抑 制
		雄：0、12.7、59.5、 474 雌：0、15.1、71.7、 582			(亜急性神経毒 性は認められな い)
	2 年間慢 性毒性/発 がん性併 合試験	雄：0、40、100、1,000、 5,000 ppm 雌：0、100、500、 2,500、12,500 ppm	雄：53.0 雌：35.2	雄：272 雌：181	雄：体重増加抑制 等 雌：尿無機リン排 泄量減少等
		雄：0、2.1、5.2、53.0、 272 雌：0、6.9、35.2、181、 1,080			(発がん性は認 められない)
ラット	2 世代 繁殖試験	0、100、1,000、10,000 ppm	P 雄：69.9 P 雌：84.7	P 雄：665 P 雌：825	親動物 雌雄：体重増加抑 制等
		P 雄：0、6.3、69.9、 665 P 雌：0、7.8、84.7、 825 F ₁ 雄：0、7.2、77.4、 862 F ₁ 雌：0、8.3、88.7、 917	F ₁ 雄：77.4 F ₁ 雌：88.7	F ₁ 雄：862 F ₁ 雌：917	児動物 雌雄：胸腺及び脾 臓絶対及び比重 量減少等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：－	母動物：肝絶対及び比重量増加 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	13週間 亜急性毒性試験	0、450、1,800、7,000 ppm 雄：0、81、313、1,300 雌：0、135、539、2,260	雄：－ 雌：135	雄：81 雌：539	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	18か月間 発がん性試験	0、100、700、4,200 ppm 雄：0、18.5、135、776 雌：0、29.5、204、1,270	雄：135 雌：204	雄：776 雌：1,270	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、25、100、400	母動物：100 胎児：400	母動物：400 胎児：－	母動物：摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	13週間 亜急性毒性試験①	0、100、800、 3,000/2,500 ppm 雄：0、3.0、24.8、76.0 雌：0、3.0、24.2、75.0	雌雄：3.0	雄：24.8 雌：24.2	雌雄：肝細胞肥大、肝絶対及び比重量増加等
	1年間慢性毒性試験	雌雄：0、25、50、250、 1,200 ppm 雄：0、0.8、1.7、8.1、 34.9 雌：0、0.7、1.5、7.7、 37.4	雄：1.7 雌：1.5	雄：8.1 雌：7.7	雌雄：肝細胞肥大等
ADI			NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.015		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できない。

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
Z 体	HEC5725-Z 体	(Z)-{2-[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]phenyl}(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M03	HEC5725-3-ヒドロキシフェニル	(2-{[6-(2-chloro-3-hydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M04	HEC5725-4-ヒドロキシフェニル	[2-[6-(2-chloro-4-hydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy]phenyl(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M05	HEC5725-5-ヒドロキシフェニル	{2-[6-(2-chloro-5-hydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidin-4-yloxy]-phenyl}(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M07	HEC5725-4-ヒドロキシフェニル-Glc	Glucoside conjugate of (2-{[6-(2-chloro-4-hydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M08	HEC5725-4-ヒドロキシフェニル-Glc-MA	Malonyl-glucoside conjugate of (2-{[6-(2-chloro-4-hydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M09	HEC5725-4-OH-Glc-MAの多重抱合体	Malonyl-glucoside poly-conjugate of (2-{[6-(2-chloro-4-hydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M12	HEC5725-ジ-OH	(2-{[6-(2-chloro-dihydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M17	HEC5725-メトキシ-OH-GA	Glucuronic acid conjugate of (2-{[6-(2-chloro-hydroxy-methoxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M18	HEC5725-システイン	Cysteine conjugate of (E/Z)-(2-{[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M25	HEC5725-ジ-OH-ジオキサジン-OH	(2-{[6-(2-chloro-dihydroxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-hydroxy-3-yl)methanone O-methyloxime
M30	HEC5725-メトキシ-OH-GA-ジオキサジン-OH	Glucuronic acid conjugate of (2-{[6-(2-chlorohydroxy-methoxyphenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-hydroxy-3-yl)methanone O-methyloxime
M32	HEC5725-オキシム-GA	Glucuronic acid conjugate of (E)-(2-{[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl]oxy}phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone O-methyloxime
M34	HEC5725-ケトン	{2-[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]-phenyl}(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)methanone

記号	略称	化学名
M36	HEC5725-オキサゼピン	4-(2-chlorophenoxy)-11-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrimido[5,4-b][1,5] benzoxazepine
M38	HEC5725-アミド	{2-[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]-phenyl}methoxyimino acetamide
M39	HEC5725-CA-グリコールエステル	{2-[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]-phenyl}methoxyimino acetic acid 2-hydroxy ethyl ester
M40	HEC5725-カルボン酸	{2-[6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]-phenyl}methoxyimino acetic acid
M42	HEC5725-OH-CA-Glc	Glucoside conjugate of {2-[6-(2-chloro-hydroxyphenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-yloxy]phenyl}methoxyimino acetic acid
M48	HEC5725-脱-クロロフェニル	(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)-[2-(5-fluoro-6-hydroxypyrimidin-4-yloxy)phenyl]methanone <i>O</i> -methyloxime
M49	HEC5725-脱-クロロフェニル-ジオキサジン-OH	6-{2-[hydroxyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-hydroxy-3-yl(methoxyimino)methyl]phenoxy}-5-fluoropyrimidin-4-ol
M50	HEC5725-脱-クロロフェニル-S-Glc	Glucoside conjugate of 6-{2-[5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl(methoxyimino)methyl]phenoxy}-5-fluoropyrimidine-4-thiol
M51	HEC5725-脱-クロロフェニル-S-Glc-MA	Malonyl-glucoside conjugate of 6-{2-[5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl(methoxyimino)methyl]phenoxy}-5-fluoropyrimidine-4-thiol
M56	HEC5725-フェノキシ-アミノピリミジン	6-(2-chlorophenoxy)-5-fluoropyrimidin-4-ylamine
M78	HEC5725-ジオキサジン-ル-フェニルケトン	(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)-(2-hydroxyphenyl) methanone
M80a	HEC5725-ジオキサジン-アルコール-Glc	Glucoside conjugate of 2-[(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)hydroxymethyl]phenol
M82	2-クロロフェノール	2-chlorophenol
M84	2-クロロフェノール-Glc	Glucoside conjugate of 2-chlorophenol

注) 各代謝物の表記における *E* 及び *Z* はそれぞれの化合物の *E* 体及び *Z* 体を示す。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHemical industry 植物成長の段階を表す
Ca	カルシウム
C _{max}	最高濃度
Cca	カルシウムクリアランス
Ccre	クレアチニンクリアランス
Cl	塩素
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
EH	エポキシドヒドラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
GLU-T	UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼ
GST	グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Mg	マグネシウム
N-DEM	アミノピリン N-デメチラーゼ
O-DEM	p-ニトロアニソール O-デメチラーゼ
P450	チトクローム P450
PCNA	増殖細胞核抗原

PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDP-GL	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
Ure	尿素

<別紙3：作物残留試験成績－海外>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	使用 回数	PHI	残留値 (ppm)				
					フルオキサストロビン		Z体		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
いちご (露地) (果実) 2007 年	200 ^{SC}	1	4	0	0.185	0.180	(0.00392)	(0.00358)	0.183
		1	4	0	0.792	0.682	0.0294	0.0237	0.705
		1	4	0	0.732	0.726	0.0207	0.0191	0.745
		1	4	0	0.557	0.554	0.0202	0.0196	0.573
		1	4	0	0.337	0.315	0.0168	0.0162	0.331
			4	3	0.259	0.230	0.0245	0.0207	0.251
			4	7	0.206	0.198	0.0222	0.0218	0.220
			4	14	0.0843	0.0815	0.00950	0.00889	0.0904
		1	4	0	0.968	0.934	0.0562	0.0520	0.984
		1	4	0	0.695	0.616	0.0406	0.0367	0.653
		1	4	0	0.283	0.263	0.0116	0.0111	0.274

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	使用 回数	PHI	残留値 (ppm)	
					フルオキサストロビン+Z体	
					最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2000 年* * Vero Beach, FL, US のみ 2001 年	135 ^{SC}	1	6	7	ND	ND
		1	6	7	[0.0001]	[0.0001]
		1	6	7	[0.0007]	[0.0006]
		1	6	7	ND	ND
		1	6	7	(0.0058)	(0.0033)
		1	6	7	(0.0034)	(0.0034)
		1	6	7	[0.0002]	[0.0001]
		1	6	7	ND	ND
		1	6	7	ND	ND
		1	6	7	[0.0008]	[0.0004]
		1	6	7	0.0104	(0.0067)
		1	6	7	(0.0061)	(0.0047)
		1	6	7	[0.0002]	[0.0001]
		1	6	7	[0.0006]	[0.0004]
		1	6	7	[0.0002]	[0.0001]
		1	6	7	ND	ND
		1	6	7	(0.0028)	(0.0024)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	使用 回数	PHI	残留値 (ppm)	
					フルオキサストロビン+Z体	
					最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2000 年	135 ^{SC}	1	6	7	[0.0010]	[0.0005]
		1	6	7	(0.0042)	(0.0039)
		1	6	7	[0.0008]	[0.0005]
		1	6	7	(0.0052)	(0.0035)
		1	6	7	(0.0023)	(0.0021)
		1	6	7	(0.0024)	[0.0013]
		1	6	7	[0.0015]	[0.0014]
		1	6	0	(0.0021)	[0.0010]
			6	7	(0.0052)	(0.0031)
			6	14	[0.0008]	[0.0004]
			6	21	[0.0016]	[0.0013]
		1	6	0	[0.0015]	[0.0013]
			6	7	(0.0036)	(0.0028)
			6	14	[0.0019]	[0.0018]
			6	21	[0.0017]	[0.0011]
		1	6	0	(0.0060)	(0.0046)
			6	7	(0.0061)	(0.0049)
			6	14	(0.0086)	(0.0059)
			6	21	(0.0040)	(0.0035)
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2000 年	135 ^{WP}	1	6	0	[0.0009]	[0.0004]
			6	7	(0.0025)	[0.0017]
			6	14	[0.0018]	[0.0013]
			6	21	(0.0021)	[0.0010]
		1	6	0	[0.0018]	[0.0018]
			6	7	(0.0022)	[0.0019]
			6	14	(0.0027)	[0.0014]
			6	21	(0.0022)	[0.0011]
		1	6	0	(0.0072)	(0.0061)
			6	7	0.0135	(0.0098)
			6	14	(0.0055)	(0.0042)
			6	21	(0.0042)	(0.0038)

LOQ=フルオキサストロビン 0.045 ppm、Z体 0.005 ppm、フルオキサストロビン+Z体 0.01 ppm

LOD=フルオキサストロビン 0.015 ppm、Z体 0.002 ppm、フルオキサストロビン+Z体 0.002 ppm

()内の数値は<LOQ、[]内の数値は<LOD

ND: 検出されず、SC: フロアブル剤、WP: 水和剤

<参照>

1. 農薬抄録フルオキサストロビン:アリスタ ライフサイエンス株式会社、2014 年、一部公表
2. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのラットにおける代謝試験 ー トキシコキネティクス及び代謝 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
3. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのラットにおける代謝試験 ー 全身オートラジオグラフィーを用いた放射能組織分布 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
4. [クロロフェニル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのラットにおける代謝試験 ー トキシコキネティクス及び代謝 (GLP 対応) : Bayer AG、2002 年、未公表
5. [クロロフェニル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのラットにおける代謝試験 ー 全身オートラジオグラフィーを用いた放射能組織分布 (GLP 対応) : Bayer AG、2002 年、未公表
6. [ピリミジン-2-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのラットにおける代謝試験 ー トキシコキネティクス及び代謝 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
7. [ピリミジン-2-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのラットにおける代謝試験 ー 全身オートラジオグラフィーを用いた放射能組織分布 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
8. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンの春小麦における代謝試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
9. [クロロフェニル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンの春小麦における代謝試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
10. [ピリミジン-2-¹⁴C]標識フルオキサストロビンの春小麦における代謝試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
11. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのらっかせいにおける代謝試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2002 年、未公表
12. [ピリミジン-2-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのらっかせいにおける代謝試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2002 年、未公表
13. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのトマトにおける代謝試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
14. [クロロフェニル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンのトマトにおける代謝試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
15. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンを用いた好氣的土壌中動態試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
16. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識及び[ピリミジン-2-¹⁴C]標識フルオキサストロビンを用いた好氣的土壌中動態試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未

公表

17. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンを用いた嫌氣的土壤中動態試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2014 年、未公表
18. [ピリミジン-2-¹⁴C]標識フルオキサストロビンを用いた土壤表面における光分解動態試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
19. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンの吸着/脱着試験 (GLP 対応) : Staatliche Lehr- und Forschungsanstalt für Landwirtschaft、1998 年、未公表
20. フルオキサストロビンの土壤吸着性試験 (火山灰土壤) (GLP 対応) : 株式会社化学分析コンサルタント、2013 年、未公表
21. [メトキシイミノトリル環-UL-¹⁴C]標識フルオキサストロビンの加水分解動態試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1999 年、未公表
22. [¹⁴C]標識フルオキサストロビンの水中光分解動態試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2000 年、未公表
23. [¹⁴C]標識フルオキサストロビンの水中光分解動態試験 (自然水) (GLP 対応) : Battelle UK Ltd.、2014 年、未公表
24. 土壤残留分析結果報告書 (畑地状態の圃場試験) : 株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
25. Magnitude of the Residue of Fluoxastrobin and its *Z*-Isomer in or on Strawberry Raw Agricultural Commodities Following Four Foliar Applications of ARY-0473-001 (GLP 対応) : Arysta LifeScience Corporation、2008 年、未公表
26. HEC 5725 480 SC and 50 WP -Magnitude of the Residue in Potatoes (GLP 対応) : Bayer CropScience、2003 年、未公表
27. 生体機能に及ぼす影響 (GLP 対応) : 公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2013 年、未公表
28. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1996 年、未公表
29. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1998 年、未公表
30. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1998 年、未公表
31. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1999 年、未公表
32. ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation、2001 年、未公表
33. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : LPT 研究所、1999 年、未公表
34. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : LPT 研究所、1999 年、未公表
35. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1996 年、未公表
36. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2003 年、未公表
37. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表

38. ラットを用いた亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1997 年、未公表
39. ラットを用いた亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
40. ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1998 年、未公表
41. マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1998 年、未公表
42. ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation、2001 年、未公表
43. ビーグル犬を用いた飼料混入投与による低用量 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation、2001 年、未公表
44. ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP、2002 年、未公表
45. ラットを用いた亜急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2000 年、未公表
46. ビーグル犬を用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation、2002 年、未公表
47. ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
48. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
49. ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation、2001 年、未公表
50. ラットにおける発生毒性試験 (GLP 対応) : Research and Consulting Company Ltd.、RCC UMWELTCHEMIE AG 及び Biological Research Laboratories Ltd.、1997 年、未公表
51. ウサギにおける発生毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1999 年、未公表
52. 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1996 年、未公表
53. 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1998 年、未公表
54. チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* における哺乳動物染色体異常誘発試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1996 年、未公表
55. チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1997 年、未公表
56. チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2003 年、未公表
57. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1999 年、未公表
58. HEC5725 及び HEC5725A のラットを用いた亜急性経口毒性比較試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2002 年、未公表
59. ラットを用いた飼料混入投与による 2 ヶ月亜急性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表

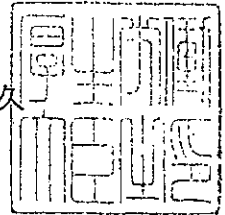
60. [³³P]オルトリン酸及び[⁴⁵Ca]塩化カルシウムの吸収に対する影響試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
61. マウスを用いた 2 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、1999 年、未公表
62. ラットを用いたカルシウム及びリン代謝に対する影響評価: Bayer AG、2001 年、未公表
63. マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG、2001 年、未公表
64. 食品健康影響評価について (平成 26 年 9 月 9 日付、厚生労働省発食安 0909 第 5 号)



厚生労働省発食安 0907 第1号
平成 27 年 9 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アシベンゾラルー S-メチル
農薬イソキサフルトール
農薬オキサチアピプロリン
動物用医薬品クロルプロマジン
農薬シクロプロトリン
動物用医薬品ジメトリダゾール
動物用医薬品セフチオフル
農薬トリアファモン
動物用医薬品ノルフロキサシン
農薬フルオキサストロビン
農薬メトラフェノン
動物用医薬品メトロニダゾール
動物用医薬品ロニダゾール

平成 27 年 10 月 2 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 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 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 項の規定に基づくメトラフェノンに係る食品規格（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。

メトラフェノン

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：メトラフェノン [Metrafenone (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

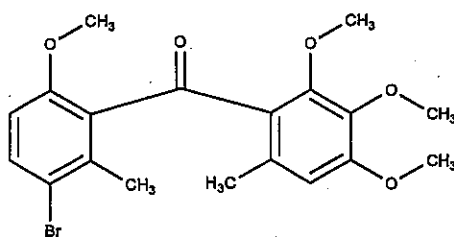
ベンゾフェノン系殺菌剤である。病原菌の吸器及び孢子形成を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

3'-bromo-2,3,4,6'-tetramethoxy-2',6-dimethylbenzophenone (IUPAC)

(3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl) (2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)methanone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{21}O_5Br$
分子量	409.3
水溶解度	0.492 mg/L (20°C, pH 7)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.3$ (25°C, pH 4)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

また、りんご及びぶどう等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

① 25.20%メトラフェノン SC (米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用回数	使用時期	使用方法
仁果類 (りんご、なし他)	うどんこ病 (<i>Podosphaera</i> spp.)	336 g ai/ha	3 回	収穫 7 日前 まで	散布
核果類 (桃、初タリン他)	うどんこ病 (<i>Podosphaera</i> spp., <i>Sphaerotheca</i> spp.)		2 回		
おうとう類 (ブラックチェリー等)					
ホップ					
ウリ科類 (きゅうり、かぼちゃ、 すいか、メロン、まくわ うり、ズッキーニ他)	うどんこ病 (<i>Sphaerotheca</i> spp., <i>Erysiphe</i> spp.)		3 回	収穫当日 まで	
あんず	うどんこ病 (<i>Podosphaera</i> spp., <i>Sphaerotheca</i> spp.)		2 回	収穫 7 日前 まで	
なす科類 (トマト、ピーマン、 なす他)	うどんこ病 (<i>Leveillula</i> spp., <i>Oidium</i> spp., <i>Erysiphe</i> spp.)		3 回	収穫当日 まで	
ぶどう	うどんこ病	224-336 g ai/ha		収穫 14 日前 まで	

ai : active ingredient (有効成分)

② 30%メトラフェノン SC (カナダ)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用回数	使用時期	使用方法
ぶどう	うどんこ病 (<i>Uncinula necator</i>)	225 g ai/ha	6 回	収穫 14 日前 まで	散布

③ 50%メトラフェノン SC (EU)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用回数	使用時期	使用方法
ぶどう	うどんこ病	100 g ai/ha	2 回	収穫 28 日前 まで	地上散布
なす		150 g ai/ha	1 回		空中散布
きゅうり、ガーキン、ズッキーニ、メロン		100 g ai/ha	2 回	収穫 3 日前 まで	散布
ピーマン、唐辛子		150 g ai/ha			
トマト (温室及び園場)		225 g ai/ha			
トマト (温室中の高仕立て栽培)		225 g ai/ha			
マッシュルーム	Cobweb disease (<i>Dactylium dendroides</i>)	5,000 g ai/ha	1 回	収穫 10 日前 まで	土壌処理
ウリ科野菜 (食用の果皮を含む、温室栽培)	うどんこ病	75 g ai/ha	2 回	収穫 3 日前 まで	散布
ウリ科野菜 (果皮を除く、温室栽培)		225 g ai/ha			
なす科野菜 (パプリカを除く)		150 g ai/ha			
パプリカ					
いちご (温室栽培)					

④ 7.5%メトラフェノン SE (EU)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用回数	使用時期	使用方法
冬小麦 (冬作物)	Root rot with fragility, Fusarium root rot, うどんこ病, 葉枯病	105-150 g ai/ha	2 回	収穫 35 日前 まで	散布
冬小麦 (冬-春作物)	うどんこ病, 葉枯 病, ふ枯病, 赤さび 病				
冬ライ麦					
春大麦	うどんこ病, さび 病, 雲形病, 網斑病				

⑤ 10%メトラフェノン SC (EU)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用回数	使用時期	使用方法
冬小麦 (冬作物)	Root rot with fragility, うどんこ病 赤さび病, 葉枯病, ふ枯病, Fusarium head blight	100-150 g ai/ha	2 回	収穫 35 日前 まで	散布
冬小麦 (冬-春作物)	赤さび病, Brown leaf spot				
春大麦	うどんこ病, さび 病, 雲形病, 網斑病				

⑥ 30%メトラフェノン SC (EU)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用回数	使用時期	使用方法
冬小麦	うどんこ病	150 g ai/ha	2 回	収穫 35 日前 まで	散布

⑦ 7.5%メトラフェノン SE (EU)

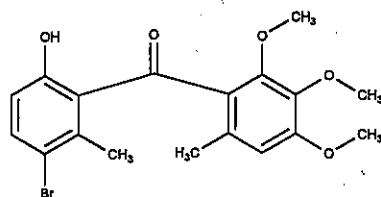
作物名	適用病害虫名	使用量	使用回数	使用時期	使用方法
小麦	うどんこ病, さび病, 葉枯病 pelyvabarnulas, striped, 網斑病, cinnamon-brown leaf spot	75-120 g ai/ha	2 回	収穫 35 日前 まで	散布
大麦					
ライ麦					
カラスムギ					
ライ小麦					

3. 作物残留試験

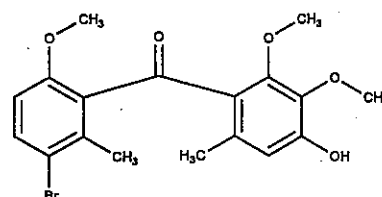
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

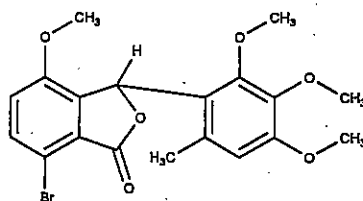
- ・メトラフェノン
- ・メタノ(3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) (2, 3, 4-トリメトキシ-6-メチルフェニル)
(以下、代謝物 G という)
- ・メタノ(3-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルフェニル) (4-ヒドロキシ-2, 3-ジメトキシ-6-メチルフェニル)
(以下、代謝物 L という)
- ・1(3*H*)-イソベンゾフラン, 7-ブロモ-4-メトキシ-3-(2, 3, 4-トリメトキシ-6-メチルフェニル)
(以下、代謝物 Z という)



代謝物 G



代謝物 L



代謝物 Z

② 分析法の概要

i) メトラフェノン

- ・試料から水・アセトン (1 : 2) 混液で抽出後、アセトン・酢酸エチル・シクロヘキサン混液で抽出し、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及びシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

・試料からメタノール・水・2 mol/L 塩酸 (14:5:1) 混液で抽出し、抽出液を塩基性とした後、シクロヘキサンを用いて抽出し、シクロヘキサン層を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。

・試料からアセトニトリルで抽出し、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、クエン酸三ナトリウム及びクエン酸二ナトリウムを加え振とうし、遠心分離を行う。アセトニトリル層の一部をエチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) を用いた分散固相抽出法により精製した後、LC-MS/MS で定量する。

・試料からアセトニトリル又はアセトンで抽出し、ジクロロメタン又はヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム、フロリジルカラム又は NH₂ カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD)、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

ii) メトラフェノン、代謝物 G、代謝物 L 及び代謝物 Z

試料からメタノール・水 (4:1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX) カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) で定量する。

定量限界: 0.01~0.1 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. 畜産物への推定残留量

(1) 家畜代謝試験結果

① 泌乳山羊

高用量投与群 (プロモフェニル標識体87 ppm投与群) の腎臓で、最大0.014 mg/kgのメトラフェノンの残留が認められた。これはJMPRで評価された最大理論的飼料由来負荷 (MTDB)^(注) 9.3 ppmを投与した場合、最大残留値0.0015 mg/kgに相当する。

高用量投与群 (トリメチルフェニル標識体60 ppm投与群) の肝臓で、最大0.025 mg/kgのメトラフェノンの残留が認められた。これは MTDBである9.3 ppmを投与した場合、最大残留値0.004 mg/kgに相当する。

低用量投与群10 ppm (これはほぼ肉牛及び乳牛におけるMTDBに相当) の筋肉、乳及び脂肪における放射能残留量は0.005 mg eq./kg未満であった。

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すべての飼料品目に残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露される最大値。飼料中残留濃度として表示される。

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

②産卵鶏

飼料中濃度14 ppm (JMPRで評価された家きんにおけるMTDBの7倍) を投与した採卵鶏の卵で最大0.002 mg/kg、脂肪付き皮膚で最大0.001 mg/kgのメトラフェノンの残留が認められた。筋肉及び肝臓においてはメトラフェノンの残留は認められなかった。

(2) 推定残留量

JMPRは泌乳山羊及び産卵鶏における代謝試験を用いて畜産物中の残留量を推定し、残留基準値を設定している。

JMPRは、メトラフェノンの最大残留量を陸棲哺乳類の筋肉に対し0.01 mg/kg、哺乳類の可食臓器、脂肪及び乳に対し0.01 mg/kgとした。またSTMR値を肉に対して0 mg/kg、可食臓器に対して0.01 mg/kg、脂肪及び乳に対して0 mg/kgとしている。

また、メトラフェノンの家きんの肉、臓器、脂肪、卵に対する最大残留量を0.01 mg/kgとした。また家きんの肉、臓器、脂肪、卵のSTMR値を0 mg/kgとしている。

5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメトラフェノンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量: 24.9 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数: 100

ADI: 0.24 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において肝細胞腺腫の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、遺伝毒性試験において、試験結果が全て陰性であったことから、メトラフェノンに遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) ARfD 設定の必要なし

メトラフェノンの単回投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要があると判断した。

6. 諸外国における状況

2014年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は小麦、大麦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、米国においてぶどう、ホップ等に、カナダにおいてぶどう、レーズンに、EUにおいて大麦、りんご等に、豪州においてきゅうり、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてかぼちゃに基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メトラフェノンとする。

一部の作物残留試験において、代謝物G、L及びZの検討が行われているが、いずれも定量限界未満あるいは親化合物と比較して十分に低い残留量であることから、代謝物G、L及びZ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、農作物中の暴露評価対象物質としてメトラフェノン（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 (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	1.5
幼小児 (1～6歳)	4.1
妊婦	1.8
高齢者 (65歳以上)	1.7

注)各食品の平均摂取量は、平均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

メトラフェノン海外作物残留試験一覧表 (EU)

(別紙1-1)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【メトラフェノン/代謝物2/代謝物6/代謝物L】	
小麦 (穀粒)	1	30%SC	157 g ai/ha 散布	2	34	圃場A: 0.04/-/-/-	
	1		138 g ai/ha 散布	2	33	圃場A: 0.03/<0.01/-/-	
	1		151 g ai/ha 散布	2	41	圃場A: 0.04/<0.01/-/-	
	2		198 g ai/ha 散布	3	35, 41	圃場A: *<0.01/<0.01/-/- (*3回, 35日) (#) ^{注2)}	
	2		198 g ai/ha 散布	2	35, 41	圃場B: *<0.01/<0.01/-/- (*3回, 35日) (#)	
	1		152 g ai/ha 散布	2	35	圃場A: <0.01/-/-/-	
	4		149 g ai/ha 散布	2	29	圃場A: <0.01/-/-/-	
					23	圃場B: 0.01/-/-/-	
					34	圃場C: 0.01/-/-/-	
					33	圃場D: <0.01/0.01/-/-	
	1		158 g ai/ha 散布	2	33	圃場A: <0.01/-/-/- (#)	
	1		153 g ai/ha 散布	2	35	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/<0.01	
	1		201 g ai/ha 散布	2	41, 49	圃場A: *<0.01/-/-/- (*2回, 41日) (#)	
	1		196 g ai/ha 散布	2	35, 41	圃場A: *0.01/-/-/- (*2回, 35日) (#)	
	4		200 g ai/ha 散布	2	35, 42	圃場A: *0.01/-/-/- (*2回, 35日) (#)	
					36, 42	圃場B: *0.01/-/-/- (*2回, 35日) (#)	
					36, 42	圃場C: *<0.01/-/-/- (*2回, 36日) (#)	
					35, 42	圃場D: *<0.01/-/-/- (*2回, 35日) (#)	
	1		144 g ai/ha 散布	2	36	圃場A: 0.03/-/-/-	
	2		150 g ai/ha 散布	1-2回	59	圃場A: <0.01/-/-/-	
					58	圃場B: <0.01/-/-/-	
	4		150 g ai/ha 散布	2	35, 41	圃場A: *0.01/-/-/- (*2回, 41日)	
					35, 42	圃場B: <0.01/-/-/-	
					35, 42	圃場C: <0.01/-/-/-	
					34, 41	圃場D: *0.01/-/-/- (*2回, 34日)	
	4		10%EC	150 g ai/ha 散布	2	35, 42	圃場A: <0.01/-/-/-
						34, 41	圃場B: *<0.01/-/-/- (*2回, 41日)
		35, 41				圃場C: <0.01/-/-/-	
		35, 42				圃場D: <0.01/-/-/-	
	4	7.5%SE	150 g ai/ha 散布	2	35, 42	圃場A: <0.01/-/-/-	
27, 34, 41					圃場B: *0.02/-/-/- (*2回, 41日)		
28, 35, 42					圃場C: <0.01/-/-/-		
35, 42					圃場D: <0.01/-/-/-		
4	10%SC	150 g ai/ha 散布	2	35, 42	圃場A: <0.01/-/-/-		
				27, 34, 41	圃場B: *0.01/-/-/- (*2回, 41日)		
				28, 35, 42	圃場C: <0.01/-/-/-		
				35, 42	圃場D: <0.01/-/-/-		
4	30%SC	150 g ai/ha 散布	2	35, 42	圃場A: <0.01/-/-/-		
				27, 34, 41	圃場B: *0.01/-/-/- (*2回, 41日)		
				28, 35, 42	圃場C: <0.01/-/-/-		
				35, 42	圃場D: <0.01/-/-/-		
大麦 (穀粒)	4	30%SC	200 g ai/ha 散布	2	34, 40	圃場A: *0.12/-/-/- (*2回, 40日) (#)	
				35, 42	圃場B: *0.68/-/-/- (*2回, 40日) (#)		
					圃場C: *0.08/-/-/- (*2回, 35日) (#)		
					圃場D: *0.04/-/-/- (*2回, 35日) (#)		
大麦 (穀粒)	3	30%SC	200 g ai/ha 散布	3	35, 44	圃場A: *0.04/-/-/- (*2回, 35日) (#)	
			196 g ai/ha 散布	2	35, 42	圃場B: *0.03/-/-/- (*2回, 42日) (#)	
			201 g ai/ha 散布	2	36, 44	圃場C: *0.09/-/-/- (*2回, 36日) (#)	
大麦 (穀粒)	1	30%SC	139 g ai/ha 散布	2	36	圃場A: 0.14/0.01/-/- (#)	
	1		147 g ai/ha 散布	2	42	圃場A: 0.11/0.02/-/- (#)	
	3		154 g ai/ha 散布	2	34	圃場A: 0.130/-/-/- (#)	
					36	圃場B: 0.05/0.01/-/- (#)	
	2		151 g ai/ha 散布	2	34	圃場C: 0.04/-/-/- (#)	
					35	圃場A: 0.16/0.02/-/- (#)	
	1		201 g ai/ha 散布	2	43, 50	圃場A: *0.02/-/-/- (*2回, 43日) (#)	
	1		146 g ai/ha 散布	2	35	圃場A: 0.21/0.02/-/- (#)	
	1		152 g ai/ha 散布	2	36	圃場A: 0.40/0.02/-/- (#)	
1	144 g ai/ha 散布	2	35	圃場A: 0.05/-/-/- (#)			

メトラフェノン海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【メトラフェノン/代謝物Z/代謝物G/代謝物L】	
大麦 (穀粒)	2	30%SC	150 g ai/ha 散布	1~2回	39	圃場A: <0.01/-/-/- (#)	
	4		150 g ai/ha 散布	2	56	圃場B: 0.02/-/-/- (#)	
					35, 42	圃場A: 0.06/-/-/- (#)	
					36, 42	圃場B: *0.05/-/-/- (*2回, 42日) (#)	
	4	10%EC	150 g ai/ha 散布	2	35, 42	圃場C: 0.08/-/-/- (#)	
					35, 42	圃場D: 0.02/-/-/- (#)	
					圃場A: 0.03/-/-/- (#)		
	4	7.5%SE	150 g ai/ha 散布	2	35, 36, 42	圃場B: <0.01/-/-/- (#)	
					圃場C: 0.01/-/-/- (#)		
					圃場D: 0.02/-/-/- (#)		
	4	10%SC	150 g ai/ha 散布	2	29, 36, 42	圃場A: *0.01/-/-/- (*2回, 36日)	
					35, 41	圃場B: *0.03/-/-/- (*2回, 41日)	
					36, 43	圃場C: *0.09/-/-/- (*2回, 36日)	
	4	30%SC	150 g ai/ha 散布	2	28, 35, 42	圃場D: 0.02/-/-/-	
29, 36, 42					圃場A: *0.02/-/-/- (*2回, 36日) (#)		
35, 41					圃場B: 0.02/-/-/- (#)		
トマト (果実)	4	50%SC	225 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 0.079/-/-/-	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 4, 7	圃場B: *0.021/-/-/- (*2回, 7日)	
			220 g ai/ha 散布	2	0, 1, 4, 7	圃場C: *0.047/-/-/- (*2回, 4日)	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場D: 0.052/-/-/-	
	8	50%SC	230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 0.17/-/-/-	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場B: 0.1/-/-/-	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場C: *0.11/-/-/- (*2回, 7日)	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場D: *0.16/-/-/- (*2回, 7日)	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場E: 0.1/-/-/-	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場F: 0.09/-/-/-	
			220 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場G: 0.085/-/-/-	
			230 g ai/ha 散布	2	0, 1, 4, 7	圃場H: *0.06/-/-/- (*2回, 4日)	
	4	50%SC	225 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 0.15/-/-/-	
			225 g ai/ha 散布	2	0, 1, 4, 7	圃場B: *0.059/-/-/- (*2回, 4日)	
225 g ai/ha 散布			2	0, 1, 3, 7	圃場C: 0.074/-/-/-		
225 g ai/ha 散布			2	0, 1, 3, 7	圃場D: 0.058/-/-/-		
きゅうり (果実)	9	50%SC	150 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 0.064/-/-/- (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場B: 0.031/-/-/- (#)	
					0, 1, 3, 8	圃場C: 0.017/-/-/- (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場D: 0.032/-/-/- (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場E: 0.027/-/-/- (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場F: 0.043/-/-/- (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場G: 0.031/-/-/- (*2回, 7日) (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場H: 0.061/-/-/- (#)	
	4	50%SC	100 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場I: 0.029/-/-/- (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場A: 0.015/-/-/-	
					0, 1, 3, 7	圃場B: 0.018/-/-/-	
					0, 1, 3, 8	圃場C: 0.023/-/-/-	
	4	50%SC	100 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場D: 0.019/-/-/-	
					0, 1, 3, 8	圃場A: 0.011/-/-/-	
0, 1, 3, 7					圃場B: 0.028/-/-/-		
0, 1, 3, 7					圃場C: 0.022/-/-/-		
4	50%SC	110 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 6	圃場D: *0.011/-/-/- (*2回, 6日)		

メトラフェノン海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【メトラフェノン/代謝物Z/代謝物G/代謝物L】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ズッキーニ (果実)	4	50%SC	98 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 0.011/-/-/-
			101 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場B: 0.022/-/-/-
			98 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場C: 0.011/-/-/-
			103 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場D: 0.021/-/-/-
	4	50%SC	100 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 0.018/-/-/-
			100 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場B: 0.014/-/-/-
			100 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 6	圃場C: 0.037/-/-/-
			111 g ai/ha 散布	2	0, 1, 4, 7	圃場D: *0.012/-/-/- (*2回, 4日)
マッシュルーム (可食部, 生)	4	50%SC	5.64 kg ai/ha 土壌処理	1	10	圃場A: 0.2/-/-/-
			5.189 kg ai/ha 土壌処理	1	10	圃場B: 0.094/-/-/-
			5.301 kg ai/ha 土壌処理	1	10	圃場C: 0.11/-/-/-
			5.139 kg ai/ha 土壌処理	1	10	圃場D: 0.10/-/-/-
いちご (果実)	8	50%SC	150 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 0.34/-/-/-
					0, 1, 4, 6	圃場B: *0.280/-/-/- (*2回, 4日)
					0, 1, 3, 7	圃場C: 0.08/-/-/-
					0, 1, 2, 7	圃場D: *0.10/-/-/- (*2回, 7日)
					0, 1, 3, 7	圃場E: 0.06/-/-/-
					0, 1, 4, 7	圃場F: *0.05/-/-/- (*2回, 4日)
					0, 1, 2, 7	圃場G: *0.11/-/-/- (*2回, 7日)
					0, 1, 3, 6	圃場H: 0.23/-/-/-
ピーマン (果実)	8	50%SC	150 g ai/ha 散布	2	0, 1, 3, 7	圃場A: 1.30/-/-/-
					0, 1, 3, 7	圃場B: 0.070/-/-/-
					0, 1, 3, 7	圃場C: 0.120/-/-/-
					0, 1, 3, 7	圃場D: 0.20/-/-/-
					0, 1, 4, 8	圃場E: *0.110/-/-/- (*2回, 4日)
					0, 1, 3, 7	圃場F: *0.081/-/-/- (*2回, 7日)
					0, 1, 3, 7	圃場G: 0.21/-/-/-
					0, 1, 3, 7	圃場H: 0.097/-/-/-

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

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

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

メトラフェノン海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト (果実)	19	50%SC	334 g ai/ha 散布	3	0, 8	圃場A: 0.101 (#)
			345 g ai/ha 散布	3	0, 6	圃場B: 0.199 (#)
			335 g ai/ha 散布	3	0, 6	圃場C: 0.079 (#)
			346 g ai/ha 散布	3	0, 6	圃場D: 0.110 (#)
			355 g ai/ha 散布	3	0, 6	圃場E: 0.170 (#)
			346 g ai/ha 散布	4	0, 7	圃場F: 0.105 (4回, 0日) (#) 注2)
			341 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場G: 0.176 (#)
			335 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場H: 0.246 (#)
			333 g ai/ha 散布	3	0, 6	圃場I: 0.091 (#)
			333 g ai/ha 散布	3	0, 8	圃場J: 0.285 (#)
			347 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場K: 0.109 (#)
			338 g ai/ha 散布	3	0, 6	圃場L: 0.095 (#)
			343 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場M: 0.103 (#)
			340 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場N: 0.234 (#)
			342 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場O: 0.257 (#)
			339 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場P: 0.427 (#)
			344 g ai/ha 散布	3	0, 1, 3, 6, 10, 12	圃場Q: 0.099 (#)
			340 g ai/ha 散布	3	0, 1, 3, 7, 9, 14	圃場R: 0.091 (3回, 7日) (#)
			337 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場S: 0.222 (#)
きゅうり (果実)	6	30%SC	334 g ai/ha 散布	3	0, 1, 3, 7, 10	圃場A: 0.1
			335 g ai/ha 散布	3	0	圃場B: 0.142
			345 g ai/ha 散布	3	0	圃場C: 0.084
			341 g ai/ha 散布	3	0	圃場D: 0.157
			336 g ai/ha 散布	3	0	圃場E: 0.053
			335 g ai/ha 散布	3	0	圃場F: 0.097
かぼちゃ (果実)	14	30%SC	347 g ai/ha 散布	3	0	圃場A: 0.305
			339 g ai/ha 散布	3	0	圃場B: 0.294
			337 g ai/ha 散布	3	0	圃場C: 0.125
			336 g ai/ha 散布	3	0	圃場D: 0.129
			337 g ai/ha 散布	3	0	圃場E: 0.101
			335 g ai/ha 散布	3	0	圃場F: 0.174
			335 g ai/ha 散布	3	0	圃場G: 0.072
			331 g ai/ha 散布	3	0	圃場H: 0.137
			292 g ai/ha 散布	4	0, 1, 4, 6, 9, 13	圃場I: 0.216 (4回, 0日) (#)
			340 g ai/ha 散布	3	0	圃場J: 0.105
			334 g ai/ha 散布	3	0	圃場K: 0.10
			338 g ai/ha 散布	3	0	圃場L: 0.113
			336 g ai/ha 散布	3	0	圃場M: 0.277
			339 g ai/ha 散布	3	0	圃場N: 0.124

メトラフェノン海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
マスクメロン (果実)	12	30%SC	333 g ai/ha 散布	3	0	圃場A: 0.154
			336 g ai/ha 散布	3	0	圃場B: 0.226
			337 g ai/ha 散布	3	0	圃場C: 0.133
			348 g ai/ha 散布	3	0	圃場D: 0.088
			331 g ai/ha 散布	3	0	圃場E: 0.282
			333 g ai/ha 散布	3	0, 1, 3, 7, 10, 13	圃場F: 0.177
			335 g ai/ha 散布	3	0	圃場G: 0.132
			332 g ai/ha 散布	3	0	圃場H: 0.038
			338 g ai/ha 散布	3	0, 1, 3, 7, 11, 15	圃場I: 0.132
			312 g ai/ha 散布	3	0	圃場J: 0.209
			339 g ai/ha 散布	3	0	圃場K: 0.178
			337 g ai/ha 散布	3	0	圃場L: 0.08
りんご (果実表面及び果実 中)	15	30%SC	335 g ai/ha 散布	3	0, 3, 7, 14, 21	圃場A: 0.218
			337 g ai/ha 散布	3	7, 13	圃場B: 0.204 (3回, 13日)
			335 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場C: 0.492
			334 g ai/ha 散布	3	6, 15	圃場D: 0.28 (3回, 15日)
			336 g ai/ha 散布	3	6, 15	圃場E: 0.287 (3回, 15日)
			338 g ai/ha 散布	3	7, 16	圃場F: 0.23
			335 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場G: 0.217 (3回, 14日)
			333 g ai/ha 散布	3	7, 13	圃場H: 0.314
			332 g ai/ha 散布	3	7, 13	圃場I: 0.141
			342 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場J: 0.155
			298 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場K: 0.165
			338 g ai/ha 散布	3	0, 4, 7, 13, 21	圃場L: 0.078
			341 g ai/ha 散布	3	6, 14	圃場M: 0.45 (3回, 14日)
			340 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場N: 0.76
			335 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場O: 0.392
なし (果実表面及び果実 中)	7	30%SC	337 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場A: 0.405
			336 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場B: 0.409
			337 g ai/ha 散布	3	0, 3, 7, 14, 21	圃場C: 0.189
			338 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場D: 0.141
			337 g ai/ha 散布	3	6, 13	圃場E: 0.098 (3回, 13日)
			334 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場F: 0.477
			329 g ai/ha 散布	3	7, 14	圃場G: 0.392

メトラフェノン海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
おとうとう (果実)	16	30%SC	336 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場A: 0.699
			337 g ai/ha 散布	2	6, 13	圃場B: 0.144 (2回, 13日)
			323 g ai/ha 散布	2	8, 14	圃場C: 0.429 (2回, 8日)
			337 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場D: 0.494
			347 g ai/ha 散布	2	7, 13	圃場E: 0.317
			337 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場F: 0.562
			331 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場G: 0.368
			341 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場H: 0.438
			336 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場I: 0.965
			336 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場J: 1.160
			351 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場K: 0.492
			336 g ai/ha 散布	2	7, 13	圃場L: 0.334
			339 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場M: 0.596
			337 g ai/ha 散布	2	0, 3, 7, 14, 17, 21	圃場N: 0.647
			336 g ai/ha 散布	2	7, 14	圃場O: 0.688
			335 g ai/ha 散布	2	0, 3, 7, 14, 17, 21	圃場P: 0.547
ホップ (未乾燥花)	5	30%SC	342 g ai/ha 散布	2	2	圃場A: 6.078
			344 g ai/ha 散布	2	2	圃場B: 6.170
			343 g ai/ha 散布	2	4	圃場C: 5.508
			342 g ai/ha 散布	2	2	圃場D: 31.360
			356 g ai/ha 散布	2	2	圃場E: 9.673
ホップ (乾燥花)	5	30%SC	342 g ai/ha 散布	2	2	圃場A: 16.87
			344 g ai/ha 散布	2	2	圃場B: 21.892
			343 g ai/ha 散布	2	0, 1, 4, 7, 14	圃場C: 12.713 (2回, 4日)
			342 g ai/ha 散布	2	0, 1, 2	圃場D: 172.750**この分析結果は、試料に問題があり(害虫被害等)除外された。
			356 g ai/ha 散布	2	2	圃場E: 23.523
ピーマン (果実)	6	30%SC	339 g ai/ha 散布	3	0, 3, 7, 10, 14	圃場A: 0.427
			336 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場B: 0.471
			335 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場C: 0.184
			336 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場D: 0.325
			338 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場E: 0.329
			337 g ai/ha 散布	3	0, 7	圃場F: 0.508

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

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

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

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		
小麦	0.06		IT	0.06			
大麦	0.5		IT	0.5	0.5	EU	【<0.01-0.4(#)(n=40) (EU)】
ライ麦	0.1		IT	0.06	0.1	EU	【EU小麦<0.01-0.04(#)(n=41)参照】
その他の穀類	0.5		IT	0.5	0.5	EU	【EU大麦参照】
トマト	0.9		IT	0.4	0.9	米国	【0.079-0.427(#)(n=19)(米国)】
ピーマン	2		IT	2	2	EU	
なす	0.9		IT		0.9	米国	【米国ピーマン(0.184-0.508 (n=6))
その他のなす科野菜	2		IT	2	2	EU	【EUピーマン(0.07-1.3 (n=8))参照】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5		IT	0.2	0.5	米国	【0.053-0.157 (n=6) (米国)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5		IT	0.06	0.5	米国	【0.072-0.305(n=14)(米国)】
しろうり	0.5		IT		0.5	米国	【米国きゅうり、かぼちゃ(0.072-0.305(#)(n=14))、マスクメロン(0.038-0.282(n=12))参照】
その他のうり科野菜	0.5		IT		0.5	米国	【米国きゅうり、かぼちゃ、マスクメロン参照】
マッシュルーム	0.5		IT	0.5	0.4	EU	
りんご	2		IT		1.5	米国	【0.078-0.76 (n=15) (米国)】
日本なし	2		IT		1.5	米国	【米国西洋なし参照】
西洋なし	2		IT		1.5	米国	【0.098-0.477 (n=7) (米国)】
おうとう(チェリーを含む。)	2		IT		2.0	米国	【0.317-1.16 (n=16) (米国)】
いちご	0.6		IT	0.6	0.6	EU	【0.06-0.34(n=8) (EU)】
ぶどう	5		IT	5			
ホップ	70		IT		70	米国	【5.508-31.360 (n=10) (米国)】
牛の筋肉	0.01		IT	0.01			
豚の筋肉	0.01		IT	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01		IT	0.01			
牛の脂肪	0.01		IT	0.01			
豚の脂肪	0.01		IT	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01		IT	0.01			
牛の肝臓	0.01		IT	0.01			
豚の肝臓	0.01		IT	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01		IT	0.01			
牛の腎臓	0.01		IT	0.01			
豚の腎臓	0.01		IT	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01		IT	0.01			
牛の食用部分	0.01		IT	0.01			
豚の食用部分	0.01		IT	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01		IT	0.01			
乳	0.01		IT	0.01			
鶏の筋肉	0.01		IT	0.01			
鶏の脂肪	0.01		IT	0.01			
鶏の肝臓	0.01		IT	0.01			
鶏の腎臓	0.01		IT	0.01			
鶏の食用部分	0.01		IT	0.01			
鶏の卵	0.01		IT	0.01			

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小麦粉(全粒粉に限る。)	0.08			0.08			
小麦ふすま	0.3			0.25			
とうがらし(乾燥させたもの)			IT	20			
干しぶどう			IT	20	17	米国	

(#)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。

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく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。

加工食品であるとうがらし(乾燥させたもの)、干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPRにおいて、10(とうがらし(乾燥させたもの))、4(干しぶどう)と評価されている。)

(別紙3)

メトラフェノン推定摂取量 (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	0.06	3.6	2.7	4.1	3.0
大麦	0.5	2.7	2.2	4.4	2.2
ライ麦	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の穀類	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2
トマト	0.9	28.9	17.1	28.8	32.9
ピーマン	2	9.6	4.4	15.2	9.8
なす	0.9	10.8	1.9	9.0	15.4
その他のなす科野菜	2	2.2	0.2	2.4	2.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	10.4	4.8	7.1	12.8
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.5	4.7	1.9	4.0	6.5
しろうり	0.5	0.3	0.1	0.1	0.5
その他のうり科野菜	0.5	1.4	0.6	0.3	1.7
マッシュルーム	0.5	0.3	0.2	0.6	0.1
りんご	2	48.4	61.8	37.6	64.8
日本なし	2	12.8	6.8	18.2	15.6
西洋なし	2	1.2	0.4	0.2	1.0
おうとう (チェリーを含む。)	2	0.8	1.4	0.2	0.6
いちご	0.6	3.2	4.7	3.1	3.5
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
ホップ	70	7.0	7.0	7.0	7.0
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.4	0.7	0.4
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
家禽の肉類	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
小麦粉 (全粒粉に限る。)	0.08	0.0	0.0	0.0	0.0
小麦ふすま	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
計		195.5	163.3	248.4	228.0
ADI比 (%)		1.5	4.1	1.8	1.7

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26年7月25日 インポートトレランス設定の要請（りんご、ぶどう等）
平成26年9月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年3月24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報告
平成27年9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年9月10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9月29日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○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
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

メトラフェノン

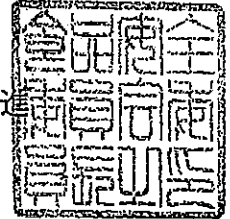
食品名	残留基準値 ppm	
小麦	0.06	
大麦	0.5	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
ライ麦	0.1	
その他の穀類 ^{注1)}	0.5	
トマト	0.9	注2)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
ピーマン	2	
なす	0.9	
その他のなす科野菜 ^{注2)}	2	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	注3)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	
しろり	0.5	
その他のうり科野菜 ^{注3)}	0.5	
マッシュルーム	0.5	
りんご	2	
日本なし	2	
西洋なし	2	
おうとう(チェリーを含む。)	2	
いちご	0.6	
ぶどう	5	
ホップ	70	
牛の筋肉	0.01	注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
豚の筋肉	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.01	
牛の脂肪	0.01	
豚の脂肪	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	
牛の肝臓	0.01	
豚の肝臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	
牛の腎臓	0.01	
豚の腎臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	
牛の食用部分 ^{注5)}	0.01	注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	
乳	0.01	
鶏の筋肉	0.01	
鶏の脂肪	0.01	
鶏の肝臓	0.01	
鶏の腎臓	0.01	
鶏の食用部分	0.01	
鶏の卵	0.01	
小麦粉(全粒粉に限る。)	0.08	
小麦ふすま	0.3	



府 食 第 242 号
平成 27 年 3 月 24 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 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 7 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメトラフェノ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

メトラフェノンの一日摂取許容量を 0.24 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

農薬評価書

メトラフェノン

2015年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
 I. 評価対象農薬の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット.....	7
(2) ヤギ.....	13
(3) ニワトリ.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 小麦.....	15
(2) ぶどう.....	16
(3) きゅうり.....	17
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	17
(3) 嫌氣的土壌中運命試験①.....	18
(4) 嫌氣的土壌中運命試験②.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	19
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	20

(1) 急性毒性試験 (原体)	20
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	21
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	22
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①	23
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②	23
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(7) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	24
(8) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	24
(9) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	25
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	27
(2) 発生毒性試験 (ラット)	29
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	30
14. その他の試験	30
(1) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)	30
(2) 発がんイニシエーション活性 (ラット)	31
(3) S 期反応試験 (ラット)	31
(4) 肝酵素誘導能の検討 (ラット)	32
III. 食品健康影響評価	34
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	39
・別紙 2: 検査値等略称	42
・別紙 3: 作物残留試験成績—海外	43
・参照	78

＜審議の経緯＞

2014年 7月 25日 インポートトレランス設定の要請（りんご、ぶどう等）
 2014年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
 について要請（厚生労働省発食安 0909 第7号）
 2014年 9月 9日 関係書類の接受（参照1～47）
 2014年 9月 16日 第530回食品安全委員会（要請事項説明）
 2014年 11月 28日 第41回農薬専門調査会評価第一部会
 2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
 2015年 2月 4日 から3月5日まで 国民からの意見・情報の募集
 2015年 3月 12日 第120回農薬専門調査会幹事会
 2015年 3月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012年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＞

（2014年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍

篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

要 約

ベンゾフェノン系殺菌剤である「メトラフェノン」(CAS No. 220899-03-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、ぶどう等)、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)、免疫毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メトラフェノン投与による影響は、主に肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞壊死等)及び腎臓(間質性腎炎/慢性腎症等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において肝細胞腺腫の増加が、マウスを用いた18か月間発がん性試験において肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメトラフェノン(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24.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.24 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メトラフェノンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトラフェノン

英名：metrafenone (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3'-ブromo-2,3,4,6'-テトラメトキシ-2',6-ジメチルベンゾフェノン

英名：3'-bromo-2,3,4,6'-tetramethoxy-2',6-dimethylbenzophenone

CAS (No. 220899-03-6)

和名：(3'-ブromo-6'-メトキシ-2'-メチルフェニル)(2,3,4-トリメトキシ-6'-メチルフェニル)-メタノン

英名：(3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-methanone

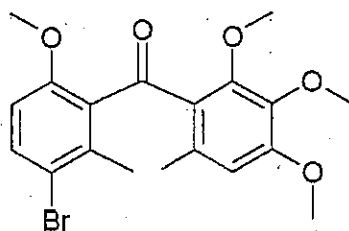
4. 分子式

$C_{19}H_{21}O_5Br$

5. 分子量

409.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

メトラフェノンは、BASF 社により開発されたベンゾフェノン系殺菌剤である。作物表面における糸状菌の生育、葉面の浸食、吸器及び胞子形成を阻害し、殺菌効果を示すと考えられている。海外では、米国、カナダ、EU、豪州、ニュージーランド等において登録されている。

今回、インポートトレランス設定（りんご、ぶどう等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、メトラフェノンのトリメトキシフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[tmp- ^{14}C]メトラフェノン」という。）及びトリメトキシフェニル環の 3 位の炭素を ^{13}C で標識したもの（以下「[tmp- ^{13}C]メトラフェノン」という。）並びにプロモフェニル環の 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[brp- ^{14}C]メトラフェノン」という。）及びプロモフェニル環の 6 位の炭素を ^{13}C で標識したもの（以下「[brp- ^{13}C]メトラフェノン」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）からメトラフェノンに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物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 4 匹）に、[tmp- ^{14}C]メトラフェノンを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中における $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ に性差は認められなかった。（参照 2、3）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	8.50	11.0	14.0	15.0
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	1.25	1.22	16.1	12.7
$T_{1/2}$ (hr)	42.7	39.0	54.3	45.3
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$)	51.2	56.0	930	827
AUC_{0-168} (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$)	48.0	52.9	844	762

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 72 時間までの尿、胆汁、消化管及び組織の放射能の合計から、吸収率は、低用量群で少なくとも 88.7%、高用量群で少なくとも 15.0%と算出された。（参照 2、3）

② 分布

a. 単回投与

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[tmp- ^{14}C]メトラフェノンを低用量又は

高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

消化管、肝臓、腎臓及び血液で高い濃度が認められたほか、高用量群では、脂肪に比較的高い濃度が認められた。

臓器及び組織中の分布パターンに雌雄間で顕著な差は認められなかった。

(参照 2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 48 時間後
10	雄	消化管(18.1)、肝臓(4.81)、血漿(2.90)、血液(1.47)、腎臓(1.15)	肝臓(0.659)、血漿(0.577)、消化管(0.571)、血液(0.343)、腎臓(0.272)
	雌	消化管(13.6)、肝臓(3.33)、血漿(2.16)、血液(1.11)、肺(0.654)、腎臓(0.651)	肝臓(0.660)、消化管(0.577)、血漿(0.532)、血液(0.313)
		T _{max} 付近*	投与 72 時間後
1,000	雄	消化管(128)、脂肪 ^{a)} (40.9)、肝臓(34.3)、血漿(26.5)、血液(15.0)、カーカス ¹⁾ (14.4)、腎臓(10.9)	肝臓(6.20)、血漿(4.10)、血液(2.97)、腎臓(2.49)
	雌	消化管(274)、脂肪 ^{a)} (264)、肝臓(51.5)、子宮(35.5)、血漿(24.1)、カーカス(20.9)、副腎(18.4)、卵巣(15.6)、血液(13.6)	消化管(13.5)、血漿(11.9)、肝臓(10.5)、血液(7.62)、脂肪 ^{a)} (6.14)、腎臓(4.31)

*：低用量群では雌雄で投与 8 時間後、高用量群では雌雄で投与 14 時間後。

a)：生殖器周囲

b. 単回及び反復投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[tm¹⁴C] メトラフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後標識体を低用量で単回経口投与又は[brp-¹⁴C] メトラフェノンを低用量で単回経口投与（以下 [1.(1)] において「反復経口投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

最終投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

いずれの標識体、性別及び用量においても肝臓、血液及び腎臓に比較的高い放射能濃度が認められたが、ほかの臓器及び組織における残留放射能は低用量群では 0.05 µg/g 未満であり、メトラフェノンの蓄積性は低いものと考えられた。(参照 2、3)

¹ 組織及び臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 3 最終投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	性別	単回経口投与		反復経口投与
		10 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日
[tmp- ¹⁴ C] メトラフェノン	雄	肝臓(0.076)、血漿 (0.049)、血液(0.046)、 赤血球(0.039)、腎臓 (0.032)	肝臓(1.83)、血液 (1.12)、血漿(1.11)、 赤血球(1.11)、腎臓 (0.827)	肝臓(0.097)、血漿 (0.055)、血液(0.046)、 赤血球(0.041)、腎臓 (0.036)
	雌	肝臓(0.101)、血液 (0.049)、赤血球 (0.049)、血漿(0.045)、 下垂体(0.034)	肝臓(1.11)、赤血球 (0.823)、血液(0.729)、 血漿(0.606)、腎臓 (0.490)	肝臓(0.081)、赤血球 (0.037)、血液(0.035)、 血漿(0.028)、腎臓 (0.022)
[brp- ¹⁴ C] メトラフェノン	雄	肝臓(0.128)、血漿 (0.066)、血液(0.059)、 赤血球(0.053)、腎臓 (0.052)	/	/
	雌	肝臓(0.131)、赤血球 (0.063)、血液(0.061)、 血漿(0.052)、腎臓 (0.038)		

/: 該当なし

③ 代謝

[tmp-¹⁴C]メトラフェノン又は[brp-¹⁴C]メトラフェノンを用いた分布試験 [1. (1)②b.] 及び胆汁排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた尿、糞、肝臓、腎臓、脂肪及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、臓器及び組織中における代謝物は表 4 に示されている。

未変化のメトラフェノンは糞、肝臓及び腎臓では認められたが、尿及び胆汁中からは検出されなかった。

主な代謝物として糞中には G、I、J、L、P 及び Z 並びにこれらのグルクロン酸抱合体が、胆汁、肝臓、腎臓及び脂肪中には糞中に認められたグルクロン酸抱合体のほか、全ての試料において 9 種類以上の未同定微量代謝物が認められた。

標識体による代謝パターンに顕著な違いはなく、トリメトキシフェニル環及びプロモフェニル環の結合部位の開裂は認められなかった。

メトラフェノンは、主に酸化的脱アルキル化、脂肪族の酸化、脱臭素化、水酸化及びグルクロン酸抱合化により代謝されると考えられた。(参照 2、3)

表 4 尿、糞、胆汁、臓器及び組織中における代謝物(%TAR 又は%TRR)^{a)}

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	メトラ フェノ ン	代謝物
[tmp- ¹⁴ C] メトラフェ ノン	単 回 経 口 投 与	10	雄	尿	12-24	ND	T(0.05)、V(0.03)、Q(0.02)、R(0.02)、 U+S(0.01)、未(0.42)
				糞	12-24	4.35	L(4.40)、P(2.67)、I(1.70)、J(1.63)、 G(1.40)、Z(0.46)、U+S(0.34)、 V(0.29)、T(0.23)、R(0.20)、Q(0.15)、 未(7.66)
				胆汁	12-24	ND	U+S(21.6)、R(6.95)、V(4.06)、 T(2.18)、Q(1.25)、未(10.9)
				肝臓	168	7.57	U+S(3.15)、T(2.87)、R(1.65)、 V(0.59)、Q(0.39)、未(58.1)
				腎臓		4.15	T(3.35)、U+S(2.38)、V(2.26)、 Q(0.96)、R(0.63)、未(63.8)
			雌	尿	12-24	ND	R(0.18)、Q(0.17)、U+S(0.10)、 T(0.08)、V(0.08)、未(0.40)
				糞	12-24	12.8	L(8.31)、P(3.34)、J(1.76)、I(1.45)、 G(1.00)、Z(0.38)、U+S(0.38)、 T(0.19)、V(0.16)、R(0.13)、Q(0.11)、 未(5.77)
				胆汁	12-24	ND	U+S(3.28)、V(0.76)、R(0.69)、 T(0.21)、Q(0.15)、未(2.54)
				腎臓	168	1.97	T(4.36)、U+S(3.16)、V(2.30)、 Q(1.49)、R(1.41)、未(59.7)
		1,000	雄	尿	12-24	ND	T(0.01)、V(0.01)、Q(0.01)、 U+S(0.01)、R(0.00)、未(0.13)
				糞	12-24	13.0	G(1.25)、L(0.66)、J(0.48)、I(0.44)、 Z(0.31)、P(0.31)、U+S(0.08)、 R(0.03)、T(0.02)、Q(0.02)、V(0.01)、 未(1.73)
				胆汁	12-24	ND	R(0.66)、U+S(0.63)、V(0.17)、 T(0.12)、Q(0.05)、未(0.56)
				肝臓	168	8.54	U+S(5.35)、T(2.41)、Q(2.16)、 V(2.03)、R(1.64)、未(47.4)
				腎臓		1.90	T(3.10)、U+S(2.88)、V(2.45)、 R(1.87)、Q(1.22)、未(60.9)
			雌	尿	12-24	ND	Q(0.03)、U+S(0.03)、T(0.01)、 V(0.01)、R(0.00)、未(0.07)
				糞	12-24	52.1	L(1.41)、G(0.98)、P(0.61)、J(0.39)、 I(0.26)、Z(0.03)、U+S(0.02)、 T(0.01)、V(0.01)、Q(0.01)、R(0.01)、 未(1.45)

				胆汁	12-24	ND	U+S(2.51)、R(0.65)、V(0.46)、T(0.37)、Q(0.15)、未(1.03)
				肝臓	168	4.55	V(2.77)、U+S(2.72)、T(1.85)、Q(1.22)、R(ND)、未(63.5)
				腎臓		4.66	T(2.63)、V(2.57)、U+S(2.47)、Q(1.62)、R(0.56)、未(60.7)
		10+ 1,000	雄+雌	脂肪 ^{b)}	168	6.18	V(2.82)、U+S(2.54)、T(1.03)、R(0.85)、Q(ND)、未(58.5)
	反復経口投与	10	雄	尿	12-24	ND	T(0.05)、V(0.03)、U+S(0.03)、Q(0.02)、R(0.01)、未(0.42)
				糞	12-24	4.28	L(3.77)、P(2.64)、J(2.33)、G(1.93)、I(1.33)、Z(0.46)、U+S(0.23)、R(0.16)、V(0.13)、Q(0.13)、T(0.11)、未(5.92)
				肝臓	168	3.24	U+S(4.69)、Q(3.20)、T(3.04)、R(1.96)、V(1.90)、未(63.4)
				腎臓		1.99	U+S(2.52)、V(2.39)、T(1.71)、Q(1.65)、R(1.55)、未(55.6)
			雌	尿	12-24	ND	Q(0.15)、U+S(0.09)、R(0.08)、T(0.06)、V(0.05)、未(0.33)
				糞	12-24	4.30	L(7.04)、P(3.97)、J(2.07)、I(1.43)、G(0.94)、U+S(0.75)、Z(0.44)、R(0.31)、V(0.10)、T(0.09)、Q(0.09)、未(6.27)
				肝臓	168	4.97	U+S(3.28)、T(2.87)、V(2.71)、Q(2.31)、R(1.50)、未(65.6)
				腎臓		3.91	U+S(3.92)、R(2.23)、T(2.18)、V(2.14)、Q(1.48)、未(50.9)
[brp- ¹⁴ C] メトラフェ ノン	単回経口投与	10	雄	尿	12-24	ND	T(0.05)、V(0.05)、U+S(0.05)、Q(0.04)、R(0.02)、未(0.63)
				糞	12-24	3.39	L(4.39)、P(3.70)、J(2.80)、G(1.90)、I(1.36)、U+S(0.43)、V(0.35)、T(0.30)、Z(0.25)、R(0.24)、Q(0.17)、未(10.8)
				肝臓	168	2.95	T(3.26)、U+S(3.09)、V(2.21)、R(1.63)、Q(1.33)、未(63.4)
				腎臓		1.72	T(2.55)、V(2.24)、U+S(1.89)、R(1.12)、Q(0.96)、未(56.9)
			雌	尿	12-24	ND	Q(0.23)、R(0.22)、U+S(0.12)、T(0.10)、V(0.10)、未(0.51)
				糞	12-24	10.1	L(6.65)、P(4.72)、J(2.81)、I(1.38)、G(0.89)、U+S(0.84)、T(0.66)、Q(0.47)、Z(0.43)、R(0.38)、V(0.33)、未(11.0)
				肝臓	168	3.83	Q(3.23)、T(2.86)、U+S(2.74)、R(2.27)、V(1.65)、未(61.6)
				腎臓		3.51	U+S(3.34)、Q(2.35)、T(2.15)、

						V(1.98)、R(1.66)、未(54.4)
		雄+雌	脂肪 ^{c)}		5.29	U+S(4.81)、R(3.14)、Q(2.92)、T(2.26)、V(1.99)、未(61.0)

ND：検出されず

未：未同定代謝物（尿中で9~21、糞中で29~45、胆汁中で14~24、肝臓中で12~23、腎臓中で13~27及び脂肪中で11~21種類が認められた）

a)：尿、糞及び胆汁では%TAR、肝臓、腎臓及び脂肪では%TRR

b)：分布試験[1. (1)②b.]で得られた低用量+高用量、雌雄の脂肪を合わせて試料としている。

c)：分布試験[1. (1)②b.]で得られた雌雄の脂肪を合わせて試料としている。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

分布試験 [1. (1)②b.] で得られた投与 168 時間後の尿及び糞を試料として、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間に 85.8%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、3）

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	投与方法	単回経口				反復経口	
	投与量 (mg/kg 体重)	10		1,000		10	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[tmp- ¹⁴ C] メトラフェノン	尿	2.31	4.90	0.69	1.04	2.00	3.65
	糞	91.3	90.2	98.8	96.3	96.7	94.4
	合計	93.7	95.1	99.5	97.3	98.7	98.1
[brp- ¹⁴ C] メトラフェノン	尿	3.83	6.60				
	糞	89.8	84.1				
	合計	93.6	90.7				

／：該当なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[tmp-¹⁴C] メトラフェノンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能は主に低用量群では胆汁中に、高用量群では糞中に排泄された。（参照 2、3）

表 6 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	1.23	3.14	0.16	0.84
糞	6.46	10.8	81.9	79.8
胆汁	90.1	85.2	14.8	17.4
消化管	0.01	0.04	0.00	0.00
消化管内容物	0.06	0.72	0.01	0.13
ケージ洗浄液	0.11	0.14	0.10	0.16
組織	0.22	0.34	0.05	0.11
合計	98.2	100	97.0	98.4

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、一群各雌 1 頭）に[tm¹⁴C/¹³C]メトラフェノンを 8 若しくは 60 mg/kg 体重/日、又は[brp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノンを 13 若しくは 87 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与し、最終投与 21～23 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

投与放射能は主に尿又は糞中に排泄され、排泄率は尿中に 6.3～21.9%TAR、糞中に 29.4～74.1%TAR であった。乳汁中の残留放射能濃度は 0.005 未満～0.010 µg/g であった。

肝臓の主要な残留成分は代謝物 R/AD（未同定代謝物を含む。）、AB/AC/V 及び U/S（未同定代謝物を含む。）で、それぞれ 14.8～21.1%TRR、9.89～13.2%TRR 及び 6.41～7.12%TRR 認められた。腎臓の主要な残留成分は代謝物 R/AD（未同定代謝物を含む。）、AB/AC/V 及び U/S（未同定代謝物を含む。）で、それぞれ 26.3～28.2%TRR、9.51～13.6%TRR 及び 1.46～4.19%TRR 認められた。脂肪の主要な残留成分はメトラフェノンで 60.0～85.4%TRR 認められた。乳汁の主要な残留成分はメトラフェノン及び代謝物 R/AD（未同定代謝物を含む。）で、24.1%TRR 及び 10.7%TRR 認められた。抽出残渣は肝臓及び腎臓で 5.3～7.5%TRR 及び 4.6～7.7%TRR と僅かであった。

標識体による代謝パターンに顕著な違いはなく、トリメトキシフェニル環及びブロモフェニル環の結合部位の開裂は認められなかった。（参照 2、4）

表 7 各試料における残留放射能分布及び代謝物 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	総残留 放射能	メトラ フェノン	AB/AC/V	R/AD/未	U/S/未	未同定 代謝物	合計
[tmp- 14C/13C] メトラ フェ ノン	60	肝臓	0.718	0.025 (3.49)	0.071 (9.89)	0.106 (14.8)	0.046 (6.41)	0.443 (61.7)	0.695 (98.6)
		腎臓	0.157	0.005 (3.25)	0.021 (13.6)	0.044 (28.2)	0.002 (1.46)	0.078 (48.8)	0.153 (97.7)
		脂肪	0.022	0.019 (85.4)				<0.01 (13.4)	0.0255 (116)
		乳汁	0.006						
[brp- 14C/13C] メトラ フェ ノン	87	肝臓	1.28	0.035 (2.74)	0.169 (13.2)	0.269 (21.1)	0.091 (7.12)	0.647 (50.6)	1.21 (94.8)
		腎臓	0.329	0.014 (4.35)	0.031 (9.51)	0.087 (26.3)	0.014 (4.19)	0.182 (55.1)	0.331 (101)
		脂肪	0.015	0.009 (60.0)				<0.01 (14.4)	0.020 (113)
		乳汁	0.010	<0.005 (24.1)	<0.005 (2.8)	<0.005 (10.7)	<0.005 (3.8)	<0.005 (55.9)	0.0099 (98.9)

未：未同定代謝物

／：該当なし

()：%TRR

(3) ニワトリ

産卵鶏（品種不明、一群雌 8 羽）に、[tmp-¹⁴C] メトラフェノン又は[brp-¹⁴C] メトラフェノンを 14.2 又は 13.9 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回、12 日間カプセル経口投与し、最終投与 22 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 24 時間に 86.3～95.5%TAR が排泄物中に排泄された。卵中残留放射能は投与開始約 9 日後に定常状態に達した。

胆汁の主な残留成分は代謝物 AK 及び AL で、それぞれ 12.3～12.5%TRR 及び 19.8～22.2%TRR 認められた。皮膚の主な残留成分は代謝物 AJ で、5.8～11.4%TRR 認められた。

卵、筋肉及び肝臓では未変化のメトラフェノン及び代謝物は検出されなかった。

標識体による代謝パターンに顕著な違いはなく、トリメトキシフェニル環及びプロモフェニル環の結合部位の開裂は認められなかった。（参照 2、5）

表 8 各試料における残留放射能分布及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留放射能	メトラフェノン	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	抽出残渣
[tmp- ¹⁴ C] メトラフェノン	卵	0.108	ND		ND	ND			ND	ND	ND	0.045 (41.4)
	排泄物	15.4	ND		0.385 (2.5)	0.193 (1.3)			10.0 (65.3)	ND	ND	2.95 (19.2)
	筋肉	0.010	ND		ND	ND			ND	ND	ND	0.007 (72.2)
	肝臓	0.566	ND		ND	ND			ND	ND	ND	0.483 (85.3)
	胆汁	10.2	ND		ND	ND			ND	1.27 (12.5)	2.02 (19.8)	
	皮膚	0.070	ND		ND	ND			0.008 (11.4)	ND	ND	
[brp- ¹⁴ C] メトラフェノン	卵	0.117	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.065 (55.1)
	排泄物	14.1	ND	0.353 (2.5)	0.181 (1.3)	0.083 (0.6)	0.703 (5.0)	0.734 (5.2)	6.75 (47.9)	ND	ND	3.04 (21.6)
	筋肉	0.013	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.009 (67.5)
	肝臓	0.346	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.280 (81.0)
	胆汁	10.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.30 (12.3)	2.36 (22.2)	
	皮膚	0.096	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.006 (5.8)	ND	ND	

ND : 検出されず

/ : 該当なし

() : %TRR

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

ほ場で栽培された小麦 (品種 : Penewawa) の茎成長期、穂ばらみ期及び乳熟期に乳剤に調製した[tmp-¹⁴C]メトラフェノン又は[brp-¹⁴C]メトラフェノンを 1 回目及び 2 回目は 300 g ai/ha、3 回目は 200 g ai/ha の用量で 13 日又は 14 日の間隔で 3 回散布処理し、1 回目処理後、1 回目処理 3 日後、2 回目処理後、2 回目処理 14 日後、3 回目処理後及び 3 回目処理 35 日後に植物体試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

小麦における放射能分布は表 9 に示されている。

未変化のメトラフェノンは、飼料、干し草、わら及び穀粒でそれぞれ最大 64.4%TRR (5.26 mg/kg)、26.0%TRR (2.02 mg/kg)、13.6%TRR (1.22 mg/kg) 及び 7.7%TRR (0.016 mg/kg) 認められた。代謝物として G、L、N、Y 及び Z

が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。そのほか、未同定代謝物 1 及び 2 が 10%TRR を超えて認められたが、複数の成分からなる代謝物であった。
(参照 2、6)

表 9 小麦における放射能分布

標識体	試料	総残留 放射能量 (mg/kg)	メトラ フェノン (%TRR)	代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[tmp- ¹⁴ C] メトラ フェノン	飼料 (第一回目処 理 3 日後)	5.27	58.9	Z(4.2)、未 1(3.9)、未 2(3.1)、 L(3.4)、Y(2.0)、N(0.4)、G(0.2)	7.4
	干し草 (第二回目 処理 14 日後)	8.50	12.7	未 1(17.4)、未 2(12.5)、Z(6.6)、 Y(5.0)、N(1.8)、L(1.2)、G(0.4)	23.0
	わら (第三回処理 35 日後)	8.25	7.7	未 2(10.6)、未 1(9.1)、Y(4.1)、 Z(3.9)、L(2.3)、N(0.6)、G(0.2)	38.1
	穀粒 (第三回処理 35 日後) a)	0.399	3.1	未 1(20.2)	61.8
[brp- ¹⁴ C] メトラフェ ノン	飼料 (第一回目処 理 3 日後)	8.17	64.4	Z(4.7)、未 1(4.3)、未 2(3.9)、 L(3.0)、N(1.4)、Y(1.1)、G(0.3)	3.4
	干し草 (第二回目 処理 14 日後)	7.78	26.0	未 1(15.0)、未 2(11.5)、Z(4.7)、 Y(4.2)、N(1.5)、L(0.8)、G(0.4)	20.8
	わら (第三回処理 35 日後)	8.91	13.6	未 2(10.5)、未 1(8.3)、Y(3.2)、 L(2.5)、Z(2.3)、N(0.7)、G(0.7)	39.6
	穀粒 (第三回処理 35 日後) a)	0.209	7.7	未 1(15.1)	49.8

a) : ヘキサン抽出後、ヘキサン抽出液にアセトニトリルを加えて液-液抽出を加えたのち、アセトニトリルに分画した画分とメタノール/水抽出を行った画分の合計値。

未 1 及び未 2 : 複数の成分を含む未同定代謝物。

(2) ぶどう

ぶどう (品種 : Kerner) に、乳剤に調製した [tmp-¹⁴C]メトラフェノン又は [brp-¹⁴C]メトラフェノンを 200 g ai/ha の用量で計 5 回、10~11 日間隔で散布処理し、第 1 回~第 5 回の各処理直後に果実 1 房及び葉 3~5 枚を、第 5 回処理 19 日後に果実 2 房及び全葉の 10%を、第 5 回処理 35 日後に残りの果実 (房) 及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

試験期間を通じた果実中の総残留放射能濃度は 0.150~2.10 mg/kg であった。

第 5 回目散布直後のぶどう果実において、未変化のメトラフェノンが 40.7~53.3%TRR (0.246~0.410 mg/kg) 認められた。5 回目処理 35 日後の果実における抽出画分には未変化のメトラフェノンは認められなかった。メトラフェノンよりも極性の高い物質が少なくとも 3 種類含まれ、残留量はいずれも 9%TRR (0.006 mg/kg) 以下であり、このうち 1 種は代謝物 AG であると考えられた。

葉において、5 回目処理 35 日後に未変化のメトラフェノンは 11.0~15.2%TRR (2.7~5.8 mg/kg) であり、ほかに代謝物 D、K、X 及び Z が認められた。(参照 2、7)

(3) きゅうり

きゅうり（品種：Hokus）にフロアブル製剤に調製した[$\text{tmp-}^{14}\text{C}$]メトラフェノンを 200 g ai/ha の用量で収穫 14 日前及び 3 日前の 2 回茎葉散布処理し、第 1 回処理後に葉、第 2 回処理前に果実、収穫時に果実及び地上部植物体（果実を除く。）を採取し、植物体内運命試験が実施された。

第 1 回処理直後の葉における総放射能濃度は 6.40 mg/kg であった。また収穫時の果実、果肉及び果皮では 0.016～0.051、0.013 及び 0.263 mg/kg 認められた。

果実、果肉、果皮及び地上部植物体のいずれにおいても主要な放射性成分として、未変化のメトラフェノンが 6.5～95.0%TRR (0.0009～6.08 mg/kg) 認められ、代謝物はほとんど検出されなかった。（参照 2、8）

メトラフェノンは、植物体内において主に脱メチル化、酸化、フラン環形成及び抱合化により代謝されると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

[$\text{brp-}^{14}\text{C}$]メトラフェノンを 3 種類の土壌（壤質砂土、砂壤土及び埴壤土：ドイツ）に 1.48 mg/kg 乾土となるように処理し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗条件下で最長 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

いずれの土壌においても、抽出可能な土壌中残留放射能は、処理当日の 98.4～99.5%TAR から処理 120 日後の 66.6～77.6%TAR へと経時的に低下した。

残渣中の放射能及び CO_2 は経時的に増加し、いずれも処理 120 日後では 17.4～24.8%TAR、 CO_2 で 2.68～5.33%TAR 認められ、最大値となった。

メトラフェノンの好氣的条件下における推定半減期は 182 日（壤質砂土）、289 日（埴壤土）及び 365 日（砂壤土）であった。

各土壌のアセトン抽出画分及びメタノール/水画分には分解物が僅かに認められたが、いずれも 1%TAR 未満であった。（参照 2、9）

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[$\text{brp-}^{14}\text{C}$]メトラフェノンを壤質砂土（ドイツ）に 1.52 mg/kg 乾土となるように処理し、 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗条件下で最長 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

抽出可能な土壌中残留放射能は処理当日の 99.7%TAR から処理 120 日後の 90.6%TAR へと経時的に低下した。

残渣中の放射能及び CO_2 は経時的に増加し、いずれも処理 120 日後にそれぞれ 8.16%TAR 及び 1.39%TAR で最大値となった。

メトラフェノンの好氣的条件下における推定半減期は 693 日であった。

土壌の水抽出画分に分解物 (10%TAR 未満) が認められたが、存在量が少なかったことから同定は行われなかった。(参照 2、10)

(3) 嫌氣的土壌中運命試験①

シルト質埴土 (米国) に [tmp-¹⁴C] メトラフェノン及び [brp-¹⁴C] メトラフェノンを 0.39 mg/kg 乾土の用量で処理し、窒素気流下、20±2℃暗条件下で最長 122 日間インキュベートして、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

メトラフェノンの嫌氣的条件下における推定半減期は 14.9～15.1 日であった。

いずれの標識体を処理した土壌からも J を含む 30 種以上の分解物が検出されたが、いずれも単独では 10%TAR 未満であった。非抽出性物質は処理 122 日後には最大 38.3%TAR 認められた。

嫌氣的土壌におけるメトラフェノンの分解経路は脱メチル化による分解物 J、L 及び I の生成、脱臭素化による分解物 AA の生成とそれに続くカルボニル基の開裂による C 及び E の生成並びに極性物質及び CO₂ 生成等であると考えられた。(参照 2、11)

(4) 嫌氣的土壌中運命試験②

シルト質埴土 (ドイツ) に [tmp-¹⁴C] メトラフェノン及び [brp-¹⁴C] メトラフェノンを 1.3 mg/kg 乾土の用量で処理し、窒素気流下、20±2℃暗条件下で最長 120 日間インキュベートして、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

主要分解物として分解物 J、L (分解物 J を一部含む。) 及び E がそれぞれ最大 5.2%TAR (処理 15 日後)、8.1%TAR (処理 8 日後) 及び 6.5%TAR (処理 60 日後) 認められた。

非抽出性物質は処理 60 日後に最大 31%TAR 認められた。また、CO₂ は処理 120 日後に最大 1.3%TAR 認められた。

メトラフェノンの嫌氣的条件下における推定半減期は 8.1～8.2 日であった。

嫌氣的土壌におけるメトラフェノンの分解経路は脱メチル化による分解物 J 及び L の生成並びにカルボニル基の開裂による E の生成とその後の極性物質及び CO₂ 生成であると考えられた。(参照 2、12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[brp-¹⁴C] メトラフェノンを 0.2 mg/L となるように添加し、50℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においても、メトラフェノンの分解は認められず、安定であった。(参照 2、13)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) に、[tmp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノン又は[brp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノンを約 0.25 mg/L となるように添加し、22±1℃で最長 15 日間、キセノン光 (光強度: 0.37 W/m²、波長: 290 nm 未満をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

[tmp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノン処理区において、主な分解物は D、F、H、I、J、N、Z 及び AA で、それぞれ最大で 1.0% TAR、2.7% TAR、0.6% TAR、0.2% TAR、0.5% TAR、4.9% TAR、2.5% TAR 及び 7.8% TAR 認められた。[brp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノン処理区では、主な分解物は D、E、H、I、J、M、N、Z 及び AA で、それぞれ最大で 0.9% TAR、1.6% TAR、0.8% TAR、0.4% TAR、0.6% TAR、2.1% TAR、4.7% TAR 及び 8.7% TAR 認められた。そのほか多数の分解物が検出されたが、単一で 6.1% TAR ([tmp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノン処理区) 又は 8.4% TAR ([brp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノン処理区) を超えるものは認められなかった。

CO₂生成量は[tmp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノン及び[brp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノンでそれぞれ 24% TAR 及び 26% TAR であった。揮発性有機化合物は両標識体ともに 1% TAR 未満であった。

緩衝液中におけるメトラフェノンの半減期は[tmp-¹⁴C/¹³C]及び[brp-¹⁴C/¹³C]標識体の結果を合わせて算出し、3.1 日と推定された。(参照 2、14)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌自然水 (pH 8) に、[brp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノンを 0.25 mg/L となるように添加し、22±1℃で最長 15 日間、キセノン光 (光強度: 0.35 W/m²、波長: 290 nm 未満をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

[brp-¹⁴C/¹³C]メトラフェノン処理区において、主な分解物は E、H、I、J 及び AA で、それぞれ最大で 3.97% TAR、0.13% TAR、0.61% TAR、0.44% TAR 及び 0.82% TAR 認められた。そのほか多数の分解物が検出されたが、いずれも単一では 10% TAR 未満であった。

CO₂生成量は 5.5% TAR であり、揮発性有機化合物は両標識体ともに 0.5% TAR 未満であった。

自然水中におけるメトラフェノンの半減期は 2.6 日と推定された。

緩衝液及び自然水中におけるメトラフェノンの分解経路は脱メチル化による分解物 H、J 及び I の生成、フラノン環形成による N 及び Z の生成、脱臭素化による AA 及び D の生成及びその後のカルボニル基の開裂による E、F 及び M の生成並びにその後のそのほかの化合物、極性物質及び CO₂ 生成と考えられた。

(参照 2、15)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

海外において、りんご、ぶどう等を用いて、メトラフェノン並びに代謝物 G、L 及び Z 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。

メトラフェノンの最大残留値は最終散布 3 日後に収穫したホップの 34 mg/kg であった。代謝物 G、L 及び Z の最大残留値は最終散布 36～42 日後に収穫した小麦又は大麦のわらでそれぞれ 0.07 mg/kg (小麦及び大麦)、0.11 mg/kg (小麦) 及び 0.30 mg/kg (大麦) であった。可食部での代謝物 Z を分析対象化合物とした試験が小麦及び大麦の穀粒で実施され、最大残留値は最終散布 35～42 日後の大麦で 0.02 mg/kg であった。(参照 2、16)

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット)

メトラフェノン (原体) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 2、17、18、19)

表 10 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		赤色鼻汁、流涎、紅涙、顔面への赤色物質の付着、努力性呼吸、湿式ラッセル音等 雌雄：死亡例なし
		>5.0	>5.0	

(2) 急性神経毒性試験 (原体)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 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 2、20)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼結膜

に対しては投与 1～24 時間に軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 2、21、22、23)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹²) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、5,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	106	528	1,130	2,250
	雌	118	586	1,150	2,290

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量³増加等が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (528 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (118 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、24)

表 12 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ 肝門脈周辺部肝細胞空胞化 [§]	
10,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	
5,000 ppm 以上	5,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝門脈周辺部肝細胞空胞化 [§]
1,000 ppm		毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 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、回復群: 一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、5,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 13 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 20,000 ppm

² 20,000 ppm 投与群では雄 4 匹、雌 6 匹で実施。

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

投与群については、投与終了後に4週間の回復群が設けられた。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	79	404	800	1,660
	雌	94	486	967	1,940

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群で認められた毒性所見は4週間の回復期間後に観察されなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：79 mg/kg 体重/日、雌：94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、25）

表 14 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
20,000 ppm	・肝門脈周辺部肝細胞空胞化	・Alb 増加
10,000 ppm 以上	・腎絶対及び比重量増加 ・尿蛋白増加	
5,000 ppm 以上	・Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 [§] ・Chol 及び TP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝門脈周辺部肝細胞空胞化 ^{§§}
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：5,000 ppm 投与群では投与 6 週以降、10,000 ppm 投与群では投与 7 週以降、20,000 ppm 投与群では投与 5 週以降に認められた。

§§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、250 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21	43
	雌	24	48

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄：43 mg/kg 体重/日、雌：48 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、26）

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 雄: 0、1,000、3,500 及び 7,000 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 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	163	622	1,210
	雌	216	788	1,660

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌で Chol 増加が、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が、同投与群の雄で T.Bil 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 163 mg/kg 体重/日、雌: 216 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、27)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、250 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	42	84
	雌	55	113

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm (雄: 84 mg/kg 体重/日、雌: 113 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、28)

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、50、100 及び 500 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。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が、同投与群の雌で Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、29)

(7) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁴＞

ビーグル犬（一群雌雄各2匹）を用いたカプセル経口（原体：0、12.5、25、250及び500 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。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で僅かな体重減少（投与1週）並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。（参照2、30）

(8) 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、5,000及び15,000 ppm：平均検体摂取量は表18参照）投与による28日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表18 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	143	459	1,370
	雌	152	493	1,370

各投与群で認められた毒性所見は表19に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で立毛が、15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で1,500 ppm（143 mg/kg 体重/日）、雌で5,000 ppm（493 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照2、31）

表19 28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
15,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 （投与7日以降）	・ 体重増加抑制（投与14日以降） 及び摂餌量減少（投与7日以降）
5,000 ppm 以上	・ 立毛 [§]	5,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,500 ppm	毒性所見なし	

§：5,000 ppm 投与群では投与21日以降、15,000 ppm 投与群では投与7日以降に認められた。

(9) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各10匹）を用いた経皮（原体：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日、5日/週、6時間/日）投与による28日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考え

⁴ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

えられた。(参照 2、32)

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、50、150 及び 500 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。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、33)

(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 65 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000 及び 20,000/10,000⁵ ppm : 平均検体摂取量は表 20 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 20 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		500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.9	260	593	1,070
	雌	30.4	320		1,420

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 21、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 22 に示されている。

20,000/10,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 24.9 mg/kg 体重/日、雌 : 30.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、34)

⁵ 20,000 ppm 投与群の雌では 40%以上の体重増加抑制が認められたため、投与開始から投与 68 週までは 20,000 ppm の濃度で、投与 69 週から投与終了時までは 10,000 ppm の濃度で被験物質を投与した。

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000 ppm (雄) 20,000/10,000 ppm (雌)	・ 体重増加抑制 ・ Chol 及び GGT 増加 ・ 腎絶対及び比重量増加	・ Ht 及び RBC 減少 ・ MCH、MCHC 及び MCV 減少 ・ PLT 増加 ・ 尿蛋白増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 好塩基性変異肝細胞巣及び肝細胞質・小囊/空胞 ・ 胆管拡張/囊胞
5,000 ppm 以上	・ PT 延長 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 間質性腎炎/慢性腎症 ・ 腎褐色色素沈着[§]	・ 体重増加抑制 ・ Hb 減少 ・ TP、Chol 及び GGT 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§]及び小葉中心性肝細胞壊死[§]並びに肝細胞倍数性 ・ 好酸性変異肝細胞巣 ・ 胆管上皮過形成 ・ 間質性腎炎/慢性腎症 ・ 腎褐色色素沈着
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 22 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

組織	性別	検査動物/所見	投与群 (ppm)			
			0	500	5,000	20,000 (雄) 20,000/10,000 (雌)
肝臓	雄	検査動物数	75	75	75	73
		肝細胞腺腫	1	0	1	4
		肝細胞癌	1	3	1	1
		肝細胞腺腫+癌の合計	2	3	2	5
	雌	検査動物数	75	75	75	75
		肝細胞腺腫	1	0	6	12 ^{a)*}
		肝細胞癌	0	0	0	1 ^{a)}
		肝細胞腺腫+癌の合計	1	0	6	12

*：p<0.05 (Fisher 検定)

a)：1 例に肝細胞腺腫及び肝細胞癌の両方が認められた。

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	38.5	156	1,110
	雌	53.2	223	1,490

各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 24、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 25 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫並びに肝細胞癌の合計の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大及び慢性腎症が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：38.5 mg/kg 体重/日、雌：53.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 24 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ 肝絶対及び比重量増加	・ び慢性肝細胞肥大 ・ 慢性腎症 ・ 脾髄外造血
1,000 ppm 以上	・ 小葉中心性 [§] 及びび慢性肝細胞肥大 ・ 慢性腎症	・ 肝絶対及び比重量増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 25 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

組織	性別	検査動物/所見	投与群 (ppm)			
			0	250	1,000	7,000
肝臓	雄	検査動物数	65	65	65	66 ^{a)}
		肝細胞腺腫	4	2	8	14*
		肝細胞癌	2	1	1	5
		肝細胞腺腫＋癌の合計	6	3	9	19**
	雌	検査動物数	65	65	65	65
		肝細胞腺腫	2	1	1	2
		肝細胞癌	0	0	0	2
		肝細胞腺腫＋癌の合計	2	1	1	4

*：p<0.05、**：p<0.01（Fisher 検定）

a)：1 動物が投与 12 日に死亡し、予備動物を追加したため総数は 66 匹

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000 及び 10,000 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			500 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	34.0	64.8	696
		雌	41.8	81.3	800
	F ₁ 世代	雄	37.7	77.1	821
		雌	43.9	88.3	928

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

10,000 ppm 投与群 F₁ 雄で前進運動精子率減少及び精子形態異常率増加が認められたが、受胎率、妊娠率、産児数等に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の P 世代雌雄及び F₁ 世代雌で肝細胞肥大等が、1,000 ppm 以上投与群の F₁ 世代雄で体重増加抑制等が、児動物では 10,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代雌雄で低体重及び体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 500 ppm (P 雄: 34.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 37.7 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌: 81.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 88.3 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 1,000 ppm (P 雄: 64.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 81.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 77.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 88.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、36)

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 ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	・ RBCs、Hb 及び Ht 減少 ・ 網赤血球増加 ・ PT 減少 ・ 脾、肝、腎絶対及び比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大⁶	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 減少 ・ 肝、副腎絶対及び比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大⁶	・ 摂餌量減少 ・ 前進運動精子率減少 ・ 精子形態異常率増加 (鉤状部位の欠損又は過剰) ・ Ht 減少 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 精巣絶対及び対脳重量比⁶減少 ・ 肝細胞肥大⁶	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大⁶
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	500 ppm			毒性所見なし	

⁶ 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下同じ。)

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
児動物	10,000 ppm	・低体重及び体重増加抑制	・低体重及び体重増加抑制 ・膣開口遅延	・低体重及び体重増加抑制	・低体重及び体重増加抑制
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、50、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、37）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、50、350 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、350 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少等が、700 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 350 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、38）

表 28 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
700 mg/kg 体重/日	・流産（1 例、妊娠 28 日）及び早産（2 例、妊娠 29 日） ・糞量減少 ・APTT 及び PT 延長	・低体重
350 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（妊娠 27 日）及び摂餌量減少（妊娠 12 日以降） ・早産（1 例、妊娠 29 日） ・肝絶対及び比重量増加 ・門脈周囲性肝細胞肥大及びび慢性/門脈周囲性肝細胞空胞化	350 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

13. 遺伝毒性試験

メトラフェノン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-W-B1 細胞）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験並びにラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

試験結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であったことから、メトラフェノンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、39~43）

表 29 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	25~5,000 µg/7 ⁺ レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-W-B1 細胞)	①3 時間処理：10~100 µg/mL (-S9) 10~250 µg/mL (+S9) ②18 時間処理：2.5~100 µg/mL (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1-BH4 細胞)	17~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日 （強制経口投与） （24、48 及び 72 時間後にと殺）	陰性
	UDS 試験 Wistar Hannover ラット（肝細胞） （一群雄 3 匹）	1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日 （単回経口投与）	陰性

+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 8 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 30 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	80	315	1,090

本試験において、4,000 ppm 以上投与群において肝絶対及び比重量増加が認め

られたが、脾臓及び胸腺重量並びに SRBC IgM 抗体の力価には検体投与の影響は認められなかった。本試験において、免疫毒性は認められなかった。(参照 2、44)

(2) 発がんイニシエーション活性 (ラット)

メトラフェノン投与による発がんイニシエーション活性を評価するため、肝臓を部分切除した SD ラット (一群雌雄各 12 匹) にメトラフェノンを単回強制経口 (原体 : 0 及び 5,000 mg/kg 体重/日) 投与 2 週間後から 8 週間フェノバルビタール (PB) を混餌 (500 ppm) 投与した。

最終と殺時に肝臓切片を胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 染色及びヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色により、病理組織学的検査が行われた。

その結果、検体投与により組織標本の単位面積当たりの GST-P 陽性病巣数及び肝臓切片面積に対する GST-P 陽性病巣面積の比に影響は認められなかった。また、検体投与により HE 陽性病巣を有する動物数に影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において、メトラフェノンに発がんイニシエーション活性はないことが示された。(参照 2、45)

(3) S 期反応試験 (ラット)

メトラフェノン投与による肝細胞増殖能を評価するため、SD ラット (主群 : 一群雌雄各 8 匹、回復群 : 一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 1 週間又は 4 週間 S 期反応試験が実施された。なお、20,000 ppm 投与群では、4 週間投与後に 2 週間の回復期間が設けられた。

表 31 S 期反応試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1 週間投与	雄	30	1,010
		雌	33	814
	4 週間投与	雄	27	1,020
		雌	32	1,070
	4 週間投与 + 回復 2 週間	雄	/	1,180
		雌		1,240

/ : 該当なし

各投与群で認められた影響は表 32 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、細胞増殖能亢進 (特に門脈周辺部の肝細胞で顕著) 等、雌で 4 週間後にアポトーシス反応の増加が認められた。

20,000 ppm 投与群の肝臓で認められた細胞増殖は、投与休止により回復が認められた。(参照 2、46)

表 32 S 期反応試験（ラット）で認められた影響

投与期間	1 週間		4 週間	
性別	雄	雌	雄	雌
20,000 ppm	- 肝絶対及び比重量増加 - BrdU 染色陽性細胞増加（門脈周辺部：6.5 倍） - 小葉中心性肝細胞肥大	- 体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週） - 摂水量増加 - 肝絶対及び比重量増加 - BrdU 染色陽性細胞増加（門脈周辺部：95.6 倍、小葉中間体：2.4 倍） - 小葉中心性肝細胞肥大	小葉中心性肝細胞肥大	- 体重増加抑制（投与 3 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降） - 摂水量増加 - 肝絶対及び比重量増加 - BrdU 染色陽性細胞増加（門脈周辺部：4.2 倍）、2 週間の回復期間後は減少 - TUNEL 染色陽性細胞増加（門脈周辺部及び小葉中間体） - 小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm		BrdU 染色陽性細胞増加（門脈周辺部：3.9 倍）		BrdU 染色陽性細胞減少（門脈周辺部及び小葉中心部）

（4）肝酵素誘導能の検討（ラット）

メトラフェノン投与による肝薬物代謝酵素活性化能及びペルオキシソーム増殖誘導能を検討するため、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）にメトラフェノンを 4 週間混餌（原体：0 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与した。

表 33 肝酵素誘導能の検討（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,530
	雌	1,650

その結果、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 1 週、雌：投与 3 及び 4 週）、雄で摂水量増加（投与 1 週）、雌で摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められた。

摘出肝臓のグルタチオン濃度及び酵素活性（PALCoA、EROD 及び PROD）

を測定した結果、グルタチオン濃度、PALCoA 及び PROD に投与による影響は認められなかったが、EROD は 20,000 ppm 投与群雄で対照群の 17 倍、雌で 10 倍高い値を示した。

以上の結果より、メトラフェノンは肝薬物代謝酵素を誘導するが、ペルオキシソーム増殖を誘導しないことが示された。（参照 2、47）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メトラフェノン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したメトラフェノンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメトラフェノンの吸収率は、低用量群で少なくとも 88.7%、高用量群で少なくとも 15.0% であり、主に低用量群では胆汁中、高用量群では糞中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 $T_{\max}$ 付近では主に消化管及び肝臓で高かったが、速やかに減少し、蓄積性は認められなかった。未変化のメトラフェノンは糞、肝臓、腎臓及び脂肪に認められたが、尿及び胆汁中からは検出されなかった。主要代謝物として、G、I、J、L、P 及び Z 並びにこれらのグルクロン酸抱合体が認められた。

^{14}C で標識したメトラフェノンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は R/AD（未同定代謝物を含む。）、AB/AC/V、AJ、AK 及び AL であった。

^{14}C で標識したメトラフェノンの植物体内運命試験の結果、各試料中残留放射能の主要成分は未変化のメトラフェノンであり、代謝物として Z、L、Y 等が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

メトラフェノン並びに代謝物 G、L 及び Z を分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、メトラフェノンの最大残留値はホップの 34 mg/kg であった。代謝物 G、L 及び Z の最大残留値は小麦又は大麦のわらでそれぞれ 0.07 mg/kg（小麦及び大麦）、0.11 mg/kg（小麦）及び 0.30 mg/kg（大麦）であった。代謝物 Z の可食部における最大残留値は大麦の穀粒で 0.02 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メトラフェノン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞壊死等）及び腎臓（間質性腎炎/慢性腎症等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において肝細胞腺腫の増加が、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメトラフェノン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 34 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 24.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.24 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メトラフェノンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.24 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)	24.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

表 34 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	28 日間 亜急性毒性 試験	0、1,000、5,000、 10,000、20,000 ppm 雄：0、106、528、 1,130、2,250 雌：0、118、586、 1,150、2,290	雄：528 雌：118	雄：1,130 雌：586	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
	90 日間 亜急性毒性 試験①	0、1,000、5,000、 10,000、20,000 ppm 雄：0、79、404、 800、1,660 雌：0、94、486、 967、1,940	雄：79 雌：94	雄：404 雌：486	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
	90 日間 亜急性毒性 試験②	0、250、500 ppm 雄：0、21、43 雌：0、24、48	雄：43 雌：48	雄：— 雌：—	雄雌：毒性所見な し
	28 日間 亜急性神経 毒性試験	0、1,500、5,000、 15,000 ppm 雄：0、143、459、 1,370 雌：0、152、493、 1,370	雄：143 雌：493	雄：459 雌：1,370	雄：立毛 雌：体重増加抑制 等 (亜急性神経毒 性は認められな い)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、500、5,000、 20,000/10,000 ppm 雄：0、24.9、260、 1,070(20,000 ppm) 雌：0、30.4、320、 593(10,000 ppm)、 1,420(20,000 ppm)	雄：24.9 雌：30.4	雄：260 雌：320	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 (20,000/10,000 ppm 投与群雌で 肝細胞腺腫の増 加)
	2 世代 繁殖試験	0、500、1,000、 10,000 ppm P 雄：0、34.0、 64.8、696 P 雌：0、41.8、	親動物 P 雄：34.0 P 雌：81.3 F ₁ 雄：37.7 F ₁ 雌：88.3	親動物 P 雄：64.8 P 雌：800 F ₁ 雄：77.1 F ₁ 雌：928	親動物 雄：体重増加抑制 雌：肝絶対及び比 重量増加、肝細胞 肥大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
		81.3、800 F ₁ 雄：0、37.7、 77.1、821 F ₁ 雌：0、43.9、 88.3、928	児動物 P 雄：64.8 P 雌：81.3 F ₁ 雄：77.1 F ₁ 雌：88.3	児動物 P 雄：696 P 雌：800 F ₁ 雄：821 F ₁ 雌：928	児動物 雌雄：低体重及び 体重増加抑制等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	0、50、500、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、1,000、3,500、 7,000 ppm ----- 雄：0、163、622、 1,210 雌：0、216、788、 1,660	雄：163 雌：216	雄：622 雌：788	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
		0、250、500 ppm ----- 雄：0、42、84 雌：0、55、113	雄：84 雌：113	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見な し
	18 か月間 発がん性 試験	0、250、1,000、 7,000 ppm ----- 雄：0、38.5、156、 1,110 雌：0、53.2、223、 1,490	雄：38.5 雌：53.2	雄：156 雌：223	雄：肝細胞肥大及 び慢性腎症 雌：肝絶対及び比 重量増加 (7,000 ppm 投 与群雄で肝細胞 腺腫並びに肝細 胞腺腫及び癌の 合計の増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、350、700	母動物：50 胎児：350	母動物：350 胎児：700	母動物：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等 胎児：低体重 (催奇形性は認 められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、100、500	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雄：肝絶対及び比 重量増加 雌：肝絶対及び比

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
					重量増加並びに Chol 増加
	1 年間慢性 毒性試験	0、50、150、500	雄：500 雌：500	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし

－：最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	AC 12071-12B	3-bromo-6-methoxy-4-hydroxy-2-methylphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)- or methanone, (3-bromo-6-methoxy-5-hydroxy-2-methylphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
C	CL 307468	toluene, (3,4,5-trimethoxy)-
D	CL 375228 CA 16068	methanone, (2-methoxy-6-methylphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
E	CL 375816	2-methyl-3-bromo-6-methoxybenzoic acid
F	CL 376113	benzoic acid, 2,3,4-trimethoxy-6-methyl-
G	CL 376991 AC 12041-80	methanone, (3-bromo-6-hydroxy-2-methylphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
H	CL 377095 AC 16676	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylphenyl)-
I	CL 377096 CA 16675	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)(2,3-dihydroxy-4-methoxy-6-methylphenyl)-
J	CL 377160 AC 012387-108	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)(3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)-
K	CL 379395 CA 17980	benzaldehyde, 2-(3-bromo-6-methoxy-2-methylbenzoyl)-3,4,5-trimethoxy-
L	CL 434223 AC 12041-75A	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)(4-hydroxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl)-
M	CL 910154	benzoic acid, (2-methyl-6-methoxy)-
N	CL 1023424 CL 1500831	1-benzofuranone, 4,5,6-methoxy-3-(3-bromo, 2-methyl, 6-methoxyphenyl)-
O	CL 1023426 AC 12234-75G	Benzaldehyde, 2-[3-bromo-6-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2-methylbenzoyl]-3,4,5-trimethoxy-
P	CL 1023427 AC 12234-41A	methanone, [3-bromo-6-hydroxy-2-methylphenyl](3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)-
Q	CL 1500697 AC 12234-27E	methanone, (3-bromo-6-hydroxy-2-methylphenyl)[4-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl]-

R	CL 1500698 AC 12234-49A	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)[3-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl]-
S	CL 1500699 AC 12234-70A	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)[4-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl]-
T	CL 1500700 AC 12234-71A	methanone, [3-bromo-2-[(beta-D-glucopyranuronosyloxy)methyl]-6-methoxyphenyl](2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
U	CL 1500701 AC 12234-92B CL 1500839	methanone, [3-bromo-6-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2-methylphenyl](2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
V	CL 1500702 AC 12071-36	methanone, (3-bromo-6-hydroxy-2-methylphenyl)[3-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl]-
W	CL 1500834	benzaldehyde, 2-(2,3,4-trimethoxy-6-methylbenzoyl)-6-bromo-3-hydroxy-
X	CL 1500836	benzaldehyde, 2-(2,3,4-trimethoxy-6-methylbenzoyl)-6-bromo-3-methoxy-
Y	CL 1500838	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)[4-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl]-
Z	CL 3000402 AC 12041-84	1(3H)-isobenzofuranone, 7-bromo-4-methoxy-3-(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
AA	CL 4084564	methanone, (3-hydroxy-6-methoxy-2-methylphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
AB	CL 1023361	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-hydromethylphenyl)[3 or 4-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-2,4 or 2,3-dimethoxy-6-methylphenyl]-
AC	CL 1023362	methanone, (3-bromo-6-hydroxy-2-methylphenyl)[3 or 4-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-4 or 3-hydroxy-2-methoxy-6-methylphenyl]-
AD	CL 1023363	methanone, (3-bromo-6-methoxy-2-methylphenyl)[3 or 4-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-4 or 3-hydroxy-2-methoxy-6-methylphenyl]-
AE	M560F01	代謝物 AG のトリメトキシトルエン環の脱メチル体
AF	M560F02	代謝物 AG のトリメトキシトルエン環の脱メチル体
AG	M560F03	benzoic acid, 2-(2,3,4-trimethoxy-6-methylbenzoyl)-6-bromo-3-methoxy-
AH	M560F04	代謝物 AE/AF のメチルエステル体

AI	M560F05	methanone, (3-bromo-2-(hydroxymethyl)-6-methoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)- or methanone, (3-bromo-4-(hydroxymethyl)-6-methoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)- or methanone, (3-bromo-5-(hydroxymethyl)-6-methoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxy-6-methylphenyl)-
AJ	M560F06	メトラフェノンのトリメトキシトルエン環の脱メチル体
AK	M560F07	代謝物 AI のグルクロン酸抱合体
AL	M560F08	代謝物 AJ のグルクロン酸抱合体
AM	M560F09	代謝物 AJ のグルクロン酸抱合体

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ [= γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)]
GST-P	胎盤型グルタチオン- <i>S</i> -トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
PALCoA	シアン化物非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TP	総蛋白質
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績－海外>

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
オランダ										
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 303 ^{SC}	穀粒	34	0.04			
					葉	34	0.61			
				SF09957 314 ^{SC}	穀粒	34	0.04			
					葉	34	0.98			
北フランス										
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 278 ^{SC}	穀粒	33	0.01	<0.01		
					葉	33	1.80	0.11		
				SF09957 275 ^{SC}	穀粒	33	0.03	<0.01		
					葉	33	2.32	0.12		
英国										
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 302 ^{SC}	穀粒	41	0.04	<0.01		
			葉		41	1.72	0.18			
			2	SF09957 302 ^{SC}	穀粒	41	0.03	<0.01		
					葉	41	2.04	0.16		
ドイツ										
小麦 (秋播き) 1999年	1	茎葉 散布	3	598 ^{SC}	全体	0-	0.45	<0.1		
					全体	0+	3.92	<0.1		
					全体	14	1.59	<0.1		
					全体-穂	28	4.27	0.15		
					穂	28	0.12	<0.1		
					穀粒	35	<0.01	<0.01		
					葉	35	3.86	0.11		
					穀粒	41	<0.01	<0.01		
					葉	41	3.71	0.11		
					小麦 (秋播き) 1999年	1	茎葉 散布	2		
全体	0+	5.63	<0.1							
全体	14	0.74	<0.1							
全体-穂	28	1.38	0.13							
穂	28	0.16	<0.1							
穀粒	35	<0.01	<0.01							
葉	35	0.89	<0.1							
穀粒	41	<0.01	<0.01							
葉	41	0.93	<0.1							
北フランス										
小麦 (秋播き) 1999年	1	茎葉 散布	2	303 ^{SC}	全体	0-	<0.1			
					全体	0+	2.59			
					全体	14	1.62			
					全体-穂	28	1.54			
					穂	28	0.25			
					穀粒	35	<0.01			
					葉	35	1.43			
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 292 ^{SC}	穀粒	29	<0.01			
			葉		29	1.07				
			2	SF09957 302 ^{SC}	穀粒	29	<0.01			
					葉	29	1.25			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 291 ^{SC}	穀粒	23	0.01			
					葉	23	1.09			
			2	SF09957 292 ^{SC}	穀粒	23	<0.01			
					葉	23	1.64			
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 299 ^{SC}	穀粒	34	<0.01			
					葉	34	1.07			
			2	SF09957 299 ^{SC}	穀粒	34	0.01			
					葉	34	1.10			
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 307 ^{SC}	穀粒	33	0.01			
					葉	33	1.69			
			2	SF09957 300 ^{SC}	穀粒	33	<0.01			
					葉	33	2.12			
南フランス										
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉散布	2	315 ^{SC}	全体	0-	<0.1			
					全体	0+	3.3			
					全体	14	0.56			
					全体-穂	28	0.70			
					穂	28	0.18			
					穀粒	33	<0.01			
					葉	33	0.67			
ドイツ										
小麦 (秋播き) 2000年	1	茎葉 散布	2	SF10358 309 ^{SC}	穀粒	35	<0.01			
					葉	35	0.67			
			2	SF09957 303 ^{SC}	穀粒	35	<0.01			
					葉	35	0.40			
英国										
小麦 (秋播き) 1999年	1	茎葉 散布	2	402 ^{SC}	全体	0-	0.17			
					全体	0+	2.62			
					全体	14	0.76			
					全体-穂	28	1.10			
					穂	28	<0.1			
					穂	35	1.43* ¹			
					全体-穂	35	0.04* ¹			
					穀粒	41	<0.01			
					葉	41	0.59			
					穀粒	49	<0.01			
					葉	49	0.58			
オランダ										
小麦 (秋播き) 1999年	1	茎葉 散布	2	392 ^{SC}	全体	0-	0.11			
					全体	0+	3.25			
					全体	13	0.58			
					全体-穂	26	0.94			
					穂	26	0.17			
					穀粒	35	0.01			
					葉	35	1.10			
					穀粒	41	<0.01			
					葉	41	1.85			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
北フランス										
小麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	0.11			
					全体	0+	4.07			
					全体	13	1.21			
					全体-穂	28	0.83			
					穂	28	0.23			
					穀粒	35	0.01			
					藁	35	0.89			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	0.88			
小麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	0.13			
					全体	0+	2.88			
					全体	13	1.13			
					全体-穂	28	1.06			
					穂	28	0.13			
					穀粒	35	0.01			
					藁	35	1.08			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.01			
小麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	<0.1			
					全体	0+	3.70			
					全体	13	0.96			
					全体-穂	28	1.11			
					穂	28	0.19			
					穀粒	36	<0.01			
					藁	36	0.80			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.11			
小麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	0.10			
					全体	0+	3.44			
					全体	13	1.25			
					全体-穂	28	1.90			
					穂	28	0.18			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	1.70			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.60			
南フランス										
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	0.10	<0.1		
					全体	0+	4.13	<0.1		
					全体	13	0.86	<0.1		
					全体-穂	26	<0.1	<0.1		
					穂	26	0.22	<0.1		
					穀粒	34	0.08	<0.01		
					藁	34	2.81	0.12		
					穀粒	40	0.12	<0.01		
					藁	40	4.03	<0.1		

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフエノ	Z	L	G
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	<0.1	<0.1		
					全体	0+	4.56	<0.1		
					全体	13	0.53	<0.1		
					全体・穂	26	0.63	<0.1		
					穂	26	0.13	<0.1		
					穀粒	34	0.05	<0.01		
					藁	34	0.68	<0.1		
					穀粒	40	0.12	<0.01		
					藁	40	0.90	0.10		
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	0.29	<0.1		
					全体	0+	2.70	<0.1		
					全体	14	0.90	<0.1		
					全体・穂	28	3.67	0.16		
					穂	28	0.37	<0.1		
					穀粒	35	0.08	<0.01		
					藁	35	2.47	0.12		
					穀粒	42	0.06	<0.01		
					藁	42	4.25	0.30		
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	400 ^{SC}	全体	0-	<0.1	<0.1		
					全体	0+	1.60	<0.1		
					全体	14	0.88	<0.1		
					全体・穂	28	1.60	0.13		
					穂	28	0.35	<0.1		
					穀粒	35	0.04	<0.01		
					藁	35	1.22	0.13		
					穀粒	42	0.04	<0.01		
					藁	42	0.97	0.12		
ドイツ										
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	3	599 ^{SC}	全体	0-	1.53			
					全体	0+	5.05			
					全体	14	1.69			
					全体・穂	28	2.26			
					穂	28	0.51			
					穀粒	35	0.04			
					藁	35	0.76			
					穀粒	44	0.04			
					藁	44	1.60			
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	392 ^{SC}	全体	0-	<0.1			
					全体	0+	4.61			
					全体	14	0.83			
					全体・穂	28	0.49			
					穂	28	0.29			
					穀粒	35	0.02			
					藁	35	0.39			
					穀粒	42	0.03			
					藁	42	0.64			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェノ	Z	L	G
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	402 ^{SC}	全体	0-	0.62			
					全体	0+	6.75			
					全体	14	1.99			
					全体・穂	28	1.93			
					穂	28	1.36			
					穀粒	35	0.09			
					藁	35	1.70*3			
					穀粒	44	0.07			
藁	44	0.92								
北フランス										
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	SF10358 284 ^{SC}	穀粒	36	0.15	0.01		
					藁	36	1.15	>0.01		
			2	SF09957 270 ^{SC}	穀粒	36	0.15	0.01		
					藁	36	1.12	>0.01		
ドイツ										
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	SF10358 296 ^{SC}	穀粒	42	0.11	0.01		
					藁	42	0.78	<0.1		
			2	SF09957 291 ^{SC}	穀粒	42	0.01	0.02		
					藁	42	1.09	<0.1		
南フランス										
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	SF10358 316 ^{SC}	穀粒	34	0.10	0.01		
					藁	34	1.56	0.13		
			2	SF09957 314 ^{SC}	穀粒	34	0.13	0.01		
					藁	34	1.65	0.12		
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	SF10358 312 ^{SC}	穀粒	36	0.05	0.01		
					藁	36	1.34	ND		
			2	SF09957 305 ^{SC}	穀粒	36	0.06	0.01		
					藁	36	1.94	ND		
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	SF10358 310 ^{SC}	穀粒	34	0.04	ND		
					藁	34	0.96	ND		
			2	SF09957 306 ^{SC}	穀粒	34	0.04	ND		
					藁	34	1.02	ND		
英国										
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	SF10358 301 ^{SC}	穀粒	35	0.16	0.01		
					藁	35	1.28	0.13		
			2	SF09957 301 ^{SC}	穀粒	35	0.14	0.02		
					藁	35	1.10	0.11		
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	SF10358 301 ^{SC}	穀粒	35	0.06	ND		
					藁	35	0.83	ND		
			2	SF09957 301 ^{SC}	穀粒	35	0.07	ND		
					藁	35	1.11	ND		

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェノソ	Z	L	G
大麦 (秋播き) 1999 年	1	茎葉 散布	2	402 ^{SC}	全体	0-	0.12			
					全体	0+	4.02			
					全体	15	0.37			
					全体-穂	27	0.80			
					穂	27	0.26			
					全体-穂	35	0.10			
					穂	35	0.49			
					穀粒	43	0.02			
					藁	43	0.41			
					穀粒	50	0.02			
藁	50	0.54								
南フランス										
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	292 ^{SC}	全体	0-	<0.1			
					全体	0+	2.51			
					全体	14	0.82			
					全体-穂	28	0.61			
					穂	28	0.41			
					穀粒**	35	0.23			
					藁	35	0.41			
北フランス										
大麦 (秋播き) 2000 年	1	茎葉 散布	2	304 ^{SC}	全体	0-	0.14	<0.1		
					全体	0+	2.27	<0.1		
					全体	14	1.54	<0.1		
					全体-穂	28	3.08	0.25		
					穂	28	0.87	<0.1		
					穀粒	36	0.40	0.02		
					藁	36	2.01	0.14		
フランス										
大麦 2001 年	1	茎葉 散布	2	288 ^{SC}	穀粒	35	0.05	N/A	N/A	N/A
					藁	35	2.13	0.13	0.04	0.07
小麦 (軟質) 2001 年	1	茎葉 散布	2	289 ^{SC}	穀粒	36	0.03	N/A	N/A	N/A
					藁	36	1.61	0.17	0.11	0.07
デンマーク										
小麦 (春播き) 2002 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	1.83			
					穂	36	<0.01			
					稈	36	0.20			
					穀粒	59	<0.01			
					藁	59	0.11			
			1	150 ^{SC}	全体-根	0	2.67			
					穂	36	<0.01			
					稈	36	0.09			
					穀粒	59	<0.01			
					藁	59	0.10			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェン	Z	L	G
ドイツ										
小麦 (秋播き) 2002 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	2.02			
					穂	35	<0.01			
					稈	35	0.62			
					穀粒	58	<0.01			
					藁	58	0.23			
			1	150 ^{SC}	全体-根	0	1.55			
					穂	35	<0.01			
					稈	35	0.46			
					穀粒	58	<0.01			
					藁	58	0.14			
フランス										
大麦 (春播き) 2002 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	3.35			
					穂	34	<0.01			
					稈	34	<0.01			
					穀粒	39	<0.01			
					藁	39	<0.01			
			1	150 ^{SC}	全体-根	0	2.31			
					穂	34	<0.01			
					稈	34	<0.01			
					穀粒	39	<0.01			
					藁	39	<0.01			
英国										
大麦 (秋播き) 2002 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	1.78			
					穂	35	0.03			
					稈	35	0.24			
					穀粒	56	0.02			
					藁	56	0.24			
			1	150 ^{SC}	全体-根	0	2.46			
					穂	35	0.05			
					稈	35	0.28			
					穀粒	56	0.02			
					藁	56	0.26			
ドイツ										
大麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	2.00			
					穂	28	0.11			
					稈	28	0.84			
					穀粒	35	0.06			
					藁	35	0.95			
					穀粒	42	0.05			
					藁	42	0.83			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェノ	Z	L	G
デンマーク										
小麦 (春播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	3.67			
					穂	28	0.24			
					稈	28	4.89			
					穀粒	35	<0.01			
					葉	35	3.55			
					穀粒	41	0.01			
					葉	41	2.39			
スペイン										
小麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	3.64			
					穂	29	0.19			
					稈	29	3.53			
					穀粒	35	<0.01			
					葉	35	0.96			
					穀粒	42	<0.01			
					葉	42	0.99			
フランス										
大麦 (春播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	3.79			
					穂	28	0.35			
					稈	28	3.34			
					穀粒	36	0.02			
					葉	36	3.91			
					穀粒	42	0.05			
					葉	42	3.07			
大麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	3.73			
					穂	29	0.37			
					稈	29	3.43			
					穀粒	35	0.08			
					葉	35	1.29			
					穀粒	42	0.07			
					葉	42	1.48			
小麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	4.25			
					穂	28	0.28			
					稈	28	5.58			
					穀粒	35	<0.01			
					葉	35	2.19			
					穀粒	42	<0.01			
					葉	42	3.14			
イタリア										
大麦 (春播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	3.55			
					穂	28	0.25			
					稈	28	2.73			
					穀粒	35	0.02			
					葉	35	1.86			
					穀粒	42	<0.01			
					葉	42	1.55			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
英国										
小麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体-根	0	1.17			
					穂	27	0.17			
					稈	27	2.81			
					穀粒	34	0.01			
					藁	34	3.55			
					穀粒	41	<0.01			
					藁	41	2.88			
ドイツ										
大麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{EC}	全体-根	0	3.11			
					穂	28	0.03			
					稈	28	0.08			
					穀粒	35	0.01			
					藁	35	0.11			
					穀粒	42	0.02			
					藁	42	0.07			
デンマーク										
小麦 (春播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{EC}	全体-根	0	2.69			
					穂	28	0.09			
					稈	28	0.90			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	0.49			
					穀粒	41	<0.01			
					藁	41	0.47			
スペイン										
小麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{EC}	全体-根	0	3.78			
					穂	29	0.45			
					稈	29	2.01			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	1.70			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.31			
フランス										
大麦 (春播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{EC}	全体-根	0	2.75			
					穂	28	0.36			
					稈	28	1.53			
					穀粒	36	0.02			
					藁	36	1.13			
					穀粒	42	0.05			
					藁	42	1.17			
大麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{EC}	全体-根	0	2.71			
					穂	29	0.09			
					稈	29	0.78			
					穀粒	35	0.03			
					藁	35	0.44			
					穀粒	42	0.02			
					藁	42	0.46			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
小麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{BC}	全体-根	0	2.28			
					穂	28	0.06			
					稈	28	1.79			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	0.95			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.10			
イタリア										
大麦 (春播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{BC}	全体-根	0	5.94			
					穂	28	0.05			
					稈	28	0.94			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	0.60			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	0.75			
英国										
小麦 (秋播き) 2003 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{BC}	全体-根	0	1.98			
					穂	27	0.16			
					稈	27	2.53			
					穀粒	34	0.01			
					藁	34	2.57			
					穀粒	41	<0.01			
					藁	41	3.35			
デンマーク										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SB}	全体	0	2.59			
					穂、幼穂	0	1.12			
					全体	28	1.63			
					穂、幼穂	28	0.04			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	1.00			
					穀粒	42	<0.01			
藁	42	1.20								
ドイツ										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SB}	全体	0	1.82			
					穂、幼穂	0	1.33			
					穀粒	27	<0.01			
					藁	27	0.88			
					穀粒	34	0.01			
					藁	34	0.68			
					穀粒	41	0.02			
藁	41	0.70								
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SB}	全体	0	3.63			
					穂、幼穂	0	1.66			
					藁	28	3.23			
					穀粒	28	<0.01			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	2.05			
					穀粒	42	<0.01			
藁	42	1.57								

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ 場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトラフェノン	Z	L	G
フランス										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 SE	全体	0	3.63			
					穂、幼穂	0	1.66			
					藁	28	3.23			
					穀粒	28	<0.01			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	2.05			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.57			
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 SE	全体	0	4.16			
					穂、幼穂	0	4.41			
					藁	29	0.39			
					穀粒	29	0.02			
					穀粒	36	0.02			
					藁	36	0.26			
					穀粒	42	0.03			
					藁	42	0.21			
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 SE	全体	0	2.14			
					穂、幼穂	0	1.59			
					全体	29	0.93			
					穂、幼穂	29	0.11*5			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	0.90			
					穀粒	41	<0.01			
					藁	41	1.28			
スウェーデン										
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 SE	全体	0	3.8			
					穂、幼穂	0	2.52			
					全体	29	0.79			
					穂、幼穂	29	0.22			
					穀粒	36	0.09			
					藁	36	1.19			
					穀粒	43	0.06			
					藁	43	1.39			
英国										
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 SE	全体	0	2.29			
					穂、幼穂	0	1.98			
					藁	28	0.38			
					穀粒	28	0.05			
					穀粒	35	0.05			
					藁	35	1.10			
					穀粒	42	0.02			
					藁	42	1.21			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験 ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
デンマーク										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	2.21			
					穂、幼穂	0	1.39			
					全体	28	0.86			
					穂、幼穂	28	0.07			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	1.55			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	0.86			
ドイツ										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	2.06			
					穂、幼穂	0	1.36			
					穀粒	27	<0.01			
					藁	27	0.76			
					穀粒	34	<0.01			
					藁	34	0.71			
					穀粒	41	0.01			
					藁	41	0.76			
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	4.34			
					穂、幼穂	0	N/A			
					藁	28	0.73			
					穀粒	28	<0.01			
					穀粒	35	0.02			
					藁	35	0.86* ⁵			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	0.54			
フランス										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	4.76			
					穂、幼穂	0	1.98			
					藁	28	4.58			
					穀粒	28	<0.01			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	2.64			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.50			
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	4.56			
					穂、幼穂	0	4.78			
					全体	29	0.40			
					穂、幼穂	29	0.02			
					穀粒	35	0.02			
					藁	35	0.51			
					穀粒	41	0.01			
					藁	41	0.32			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験 ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフエノ	Z	L	G
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	4.56			
					穂、幼穂	0	4.78			
					全体	29	0.40			
					穂、幼穂	29	0.02			
					穀粒	35	0.02			
					藁	35	0.51			
					穀粒	41	0.01			
					藁	41	0.32			
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	2.75			
					穂、幼穂	0	1.66			
					全体	28	0.33			
					穂、幼穂	28	0.09			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	0.81			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	1.22			
スウェーデン										
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	5.75			
					穂、幼穂	0	2.7			
					全体	29	0.94			
					穂、幼穂	29	0.30			
					穀粒	36	0.05			
					藁	36	1.84			
					穀粒	43	0.04			
					藁	43	1.16			
英国										
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	2.54			
					穂、幼穂	0	2.04			
					藁	28	0.69			
					穀粒	28	0.06			
					穀粒	35	0.04			
					藁	35	1.02			
					穀粒	42	0.02			
					藁	42	1.05			
デンマーク										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	2.18			
					穂、幼穂	0	1.37			
					全体	28	1.99			
					穂、幼穂	28	0.15			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	3.05			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	2.75			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフエノ	Z	L	G
ドイツ										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	2.56			
					穂、幼穂	0	2.05			
					穀粒	27	0.01			
					藁	27	2.28			
					穀粒	34	<0.01			
					藁	34	1.76			
					穀粒	41	0.01			
					藁	41	1.44			
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	5.02			
					穂、幼穂	0	N/A			
					藁	29	3.32			
					穀粒	29	0.01			
					穀粒	36	0.02			
					藁	36	3.55			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	2.87			
フランス										
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	3.92			
					穂、幼穂	0	1.95			
					藁	28	4.79			
					穀粒	28	<0.01			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	6.71			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	3.81			
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	3.02			
					穂、幼穂	0	3.76			
					全体	29	1.37			
					穂、幼穂	29	0.03			
					穀粒	35	0.03			
					藁	35	1.09			
					穀粒	41	0.03			
					藁	41	0.31			
小麦 (秋播き) 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	2.47			
					穂、幼穂	0	3.57			
					全体	28	1.82			
					穂、幼穂	28	0.09			
					穀粒	35	<0.01			
					藁	35	2.96			
					穀粒	42	<0.01			
					藁	42	3.54			
スウェーデン										
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	3.51			
					穂、幼穂	0	0.73			
					全体	29	0.76			
					穂、幼穂	29	0.12			
					穀粒	36	0.04			
					藁	36	0.71			
					穀粒	43	0.02			
					藁	43	0.85			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
英国										
大麦 2005 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	全体	0	1.98			
					穂、幼穂	0	1.33			
					藁	28	1.23			
					穀粒	28	0.09			
					穀粒	35	0.05			
					藁	35	1.33			
					穀粒	42	0.04			
					藁	42	1.23			
フランス										
トマト 2009 年	1	茎葉 散布	2	450 ^{SC}	果実	0	0.094			
						1	0.110			
						3	0.079			
						7	0.049			
ギリシャ										
トマト 2009 年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	<0.010			
						1	<0.010			
						4	0.020			
						7	0.021			
イタリア										
トマト 2009 年	1	茎葉 散布	2	440 ^{SC}	果実	0	0.140			
						1	0.150			
						4	0.047			
						7	0.047			
スペイン										
トマト 2009 年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.060			
						1	0.058			
						3	0.052			
						7	0.046			
フランス										
トマト 2009 年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.22			
						1	0.21			
						3	0.17			
						7	0.15			
オランダ										
トマト 2009 年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.094			
						1	0.14			
						3	0.10			
						7	0.088			
ドイツ										
トマト 2009 年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.14			
						1	0.12			
						3	0.10			
						7	0.11			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ 場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトファノン	Z	L	G
ベルギー										
トマト 2009年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.19			
						1	0.15			
						3	0.15			
						7	0.16			
フランス										
トマト 2009年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.095			
						1	0.13			
						3	0.099			
						7	0.10			
イタリア										
トマト 2009年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.095			
						1	0.17			
						3	0.092			
						7	0.085			
スペイン										
トマト 2009年	1	茎葉 散布	2	430 ^{SC}	果実	0	0.074			
						1	0.074			
						3	0.085			
						7	0.065			
ギリシャ										
トマト 2009年	1	茎葉 散布	2	460 ^{SC}	果実	0	0.077			
						1	0.026			
						4	0.055			
						7	0.056			
フランス										
トマト 2010年	1	茎葉 散布	2	450 ^{SC}	果実	0	0.31			
						1	0.25			
						3	0.15			
						7	0.073			
ギリシャ										
トマト 2010年	1	茎葉 散布	2	450 ^{SC}	果実	0	<0.01			
						1	0.056			
						4	0.059			
						7	0.055			
イタリア										
トマト 2010年	1	茎葉 散布	2	450 ^{SC}	果実	0	0.14			
						1	0.098			
						3	0.074			
						7	0.052			
スペイン										
トマト 2010年	1	茎葉 散布	2	450 ^{SC}	果実	0	0.12			
						1	0.12			
						3	0.058			
						7	0.036			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ 場数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェン	Z	L	G
米国										
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実	0	0.0924			
						0	0.110			
						8	0.0114			
						8	(0.00984)			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,040 ^{SC}	果実	0	0.215			
						0	0.182			
						6	0.109			
						6	0.123			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.0785			
						0	0.0799			
						6	0.0467			
						6	0.0308			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,040 ^{SC}	果実	0	0.107			
						0	0.112			
						6	0.106			
						6	0.0788			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,070 ^{SC}	果実	0	0.148			
						0	0.192			
						6	0.0688			
						6	0.109			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	4	1,380 ^{SC}	果実	0	0.102			
						0	0.107			
						7	0.0310			
						7	0.0349			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.173			
						0	0.179			
						7	0.0946			
						7	0.0785			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.198			
						0	0.294			
						7	0.0966			
						7	0.0739			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	999 ^{SC}	果実	0	0.0919			
						0	0.0882			
						6	0.0365			
						6	0.0339			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実	0	0.293			
						0	0.276			
						8	0.137			
						8	0.188			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,040 ^{SC}	果実	0	0.0947			
						0	0.123			
						7	0.0506			
						7	0.0458			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.114			
						0	0.0752			
						6	0.0488			
						6	0.0595			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メソフェン	Z	L	G
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,030 ^{SC}	果実	0	0.129			
						0	0.0768			
						7	0.0324			
						7	0.0349			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.240			
						0	0.228			
						7	0.0906			
						7	0.0960			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,030 ^{SC}	果実	0	0.252			
						0	0.262			
						7	0.143			
						7	0.118			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.402			
						0	0.452			
						7	0.114			
						7	0.178			
トマト 2011年	1	茎葉 散布	3	1,030 ^{SC}	果実	0	0.153			
						0	0.0452			
						1	0.0427			
						1	0.0655			
						3	0.0632			
						3	0.0512			
						6	0.0294			
						6	0.0264			
						10	0.0224			
						10	0.0149			
						12	0.0193			
						12	0.0138			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.0978			
						0	0.0409			
						1	0.0729			
						1	0.110			
						3	0.0865			
						3	0.0577			
						7	0.0665			
						7	0.0830			
						9	0.0719			
						9	0.0352			
						14	0.0167			
						14	0.0327			
トマト 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.182			
						0	0.262			
						7	0.102			
						7	0.167			
ドイツ										
きゅうり 2009年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.067			
						1	0.070			
						3	0.064			
						7	0.047			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
オランダ										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.074			
						1	0.046			
						3	0.031			
						7	0.011			
ベルギー										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.022			
						1	0.021			
						3	0.017			
						8	0.012			
北フランス										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.060			
						1	0.055			
						3	0.032			
						7	0.026			
南フランス										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.058			
						1	0.043			
						3	0.027			
						7	0.020			
イタリア										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.081			
						1	0.045			
						3	0.043			
						7	0.016			
スペイン										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.031			
						1	0.039			
						3	0.030			
						7	0.031			
ギリシャ										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.096			
						1	0.088			
						3	0.061			
						7	0.022			
北フランス										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.054			
						1	0.064			
						3	0.029			
						7	0.020			
ドイツ										
きゅうり 2009 年	1	茎葉 散布	2	199 ^{SC}	果実	0	0.029			
						1	0.025			
						3	0.015			
						7	0.014			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
オランダ										
きゅうり 2009年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.026			
						1	0.022			
						3	0.018			
						7	<0.010			
南フランス										
きゅうり 2009年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.042			
						1	0.039			
						3	0.023			
						8	0.012			
イタリア										
きゅうり 2009年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.073			
						1	0.035			
						3	0.019			
						7	<0.010			
ベルギー										
ズッキーニ 2009年	1	茎葉 散布	2	196 ^{SC}	果実	0	0.015			
						1	0.014			
						3	0.011			
						7	<0.010			
北フランス										
ズッキーニ 2009年	1	茎葉 散布	2	202 ^{SC}	果実	0	0.093			
						1	0.045			
						3	0.022			
						7	<0.010			
ギリシャ										
ズッキーニ 2009年	1	茎葉 散布	2	196 ^{SC}	果実	0	0.057			
						1	0.054			
						3	0.011			
						7	0.011			
スペイン										
ズッキーニ 2009年	1	茎葉 散布	2	205 ^{SC}	果実	0	0.032			
						1	0.039			
						3	0.021			
						7	<0.010			
ドイツ										
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.016			
						1	0.012			
						3	0.011			
						8	0.007			
フランス										
ズッキーニ 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.054			
						1	0.037			
						3	0.018			
						7	0.009			
ズッキーニ 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.035			
						1	0.023			
						3	0.014			
						7	0.003			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェンソ	Z	L	G
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.075			
						1	0.049			
						3	0.028			
						7	0.005			
イタリア										
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.003			
						1	0.028			
						3	0.022			
						7	0.020			
ギリシャ										
ズッキーニ 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.170			
						1	0.120			
						3	0.037			
						6	0.007			
スペイン										
ズッキーニ 2010年	1	茎葉 散布	2	221 ^{SC}	果実	0	0.041			
						1	0.110			
						3	0.012			
						7	0.002			
ドイツ										
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	2	219 ^{SC}	果実	0	0.033			
						1	0.022			
						3	0.040			
						6	0.011			
米国										
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実	0	0.013			
						0	0.087			
						1	0.124			
						1	0.050			
						3	0.059			
						3	0.043			
						7	0.023			
						7	0.015			
						10	0.016			
						10	<0.01			
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.134			
						0	0.074			
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	3	1,040 ^{SC}	果実	0	0.094			
						0	0.074			
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.145			
						0	0.168			
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.046			
						0	0.060			
きゅうり 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.116			
						0	0.078			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,040 ^{SC}	果実	0	0.305* ⁶			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
カナダ										
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.294* ⁶			
米国										
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.125* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.129* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.101* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.174* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.0720 * ⁶			
カナダ										
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	992 ^{SC}	果実	0	0.137* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	4	1,170 ^{SC}	果実	0	0.216* ⁶			
						1	0.0648* ⁶			
						4	<0.01* ⁶			
						6	<0.01* ⁶			
						9	ND			
	13	ND								
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.105* ⁶			
米国										
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実	0	0.100* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.113* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.277* ⁶			
かぼちゃ 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.124* ⁶			
北フランス										
メロン 2009年	1	茎葉 散布	2	196 ^{SC}	果実	0	0.041			
						1	0.018			
						3	0.019			
						7	0.017			
南フランス										
メロン 2009年	1	茎葉 散布	2	206 ^{SC}	果実	0	0.017			
						1	0.014			
						3	<0.010			
						7	<0.010			
イタリア										
メロン 2009年	1	茎葉 散布	2	187 ^{SC}	果実	0	0.13			
						1	0.070			
						3	0.069			
						8	0.017			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェノ	Z	L	G
スペイン										
メロン 2009年	1	茎葉 散布	2	194 ^{SC}	果実	0	0.022			
						1	0.013			
						3	0.011			
						7	<0.010			
ギリシャ										
メロン 2009年	1	茎葉 散布	2	196 ^{SC}	果実	0	0.057			
						1	0.037			
						3	0.028			
						7	0.021			
北フランス										
メロン 2009年	1	茎葉 散布	2	198 ^{SC}	果実	0	0.049			
						1	0.038			
						3	0.024			
						7	0.017			
ドイツ										
メロン 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.028			
						1	0.041			
						4	0.015			
						6	<0.010			
メロン 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.130			
						1	0.061			
						3	0.055			
						6	0.031			
フランス										
メロン 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.072			
						1	0.044			
						3	0.045			
						7	0.025			
メロン 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.042			
						1	0.017			
						3	0.014			
						7	0.014			
イタリア										
メロン 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.010			
						1	0.012			
						3	0.015			
						7	0.010			
スペイン										
メロン 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.029			
						1	0.032			
						2	0.017			
						7	0.010			
ギリシャ										
メロン 2010年	1	茎葉 散布	2	200 ^{SC}	果実	0	0.050			
						1	0.014			
						3	0.021			
						7	<0.010			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフエノ	Z	L	G
米国										
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	998 ^{SC}	果実	0	0.154			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.226			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.133			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,040 ^{SC}	果実	0	0.088			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	993 ^{SC}	果実	0	0.282			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	998 ^{SC}	果実	0	0.177			
						1	0.106			
						3	0.044			
						7	0.041			
						10	0.026			
						13	0.030			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.132			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	997 ^{SC}	果実	0	0.038			
カナダ										
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.132			
						1	0.103			
						3	0.076			
						7	0.054			
						11	0.051			
						15	0.033			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	936 ^{SC}	果実	0	0.209			
米国										
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.178			
マスクメロン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.080			
北フランス										
マッシュルー ム 2009年	2	散布	1	5,640 ^{SC}	可食部 (生)	10	0.17* ⁷			
							0.20* ⁸			
マッシュルー ム 2009年	2	散布	1	5,190 ^{SC}	可食部 (生)	10	<0.1* ⁷			
							0.094* ⁸			
マッシュルー ム 2009年	2	散布	1	5,300 ^{SC}	可食部 (生)	10	<0.1* ⁷			
							0.11* ⁸			
マッシュルー ム 2009年	2	散布	1	5,140 ^{SC}	可食部 (生)	10	0.1* ⁷			
							0.10* ⁸			
マッシュルー ム 2009年	2	散布	1	5,140 ^{SC}	可食部 (缶 詰)	10	<0.1* ⁷			
							0.016* ⁸			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェン	Z	L	G
米国										
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	0	0.337			
						0	0.297			
						3	0.345			
						3	0.190			
						7	0.188			
						7	0.247			
						14	0.226			
						14	0.114			
						21	0.0983			
21	0.0950									
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.159			
						7	0.156			
						13	0.224			
						13	0.184			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.450			
						7	0.533			
						14	0.434			
						14	0.415			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	6	0.408			
						6	0.483			
						15	0.383			
						15	0.177			
			3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	6	0.349			
						6	0.371			
						15	0.324			
						15	0.250			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.300			
						7	0.159			
						16	0.181			
						16	0.151			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.236			
						7	0.192			
						14	0.184			
						14	0.250			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	970 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.355			
						7	0.273			
						13	0.223			
						13	0.177			
			3	995 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.155			
						7	0.127			
						13	0.109			
						13	0.087			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,030 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.149			
						7	0.160			
						14	0.140			
						14	0.0747			
		茎葉 散布	3	894 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.152			
						7	0.177			
						14	0.173			
						14	0.0899			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	0	0.165			
						0	0.371			
						4	0.0972			
						4	0.0846			
						7	0.0662			
						7	0.0903			
						13	0.0377			
						13	0.0664			
						21	0.0278			
						21	0.0427			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフエノゾ	Z	L	G
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	6	0.467			
						6	0.604			
						14	0.490			
						14	0.409			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.673			
						7	0.847			
						14	0.504			
						14	0.569			
りんご 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.458			
						7	0.325			
						14	0.268			
						14	0.433			
なし 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.381			
						7	0.429			
						14	0.333			
						14	0.265			
		茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.424			
						7	0.393			
						14	0.431			
						14	0.303			
なし 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	0	0.283			
						0	0.281			
						3	0.218			
						3	0.233			
						7	0.186			
						7	0.191			
						14	0.116			
						14	0.149			
						21	0.0717			
						21	0.121			
なし 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.159			
						7	0.123			
						14	0.0899			
						14	0.0937			
なし 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	6	0.133			
						6	0.187			
						13	0.0817			
						13	0.114			
なし 2010年	1	茎葉 散布	3	1,000 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.519			
						7	0.434			
						14	0.313			
						14	0.255			
なし 2010年	1	茎葉 散布	3	988 ^{SC}	果実 表面 及び 果実中	7	0.359			
						7	0.424			
						14	0.305			
						14	0.357			
もも 2011年	1	茎葉 散布	2	677 ^{SC}	果実	7	0.217			
						7	0.199			
						13	0.128			
						13	0.128			
もも 2011年	1	茎葉 散布	2	672 ^{SC}	果実	8	0.127			
						8	0.145			
						13	0.117			
						13	0.0925			
もも 2011年	1	茎葉 散布	2	671 ^{SC}	果実	6	0.0618			
						6	0.0407			
						14	0.0418			
						14	0.0288			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
							マトリックス	Z	L	G			
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	670 ^{SC}	果実	7	0.520						
						7	0.457						
						14	0.316						
						14	0.394						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	653 ^{SC}	果実	7	0.149						
						7	0.128						
						15	0.0689						
						15	0.0678						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	673 ^{SC}	果実	7	0.167						
						7	0.204						
						14	0.241						
						14	0.161						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	680 ^{SC}	果実	7	0.237						
						7	0.216						
						14	0.133						
						14	0.150						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	681 ^{SC}	果実	7	0.182						
						7	0.187						
						14	0.132						
						14	0.166						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	666 ^{SC}	果実	7	0.144						
						7	0.180						
						14	0.0842						
						14	0.106						
カナダ													
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	664 ^{SC}	果実	7	0.214						
						7	0.279						
						14	0.201						
						14	0.154						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	667 ^{SC}	果実	7	0.318						
						7	0.270						
						14	0.182						
						14	0.201						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	669 ^{SC}	果実	8	0.324						
						8	0.119						
						14	0.211						
						14	0.0730						
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	661 ^{SC}	果実	7	0.339						
						7	0.226						
						14	0.145						
						14	0.0958						
米国													
もも 2011 年	1	茎葉 散布	2	670 ^{SC}	果実	8	0.191						
						8	0.231						
						14	0.0952						
						14	0.119						

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
もも 2011年	1	茎葉 散布	2	680 ^{SC}	果実	0	0.270			
						0	0.485			
						3	0.259			
						3	0.282			
						6	0.284			
						6	0.132			
						13	0.140			
						13	0.120			
						15	0.174			
						15	0.121			
						17	0.101			
						17	0.113			
もも 2011年	1	茎葉 散布	2	679 ^{SC}	果実	0	0.397			
						0	0.444			
						3	0.269			
						3	0.220			
						7	0.200			
						7	0.141			
						14	0.0989			
						14	0.0896			
						17	0.0891			
						17	0.0922			
						21	0.0920			
						21	0.0879			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	672 ^{SC}	果実	7	0.699			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	674 ^{SC}	果実	14	0.597			
						7	0.393			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	645 ^{SC}	果実	13	0.144			
						7	0.429			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	674 ^{SC}	果実	14	0.285			
						7	0.494			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	674 ^{SC}	果実	14	0.338			
						7	0.317			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	694 ^{SC}	果実	13	0.152			
						7	0.562			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	673 ^{SC}	果実	14	0.316			
						7	0.368			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	662 ^{SC}	果実	14	0.326			
						7	0.438			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	682 ^{SC}	果実	14	0.251			
						7	0.965			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	672 ^{SC}	果実	14	0.615			
						7	1.16			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	672 ^{SC}	果実	14	0.608			
						7	0.492			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	702 ^{SC}	果実	14	0.436			
						7	0.334			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	672 ^{SC}	果実	13	0.333			
						7	0.334			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトラフェン	Z	L	G
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	677 ^{SC}	果実	7	0.596			
						14	0.362			
米国										
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	674 ^{SC}	果実	0	1.00			
						3	0.779			
						7	0.647			
						14	0.534			
						17	0.442			
						21	0.319			
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	671 ^{SC}	果実	7	0.688			
						14	0.502			
カナダ										
おうとう 2010年	1	茎葉 散布	2	669 ^{SC}	果実	0	1.22			
						3	0.531			
						7	0.547			
						14	0.326			
						17	0.379			
						21	0.348			
フランス										
いちご 2009年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.160			
						1	0.360			
						3	0.340			
						7	0.180			
ドイツ										
いちご 2009年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.230			
						1	0.300			
						4	0.280			
						6	0.250			
英国										
いちご 2009年	1	茎葉 散布	2	320 ^{SC}	果実	0	0.069			
						1	0.110			
						3	0.078			
						7	0.070			
ベルギー										
いちご 2009年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.150			
						1	0.100			
						2	0.096			
						7	0.100			
フランス										
いちご 2009年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.060			
						1	0.074			
						3	0.058			
						7	0.044			
イタリア										
いちご 2009年	イタリア (Bologna)	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.100			
						1	0.130			
						4	0.053			
						7	0.053			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェン	Z	L	G
ギリシャ										
いちご 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.130			
						1	0.190			
						2	0.160			
						7	0.110			
スペイン										
いちご 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.340			
						1	0.320			
						3	0.230			
						6	0.120			
米国										
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	0	1.02			
						14	3.20			
						28	0.64			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,020 ^{SC}	果粒	0	1.79			
						14	1.54			
						28	1.38			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	0	0.75			
						14	0.62			
						28	0.52			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,040 ^{SC}	果粒	0	0.69			
						7	0.40			
						14	0.20			
						21	0.15			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,070 ^{SC}	果粒	28	0.17			
						0	0.40			
						14	0.27			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,020 ^{SC}	果粒	28	0.16			
						0	0.22			
						14	0.17			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,020 ^{SC}	果粒	28	0.07			
						0	0.15			
						14	0.05			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	28	0.08			
						0	0.04			
						14	0.02			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,010 ^{SC}	果粒	28	0.02			
						0	2.61			
						14	2.06			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,020 ^{SC}	果粒	28	1.77			
						0	2.47			
						14	2.38			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,050 ^{SC}	果粒	28	1.95			
						0	4.04			
						14	2.29			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,000 ^{SC}	果粒	27	4.42			
						0	1.41			
						14	1.29			
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,060 ^{SC}	果粒	28	0.60			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェン	Z	L	G
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	0	1.78			
						14	1.87			
						28	1.07			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,000 ^{SC}	果粒	0	1.52			
						14	1.25			
						28	1.01			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	0	0.67			
						14	0.55			
						28	0.52			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,000 ^{SC}	果粒	0	0.64			
						7	0.51			
						14	0.32			
						21	0.26			
						28	0.24			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	0	0.28			
						14	0.17			
						28	0.16			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,020 ^{SC}	果粒	0	0.13			
						14	0.04			
						28	0.02			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,000 ^{SC}	果粒	0	0.11			
						14	0.18			
						28	0.13			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	1,990 ^{SC}	果粒	0	0.11			
						14	0.11			
						28	0.08			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	0	3.32			
						14	1.92			
						28	2.08			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	果粒	0	2.83			
						14	2.15			
						28	2.26			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,000 ^{SC}	果粒	0	5.64			
						14	2.96			
ぶどう 2005年	1	茎葉 散布	6	2,060 ^{SC}	果粒	0	4.11			
						14	2.29			
						28	1.94			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							マトリックス	Z	L	G
ぶどう 2005 年	1	茎葉 散布	6	2,030 ^{SC}	未洗浄の ぶどう	0	0.27			
							0.31			
					ジュース	0	0.01			
							0.02			
					マスト	0	0.04			
							0.01			
					ヤングワ イン	0	0.02			
							0.01			
					絞りかす	0	0.75			
							1.11			
					イースト	0	0.50			
							0.18			
					ワイン	0	0.02			
							<0.01			
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0*9	0.786			
						0*9	0.838			
						0*10	>0.01 (0.00414) [0.00520, 0.00420, 0.00302]			
							>0.01 (0.00689) [0.00634, 0.00810, 0.00623]			
						0*11	0.923			
						0*11	0.0985			
						14	0.461			
						14	0.355			
						15	0.499			
						15	0.413			
						17	0.294			
						17	0.428			
						19	0.303			
						19	0.448			
						21	0.267			
						21	0.285			
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	14	1.06 [1.18, 0.911, 1.09]			
						14	0.941 [1.10, 0.841, 0.882]			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフェン	Z	L	G
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	14	0.281			
						14	0.418			
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	13	0.508			
						13	0.450			
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0*9	0.469			
						0*9	0.391			
						0*10	0.768			
						0*10	0.808			
						0*11	0.544			
						0*11	0.634			
						14	0.382			
						14	0.424			
						15	0.344			
						15	0.410			
						17	0.581			
						17	0.349			
						19	0.423			
						19	0.444			
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	13	0.271			
						13	0.399			
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	14	0.249			
						14	0.195			
ぶどう 2011 年	1	茎葉 散布	3	997 ^{SC}	果実	14	0.400			
						14	0.489			
ドイツ										
ホップ 2010 年	1	茎葉 散布	2	710 ^{SC}	穂花(未乾 燥)	0	9.5			
					穂花(未乾 燥)	1	9.4			
					穂花(未乾 燥)	3	4.5			
					穂花(乾 燥)	3	34			
					穂花(未乾 燥)	7	8.4			
ホップ 2010 年	1	茎葉 散布	2	710 ^{SC}	穂花(未乾 燥)	0	10.0			
					穂花(未乾 燥)	1	6.9			
					穂花(未乾 燥)	3	8.5			
					穂花(乾 燥)	3	33			
					穂花(未乾 燥)	7	5.5			
ピーマン '2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.74			
						1	0.70			
						3	1.30			
						7	1.00			

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
							トラフエノン	Z	L	G						
オランダ																
ピーマン 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.083									
						1	0.059									
						3	0.070									
						7	0.065									
ベルギー																
ピーマン 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.180									
						1	0.170									
						3	0.120									
						7	0.099									
フランス																
ピーマン 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.33									
						1	0.31									
						3	0.20									
						7	0.18									
イタリア																
ピーマン 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.085									
						1	0.110									
						4	0.110									
						8	0.100									
フランス																
ピーマン 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.099									
						1	0.063									
						3	0.075									
						7	0.081									
スペイン																
ピーマン 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.17									
						1	0.17									
						3	0.21									
						7	0.20									
ギリシャ																
ピーマン 2009 年	1	茎葉 散布	2	300 ^{SC}	果実	0	0.076									
						1	0.150									
						3	0.097									
						7	0.062									
米国																
ピーマン 2010 年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.390									
						0	0.427									
						3	0.158									
						3	0.176									
						7	0.108									
						7	0.0828									
						10	0.106									
						10	0.0831									
						14	0.0425									
						14	0.0437									
						ピーマン 2010 年	1				茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.471
															0	0.333
						7	0.170									
						7	0.271									

作物名 (栽培形態) 実施年	試験ほ場 数	使用 方法	使用 回数 (回)	製剤 使用量 (g ai/ha)	分析 部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
							メトフエン	Z	L	G
ピーマン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.184			
						0	0.112			
						7	0.125			
						7	0.109			
ピーマン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.325			
						0	0.170			
						7	0.195			
						7	0.187			
ピーマン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,020 ^{SC}	果実	0	0.329			
						0	0.211			
						7	0.0951			
						7	0.103			
ピーマン 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.508			
						0	0.344			
						7	0.196			
						7	0.267			
とうがらし 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.367			
						0	0.338			
						7	0.166			
						7	0.122			
とうがらし 2010年	1	茎葉 散布	3	991 ^{SC}	果実	0	0.0665			
						0	0.0961			
						7	0.0622			
						7	0.0676			
とうがらし 2010年	1	茎葉 散布	3	1,010 ^{SC}	果実	0	0.329			
						0	0.667			
						7	0.296			
						7	0.294			

・ND：検出されず NA：分析せず

・EC：乳剤、SC：フロアブル剤、SE：サスポエマルション剤

*1：試料が入れ替わった可能性あり。

*2：本わら試料には代謝物 L (0.11 mg/kg) 及び G (0.10 mg/kg) が検出された。そのほかの試料からはこれらの代謝物は検出されなかった。

*3：代謝物 Z を 0.10 mg/kg 含む。

*4：代謝物 Z を 0.02 mg/kg 含む。

*5：複数回分析の平均値

*6：各処理区より 2 つの試料を採取し、分析を行った。

*7：GIPRA lab

*8：BASF SE lab

*9：初回散布直後

*10：第 2 回目散布直後

*11：最終散布直後

<参照>

1. 食品健康影響評価について(平成 26 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 7 号)
2. 概要書 メトラフェノン(殺菌剤):ラスジャパン有限会社、2014 年、一部公表
3. BAS 560 F(AC375839)Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Study in the Rat: BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2002 年、未公表
4. BAS 560 F(AC375839)Metabolism of [^{14}C] BAS560F in the Lactating Goat: BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2002 年、未公表
5. BAS 560 F(AC375839):Metabolism in Laying Hens: BASF Aktiengesellschaft BASF Agricultural Center (独国)、2008 年、未公表
6. BAS 560 F(AC375839)Metabolism of Carbon-14 Labeled AC375839 in Wheat Under Field Conditions: BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2002 年、未公表
7. AC375839:Metabolism of Carbon-14 Labeled AC375839 in Grapevines: PTRL Europe (独国)、2001 年、未公表
8. Metabolism of ^{14}C -BAS 560 F in Cucumber: BASF Agricultural Center (独国)、2010 年、未公表
9. ^{14}C -AC375839(CL 375839) Rate of Degradation in Three Different Soils Under Aerobic Conditions: Cyanamid Forschung GmbH (独国)、2000 年、未公表
10. ^{14}C -AC375839(CL 375839) Rate of Degradation in Soil Under Aerobic Conditions at 10°C : Cyanamid Forschung GmbH (独国)、2000 年、未公表
11. BAS 560 F: Aerobic Soil Metabolism: BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2002 年、未公表
12. ^{14}C -BAS 560 F: Route and rate of degradation in soil under anaerobic conditions: Cyanamid Forschung GmbH (独国)、2001 年、未公表
13. AC375839: Hydrolysis: American Cyanamid Company (米国)、2001 年、未公表
14. BAS 560 F (AC375839): Aqueous Photolysis: BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2002 年、未公表
15. BAS 560 F: Natural Water Photolysis: BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2002 年、未公表
16. 作物残留試験成績: BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2001~2006 年、2010~2013 年、未公表
17. Oral LD_{50} Study in Albino Rats with AC375839: American Cyanamid Company (米国)、1999 年、未公表
18. Dermal LD_{50} Study in Albino Rats with AC375839: American Cyanamid

Company (米国)、1999年、未公表

19. Acute Inhalation Toxicity Study with AC375839 in Rats Via Nose-Only Exposure : American Cyanamid Company (米国)、2000年、未公表
20. Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats Single administration by gavage : BASF Aktiengesellschaft (独国)、2003年、未公表
21. Primary Dermal Irritation Study Albino Rabbits with AC375839 : American Cyanamid Company (米国)、1999年、未公表
22. Primary Eye Irritation Study Albino Rabbits with AC375839 : American Cyanamid Company (米国)、1999年、未公表
23. Dermal Sensitization Study of AC375839 in Guinea Pigs -Maximization Test : Covance Laboratories (米国)、1999年、未公表
24. 28-Day Dietary Toxicity Study in Albino Rats with BAS 560 F : BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2001年、未公表
25. 13-Week Dietary Toxicity and 28-Day Recovery Study in Albino Rats with BAS 560 F : BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2001年、未公表
26. 13-Week Dietary Toxicity Study in Albino Rats with BAS 560 F : BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2001年、未公表
27. 13-Week Dietary Toxicity Study in Albino Mice with BAS 560 F : BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2001年、未公表
28. 13-Week Dietary Toxicity Study in Albino Mice with BAS 560 F : BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2001年、未公表
29. 90-Day Oral Toxicity Study with AC375839 in Purebred Beagle Dogs via Capsule Administration : Huntingdon Life Science (米国)、2001年、未公表
30. 28-Day Oral Toxicity Study with AC375839 in Purebred Beagle Dogs via Capsule Administration : Huntingdon Life Science (米国)、1999年、未公表
31. BAS 560 F-Subacute neurotoxicity study in Wistar rats; Administration in the diet for 4 weeks : BASF Aktiengesellschaft (独国)、2003年、未公表
32. BAS 560 F-Repeated dose dermal toxicity study in Wistar rats Administration for 4 weeks : BASF Aktiengesellschaft (独国)、2003年、未公表
33. One-Year Oral Toxicity Study with BAS 560 F in Purebred Beagle Dogs via Capsule Administration : Huntingdon Life Science (米国)、2001年、未公表
34. A 24-Month Dietary Toxicity and Oncogenicity Study with BAS 560 F in Rats : Huntingdon Life Science (米国)、2002年、未公表
35. 18-Month Dietary Oncogenicity Study in Albino Mice with BAS 560 F : BASF Corporation BASF Agro Research (米国)、2002年、未公表
36. A Two-Generation Reproduction Study with BAS 560 F in Rats : MPI

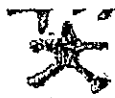
- Research, Inc. (米国)、2002 年、未公表
37. A Definitive Oral Development Toxicity (Embryo-Fetal Toxicity/Teratogenicity) Study with BAS 560 F in Rats : Argus Research Laboratories, Inc. (米国)、2001 年、未公表
 38. A Definitive Oral Development Toxicity (Embryo-Fetal Toxicity/Teratogenicity) Study with BAS 560 F in Rabbits : Argus Research Laboratories, Inc. (米国)、2001 年、未公表
 39. Bacterial Reverse Mutation Assay with AC375839 : American Cyanamid Company (米国)、1999 年、未公表
 40. BAS 560 F : Test for Chemical Induction of Gene Mutation at the HGPRT Locus in Cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells With and Without Metabolic Activation With a Confirmatory Assa : SITEK Research Laboratories、2001 年、未公表
 41. BAS 560 F : Test for Chemical Induction of Chromosome Aberration in Cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells With and Without Metabolic Activation : SITEK Research Laboratories、2001 年、未公表
 42. AC375839 : In Vivo Test for Chemical Induction of Micronucleated Polychromatic Erythrocytes in Mouse Bone Marrow Cells : SITEK Research Laboratories、2001 年、未公表
 43. In Vivo Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay With BAS 560 F (Metrafenone) In Rat Hepatocytes Single Oral Administration : BASF Aktiengesellschaft (独国)、2006 年、未公表
 44. BAS 560 F (Metrafenone) : Immunotoxicity study in female Wistar rats Administration via the diet for 4 weeks : BASF Corporation BASF SE (独国)、2010 年、未公表
 45. BAS 560 – Initiation study in Sprague Dawley rats : BASF Aktiengesellschaft (独国)、2002 年、未公表
 46. BAS 560 S-Phase Response Study in the liver of Sprague Dawley rats Administration in the diet for 1 and 4 weeks and recovery period of 2 weeks : BASF Aktiengesellschaft (独国)、2002 年、未公表
 47. BAS 560 Hepatic Enzyme Induction Study in Sprague Dawley rats Administration in the diet for 4 weeks : BASF Aktiengesellschaft (独国)、2002 年、未公表

メトラフェノ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27年2月4日～平成27年3月5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
肝腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、と結論されていますが、イニシエーション作用がないこと、及びアポトーシスやERODの増加が実験的に示されたのみであり、腫瘍の発生機序について考察がなされていません。どのような非遺伝毒性メカニズムによるものかの説明が必要ではないでしょうか。ERODの増加となると、ダイオキシンを想起してしまいます。示されたデータのみでヒトへの発がん性がないと言えるのでしょうか。	メトラフェノンの遺伝毒性試験については全て陰性であったことから、メトラフェノンに遺伝毒性はないものと考えられました。よって、本剤にかかる肝細胞腺腫等の腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えます。 御指摘のとおり発がんのメカニズムは必ずしも明らかとなっているものではありませんが、前述のとおり、当該所見は閾値を設定することは可能であり、今回の評価結果に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。なお、ADI及びARfDの設定に当たっては、種差及び個体差を考慮して安全係数を設定しています。

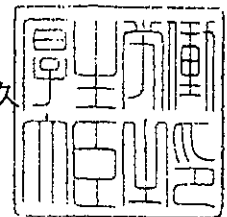
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発生食 1204 第 2 号
平成 27 年 12 月 4 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品イプロニダゾール
農薬チアメトキサム
動物用医薬品ツラスロマイシン
農薬ピコキシストロビン
農薬フェンメディファム

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 12 月 4 日付け厚生労働省発生食 1204 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくイプロニダゾールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

7

イプロニダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めることについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：イプロニダゾール [Ipronidazole]

(2) 用 途：寄生虫駆除剤/抗原虫剤

5-ニトロイミダゾール類に属する寄生虫駆除剤・抗原虫剤である。本剤及び類縁化合物のジメトリダゾール、ロニダゾール及びメトロニダゾールは類似の構造を有し、いくつかの共通した性質を示す。5-ニトロ基が作用に必須であり、その還元により種々の組織高分子に共有結合するN-ヒドロキシルアミン誘導体が生成され、抗菌作用及び抗原虫作用を示すと報告されている。

海外では、七面鳥のヒストモナス症及び豚赤痢の予防及び治療に用いられ、混餌投与又は飲水投与で使用される。

EU及び米国では、かつてイプロニダゾールを含有する動物用医薬品が承認されていたが、現在は承認されていない。

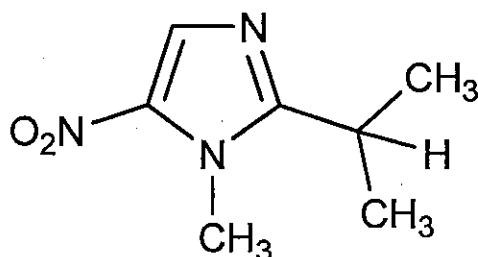
日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

(3) 化学名

2-isopropyl-1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole (IUPAC)

1-methyl-2-(1-methylethyl)-5-nitro-1*H*-imidazole (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₇H₁₁N₃O₂

分子量 169.18

2. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第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イプロニダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) JECFAにおける評価

JECFAは、1989年にイプロニダゾールを評価している。

イプロニダゾールは、細菌を用いた試験で変異原性を示したが、哺乳動物の試験では試験条件が不十分であり、遺伝毒性を適切に評価できなかった。また、ラットを用いた109週間慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、イプロニダゾール高用量投与群の雌では乳腺腫瘍が形成されると結論された。しかし、この試験に用いられた系統のラットでは腫瘍発生率が一般的に高く、対照群において腫瘍発生率が高かったため明確なNOELの決定はできなかった。このため、イプロニダゾールのADIを設定することはできないと判断している。

他にも懸念事項として、代謝試験において、イプロニダゾールは5-ニトロイミダゾールを特徴付ける代謝経路、特に、酸化が2-アルキル基で起こり、還元が5-ニトロ基で起こる可能性、分子の切断によりイミダゾール環が断片化し、生体内成分への取り込みがある程度進むことが考えられたが、一方で結合残留物が形成される可能性があり、JECFAは、この可能性を安全性評価の際に考慮しなければならないとしている。

(2) 食品健康影響評価について

イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでないと判断した。

3. 諸外国における状況

JECFAにおいて1989年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

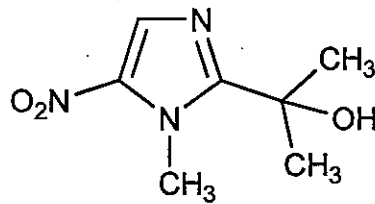
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めることとし、イプロニダゾールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はイプロニダゾール及び代謝物Bとする。残留試験の結果から、親化合物が検出下限となった以降にも、代謝物Bが検出されていることから、規制対象に代謝物Bを含めることにした。

なお、JECFAにおける残留試験結果は以下のとおりである。



1-メチル-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-5-ニトロイミダゾール(代謝物B)

(1) 豚における残留試験

① 豚(品種及び性別不明、5週齢、3頭/時点)にイプロニダゾールを6週間混餌投与(混餌濃度0.02%)し、最終投与0、3、4、5、6及び7日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界: 50 ng/g)により測定した。

イプロニダゾールはいずれの組織からも検出されなかった。代謝物Bの平均組織中濃度は、最終投与0日後の筋肉及び脂肪中でそれぞれ327 ng/g及び検出限界未満(47 ng/g)であり、最終投与3日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。

② 豚(品種及び性別不明、5週齢、3頭/時点)にイプロニダゾールを6週間混餌投与(混餌濃度0.01%)し、最終投与0、2、3、4、5及び6日後の筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界: 2 ng/g)により測定した。

イプロニダゾールの平均組織中濃度は、最終投与0日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ検出限界以下(0.5及び1.6 ng/g)であり、最終投与2日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。

代謝物Bの平均組織中濃度は、最終投与0日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ167.5及び77 ng/gであったが、最終投与2日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。

③ 豚(品種及び性別不明、7週齢、3頭/時点)にイプロニダゾールを14週間混餌投与(混餌濃度0.01%)し、最終投与0～5日後の大腿筋、腰筋、皮下脂肪、内部脂肪、肝臓及び腎臓中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度がGC(検出限界: 2 ng/g)により測定された。

最終投与0日後では、イプロニダゾールの平均組織中濃度は、腰筋及び内部脂肪中でそれぞれ2.8及び3.4 ng/g、大腿筋及び皮下脂肪で検出限界以下(それぞれ1.4及び1.9 ng/g)であり、代謝物Bの平均組織中濃度は、大腿筋、腰筋、皮下脂肪及び内部脂肪中でそれぞれ29.8、43.2、15.5及び7.1 ng/gであった。最終投与1日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においてもイプロニダゾール及び代謝物Bともに検出されなかった。

④ 豚(品種及び性別不明、平均体重77.6 kg、3頭/時点)にイプロニダゾールを7日間飲水投与[44 mg/kg体重(混餌投与時用量(混餌濃度0.01%)の7～15倍の用量に相当)]

し、最終投与0～7日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度がGC（検出限界：2 ng/g）により測定された。

結果を表1に示した。イプロニダゾール及び代謝物Bの濃度は、それぞれ最終投与5日後及び3日後で、いずれの組織においても検出限界以下となった。

表1. 豚におけるイプロニダゾール7日間飲水投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数										
	イプロニダゾール						代謝物B				
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4
大腿筋	448.1	98.9	9.3	ND	7.5	ND	4,913.3	72.0	4.4	ND	ND
腰筋	433.4	69.0	5.6	ND	ND	ND	3,296.0	196.0	11.4	ND	ND
皮膚/脂肪	545.9	20.3	10.3	2.4	2.4	ND	934.4	64.6	19.1	ND	ND
内部脂肪	843.5	55.1	32.0	3.6	ND	2.0	2,064.0	74.4	5.6	ND	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	5.4	ND	ND	ND	ND	ND	2.1	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

(2) 七面鳥における残留試験

① 七面鳥(9週齢、性別不明、10羽/時点)にイプロニダゾールを12週間混餌投与(混餌濃度0.00625%)し、最終投与0～6日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC-ECD(検出限界：2 ng/g)により測定した。

イプロニダゾールは12週間混餌投与後の組織中からは検出されなかった。組織中の代謝物B濃度を表2に示した。代謝物Bは最終投与4日後以降の組織では検出されなかった。

表2. 七面鳥におけるイプロニダゾール12週間混餌投与後の代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数				
	0	1	2	3	4
筋肉	64.2	21.5	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	90	8.5	3.6	2.0	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

② 七面鳥(24週齢、雄5羽/時点)にイプロニダゾールを7日間飲水投与(飲水濃度0.0125%)し、最終投与0～9日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界：2 ng/g)により測定した。

結果を表3に示した。イプロニダゾールの残留は休薬期間1日を超えた時点で、代謝物

Bの残留は最終投与4日後を超えた時点では認められなかった。

表3. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間飲水投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数						
	イプロニダゾール		代謝物B				
	0	1	0	1	2	3	4
筋肉	ND	ND	24.5	8.0	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	52.0	ND	35.5	22.1	5.5	4.2	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

③ 七面鳥(24週齢、雄5羽/時点)にイプロニダゾールを7日間混餌投与(混餌濃度0.025%)し、最終投与0～9日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界:2 ng/g)により測定した。

結果を表4に示した。イプロニダゾールは最終投与1日後、代謝物Bは最終投与2日後以降の組織で検出されなかった。

表4. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間混餌投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数				
	イプロニダゾール		代謝物B		
	0	1	0	1	2
筋肉	ND	ND	106.8	17.7	ND
皮膚/脂肪	115.0	ND	66.2	19.9	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

④ 七面鳥[18週齢、雌雄計54羽(5羽/時点)]にイプロニダゾールを4週間混餌投与(混餌濃度0.0625%)した後、引き続き標準用量の10倍の濃度で2日間混餌投与(混餌濃度0.0625%)して、最終投与0～6日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界:2 ng/g)により測定した。

結果を表5に示した。イプロニダゾールは最終1日後、代謝物Bは休薬2日後の組織で検出されなかった。イプロニダゾールの残留は最終投与後1日を超えた時点で、代謝物Bの残留は最終投与3日後を超えた時点では認められなかった。

表5. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間混餌投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの
組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数					
	イプロニダゾール		代謝物B			
	0	1	0	1	2	3
筋肉	10.2	ND	1,185.5	113.0	ND	ND
皮膚/脂肪	8.2	ND	957.3	152.4	2.2	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

⑤ 七面鳥 [18週齢、雌雄計50羽(5羽/時点)] にイプロニダゾールを7週間混餌投与(混餌濃度0.00625%)し、7週間の投与期間の最後の7日間は飲水投与(飲水濃度0.0125%)を併用して、最終投与0～7日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界:2 ng/g)により測定した。

結果を表6に示した。イプロニダゾールの残留は最終投与1日後を超えた時点で、代謝物Bの残留は最終投与2日後を超えた時点では認められなかった。

表6. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間混餌投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの
組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数				
	イプロニダゾール		代謝物B		
	0	1	0	1	2
筋肉	ND	ND	141.5	ND	ND
皮膚/脂肪	96.9	ND	172.4	3.3	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

(参考)

これまでの経緯

- 平成27年 1月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成27年10月27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12月 4日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年12月15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

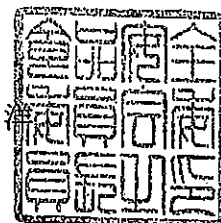
イプロニダゾールについては、食品に含有されるものであってはならないとする食品規格を設定することが妥当である。



府食第830号
平成27年10月27日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年1月8日付け厚生労働省発食安0108第10号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイプロニダゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イプロニダゾールについて遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、発がん性が示唆されたことから、一日摂取許容量を設定すべきでない。

動物用医薬品評価書

イプロニダゾール

2015年10月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
 II. 安全性に係る知見の概要	 7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット)	7
(2) 薬物動態試験 (豚)	8
(3) 薬物動態試験 (七面鳥)	8
(4) 代謝試験 (イヌ) <参考資料>	9
(5) 代謝試験 (<i>in vitro</i>)	9
2. 残留試験	10
(1) 残留試験 (豚)	10
(2) 残留試験 (七面鳥)	11
3. 遺伝毒性試験	13
4. 急性毒性試験	14
5. 亜急性毒性試験	14
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料>	14
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	15
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	15
6. 慢性毒性及び発がん性試験	15
(1) 104 週間慢性毒性試験 (イヌ)	15
(2) 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	16
(3) 89 又は 100 週間発がん性試験 (マウス)	17
7. 生殖発生毒性試験	18
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	18
(2) 発生毒性試験 (ラット)	19

(3) 発生毒性試験（ウサギ）	19
III. 国際機関等における評価	20
1. JECFA における評価	20
IV. 食品健康影響評価	21
・ 表 14 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	22
・ 別紙 1：代謝物/分解物略称	23
・ 別紙 2：検査値等略称	23
・ 参照	23

＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 一律基準告示（参照 1）
2015 年 1 月 13 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安 0108 第 10 号）、関係資料の接受
2015 年 1 月 20 日 第 545 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年 7 月 17 日 第 181 回動物用医薬品専門調査会
2015 年 8 月 25 日 第 574 回食品安全委員会（報告）
2015 年 8 月 26 日 から 9 月 24 日まで 国民からの意見・情報の募集
2015 年 10 月 21 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 10 月 27 日 第 582 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 7 月 1 日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

(2015 年 9 月 30 日まで)		
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	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

(2015 年 10 月 1 日から)		
青山 博昭 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石川 さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚 真由美	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

要 約

寄生虫駆除剤である「イプロニダゾール」(CAS No.14885-29-1) について、JECFA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態(ラット、豚、七面鳥及びイヌ)、残留(豚及び七面鳥)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット及びウサギ)、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)等の試験成績である。

イプロニダゾールは、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test で陽性であった。また、*ex vivo* (宿主経路試験) の復帰突然変異試験で陽性であった。一方、哺乳動物を用いた試験では、試験条件が不適切で遺伝毒性を評価できなかったとする報告があった。以上のことから、イプロニダゾールが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できないと判断した。

マウスを用いた 89 又は 100 週間発がん性試験及びラットを用いた 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されている。マウスを用いた試験では、1,000 ppm 投与群で肺腫瘍の有意な増加が、ラットを用いた試験では、2,000 ppm 投与群の雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇がみられたことから、発がん性が示唆された。また、腫瘍発生への遺伝毒性の可能性を否定できなかった。

以上のことから、イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、発がん性が示唆されたことから、ADI を設定すべきでないと判断した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：イプロニダゾール

英名：Ipronidazole

3. 化学名

IUPAC

英名：2-isopropyl-1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole

CAS (No. 14885-29-1)

英名：1-methyl-2-(1-methylethyl)-5-nitro-1*H*-imidazole

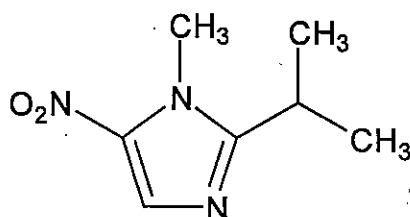
4. 分子式

$C_7H_{11}N_3O_2$

5. 分子量

169.18

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

イプロニダゾールは、5-ニトロイミダゾール類に属する寄生虫駆除剤・抗原虫剤である。本剤及び類縁化合物のジメトリダゾール、ロニダゾール及びメトロニダゾールは類似の構造を有し、いくつかの共通した性質を示す。5-ニトロ基が作用に必須であり、その還元により種々の組織高分子に共有結合する *N*-ヒドロキシルアミン誘導体が生成され、抗菌作用及び抗原虫作用を示すと報告されている。(参照 3)

JECFA の評価書によれば、海外では、七面鳥のヒストモナス症及び豚赤痢の予防及び治療に使用される。(参照 3～5) 予防及び治療には、それぞれ約 0.00625% 及び 0.025% の混餌濃度で用いられる。また、すでに混餌投与 (0.00625%) 中の七面鳥には、治療のために飲水投与 (0.0125%) が可能であるとされている。豚赤痢の予防には連続混餌投与 (混餌濃度：100 g/トン) が、治療には 7 日間の飲水投与 (飲水濃度：200～800 mg/ガロン) が有効であるとされている。(参照 5)

EU 及び米国では、かつてイプロニダゾールを含有する動物用医薬品が承認されていたが、現在は承認されていない。(参照 6、7)

日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

今回、厚生労働大臣から食品衛生法（昭和 22 年法律第 23 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、食品中の残留基準を設定することについて、食品健康影響評価が要請されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA の評価書等を基に、イプロニダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2～5)

検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

① 経口投与

胆管カニューレを装着したラット (系統不明、雌 5 匹) にイミダゾール環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したイプロニダゾール (以下「[ring- ^{14}C]標識イプロニダゾール」という。) を 4 日間連続経口投与 (22.5 mg/kg 体重/日)¹ し、薬物動態試験が実施された。

投与した総放射活性の 31% が糞中 (消化管内容物含む) に排泄され、胆汁中には 34%、尿中には 27% が排泄された。カーカス²、肝臓及び腸からは総放射活性の 1.4% が回収された。放射活性の総回収率は 92% であった。(参照 3、4) 糞中放射活性の 71% が水溶性であった。核磁気共鳴、赤外分光法、質量分析法等の分析法により、糞中の水溶性代謝物の約 34% は、2,3-ジヒドロ-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-3-メチル-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール-5-オール (以下「代謝物 A」という。) と同定された。カニューレを装着したラットへの総投与量の約 15% がこの水溶性代謝物として単離された。(参照 5)

上記の試験において、[ring- ^{14}C]標識イプロニダゾールの 4 日間連続経口投与後の尿、糞、胆汁並びにカーカス、肝臓及び腸の放射活性が、それぞれ 27%、31%、34% 及び 1.4% であったことから、イプロニダゾールの経口吸収率は、少なくとも 60% 以上と推定された。

② 腹腔内投与

ラット (系統、性別及び匹数不明) を用い独立して実施された 2 試験において、[ring- ^{14}C]標識イプロニダゾールの単回腹腔内投与 (20.5 mg/kg 体重) 後の尿、糞及び呼気中から、それぞれ投与放射活性の約 30%、58% 及び 3% が検出された。グルスラーゼ³処理前及び処理後ともに、尿及び糞中からベンゼン抽出された投与放射活性は、それぞれ僅かに 0.5% 及び 1.0% であった。尿並びに糞中の水及びベンゼン抽出物のペーパークロマトグラフィー及び TLC では、イプロニダゾール及び 1-メチル-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-5-ニトロイミダゾール (HIP、以下「代謝物 B」という。) のどちらも認められなかった。クロマトグラムの上に残った放射活性は、極性成分を示すものであり、 $^{14}\text{CO}_2$ の産生はイミダゾール環の開環を示すものと結論された。(参照 5)

¹ 参照 5 の資料では、20 mg/kg 体重/日と記載されている。

² 臓器を取り除いた残渣 (以下同じ)

³ 6-グルクロニダーゼ/スルファターゼ (加水分解酵素、以下同じ)

(2) 薬物動態試験 (豚)

豚 (4 週齢、体重 7 kg、雄 1 頭) に [ring- ^{214}C] 標識イプロニダゾールを単回経口投与 (43.11 mg カプセル/頭、混餌濃度 0.0126% 相当) し、薬物動態試験が実施された。

投与後 5 日間で、投与放射活性の 97.9% が尿、糞及び組織中に回収された。

投与 5 日後の各組織における各抽出画分中の総残留濃度を表 1 に示した。(参照 3、5) 各組織中残留物の約 31~71% は水溶性であった。消化管内容物の放射活性は、総回収放射活性の 53.3% を占めるが、ベンゼン抽出されず、消化管内容物にはイプロニダゾール及び代謝物 B は存在しないことが示された。また、約 29~68% が組織中残留物として留まった。抽出不可能な残留物は、共有結合 (結合残留) 又はイプロニダゾール由来断片の生体内成分への取り込みを含むと考えられた。この試験では、代謝物は同定されなかった。(参照 5)

表 1 [ring- ^{214}C] 標識イプロニダゾール投与 5 日後の豚組織における各抽出画分中の総残留濃度

組織	総残留濃度 (ng eq/g)			
	ベンゼン可溶画分	水溶性画分	不溶性画分	合計
肝臓	0.10	136.95	55.62	192.7
腎臓	ND	129.44	60.04	189.5
筋肉	0.486	12.66	27.97	41.1
脂肪	2.95	7.70	9.95	20.6
皮膚	2.09	13.81	20.36	36.3
血液	0.07	47.55	4.39	52.01

ND : 検出されず (ベンゼン可溶画分 (腎臓) の検出限界 : 0.132 ng eq/g)

上記試験の豚より採取した肝臓を凍結乾燥し、ラット (系統、性別不明、4 匹) に経口投与 (肝臓中総残留濃度 : イプロニダゾールとして 0.62 $\mu\text{g eq/g}$) した。

豚由来肝臓組織を投与したラットの排泄物及び組織中の放射活性回収率を表 2 に示した。(参照 5)

(3) 薬物動態試験 (七面鳥)

1 日齢から生後 14 週までイプロニダゾールを混餌投与 (混餌濃度 0.00625%) して前処理した七面鳥 (14 週齢、2 羽) に [ring- ^{214}C] 標識イプロニダゾールを単回経口投与 (20 mg カプセル/匹、混餌濃度 0.00625% 相当) し、薬物動態試験が実施された。

投与 5 日後の組織中の平均総放射活性濃度は、肝臓 285.40、腎臓 257.72、胸筋 64.85、脚及び翼筋 71.21、脂肪 24.81 及び皮膚/脂肪 92.18 ng eq/g であった。(参照 3、5)

各組織から 2 種類の関連化合物が同定されたが、未変化のイプロニダゾール及び代謝物 B であった。代謝物 B の構造は、赤外分光法、核磁気共鳴、紫外線分光法及び質量分析法から推定され、合成された標準物質との比較により確認された。

未変化のイプロニダゾール及び代謝物 B が排泄量の約 40% を占めた。その他の代謝物は高親水性であり、酵素による加水分解前及び加水分解後ともに有機溶媒中に抽出されなかった。(参照 3、5)

上記試験の七面鳥から採取した肝臓又は筋肉を凍結乾燥後にペレット化し、ラット（系統、性別及び匹数不明）に経口投与（肝臓及び筋肉中総残留濃度：イプロニダゾールとしてそれぞれ 0.96 及び 0.22 $\mu\text{g eq/g}$ ）した。七面鳥組織の投与前 24 時間、投与（24 時間）中及び投与後 24 時間の尿、胆汁及び糞を採取し、投与 24 時間後のカーカス、肝臓、消化管及び消化管内容物を採取して総放射活性を測定した。

七面鳥由来肝臓又は筋肉組織を投与したラットの排泄物及び組織中の放射活性回収率を表 2 に示した。（参照 3、5）

表 2 豚又は七面鳥の[ring-2¹⁴C]標識イプロニダゾール残留組織の経口投与後におけるラットの排泄物及び組織中の投与放射活性回収率（%）

投与組織 ^a		ラットの排泄物及び組織								
		糞	消化管 内容物	合計 ^b	胆汁	カーカス	消化管 組織	肝臓	尿	合計 ^c
豚	肝臓	45.61	0.09	45.70	1.72	—	0.13	0.52	42.54	44.91
七面鳥	肝臓	56	0.36	56.36	2.77	3.11	0.25	0.42	42.8	49.35
	筋肉	23.3	0.38	23.68	5.96	8.23	0.51	0.73	52.35	67.78

a: 投与組織中総残留濃度：豚/肝臓 0.62 $\mu\text{g eq/g}$ 、七面鳥/肝臓 0.96 $\mu\text{g eq/g}$ 、七面鳥/筋肉 0.22 $\mu\text{g eq/g}$ 、

b: 非吸収放射活性の合計、c: 吸収放射活性の合計、—: 記載なし

(4) 代謝試験（イヌ）＜参考資料 4＞

イヌ（ビーグル種、雌、匹数不明）にイミダゾール環の 2 位の炭素を ¹⁴C で標識したイプロニダゾールの異性体⁵を経口投与（50 mg/kg 体重）し、代謝試験が実施された。総投与と放射活性の 50%が尿中に排泄された。

少量の未変化体とともに、ニトロ基を含む 3 種類の主要代謝物が単離された。そのうちの 1 種類は、イプロニダゾールの主要代謝物である代謝物 B の異性体と同定された。他の 2 種類の極性代謝物もイソプロピル鎖の酸化により第一級炭素原子がジオール及びカルボン酸に変換され生成された。（参照 3）

(5) 代謝試験（*in vitro*）

[ring-2¹⁴C]標識イプロニダゾール及び豚肝臓ミクロソーム調製物を好気性又は嫌気性条件下でインキュベートし、代謝物が検討された。グルスラーゼ処理前及び処理後に、ベンゼン可溶性代謝物をペーパークロマトグラフィーで分離し、ラジオクロマトグラムスキャンにより同定して、試料の酸化及び LSC により定量した。

好気性条件下では、ベンゼン抽出物から代謝物 B のみが検出され、遊離型 31.2%、結合型 3.8%であった。

フラビンアデニンジヌクレオチド（ニトロ還元エンハンサー）を含む嫌気性条件下では、グルスラーゼ処理前及び処理後のいずれの場合においても、ベンゼン抽出物からは

⁴ イプロニダゾールを用いた試験ではないことから参考資料とした。

⁵ 2 位のイソプロピル基と 5 位のニトロ基を入れ替えたイプロニダゾールの異性体（5-イソプロピル-1-メチル-2-ニトロ-1*H*-イミダゾール）

イプロニダゾール及び代謝物 A は検出されなかった。(参照 5)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚)

① 混餌投与

豚 (品種及び性別不明、5 週齢、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 6 週間混餌投与 (混餌濃度 0.02%) し、休薬期間 (0、3、4、5、6 及び 7 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界: 50 ng/g) により測定された。

イプロニダゾールはいずれの組織からも検出されなかった。代謝物 B の平均組織中濃度は、休薬 0 日後の筋肉及び脂肪中でそれぞれ 327 ng/g 及び検出限界未満 (47 ng/g) であり、休薬後はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。(参照 5)

豚 (品種及び性別不明、5 週齢、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 6 週間混餌投与 (混餌濃度 0.01%) し、休薬期間 (0、2、3、4、5 及び 6 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界: 2 ng/g) により測定された。

イプロニダゾールの平均組織中濃度は、休薬 0 日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ検出限界以下 (0.5 及び 1.6 ng/g) であり、休薬後はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。

代謝物 B の平均組織中濃度は、休薬 0 日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ 167.5 及び 77 ng/g であったが、休薬後はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。(参照 5)

豚 (品種及び性別不明、7 週齢、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 14 週間混餌投与 (混餌濃度 0.01%) し、休薬期間 (0~5 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、大腿筋、腰筋、皮下脂肪及び内部脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界: 2 ng/g) により測定された。

休薬期間 0 日では、イプロニダゾールの平均組織中濃度は、腰筋及び内部脂肪中でそれぞれ 2.8 及び 3.4 ng/g、大腿筋及び皮下脂肪で検出限界以下 (それぞれ 1.4 及び 1.9 ng/g) であり、代謝物 B の平均組織中濃度は、大腿筋、腰筋、皮下脂肪及び内部脂肪中でそれぞれ 29.8、43.2、15.5 及び 7.1 ng/g であった。休薬後はいずれの組織のいずれの測定時点においてもイプロニダゾール及び代謝物 B とともに検出されなかった。(参照 5)

② 飲水投与

豚 (品種及び性別不明、平均体重 77.6 kg、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 7 日間飲水投与 [44 mg/kg 体重 (混餌投与時用量 (混餌濃度 0.01%) の 7~15 倍の用量に相当)] し、休薬期間 (0~7 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、大腿筋、腰筋、皮膚/脂肪及び内部脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界: 2 ng/g) によ

り測定された。

結果を表3に示した。イプロニダゾール及び代謝物Bの濃度は、それぞれ休薬5日後及び3日後で、いずれの組織においても検出限界以下となった。(参照5)

表3 豚におけるイプロニダゾール7日間飲水投与(44 mg/kg 体重)後のイプロニダゾール及び代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	休薬期間 (日)										
	イプロニダゾール						代謝物B				
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	5.4	ND	ND	ND	ND	ND	2.1	ND	ND	ND	ND
大腿筋	448.1	98.9	9.3	ND	7.5	ND	4,913.3	72.0	4.4	ND	ND
腰筋	433.4	69.0	5.6	ND	ND	ND	3,296.0	196.0	11.4	ND	ND
皮膚/脂肪	545.9	20.3	10.3	2.4	2.4	ND	934.4	64.6	19.1	ND	ND
内部脂肪	843.5	55.1	32.0	3.6	ND	2.0	2,064.0	74.4	5.6	ND	ND

ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g)

(2) 残留試験 (七面鳥)

① 混餌投与

七面鳥 (9 週齢、性別不明、10 羽/時点) にイプロニダゾールを 12 週間混餌投与 (混餌濃度 0.00625%) し、休薬期間 (0、1、2、3、4、5 及び 6 日) 後の各組織中のイプロニダゾール及びヒドロキシ代謝物 (代謝物 B) の濃度が GC-ECD (検出限界 : 2 ng/g) により測定された。

イプロニダゾールは 12 週間混餌投与後の組織中からは検出されなかった。組織中の代謝物 B 濃度を表 4 に示した。代謝物 B は休薬 4 日後以降の組織では検出されなかった。(参照 5)

表4 七面鳥におけるイプロニダゾール12週間混餌投与(0.00625%)後の代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)				
	0	1	2	3	4
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	64.2	21.5	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	90	8.5	3.6	2.0	ND

ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g)

七面鳥 (24 週齢、雄 5 羽/時点) にイプロニダゾールを 7 日間混餌投与 (混餌濃度 0.025%) し、休薬期間 (0~9 日) 後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界 : 2 ng/g) により測定された。

結果を表5に示した。イプロニダゾールは休薬1日後、代謝物Bは休薬2日後の組織で検出されなかった。(参照5)

表 5 七面鳥におけるイプロニダゾール混餌投与（0.025%、7日間）後の
イプロニダゾール及び代謝物 B の組織中濃度（ng/g）

組織	休薬期間（日）				
	イプロニダゾール		代謝物 B		
	0	1	0	1	2
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	106.8	17.7	ND
皮膚/脂肪	115.0	ND	66.2	19.9	ND

ND：検出されず（検出限界：2 ng/g）

七面鳥 [18 週齢、雌雄計 54 羽（5 羽/時点）] にイプロニダゾールを 4 週間混餌投与（混餌濃度 0.00625%）した後、引き続き標準用量の 10 倍の濃度で 2 日間混餌投与（混餌濃度 0.0625%）して、休薬期間（0～6 日）後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC（検出限界：2 ng/g）により測定された。

結果を表 6 に示した。イプロニダゾールの残留は休薬期間 1 日を超えた時点で、代謝物 B の残留は休薬期間 3 日を超えた時点では認められなかった。（参照 5）

表 6 七面鳥におけるイプロニダゾール混餌投与（0.00625%を 4 週間及び 0.0625%及び 2 日間）後のイプロニダゾール及び代謝物 B の組織中濃度（ng/g）

組織	休薬期間（日）					
	イプロニダゾール		代謝物 B			
	0	1	0	1	2	3
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	10.2	ND	1,185.5	113.0	ND	ND
皮膚/脂肪	8.2	ND	957.3	152.4	2.2	ND

ND：検出されず（検出限界：2 ng/g）

② 飲水投与

七面鳥（24 週齢、雄 5 羽/時点）にイプロニダゾールを 7 日間飲水投与（飲水濃度 0.0125%）し、休薬期間（0～9 日）後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC（検出限界：2 ng/g）により測定された。

結果を表 7 に示した。イプロニダゾールの残留は休薬期間 1 日を超えた時点で、代謝物 B の残留は休薬期間 4 日を超えた時点では認められなかった。（参照 5）

表 7 七面鳥におけるイプロニダゾール 7 日間飲水投与 (0.0125%) 後の
イプロニダゾール及び代謝物 B の組織中濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)						
	イプロニダゾール		代謝物 B				
	0	1	0	1	2	3	4
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.9	ND	24.5	8.0	0.6	0.4	ND
皮膚/脂肪	52.0	0.8	35.5	22.1	5.5	4.2	0.4

ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g)

③ 混餌投与及び飲水投与の併用投与

七面鳥 [18 週齢、雌雄計 50 羽 (5 羽/時点)] にイプロニダゾールを 7 週間混餌投与 (混餌濃度 0.00625%) し、7 週間の投与期間の最後の 7 日間は飲水投与 (飲水濃度 0.0125%) を併用して、休薬期間 (0~7 日) 後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界 : 2 ng/g) により測定された。

結果を表 8 に示した。イプロニダゾールの残留は休薬期間 1 日を超えた時点で、代謝物 B の残留は休薬期間 2 日を超えた時点では認められなかった。(参照 5)

表 8 七面鳥におけるイプロニダゾール 7 日間混餌 (0.0625%) 及び飲水 (0.0125%)
併用投与後のイプロニダゾール及び代謝物 B の組織中濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)				
	イプロニダゾール		代謝物 B		
	0	1	0	1	2
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.6	ND	141.5	0.9	ND
皮膚/脂肪	96.9	0.3	172.4	3.3	0.6

ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g)

3. 遺伝毒性試験

イプロニダゾールの遺伝毒性試験結果を表 9 にまとめた。(参照 3)

ほかに 3 種類の試験 (小核試験、優性致死試験及びヒト細胞遺伝学試験) が実施され、いずれも結果は陰性であったが、試験条件が不適切であった。(参照 3)

表 9 イプロニダゾールの遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	0.1~0.5 mmol/L (-S9)	陽性
		<i>S. typhimurium</i> TA1530、TA1532、TA1964	1~4 mg/mL (-S9)	陽性

	Fluctuation test	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Citrobacter freundii</i>	0.02～1.0 mmol/L 0.02～1.0 mmol/L 0.1～1.0 mmol/L	陽性 陽性 陽性
ex vivo	宿主経由試験 (復帰突然変異試験)	<i>S. typhimurium</i> TA1530	100 又は 150 mg/kg 体重、経口投与 宿主：マウス	陽性

JECFA は、イプロニダゾールは細菌を用いた試験で変異原性を示したが、哺乳動物の試験では試験条件が不十分であり、遺伝毒性を適切に評価できなかったと報告している。(参照 3、4)

イプロニダゾールは、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test で陽性であった。また、*ex vivo* (宿主経由試験) の復帰突然変異試験で陽性であった。JECFA で報告されている哺乳動物を用いた試験 (小核試験、優性致死試験及びヒト細胞遺伝学試験) については、試験条件が不適切であったとする報告のみで、詳細が不明である。

以上のことから、食品安全委員会は、イプロニダゾールが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できないと判断した。

4. 急性毒性試験

イプロニダゾールの急性毒性試験結果を表 10 に示した。(参照 3)

表 10 イプロニダゾールの各種動物における LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	性別等	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	経口	970
		腹腔内	600
		皮下	>400
ラット	雌雄 (成体)	経口	920
	雌雄 (新生児)	経口	205
ウサギ	雌雄	経口	960

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料⁶>

ラット (系統不明、雌雄各 5 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 13 週間混餌投与 (0、20、80 又は 320 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

体重増加量及び摂餌量は、全ての群で同等であった。

血液学的検査及び尿検査では、投与による影響はみられなかった。

剖検では投与による病理学的変化はみられなかった。臓器重量では、全ての投与群の雄の肝臓及び腎臓の絶対重量が増加し、320 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の相対重量が増

⁶ 病理組織学的検査が実施されず、試験の詳細が報告されていないことから参考資料とした。

加した。病理組織学的検査は実施されなかった。(参照 3)

JECFA は本試験の NOEL を設定していない。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料 7>

ラット (系統不明、雌雄各 8 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 13 週間混餌投与 (0、20、80 又は 320 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

体重は 320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で有意に減少した。

摂餌量は、20 mg/kg 体重/日投与群の雌を除く全ての群で同等であった。この 20 mg/kg 体重/日投与群の雌は他の群の雌よりも摂餌量が多かった。

眼検査、血液学的検査、臨床生化学的検査及び尿検査では、投与による変化はみられなかった。

320 mg/kg 体重/日投与群の雄では肝細胞肥大がみられた。(参照 3、4)

JECFA は、320 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝細胞肥大に基づき、本試験の NOEL を 80 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料 8>

イヌ (ビーグル種、雄雌各 2 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 13 週間経口投与 (0、20、80 又は 160 mg/kg 体重/日、カプセル、週 6 日投与) による亜急性毒性試験が実施された。

160 mg/kg 体重/日投与群では、2 例が死亡し、更に 1 例は瀕死状態のため安楽死処置された。4 例目についても試験開始後 7 週間で投与を中止した。この投与群の全例で体重減少、脱水症状、流涎、流涙、振戦、運動失調及び瞳孔拡張がみられた。剖検では、内臓のうっ血及び肝腫大がみられた。

80 mg/kg 体重/日投与群では、軽度の流涙及び流涎、僅かな体重減少並びに肝臓重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、肝細胞質の軽度の顆粒状変化及び胆管周囲における間葉系細胞の増加がみられた。(参照 3、4)

JECFA は、本試験の NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 104 週間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 8 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 104 週間混餌投与 [混餌濃度: 0、20、200 又は 2,000 ppm (0、0.51、5.4 又は 62 mg/kg 体重/日に相当)] による慢性毒性試験が実施された。投与開始約 1 年後に各群雌雄各 2 匹を中間検査に用いた。毒性所見を表 11 に示した。

投与開始後 99 週で死亡した 1 例 (雄) を除き全例が試験期間終了まで生存した。

一般状態では、投与群で皮膚炎、耳の炎症及び流涎の発生頻度が増加した。

体重では、試験終了時に 2,000 ppm 投与群の雌雄で対照群より有意な低下がみられ

7 試験の詳細が報告されていないことから参考資料とした。

8 動物数が少ないことから参考資料とした。

た。

平均摂餌量は、試験期間を通して、投与群で対照群に比べて少ない傾向がみられた。しかし、有意な変化はなかった。

眼検査では、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、2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP が試験期間を通して有意に上昇した。また、雄では、投与開始後 24 か月を除き K が有意に低下した。雌では、投与開始 6 か月後及び 9 か月後のみ K の有意な低下がみられた。

剖検では、2,000 ppm 投与群で脂肪組織の減少が認められた (10/11 例)。

臓器重量では、2,000 ppm 投与群で肝臓 (雌雄) 及び肺 (雌) の相対重量が有意に増加した。

病理組織学的検査では、2,000 ppm 投与群で肝細胞内の顆粒状色素の増加がみられた。200 ppm 以下投与群では投与による影響は認められなかった。(参照 3、4)

JECFA は、本試験の NOEL を 200 ppm (5.4 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4)

食品安全委員会は、本試験において、2,000 ppm (62 mg/kg 体重/日に相当) 投与群に体重低下及び肝細胞内の顆粒状色素の増加がみられたことから、NOAEL を 200 ppm (5.4 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 11 イヌを用いた 104 週間慢性毒性試験の毒性所見

投与量	雌雄
2,000 ppm	・体重低下 ・ALP 上昇 ・K 低下 (雄: 3~21 か月、雌: 6~9 か月のみ) ・脂肪組織の減少 ・肝臓相対重量増加 ・肝細胞内顆粒状色素増加
200 ppm	毒性所見なし

(2) 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 109 週間混餌投与 [混餌濃度: 0、20、200 又は 2,000 ppm (0、1、10 又は 110 mg/kg 体重/日に相当)] による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

生存率は、雄では全ての群で同等であったが、雌では 20 ppm 及び 2,000 ppm 投与群で対照群より低かった。

一般状態では、投与に起因する変化はみられなかった。

体重では、2,000 ppm 投与群の雌雄で投与開始後 51 週に有意な減少がみられた。数例で大きな乳腺腫瘍がみられたため、その後の体重の統計学的解析は行われなかった。しかし、投与開始 2 年目以降では、全ての投与群の平均体重が対照群よりも低値であった。

摂餌量は、全ての投与群ともに対照群と同等であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、ある種の測定項目で投与による変化がみら

れた。これらの変化は僅かであり、この試験より高い用量で実施された 13 週間亜急性試験 [II. 5. (1) 及び (2)] では変化がみられなかったことから、変化がみられたこれらの所見は、生物学的に重要なものではないと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査では、投与による非腫瘍性病変はみられなかった。腫瘍性病変については、2,000 ppm 投与群の雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇がみられた。また、同群では、腫瘍の発現が早く (75 週間後の腫瘍発生率の比較)、担がん動物 1 匹当たりの乳腺腫瘍の発生個数は、対照群に比べ増加していた (表 12)。(参照 3、4)

JECFA は、本試験の結果から、2,000 ppm 投与群の雌では乳腺腫瘍が形成されると結論した。しかし、この系統のラットでは腫瘍発生率が一般的に高く、対照群における高い腫瘍発生率のため明確な NOEL の設定はできなかったと報告している。(参照 4)

本試験において、対照群を含む全群の腫瘍発生率が高く、各検査項目への影響が考えられたが、詳細な情報が不明であることから、食品安全委員会は、明確な NOAEL を設定することはできないと判断した。また、2,000 ppm (110 mg/kg 体重/日に相当) 投与群の雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇がみられたことから、発がん性が示唆された。

表 12 ラットを用いたイプロニダゾールの 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験における雌の乳腺腫瘍の発生数 (発生率%)

項目	投与量 (ppm)			
	0	20	200	2,000
乳腺腫瘍発生数*	42 (84%)	32 (64%)	37 (74%)	48 (96%)
投与開始 75 週間後の腫瘍発生数及び発生率	7 (14%)	12 (24%)	10 (20%)	18 (36%)
担がん動物 1 匹当たりの乳腺腫瘍の発生個数	2.76	2.72	3.08	3.68

n=50

*: 過去の 3 試験から得られた背景データ (非投与群の雌における良性乳腺腫瘍発生数): 22/43 (51%)、31/44 (70%) 及び 29/47 (62%)

(3) 89 又は 100 週間発がん性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 80 匹/群) を用いたイプロニダゾールの混餌投与 [混餌濃度: 0 (2 群)、20、200 又は 1,000 ppm (0、3、30 又は 150 mg/kg 体重/日に相当)] による発がん性試験が実施された。投与期間は雄で 89 週間、雌で 100 週間であった。

体重及び摂餌量は、投与群と対照群で同等であった。生存率には投与群と対照群で有意な差はなかった。100 週間混餌投与後の生存率は 20% であった。

剖検では、投与による変化はみられなかった。

腫瘍性病変については、1,000 ppm 投与群の雌雄で肺の良性増殖性病変 (過形成及び腺腫) の有意な増加がみられた ($p < 0.05$)。肺の過形成及び腫瘍性病変の発生数を表 13 に示した。病変数の有意な増加は、肺の過形成及び腺腫のみであったが、1,000 ppm 投与群では複数の腫瘍 (雌雄) 及び癌 (雄) を有する個体数の軽度の増加がみられた。肺腺腫は、この系統のマウスにおける一般的な腫瘍であるが、1,000 ppm 投与群での発生率は背景データ (同一施設における過去の 8 試験の対照データ: 雄 2/50~10/59、雌 2/59

～11/59) を超えていた。過形成については、背景データがなかったが、対照群より有意に増加していた ($p<0.05$)。

白内障の発症に関する追加の眼検査が 13 週間毎及び試験終了時に実施された。投与による眼に対する影響はみられなかった。(参照 3、4)

JECFA は、本試験の NOEL を 200 ppm (30 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4)

食品安全委員会は、本試験において、肺の過形成以外の非腫瘍性病変に係る詳細な情報が不明であることから、NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。また、1,000 ppm (150 mg/kg 体重/日に相当) 投与群で肺腫瘍の有意な増加がみられたことから、発がん性が示唆された。

表 13 マウスを用いたイプロニダゾールの 89 又は 100 週間発がん性試験における肺の過形成及び腫瘍性病変の発生数

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	0	20	200	1,000	0	0	20	200	1,000
被験動物数	78	79	77	78	78	79	78	80	79	79
過形成	8	8	3	11	36*	8	8	7	13	25*
腺腫	8	8	7	13	25*	6	5	3	4	20*
複数の腺腫を有する 個体数	0	2	1	2	7	0	0	1	1	6
癌腫	3	2	3	1	7	0	3	0	3	2
複数の癌腫を有する 個体数	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
腺腫及び/又は癌腫	11	9	10	13	27	6	8	3	6	21

* $p<0.05$

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (CFY 系、雄 10 匹及び雌 20 匹/群) にイプロニダゾールを混餌投与 [混餌濃度: 0、20、200 又は 2,000 ppm (0、1、10 又は 100 mg/kg 体重/日に相当)] し、3 世代繁殖試験が実施された。各群ともに 80 日間混餌投与した後、交配した。

2,000 ppm 投与群の親動物 (雌雄) 及び妊娠雌で体重増加抑制がみられた。交尾行動、分娩、同腹児数及び出生後の成長には、投与による影響はみられなかった。精巣の退行性変化 (精細管の損傷、精子形成の不全) が各投与群で 1 例ずつみられたが、受胎率には投与による影響はみられなかった。(参照 3、4)

JECFA は、本試験における NOEL を 200 ppm (10 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4)

食品安全委員会は、本試験において、2,000 ppm (100 mg/kg 体重/日に相当) 投与群の親動物及び妊娠雌で体重増加抑制がみられたことから、NOAEL を 200 ppm (10 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (Füllingsdorf アルビノ、39 匹/群) に、イプロニダゾールを強制経口投与 (0、10 又は 100 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～15 日に行った。対照群及び投与群をそれぞれ 2 群に分け、第 1 群の母動物を妊娠 20 日に安楽死させ、子宮及び胎児の検査を行った。第 2 群の母動物は出産させ、授乳期間を通じて哺育させた。児動物は、生後 22 日に安楽死させた。

受胎率、同腹児数、同腹児体重及び吸収胚率は、全ての群で同等であった。骨格奇形及び内臓奇形はみられなかった。児動物の生存率及び発育には投与による影響はみられなかった。(参照 3、4)

JECFA は、100 mg/kg 体重/日投与群で投与による何らの影響もみられなかったことから、本試験の NOEL を 100 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

食品安全委員会は、本試験において、最高用量の 100 mg/kg 体重/日投与群で投与による影響がみられなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対する NOAEL をいずれも 100 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (Yellowsilver、20 匹/群) に、イプロニダゾールを強制経口投与 (0、1、10 又は 100 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行い、妊娠 29 日に全ての母動物を検査した。

100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に、体重増加抑制及び鎮静がみられ、吸収胚数が有意に増加した。

胎児には、投与に起因する骨格奇形及び内臓奇形はみられなかった。(参照 3、4)

JECFA は、10 mg/kg 体重/日投与群で投与による何らの影響もみられなかったことから、本試験の NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

食品安全委員会は、本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、鎮静及び吸収胚数の増加がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

III. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

JECFA は、1989 年にイプロニダゾールを評価している。

イプロニダゾールは、細菌を用いた試験で変異原性を示したが、哺乳動物の試験では試験条件が不十分であり、遺伝毒性を適切に評価できなかった。また、ラットを用いた 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、イプロニダゾール高用量投与群の雌では乳腺腫瘍が形成されると結論された。しかし、この試験に用いられた系統のラットでは腫瘍発生率が一般的に高く、対照群において腫瘍発生率が高かったため明確な NOEL の決定はできなかった。

このため、JECFA は、ラットを用いた 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験が NOEL を決定するには不適切であったことから、イプロニダゾールの一日摂取許容量 (ADI) を設定することはできないと判断している。(参照 3、4)

他にも懸念事項として、代謝試験において、イプロニダゾールは 5-ニトロイミダゾールを特徴付ける代謝経路、特に、酸化が 2-アルキル基で起こり、還元が 5-ニトロ基で起こる可能性、分子の切断によりイミダゾール環が断片化し、生体内成分への取り込みがある程度進むことが考えられたが、一方で結合残留物が形成される可能性があり、JECFA は、この可能性を安全性評価の際に考慮しなければならないとしている。(参照 5)

IV. 食品健康影響評価

イプロニダゾールは、*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test で陽性であった。また、*ex vivo* (宿主経由試験) の復帰突然変異試験で陽性であった。一方、哺乳動物を用いた試験では、試験条件が不適切で遺伝毒性を評価できなかったとする報告があった。以上のことから、イプロニダゾールが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できないと判断した。

マウスを用いた 89 又は 100 週間発がん性試験及びラットを用いた 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されている。マウスを用いた試験では、1,000 ppm 投与群で肺腫瘍の有意な増加が、ラットを用いた試験では、2,000 ppm 投与群の雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇がみられたことから、発がん性が示唆された。また、腫瘍発生への遺伝毒性の可能性を否定できなかった。

以上のことから、イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、発がん性が示唆されたことから、ADI を設定すべきでないと判断した。

表 14 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無作用量 (mg/kg 体重/日)
マウス	89～100 週間発がん性	0、20、200、1,000 ppm (0、3、30、150)、混餌投与	30 (200 ppm、NOEL) 肺腫瘍増加
ラット	13 週間亜急性毒性	0、20、80、320、混餌投与	- 320 雄：肝臓重量増加
	13 週間亜急性毒性	0、20、80、320、混餌投与	80 (NOEL) 肝細胞肥大 (雄)、体重減少
	109 週間慢性毒性/発がん性併合	0、20、200、2,000 ppm (0、1、10、110)、混餌投与	- 110 雌：乳腺腫瘍の発生率上昇
	3 世代繁殖	0、20、200、2,000 ppm (0、1、10、100)、混餌投与	10 (200 ppm、NOEL) 親動物及び妊娠雌の成育不良、
	発生毒性	0、10、100、強制経口投与	100 (NOEL) 投与による影響なし 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、1、10、100、強制経口投与	10 (NOEL) 母動物：体重増加遅延、鎮静 胚：吸収胚数増加 催奇形性なし
イヌ	13 週間亜急性毒性	0、20、80、160、経口投与 (カプセル)、週 6 日	20 (NOEL) 肝臓重量増加、肝臓病変 (肝細胞の細胞質顆粒状変化、胆管周囲における間葉系細胞の増加)
	104 週間慢性毒性	0、20、200、2,000 ppm (0、0.51、5.4、62)、混餌投与	5.4 (200 ppm、NOEL) 体重増加量減少、肝細胞変化 (細胞内顆粒状色素の増加)
ADI 設定根拠			-
ADI 設定根拠資料			-
ADI			-

-：設定せず

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称等	化学名
代謝物 A	2,3-ジヒドロ-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-3-メチル-4-ニトロ-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-オール
代謝物 B	1-メチル-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-5-ニトロイミダゾール (HIP)

<別紙2：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
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-ECD	電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
TLC	薄層クロマトグラフィー

<参照>

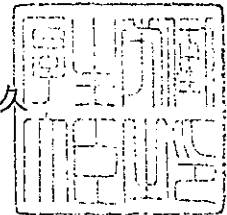
1. 食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第十一条第三項の規定により人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が定める量を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 497 号）
2. The Merck Index, 15th, 2013.
3. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1990.
4. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 788, 1989.
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FNP 41/2, 1989.
6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCT, Position Paper on Availability of Veterinary Medicines agreed on March 1999. EMEA/CVMP/151/99-FINAL, 1999.
7. FDA: Approved Product, Section 6.0-Voluntary Withdrawal, 2015.



厚生労働省発食安 0907 第 2 号
平成 27 年 9 月 7 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

次に掲げる規格基準の設定について

プロチゾラム試験法

平成 27 年 10 月 2 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 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくブロチゾラム試験法に係る規格基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ブロチゾラム試験法

ブロチゾラムについては、ポジティブリスト制度導入時に設定された暫定基準の見直し、及びブロチゾラムを有効成分とする製剤（メデランチル）が承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したことによる再審査のため、食品安全委員会において食品健康影響評価が行われ、一日摂取許容量として $0.013 \mu\text{g/kg}$ 体重/日が設定された。

この評価結果を踏まえ、平成21年7月に、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において、適用のある牛の残留試験結果をもとに牛の筋肉等の食用部位の基準値の見直しを行うと共に、牛の食用部位以外の畜水産物に設定された基準値を削除し、「食品に含有されるものであってはならない」（以下「不検出基準」という。）と改定することとされた。

従来、不検出基準を含む農薬等については、試験法の検出限界により規制が行われることから、規格基準の改正と同時に試験法を告示し、併せてその検出限界が別途通知されているところである。

そのため、ブロチゾラムの試験法について開発が進められてきたところ、今般、その開発が終了したため、同試験法について審議するものである。

1. 概要

(1) 分析対象の化合物

ブロチゾラム

(2) 分析対象食品

畜水産物

(3) 試験法の概要

ブロチゾラムを試料からアセトン及びn-ヘキサンの混液（1:1）で抽出（乳、卵及びはちみつの場合はアセトニトリルで抽出）し、オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム及びトリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル/エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラムで精製し（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び魚介類の場合は精製前に酢酸エチルへの転溶及びアセトニトリル/ヘキサン分配での脱脂を追加する）、LC-MS/MSで定量及び確認する方法である。

(4) 検出限界 0.0005 mg/kg

2. 真度及び精度等の評価

10種類の畜水産物を対象として、3機関において、真度及び併行精度等の確認を行った結果、別紙1のとおり、いずれの食品においても目標値*の範囲内であった。

※「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて」

（平成19年11月15日付け食安発1115001号、最終改正平成22年12月24日付け食安発1224第1号）による

3. 答申案

別紙2のとおり。

(参考) これまでの経緯

- 平成18年10月16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20年 3月13日 食品安全委員会から委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成21年 4月14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21年 5月20日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
- 平成21年 7月 3日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
- 平成22年度 試験法開発
- 平成24年 6月～平成27年 7月 残留農薬等公示分析法検討会で随時検討
- 平成27年 8月31日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに告示試験法改定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成27年 9月 8日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに回答の通知
- 平成27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 9月10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)

複数機関における検証試験結果まとめ

食品	基準値 (ppb)	添加 濃度 (ppb)	目標値			機関 1			機関 2			機関 3		
			真度 (%)	併行 精度 (RSD%)	室内 精度 (RSD%)	真度 (%)	併行 精度 (RSD%)	室内 精度 (RSD%)	真度 (%)	併行 精度 (RSD%)	室内 精度 (RSD%)	真度 (%)	併行 精度 (RSD%)	室内 精度 (RSD%)
牛の筋肉	1	1	70~120	30>	35>	89	4	4	94	4	8	83	3	7
牛の脂肪	2	2	70~120	25>	30>	97	4	5	96	4	9	86	3	7
牛の肝臓	3	3	70~120	25>	30>	92	3	3	99	3	5	83	7	12
鶏卵	不検出	0.5	70~120	30>	35>	98	2	2	90	10	11	85	5	6
牛乳	1	1	70~120	30>	35>	105	4	8	89	3	4	86	4	7
はちみつ	不検出	0.5	70~120	30>	35>	99	1	4	79	3	6	87	8	14
うなぎ	不検出	0.5	70~120	30>	35>	91	3	5	98	2	9	81	5	7
さけ	不検出	0.5	70~120	30>	35>	93	4	5	108	5	6	86	7	7
しじみ	不検出	0.5	70~120	30>	35>	93	3	5	97	5	6	85	8	8
豚の筋肉	不検出	0.5	70~120	30>	35>	99	2	6	91	3	9	87	4	6

答申

(○) プロチゾラム試験法

1. 装置

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計を用いる。

2. 試薬, 試液

次に示すもの以外は, 第2 添加物の部C 試薬・試液等の項に示すものを用いる。

アセトニトリル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

アセトン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

塩化ナトリウム 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1,000 mg) 内径 12~13 mm のポリエチレン製のカラム管に, オクタデシルシリル化シリカゲル 1,000 mg を充てんしたもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル/エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラム (500 mg/500 mg) 内径 12~13 mm のポリエチレン製のカラム管に, 上層にトリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲルを, 下層にエチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲルを各 500 mg 充てんしたもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

n-ヘキサン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

水 蒸留水, 精製水, 純水等の化学分析に適したものを用いる。当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含む場合には, *n*-ヘキサン等の溶媒で洗浄したものを用いる。

無水硫酸ナトリウム 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

3. 標準品

プロチゾラム標準品 本品はプロチゾラム 98 %以上を含む。

4. 試験溶液の調製

a 抽出法

① 筋肉, 脂肪, 肝臓, 腎臓及び魚介類の場合

脂肪の場合は, 検体を細切均一化した後, その 5.00 g を量り採る。

脂肪以外の場合は, 検体を細切均一化した後, その 10.0 g を量り採る。

これにアセトン及び *n*-ヘキサン (1:1) 混液 50 mL を加えて細砕した後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物を採り, アセトン及び *n*-ヘキサン (1:1) 混液 25 mL を加えて細砕した後, 上記と同様に操作する。得られたろ液を合わせ, 40℃以下で約 15 mL まで濃縮する。これに飽和塩化ナトリウム溶液 100 mL を加え, 酢酸エチル 100 mL 及び 50 mL で 2 回振とう抽出する。抽出液を合わせ, 無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 無水硫酸ナトリウムをろ別した後, ろ液を 40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物に *n*-ヘキサン 30 mL を

加え、*n*-ヘキサン飽和アセトニトリル 30 mL ずつで 2 回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で約 5 mL まで濃縮する。

② 乳、卵及びはちみつの場合

乳及び卵の場合は、検体を均一化した後、その 5.00 g を量り採る。

はちみつの場合は、検体を均一化した後、その 5.00 g を量り採り、水 5 mL を加えて溶かす。

これにアセトニトリル 30 mL を加えて細砕した後、毎分 2,500 回転で 5 分間遠心分離し、アセトニトリル層を採る。残留物（はちみつの場合は残留物及び水層）にアセトニトリル 20 mL を加えて細砕した後、上記と同様に遠心分離する。得られたアセトニトリル層を合わせ、これに無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を 40℃以下で約 5 mL まで濃縮する。

b 精製法

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1,000 mg) の下部にトリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル/エチレンジアミン-*N*-*n*-プロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラム (500 mg/500 mg) を連結し、アセトニトリル 10 mL を注入し、流出液は捨てる。この連結カラムに a 抽出法で得られた溶液を注入し、さらにアセトニトリル 10 mL を注入して全溶出液を採り、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。残留物をアセトニトリル及び水 (1:1) 混液に溶かし、正確に 5 mL (脂肪、乳、卵及びはちみつの場合は 2.5 mL) としたものを試験溶液とする。

5. 操作法

a 検量線の作成

プロチゾラム標準品のアセトニトリル及び水 (1:1) 混液の溶液を数点調製し、それぞれ液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。なお、本法に従って試験溶液を調製した場合、試料中 0.0005 mg/kg に相当する試験溶液中濃度は 0.001 mg/L である。

b 定量試験

試験溶液を液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、a 検量線の作成で作成した検量線によりプロチゾラムの定量を行う。

c 確認試験

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計により確認する。

d 測定条件

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル 内径 2.1 mm, 長さ 150 mm, 粒子径 3 µm

カラム温度：40℃

移動相：アセトニトリル及び 0.1 vol%ギ酸の混液 (3:7) から (7:3) までの濃度勾配を 15 分間で行う。

イオン化モード：エレクトロスプレーイオン化法 ポジティブイオンモード

主なイオン (m/z) : プリカーサーイオン 395, プロダクトイオン 316, 314

注入量 : 5 μL

保持時間の目安 : 13 分



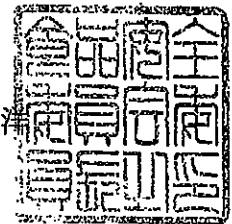
府食第713号
平成27年9月8日

厚生労働大臣

塩崎 恭久 殿

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋



食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行う
ことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成27年8月31日付け厚生労働省発食安0831第2号により貴省から当
委員会に対し照会された事項について、下記のとおり回答いたします。

記

以下の事項については、食品健康影響評価結果に基づいて行われる行政対応
を担保するために策定される施策に当たるため、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、厚生労働大臣が当委員
会に意見を求めるに当たって、同法第11条第1項第1号の食品健康影響評価
を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき定
められた、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6に、新たな試験法として「プロチ
ゾラム試験法」を追加すること。

