参考資料　2

分科会　報告事項（農薬関係）

・イミシアホス（適用拡大申請）　・・・・・ 1-1～1-79

・キノメチオナート（暫定基準の見直し＋適用拡大申請）・・・・・ 2-1～2-77

・サフルフェナシル（インポートトレランス申請）　・・・・・ 3-1～3-99

・シフルメトフェン（インポートトレランス申請）　・・・・・ 4-1～4-85

・プロヘキサジオンカルシウム塩（暫定基準の見直し）　・・・・・ 5-1～5-77

・メパニピリム（暫定基準の見直し＋適用拡大申請）　・・・・・ 6-1～6-102

・アバメクチン（適用拡大申請＋インポートトレランス申請）・・・ 7-1～7-118

・アルトレノゲスト（暫定基準の見直し＋インポートトレランス申請）
・・・・・ 8-1～8-50

・クロサンテル（暫定基準の見直し＋本基準の改正）　・・・・・ 9-1～9-46

各品目について

・諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）

・評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と２文書がございます。

厚生労働省発生食 0712 第 1 号
平 成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋 田 充 殿

厚生労働大臣 塩 崎 恭 久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 28 年 8 月 22 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 28 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 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 項の規定に基づくイミシアホスに係る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。

イミシアホス

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：イミシアホス[Imicyafos(ISO)]

（２）用　途：殺線虫剤

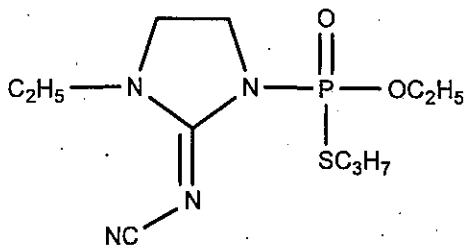
有機リン系殺線虫剤である。線虫に対する作用機序は明らかではないが、その構造からコリンエステラーゼ活性を阻害することにより、殺線虫効果を示すと考えられている。

（３）化学名

(*RS*)-{*O*-Ethyl *S*-propyl (*E*)-[2-(cyanoimino)-3-ethylimidazolidin-1-yl]phosphonothioate} (IUPAC)

O-Ethyl *S*-propyl [(2*E*)-2-(cyanoimino)-3-ethyl-1-imidazolidinyl]phosphonothioate (CAS)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{11}H_{21}N_4O_2PS$
分 子 量	304.35
水溶解度	77.63 g/L (20℃、pH 4.5)
分配係数	$\log_{10}$Pow = 1.64 (25℃)

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

（1）1.5%イミシアホス粒剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>使用量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>イミシアホスを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>ごぼう</td><td rowspan="5">ネグサレセンチュウ</td><td>20 kg/10 a</td><td rowspan="5">は種前</td><td rowspan="15">1回</td><td>播溝土壌混和</td><td rowspan="6">1回</td></tr>
<tr><td rowspan="2">だいこん</td><td>10 kg/10 a</td><td>作条土壌混和</td></tr>
<tr><td>15～20 kg/10 a</td><td>全面土壌混和</td></tr>
<tr><td rowspan="2">にんじん</td><td>10 kg/10 a</td><td>作条土壌混和</td></tr>
<tr><td>15～20 kg/10 a</td><td rowspan="13">全面土壌混和</td></tr>
<tr><td></td><td>ネコブセンチュウ</td><td rowspan="6">15～20 kg/10 a</td><td rowspan="3">定植前</td></tr>
<tr><td>いちご</td><td>ネグサレセンチュウ</td></tr>
<tr><td>なす
トマト
ミニトマト</td><td rowspan="5">ネコブセンチュウ</td><td rowspan="2">2回以内
（定植前の土壌混和は1回以内、生育期の土壌灌注は1回以内）</td></tr>
<tr><td>ピーマン
メロン
すいか
きゅうり</td><td rowspan="8">1回</td></tr>
<tr><td>にがうり</td><td rowspan="8">20 kg/10 a</td><td>定植前</td><td rowspan="8">1回</td></tr>
<tr><td>オクラ</td><td>は種又は定植前</td></tr>
<tr><td>えだまめ</td><td rowspan="2">ダイズシストセンチュウ</td><td>定植前</td></tr>
<tr><td>だいず</td><td rowspan="2">は種前</td></tr>
<tr><td>ほうれんそう</td><td rowspan="2">ネコブセンチュウ</td></tr>
<tr><td>はくさい</td><td rowspan="3">定植前</td></tr>
<tr><td>キャベツ
レタス</td><td>ネグサレセンチュウ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">にら</td><td rowspan="2">ネダニ</td><td>10 kg/10 a</td><td>作条土壌混和</td></tr>
<tr><td>20 kg/10 a</td><td rowspan="2">全面土壌混和</td></tr>
<tr><td>つるむらさき</td><td>ネコブセンチュウ</td><td>15～20 kg/10 a</td></tr>
<tr><td>らっきょう</td><td>ネダニ</td><td>5 kg/10 a</td><td>生育期ただし収穫30日前まで</td><td>2回以内</td><td>土壌表面散布</td><td>2回以内</td></tr>
</table>

（１）1.5%イミシアホス粒剤（つづき）

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イミシアホスを含む農薬の総使用回数
かんしょ	ネコブセンチュウ	15～50 kg/10 a	植付前	1回	全面土壌混和	1回
ばれいしょ		20 kg/10 a				
	ジャガイモシストセンチュウ	15～20 kg/10 a				
		10 kg/10 a			植溝土壌混和	
やまのいも	ネグサレセンチュウ	20 kg/10 a			全面土壌混和	
さといも						

（２）30%イミシアホス液剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イミシアホスを含む農薬の総使用回数
かんしょ	ネコブセンチュウ	100倍	100 L/10 a	植付前	1回	全面散布土壌混和	1回
ばれいしょ	ジャガイモシストセンチュウ						
メロン すいか	ネコブセンチュウ	4000倍	2 L/m^2	生育期ただし、収穫14日前まで		土壌灌注	2回以内（定植前の土壌混和は1回以内、生育期の土壌灌注は1回以内）
きゅうり ピーマン				生育期ただし、収穫前日まで			

３．作物残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象の化合物

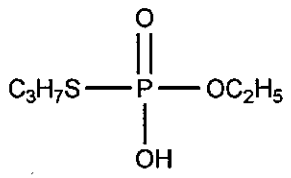
・イミシアホス

・チオリン酸*O*-エチルエステル*S*-プロピルエステル（以下、代謝物M5という）

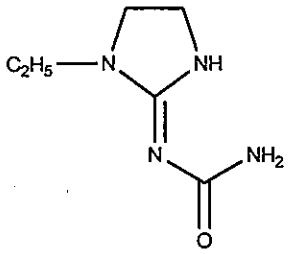
・(1-エチル-4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)-ウレア（以下、代謝物M6Aという）

・(3-エチル-2-イミノ-イミダゾリジン-1-イル)-ホスホノチオ酸*O*-エチルエステル（以下、代謝物M10という）

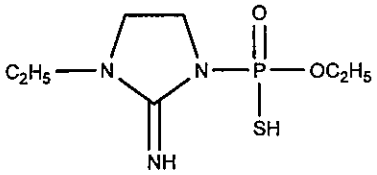
・(2-シアノイミノ-3-エチル-4-ヒドロキシ-イミダゾリジン-1-イル)-ホスホノチオ酸*O*-エチルエステル*S*-プロピルエステル（以下、代謝物M19という）



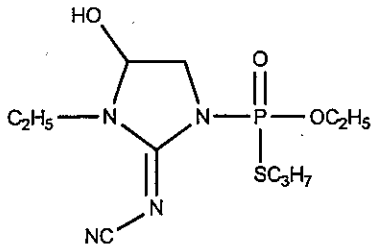
代謝物M5



代謝物M6A



代謝物M10



代謝物M19

② 分析法の概要

i) イミシアホス

試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水（9：1）混液で抽出し、場合によってヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルに転溶する。グラファイトカーボンカラム、C_{18}カラム、フロリジルカラム、多孔性ケイソウ土カラム又はグラファイトカーボン・SAX・PSA積層カラム等で精製する。必要に応じてグラファイトカーボン・PSA積層カラム、SAXカラム又はフロリジルカラムで追加精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）又は紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-UV)を用いて定量する。

定量限界：0.001～0.005 ppm

ii）代謝物M5、M6A、M10及びM19

試料からアセトニトリルで抽出し、抽出液をA（代謝物M5、M10及びM19分析用）とB（代謝物M6A分析用）に2分する。Aは代謝物M19抱合体を酵素加水分解して代謝物M19とした後、C_{18}カラムにより代謝物M19画分と代謝物M5及びM10画分に分画する。次いで代謝物M19画分はグラファイトカーボンカラム及びフロリジルカラムで、代謝物M5及びM10画分はSAXカラム及びグラファイトカーボンカラムでそれぞれ精製した後、LC-MSを用いて定量する。Bは代謝物M6A抱合体を加水分解して代謝物M6Aとした後、SCXカラムで精製し、LC-MSを用いて定量する。

定量限界：代謝物M5、M6A及びM10：0.001～0.005 ppm

代謝物 M19：0.0004～0.005 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1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イミシアホス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：0.05 mg/kg 体重/day

（動物種）　イヌ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）慢性毒性試験

（期間）　1年間

安全係数：100

ADI：0.0005 mg/kg 体重/day

（2）ARfD

無毒性量：1 mg/kg 体重

（動物種）　ラット

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）コリンエステラーゼ活性影響試験

安全係数：100

ARfD：0.01 mg/kg 体重

5．諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

6．基準値案

（1）残留の規制対象

イミシアホスとする。

作物残留試験において、代謝物 M19、M10、M6A 及び M5 の分析が行われており、検出されているが、いずれの代謝物もイミシアホスに比べて毒性が弱く、検出濃度もごく低濃度であることから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、食品中の暴露評価対象物質としてイミシアホス（親化合物のみ）を設定している。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価

① 長期暴露評価

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

	EDI／ADI(%)[注]
一般（1 歳以上）	41.0
幼小児（1～6 歳）	67.6
妊婦	39.9
高齢者（65 歳以上）	46.5

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。
EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

(別紙1)

イミシアホス作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【イミシアホス／代謝物M19／代謝物M10／代謝物M6A／代謝物M5】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
[redacted]						
ばれいしょ (塊茎)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 植付前全面土壌混和	1	93, 100, 107	圃場A:<0.001/<0.0004/<0.001/<0.001/<0.001 (1回, 93日)
					80, 87, 94	圃場B:*0.020/*0.0048/*0.005/*0.005/**0.002 (*1回, 87日) (**1回, 80日)
さといも (塊茎)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 植付前又は定植前全面土壌混和	1	159, 166, 173	圃場A : <0.005/-/-/-/- (1回, 159日)
					164, 171, 178	圃場B : <0.005/-/-/-/- (1回, 164日)
かんしょ (塊茎)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 植付前全面土壌混和	1	113, 120, 127	圃場A:<0.001/<0.0004/<0.001/0.004/<0.001 (1回, 113日)
					110, 117, 124	圃場B:*<0.001/**0.0006/*<0.001/*0.006/*0.002 (*1回, 110日) (**1回, 124日)
[redacted]						
だいこん (根部)	6	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1	48, 55, 62	圃場A:0.010/<0.0004/<0.001/0.005/<0.001 (1回, 48日)
					56, 63, 70	圃場B:*0.012/**<0.0004/**<0.001/**<0.001/**<0.001 (*1回, 70日)
					58, 65, 72	圃場C:*0.010/**<0.001/**<0.001/**<0.001/**<0.001 (*1回, 65日) (**1回, 58日)
					76, 83, 90	圃場D:*0.003/**<0.001/**<0.001/**<0.001/**<0.001 (*1回, 83日) (**1回, 76日)
					61, 68, 75	圃場E:<0.001/<0.001/<0.001/<0.001/<0.001 (1回, 61日)
					64, 71, 78	圃場F:*<0.001/*<0.001/*0.001/**0.005/*<0.001 (*1回, 64日) (**1回, 71日)
だいこん (葉部)	6	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1	48, 55, 62	圃場A:0.012/0.0315/<0.001/0.058/0.005 (1回, 48日)
					56, 63, 70	圃場B:0.005/0.0046/<0.001/0.004/0.012 (1回, 56日)
					58, 65, 72	圃場C:<0.005/<0.005/<0.005/<0.005/<0.005 (1回, 58日)
					76, 83, 90	圃場D:*<0.005/**<0.005/**<0.005/**0.007/**<0.005 (*1回, 83日) (**1回, 76日)
					61, 68, 75	圃場E:<0.005/<0.005/<0.005/<0.005/<0.005 (1回, 61日)
					64, 71, 78	圃場F:*<0.005/*<0.005/*<0.005/**0.078/*<0.005 (*1回, 64日) (**1回, 71日)
だいこん (つまみ菜)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1	7	圃場A : 0.087/-/-/-/-
					9	圃場B : 0.372/-/-/-/-
だいこん (間引き菜)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1	14	圃場A : 0.114/-/-/-/-
					16	圃場B : 0.011/-/-/-/-
[redacted]						
ごぼう (根部)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前播種溝土壌混和	1	178, 185, 192	圃場A:<0.005/-/-/-/- (1回, 178日)
					164, 171, 178	圃場B:<0.005/-/-/-/- (1回, 164日)
[redacted]						
にんじん (根部)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1	105, 112, 119	圃場A:0.008/0.0020/<0.001/0.002/<0.001 (1回, 105日)
					93, 100, 107	圃場B:*0.008/*0.0014/*<0.001/**0.018/*0.002 (*1回, 93日) (**1回, 100日)
トマト (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	61, 68, 75	圃場A:0.054/0.0122/0.028/0.006/0.002 (1回, 61日)
					64, 71, 78	圃場B:*0.068/**0.0078/*0.013/**0.006/**0.003 (*1回, 64日) (**1回, 78日)
ミニトマト (果実)	6	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	57, 64, 71	圃場A:0.042/0.0108/0.016/0.006/0.002 (1回, 57日)
					37, 44, 51	圃場B:0.081/0.0197/0.020/0.008/0.004 (1回, 37日)
					76, 83, 90	圃場C:<0.001/<0.0004/<0.001/<0.001/<0.001 (1回, 76日)
					70, 77, 84	圃場D : *0.028/*0.0043/**0.007/*0.002/*0.002 (*1回, 70日) (**1回, 77日)
					56, 63, 70	圃場E : *0.020/*0.0038/**0.007/*0.003/*<0.001 (*1回, 56日) (**1回, 63日)
					86, 93, 100	圃場F : *0.012/*0.0029/**0.010/*0.002/*0.001 (*1回, 86日) (**1回, 93日)
[redacted]						
なす (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	49, 56, 63	圃場A:*0.056/*0.0082/*0.011/**0.014/*<0.001 (*1回, 49日) (**1回, 56日)
					42, 49, 56	圃場B:0.050/0.0066/0.006/0.005/<0.001 (1回, 42日)
きゅうり (果実)	6	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	33, 40, 47	圃場A:0.047/0.0014/<0.001/0.014/0.001 (1回, 33日)
					33, 40, 47	圃場B:*0.024/**0.0012/**<0.001/**0.001/**0.002 (*1回, 47日) (**1回, 33日)
					31, 38, 45	圃場C:*0.012/**<0.0004/**<0.001/**0.006/**<0.001 (*1回, 38日) (**1回, 31日)
					31, 38, 45	圃場D:0.003/<0.0004/<0.001/<0.001/<0.001 (1回, 31日)
					30, 37, 44	圃場E:0.029/0.0010/<0.001/0.005/0.003 (1回, 30日)
					38, 45, 52	圃場F:0.025/0.0008/<0.001/0.002/0.001 (1回, 38日)
[redacted]						
すいか (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	59, 66, 73	圃場A:0.004/<0.0004/<0.001/0.002/<0.001 (1回, 59日)
					61, 68, 75	圃場B:0.003/<0.0004/<0.001/<0.001/<0.001 (1回, 61日)
[redacted]						

(別紙1)

イミシアホス作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）[注1] 【イミシアホス／代謝物M19／代謝物M10／代謝物M6A／代謝物M5】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
[redacted]						
メロン（果肉）	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	75, 82, 89	圃場A:0.002/0.0005/<0.001/0.004/<0.001（1回, 75日）
					77, 84, 91	圃場B:*0.010/*0.0026/*<0.001/**0.006/*0.001（*1回, 77日）(**1回, 84日)
[redacted]						
おくら（果実）	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	48, 55, 62	圃場A:<0.005/-/-/-/-（1回, 48日）
					35, 42, 49	圃場B:0.006/-/-/-/-（1回, 35日）
[redacted]						
いちご（果実）	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1	104, 111, 118	圃場A:0.017/0.0033/0.001/0.002/<0.001（1回, 104日）
					86, 93, 100	圃場B:0.032/0.0037/0.001/0.003/0.002（1回, 86日）

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

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

注２）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

農薬名　イミシアホス　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
大豆	0.02		申				<0.005, <0.005
ばれいしょ	0.1	0.1	○				<0.001, 0.020($)
さといも類(やつがしらを含む。)	0.02	0.02	○				<0.005, <0.005
かんしょ	0.01	0.01	○				<0.001, <0.001
やまいも(長いもをいう。)	0.05		申				0.013, 0.008
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.03	0.03	○				<0.001-0.012($)(n=6)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	1	1	○				0.372($),0.087(つまみ菜)
はくさい	0.1		申				0.014($), <0.005
キャベツ	0.02		申				<0.005, <0.005
ごぼう	0.02	0.02	○				<0.005, <0.005
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2		申				0.03-0.714($)(n=4)
にら	0.02		申				<0.005, <0.005
その他のゆり科野菜	0.02		申				0.004, 0.001(らっきょう)
にんじん	0.03	0.03	○				0.008, 0.008
トマト	0.3	0.3	○				0.054, 0.068
ピーマン	0.7		申				0.05, 0.27($)
なす	0.3	0.3	○				0.056, 0.050
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.1	○・申				0.12($), 0.07
すいか	0.1	0.02	○・申				0.010, 0.016($)
メロン類果実	0.05	0.05	○				0.002,0.010($)
その他のうり科野菜	0.2		申				0.010, 0.040($)(にがうり)
ほうれんそう	0.5		申				0.114($), 0.016
オクラ	0.03	0.03	○				<0.005, 0.006
えだまめ	0.02		申				0.005, <0.005
その他の野菜	0.2		申				0.05,0.04(つるむらさき)
いちご	0.2	0.2	○				0.017,0.032($)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

（別紙３）

イミシアホス推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
大豆	0.02	0.005	0.8	0.2	0.4	0.1	0.6	0.2	0.9	0.2
ばれいしょ	0.1	0.0105	3.8	0.4	3.4	0.4	4.2	0.4	3.5	0.4
さといも類（やつがしらを含む。）	0.02	0.005	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
かんしょ	0.01	0.001	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
やまいも（長いもをいう。）	0.05	0.0105	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.03	0.0062	1.0	0.2	0.3	0.1	0.6	0.1	1.4	0.3
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	1	0.2295	1.7	0.4	0.6	0.1	3.1	0.7	2.8	0.6
はくさい	0.1	0.0095	1.8	0.2	0.5	0.0	1.7	0.2	2.2	0.2
キャベツ	0.02	0.005	0.5	0.1	0.2	0.1	0.4	0.1	0.5	0.1
ごぼう	0.02	0.005	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	2	0.258	19.2	2.5	8.8	1.1	22.8	2.9	18.4	2.4
にら	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.02	0.0025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
にんじん	0.03	0.008	0.6	0.2	0.4	0.1	0.7	0.2	0.6	0.1
トマト	0.3	0.061	9.6	2.0	5.7	1.2	9.6	2.0	11.0	2.2
ピーマン	0.7	0.16	3.4	0.8	1.5	0.4	5.3	1.2	3.4	0.8
なす	0.3	0.053	3.6	0.6	0.6	0.1	3.0	0.5	5.1	0.9
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5	0.095	10.4	2.0	4.8	0.9	7.1	1.3	12.8	2.4
すいか	0.1	0.013	0.8	0.1	0.6	0.1	1.4	0.2	1.1	0.1
メロン類果実	0.05	0.006	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
その他のうり科野菜	0.2	0.025	0.5	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.7	0.1
ほうれんそう	0.5	0.065	6.4	0.8	3.0	0.4	7.1	0.9	8.7	1.1
オクラ	0.03	0.0055	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
えだまめ	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の野菜	0.2	0.045	2.7	0.6	1.3	0.3	2.0	0.5	2.8	0.6
いちご	0.2	0.0245	1.1	0.1	1.6	0.2	1.0	0.1	1.2	0.1
計			68.4	11.3	34.3	5.6	71.4	11.7	78.0	13.0
ADI比（%）			248.4	41.0	416.0	67.6	244.2	39.9	278.0	46.5

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定1日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

イミシアホス推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI (μg/kg/day)	ESTI/ARfD (%)
大豆・	大豆	0.02	0.02	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.1	0.1	0.9	9
さといも類（やつがしらを含む。）	さといも	0.02	0.02	0.1	1
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.1	1
やまいも（長いもをいう。）	やまいも	0.05	0.05	0.4	4
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.03	0.03	0.3	3
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	だいこんの葉	1	1	8.3	80
はくさい	はくさい	0.1	0.1	1.3	10
キャベツ	キャベツ	0.02	0.02	0.2	2
ごぼう	ごぼう	0.02	0.02	0.1	1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	2	○ 0.714	4.0	40
	非結球レタス類	2	○ 0.714	2.9	30
	レタス	2	○ 0.714	4.1	40
にら	にら	0.02	0.02	0.0	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	0.02	0.02	0.0	0
	らっきょう	0.02	0.02	0.0	0
にんじん	にんじん	0.03	0.03	0.1	1
	にんじんジュース	0.03	0.03	0.2	2
トマト	トマト	0.3	0.3	3.3	30
ピーマン	ピーマン	0.7	0.7	1.8	20
なす	なす	0.3	0.3	1.9	20
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.5	0.5	3.2	30
すいか	すいか	0.1	0.1	3.3	30
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	0.8	8
その他のうり科野菜	とうがん	0.2	0.2	3.4	30
	にがうり	0.2	0.2	1.6	20
ほうれんそう	ほうれんそう	0.5	0.5	2.4	20
オクラ	オクラ	0.03	0.03	0.0	0
えだまめ	えだまめ	0.02	0.02	0.1	1
その他の野菜	ずいき	0.2	0.2	2.0	20
	もやし	0.2	0.2	0.5	5
	れんこん	0.2	0.2	1.2	10
	そら豆（生）	0.2	0.2	0.6	6
いちご	いちご	0.2	0.2	0.8	8

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：基準値を用いて試算した場合にいずれかの集団においてARfDを超えた食品について、作物残留試験の結果が4例以上ある場合は、最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

イミシアホス推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI (ｍｇ/day)	ESTI/ARfD (%)
大豆	大豆	0.02	0.02	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.1	0.1	2.3	20
さといも類（やつがしらを含む。）	さといも	0.02	0.02	0.3	3
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.3	3
やまいも（長いもをいう。）	やまいも	0.05	0.05	0.7	7
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.03	0.03	0.7	7
はくさい	はくさい	0.1	0.1	1.6	20
キャベツ	キャベツ	0.02	0.02	0.3	3
ごぼう	ごぼう	0.02	0.02	0.1	1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	2	○ 0.714	7.0	70
	非結球レタス類	2	○ 0.714	9.9	100
	レタス	2	○ 0.714	6.3	60
にら	にら	0.02	0.02	0.0	0
にんじん	にんじん	0.03	0.03	0.3	3
トマト	トマト	0.3	0.3	8.1	80
ピーマン	ピーマン	0.7	0.7	4.6	50
なす	なす	0.3	0.3	4.7	50
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.5	0.5	7.3	70
すいか	すいか	0.1	0.1	8.7	90
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	1.5	20
ほうれんそう	ほうれんそう	0.5	0.5	5.6	60
オクラ	オクラ	0.03	0.03	0.1	1
えだまめ	えだまめ	0.02	0.02	0.1	1
その他の野菜	もやし	0.2	0.2	0.8	8
	れんこん	0.2	0.2	2.1	20
いちご	いちご	0.2	0.2	2.2	20

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：基準値を用いて試算した場合にいずれかの集団においてARfDを超えた食品について、作物残留試験の結果が4例以上ある場合は、最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

（参考）

これまでの経緯

平成１８年　８月２１日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、かんしょ等）
平成１８年　９月　４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１１月１３日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年　１月１８日	残留農薬基準告示、初回農薬登録
平成２４年　３月１６日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さといも、ごぼう等）
平成２４年　７月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年１１月１２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年１０月２２日	残留農薬基準告示
平成２７年　６月　５日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、はくさい等）
平成２７年　８月　４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１２月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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]

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

イミシアホス

食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.02
ばれいしょ	0.1
さといも類(やつがしらを含む。)	0.02
かんしょ	0.01
やまいも(長いもをいう。)	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.03
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	1
はくさい	0.1
キャベツ	0.02
ごぼう	0.02
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2
にら	0.02
その他のゆり科野菜[注1)]	0.02
にんじん	0.03
トマト	0.3
ピーマン	0.7
なす	0.3
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
すいか	0.1
メロン類果実	0.05
その他のうり科野菜[注2)]	0.2
ほうれんそう	0.5
オクラ	0.03
えだまめ	0.02
その他の野菜[注3)]	0.2
いちご	0.2

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

注2)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注3)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

府 食 第 940 号
平成 27 年 12 月 22 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

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイミシアホス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

イミシアホスの一日摂取許容量を 0.0005 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.01 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

イミシアホス
（第３版）

２０１５年１２月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要 9
　１．用途 9
　２．有効成分の一般名 9
　３．化学名 9
　４．分子式 9
　５．分子量 9
　６．構造式 9
　７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
　１．動物体内運命試験（ラット） 10
　　（１）吸収 10
　　（２）体内分布 10
　　（３）代謝物同定･定量 12
　　（４）排泄 14
　　（５）ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝 15
　２．植物体内運命試験 15
　　（１）トマト 15
　　（２）ばれいしょ① 16
　　（３）ばれいしょ② 17
　　（４）だいこん 18
　　（５）レタス（分解物 M6A） 19
　３．土壌中運命試験 19
　　（１）好気的土壌中運命試験① 19
　　（２）好気的土壌中運命試験② 20
　　（３）好気的土壌中運命試験（分解物 M6A） 21
　　（４）嫌気的土壌中運命試験 21
　　（５）嫌気的土壌中運命試験（分解物 M6A） 22
　　（６）土壌吸着試験 22
　　（７）土壌吸着試験（分解物 M6A） 22
　　（８）土壌カラムリーチング試験 22

４．水中運命試験 23
（１）加水分解試験 23
（２）加水分解試験（分解物 M6A） 23
（３）水中光分解試験 24
５．土壌残留試験 24
６．作物残留試験 24
（１）作物残留試験 24
（２）推定摂取量 25
７．一般薬理試験 25
８．急性毒性試験 27
（１）急性毒性試験 27
（２）急性神経毒性試験 28
（３）遅発性神経毒性試験 28
９．皮膚感作性試験 29
１０．亜急性毒性試験 29
（１）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） 29
（２）90 日間亜急性毒性試験（追加試験）（ラット） 30
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 30
（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 31
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 32
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 32
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 32
（３）1 年間慢性毒性試験（追加試験）（ラット） 33
（４）18 か月間発がん性試験（マウス） 33
（５）18 か月間発がん性試験（追加試験）（マウス） 34
１２．生殖発生毒性試験 35
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 35
（２）発生毒性試験（ラット） 36
（３）発生毒性試験（ウサギ） 36
１３．遺伝毒性試験 37
１４．その他の試験 38
（１）コリンエステラーゼ活性影響試験 38
（２）解毒試験 39

Ⅲ．食品健康影響評価 40

・別紙 1：代謝物/分解物略称 44
・別紙 2：検査値等略称 45

・別紙 3：作物残留試験成績 46
・別紙 4：推定摂取量 55
・参照 56

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

2006年	8月	21日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、かんしょ等）
2006年	9月	4日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904003号）、関係書類の接受（参照1～67）
2006年	9月	7日	第158回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	2月	7日	第8回農薬専門調査会総合評価第一部会
2008年	1月	28日	追加資料受理（参照69）
2008年	5月	13日	第21回農薬専門調査会総合評価第一部会
2008年	9月	30日	第43回農薬専門調査会幹事会
2008年	10月	9日	第257回食品安全委員会（報告）
2008年	10月	9日	から11月7日まで　国民からの意見・情報の募集
2008年	11月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008年	11月	13日	第262回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照70）
2010年	1月	18日	残留農薬基準告示（参照71） （同日、初回農薬登録）

－第２版関係－

2012年	3月	16日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さといも、ごぼう等）
2012年	7月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0718第2号）、関係書類の接受（参照72～74）
2012年	7月	23日	第440回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	11月	12日	第453回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照75）
2013年	10月	22日	残留農薬基準告示（参照76）

－第３版関係－

2015年	6月	5日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、はくさい等）
2015年	8月	4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0804第1号）
2015年	8月	5日	関係書類の接受（参照77～79）
2015年	8月	18日	第573回食品安全委員会（要請事項説明）

2015年　9月　7日　第49回農薬専門調査会評価第一部会
2015年　10月　22日　第128回農薬専門調査会幹事会
2015年　11月　10日　第583回食品安全委員会（報告）
2015年　11月　11日　から12月10日まで　国民からの意見・情報の募集
2015年　12月　16日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年　12月　22日　第589回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年12月20日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009年6月30日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一
*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

（2015年6月30日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平洌子
村田容常

（2015年7月1日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司

臼井健二
江馬　眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷　浩
小澤正吾
小林裕子
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田　緑
若栗　忍

(2008年3月31日まで)

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

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

(2010年3月31日まで)

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

川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	*：2009年1月19日まで
三枝順三***	根本信雄	**：2009年4月10日から
		***：2009年4月28日から

（2014年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	髙木篤也	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

*：2015年6月30日まで

**：2015年9月30日まで

要　約

有機リン系殺線虫剤である「イミシアホス」（CAS No. 140163-89-9）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（だいず、はくさい等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（トマト、ばれいしょ等）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、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、イミシアホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性並びに血液系（貧血等）に認められた。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量及び中用量で有機リン系化合物特有の神経症状が認められたが、神経組織に病理組織学的所見は認められず、低用量では症状の発現も認められなかった。遅発性神経毒性は認められなかった。繁殖試験では、高用量投与群で哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイミシアホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.05 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 0.0005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、イミシアホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性影響試験の 1 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺線虫剤

2．有効成分の一般名

和名：イミシアホス

英名：imicyafos（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-{*O*-エチル=*S*-プロピル=(*E*)-[2-(シアノイミノ)-3-エチルイミダゾリジン-1-イル]ホスホノチオアート}

英名：(*RS*)-{*O*-ethyl *S*-propyl (*E*)-[2-(cyanoimino)-3-ethylimidazolidin-1-yl]phosphonothioate}

CAS（No. 140163-89-9）

和名：*O*-エチル=*S*-プロピル=[(2*E*)-2-(シアノイミノ)-3-エチル-1-イミダゾリジニル]ホスホノチオアート

英名：*O*-ethyl *S*-propyl [(2*E*)-2-(cyanoimino)-3-ethyl-1-imidazolidinyl]phosphonothioate

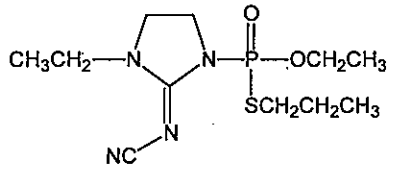
4．分子式

$C_{11}H_{21}N_4O_2PS$

5．分子量

304.35

6．構造式



7．開発の経緯

イミシアホスは、アグロカネショウ株式会社が開発した有機リン系殺線虫剤である。線虫に対する作用機序は究明されていないが、その構造から ChE 活性阻害剤と考えられる。殺虫活性を示す濃度より低い濃度で線虫の運動機能と植物の根部への進入機能を阻害する。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：だいず、はくさい等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、イミシアホスのイミダゾリジン環の2位の炭素を^{14}Cで標識したもの（[imi-^{14}C]イミシアホス）及びリン酸エステルのエチル基及びプロピル基の炭素でPに最も近いものを^{14}Cで標識したもの（[epr-^{14}C]イミシアホス）を用いて実施された。また、本剤の主要代謝物/分解物であるM6Aの標識体（^{14}C-M6A）は、[imi-^{14}C]イミシアホスを加水分解して調製されたため、[imi-^{14}C]イミシアホスと同じイミダゾリジン環の2位の炭素を^{14}Cで標識した化合物となった。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）からイミシアホス又はM6Aの濃度（mg/kg又はμg/g）に換算した値として示した。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（ラット）

（1）吸収

①　血中濃度推移

Wistarラット（一群雌雄各3匹）に、[imi-^{14}C]イミシアホスを1 mg/kg体重（以下［1.］において「低用量」という。）又は30 mg/kg体重（以下［1.］において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿中放射能のT_{max}は0.5～1時間、C_{max}は低用量投与群で0.7～0.8 μg/g、高用量投与群で14～16 μg/g、$T_{1/2}$は低用量投与群で2.6～3.5時間、高用量投与群で6.5～6.9時間であり、薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。（参照2）

表1　血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメータ	1 mg/kg体重		30 mg/kg体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max}（hr）	1.0	0.5	1.0	0.7
C_{max}（μg/g）	0.76	0.70	14.1	16.4
$T_{1/2}$（hr）	2.6	3.5	6.5	6.9
AUC（hr・μg/g）	3.67	2.71	94.2	78.9

②　吸収

胆汁中排泄試験[1.(4)②]で得られた投与後48時間の尿及び胆汁中並びにケージ洗浄液における残留放射能の合計から、イミシアホスの吸収率は低用量投与群で少なくとも89.7%、高用量投与群で少なくとも91.4%と算出された。

（2）体内分布

Wistarラット（一群雌雄各3匹）に、[imi-^{14}C]イミシアホス又は[epr-^{14}C]イミシアホス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。

いずれの標識体投与群においても、全ての臓器・組織で投与1時間後に残留放射能濃度が最高に達し、その後は時間の経過とともに減少した。最終と殺時点で残留濃度が高かったのは、[imi-^{14}C]イミシアホス投与群では低用量及び高用量の雌雄とも肝臓、腎臓、肺であった。[epr-^{14}C]イミシアホス投与群では、低用量で肝臓、肺、副腎、高用量で肝臓、腎臓、副腎に高い放射能濃度が認められた。

臓器・組織中残留放射能濃度に性差は認められなかった。ほとんどの臓器・組織の投与1時間後における残留放射能濃度は2種類の標識体でほぼ同等であったが、最終と殺時点においては、[epr-^{14}C]イミシアホスの低用量投与群の濃度の方がはるかに高かった。最終と殺時における残留放射能量は、[imi-^{14}C]イミシアホスの低用量及び高用量投与群で約0.1%TAR、[epr-^{14}C]イミシアホスの低用量投与群で2.5～3.1%TAR、高用量投与群で0.4～0.5%TARであった。（参照2）

表2　主要組織における残留放射能濃度(μg/g)

標識体	投与量	性別	投与1時間後	最終と殺時[a]
[imi-^{14}C]イミシアホス	1 mg/kg体重	雄	腎臓(1.40)、肝臓(0.912)、血漿(0.82)、血液(0.77)	肝臓(0.027)、カーカス[1](0.006)、腎臓(0.005)、肺(0.005)、血液(0.005未満)
		雌	腎臓(1.43)、肝臓(1.15)、血漿(0.747)、子宮(0.739)、肺(0.719)、血液(0.667)	肝臓(0.025)、肺(0.010)、カーカス(0.008)、腎臓(0.007)、血液(0.005未満)
	30 mg/kg体重	雄	腎臓(38.5)、肝臓(28.3)、血漿(19.7)、血液(18.3)	肝臓(0.738)、カーカス(0.241)、腎臓(0.114)、肺(0.055)、脂肪(0.019)、精巣(0.017)、血液(0.009)
		雌	腎臓(36.8)、肝臓(34.7)、血漿(19.6)、脾臓(18.7)、子宮(18.6)、副腎(17.8)、血液(17.7)	肝臓(0.650)、カーカス(0.194)、腎臓(0.141)、肺(0.057)、子宮(0.04)、血液(0.03)
[epr-^{14}C]イミシアホス	1 mg/kg体重	雄	肝臓(3.21)、腎臓(1.32)、甲状腺(0.909)、血漿(0.727)、血液(0.524)	肝臓(0.607)、肺(0.078)、副腎(0.054)、甲状腺(0.053)、脂肪(0.048)、血液(0.042)
		雌	肝臓(2.93)、腎臓(1.47)、血漿(0.532)、肺(0.461)、骨髄(0.455)、血液(0.454)	肝臓(0.5)、肺(0.082)、脂肪(0.07)、副腎(0.05)、腎臓(0.05)、血液(0.048)
	30 mg/kg体重	雄	腎臓(62.1)、肝臓(30.7)、血漿(11.3)、下垂体(8.32)、血液(8.27)	肝臓(1.71)、腎臓(0.767)、副腎(0.744)、脂肪(0.733)、甲状腺(0.615)、血液(0.556)
		雌	腎臓(54.6)、肝臓(34.0)、血漿(15.6)、血液(11.8)	肝臓(1.49)、腎臓(0.893)、副腎(0.561)、心臓(0.527)、血液(0.466)

[a]：[imi-^{14}C]イミシアホス；投与96時間後、[epr-^{14}C]イミシアホス；投与168時間後

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

（3）代謝物同定・定量

排泄試験[1. (4)①]で採取された尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表3に示されている。

[imi-^{14}C]イミシアホス投与群では、雄の尿中から代謝物M1、M2、Metabolite 11及びM14がそれぞれ5%TAR以上検出された。その他の代謝物はいずれも5%TAR未満であった。雌における代謝物も概ね雄と同様であった。未変化のイミシアホスはいずれの投与群でも検出されないか、又は検出されてもごく僅か（1.4%TAR以下）であった。

糞中の主要代謝物は、極性蛋白、ペプチド及びアミノ酸の混合物として特徴付けられた極性代謝物（1.8～4.0%TAR）であり、他の代謝物及び未変化のイミシアホスはいずれも2%TAR未満であった。

胆汁中の主要代謝物はDihydroxy-M1（2.0～2.5%TAR）で、ほかに少量のM1、M2、M14、M19が未変化のイミシアホスとともに検出された。

[epr-^{14}C]イミシアホス投与群では、尿中に代謝物Met-A、Met-B、Metabolite 9、Metabolite 29、M19及び未変化のイミシアホスが検出された。代謝物Met-Aは高用量投与群では23.5～25.2%TARを占めた。代謝物Metabolite 29及びM19は雌の尿中に多く検出された。極性代謝物が3.8～19.3%TAR検出されたが、各成分が5%TAR未満の9～15の成分で構成されていた。尿中極性物質の特徴付け及び尿素分析の結果、^{14}C-尿素が検出され、代謝物の生体成分への再合成が起きていることが示唆された。

糞中からは代謝物M10及びM19が検出され、高用量投与群では未変化のイミシアホス及び代謝物Metabolite 29も検出されたが、全て2%TAR未満であった。

主要代謝経路は、*N*-又は*S*-脱アルキル化、水酸化、環の開裂、ニトリル（CN）基の加水分解等であり、イミシアホスは多くの部位で代謝され、複雑な混合物になると考えられた。（参照2）

表3　尿、糞及び胆汁における代謝物（%TAR）

標識体	投与量	試料	性別	イミシアホス	代謝物
[imi-^{14}C]イミシアホス	1 mg/kg体重・単回	尿	雄	ND	M2(12.7)、M14(11.3)、Metabolite11(11.2)、M1(5.9)、Dehydroxy-M1(1.9)、M6A(1.5)、Metabolite29(0.4)、M19(0.3)、特徴付けされた代謝物(16.1)、未同定代謝物(12.8)
			雌	0.72	M2(12.0)、Metabolite11(9.0)、M14(8.7)、M1(5.5)、Dehydroxy-M1(3.3)、M6A(3.3)、Metabolite29(3.1)、M19(1.4)、特徴付けされた代謝物(12.0)、未同定代謝物(10.8)
		糞	雄	0.36	M2(1.4)、Dehydroxy-M1(0.4)、Metabolite11(0.3)、M6A(0.2)、M1(0.1)、特徴付けされた代謝物(3.2)、未同定代謝物(1.5)

			雌	0.76	Dehydroxy-M1(0.46)、M1(0.26)、Metabolite 11(0.24)、M6A(0.22)、M2(0.14)、Metabolite 29(0.07)、特徴付けされた代謝物(4.0)、未同定代謝物(2.6)
		胆汁	雄	0.08	Dihydroxy-M1(2.5)、M1(2.0)、M2(1.1)、M14(0.4)、M19(0.1)、未同定代謝物(3.2)
	30 mg/kg 体重・単回	尿	雄	0.18	M2(17.8)、M14(16.0)、M1(11.6)、Metabolite11 (9.6)、Metabolite29(0.6)、M19(0.4)、M6A(0.2)、特徴付けされた代謝物(10.4)、未同定代謝物(11.3)
			雌	1.39	M2(16.3)、M14(11.6)、M1(8.1)、Metabolite11 (7.1)、Dehydroxy-M1(4.1)、Metabolite29 (3.0)、M19(1.7)、M6A(0.3)、特徴付けされた代謝物(9.1)、未同定代謝物(12.6)
		糞	雄	0.26	M2(1.3)、Metabolite11(0.6)、M1(0.4)、Dehydroxy-M1(0.3)、M6A(0.2)、M14(0.1)、特徴付けされた代謝物(2.9)、未同定代謝物(1.0)
			雌	0.56	M2(1.0)、M1(0.3)、Dehydroxy-M1(0.3)、Metabolite11(0.3)、M6A(0.2)、M14(0.02)、特徴付けされた代謝物(1.8)、未同定代謝物(1.3)
		胆汁	雄	0.08	Dihydroxy-M1(2.0)、M1(1.6)、M2(0.9)、M14(0.5)、M19(0.05)、未同定代謝物(3.4)
	1 mg/kg 体重・反復	尿	雄	0.11	M14(16.7)、M2(14.3)、M1(8.7)、Metabolite11 (8.4)、Dehydroxy-M1(0.4)、M6A(0.4)、Metabolite29(0.4)、M19(0.4)、特徴付けされた代謝物(14.0)、未同定代謝物(10.2)
			雌	0.3	M14(13.0)、M2(12.7)、Metabolite11(7.8)、M1(5.0)、M19(0.9)、Dehydroxy-M1(0.2)、M6A(0.1)、特徴付けされた代謝物(13.0)、未同定代謝物(12.5)
		糞	雄	0.81	M2(1.3)、M14(0.4)、M1(0.3)、M6A(0.2)、Metabolite11(0.05)、特徴付けされた代謝物(2.3)、未同定代謝物(3.5)
			雌	1.8	M2(2.3)、M6A(1.2)、M14(0.3)、M1(0.3)、特徴付けされた代謝物(1.5)、未同定代謝物(4.6)
[epr-^{14}C] イミシアホス	1 mg/kg 体重・単回	尿	雄	0.15	Metabolite 9(10.5)、Met-B (3.5)、Met-A(1.7)、Metabolite29(0.8)、M19(0.7)、その他(9.7)、特徴付けされた代謝物(16.9)、未同定代謝物(4.1)
			雌	0.53	Metabolite9(6.4)、Metabolite29(4.2)、M19 (1.8)、Met-B(1.3)、Met-A(0.9)、その他(5.0)、特徴付けされた代謝物(20.6)、未同定代謝物(4.6)
		糞	雄	ND	M19(0.5)、M10(0.1)、Metabolite29(ND)、未同定代謝物(4.5)
			雌	ND	M19(2.0)、M10(0.2)、未同定代謝物(5.2)
	30 mg/kg 体重・単回	尿	雄	0.29	Met-A(25.2)、Met-B(4.4)、Metabolite 9(1.1)、M19(1.0)、Metabolite 29(0.8)、その他(2.7)、特徴付けされた代謝物(25.1)、未同定代謝物(3.4)

			雌	1.10	Met-A(23.5)、Metabolite 29(5.7)、M19(2.9)、Met-B(2.0)、Metabolite 9(1.0)、その他(5.6)、特徴付けされた代謝物(13.9)、未同定代謝物(4.4)
		糞	雄	0.01	M19(0.9)、M10(0.2)、未同定代謝物(6.8)
			雌	0.32	M19(1.3)、M10(0.2)、Metabolite 29(0.1)、未同定代謝物(4.8)

ND：検出されず　　M1：微量の M10 を含む。

（4）排泄

①　尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[imi-^{14}C]イミシアホス若しくは[epr-^{14}C]イミシアホスを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与した後、[imi-^{14}C]イミシアホスを単回経口投与して排泄試験が実施された。

投与後 96 時間（[imi-^{14}C]イミシアホス）又は 168 時間（[epr-^{14}C]イミシアホス）における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[imi-^{14}C]イミシアホス投与群では、投与後 96 時間の尿中排泄量は総投与放射能（TAR）の 68～79%、糞中排泄量は 7～12%TAR、[epr-^{14}C]イミシアホス投与群では投与後 168 時間の尿中排泄量は 46～65%TAR、糞中排泄量は 6～10%TAR であり、主に尿中に排泄された。放射能の排泄量に性差はみられなかった。

[epr-^{14}C]イミシアホス投与群では物質収支が低かったため、雄ラット（2 匹）に低用量又は高用量の[epr-^{14}C]イミシアホスを単回経口投与し、ブリッジ試験で確認したところ、表 5 に示されているように、これは呼気中放射能排泄によるものであった。（参照 2）

表 4　投与後 96 時間又は 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	1 mg/kg 体重・単回				30 mg/kg 体重・単回				1 mg/kg 体重・反復	
標識体	[imi-^{14}C] イミシアホス 1)		[epr-^{14}C] イミシアホス 2)		[imi-^{14}C] イミシアホス 1)		[epr-^{14}C] イミシアホス 2)		[imi-^{14}C] イミシアホス 1)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	74.4	72.1	49.5	46.4	78.6	76.1	64.9	60.5	74.2	67.9
糞	8.4	9.6	6.1	8.9	7.4	6.9	10.2	9.4	8.9	12.0
ケージ洗浄液	12.6	15.9	11.4	14.9	10.3	12.7	9.6	13.6	8.4	13.9

1) [imi-^{14}C]イミシアホス投与群：投与後 96 時間
2) [epr-^{14}C]イミシアホス投与群：投与後 168 時間

表 5　投与後 72 時間における呼気、尿及び糞中放射能排泄率 (%TAR)

試料		1 mg/kg 体重	30 mg/kg 体重
尿		60.2	77.8
糞		3.9	4.2
ケージ洗浄液		0.3	0.4
呼気	二酸化炭素	18.8	10.5
	その他	5.0	2.5
カーカス		6.2	2.0

② 胆汁中排泄

胆管にカニューレを挿入した Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、[imi-^{14}C]イミシアホスを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄に投与量による差異はみられず、いずれの投与群においても、70%TAR 以上が尿中に排泄され、胆汁及び糞中への排泄は少なかった。（参照 2）

表 6　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	1 mg/kg 体重	30 mg/kg 体重
胆汁	9.3	8.4
尿	72.1	74.8
糞	4.8	3.1
ケージ洗浄液	8.31	8.23

（5）ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝

ラットを用いた体内分布試験[1. (2)]において、[epr-^{14}C]イミシアホス投与群における体内残留量が[imi-^{14}C]イミシアホス投与群より多い傾向が認められたため、[epr-^{14}C]イミシアホスを投与したラットにおける体内残留放射能の特性について検討された。

その結果、脳及び肝臓中残留放射能は、大部分がアセトンやメタノールでは抽出されず、大部分がプロテアーゼ処理で、少量がアミラーゼ処理で遊離され、すでにタンパク質や炭水化物に同化されていると考えられた。赤血球においても、赤血球中放射能の 2/3～3/4 が膜に局在し、同じくプロテアーゼ処理で遊離され、タンパク質に同化されているものと考えられた。（参照 3）

2．植物体内運命試験

（1）トマト

[imi-^{14}C]イミシアホス又は[epr-^{14}C]イミシアホスを、3 kg ai/ha の用量で鉢に入れたシルト質壌土に混和処理し、直ちにトマト（品種：Bush Beefstake）の苗（播種後 5 週間、4～5 葉期）を移植して植物体内運命試験が実施された。試料と

して、移植 31 日後に茎葉部、68 日後に成熟果実、75 日後に未成熟果実、成熟果実及び成熟茎葉部を採取した。

各試料における総残留放射能は表 7 に、成熟果実及び成熟茎葉部における抽出放射能の主要成分は表 8 に示されている。

成熟果実中に検出された残留放射能は、0.04～0.12%TAR であった。茎葉部における残留放射能は、未成熟茎葉で 0.23～0.37%TAR、成熟茎葉で 1.11～9.31%TAR であった。

成熟果実では未変化のイミシアホス、代謝物 M6A（[imi-^{14}C]標識体のみ）及び M10 が検出された。さらに、極性物質が最も高濃度で検出され、糖など植物体成分への取り込みが示唆された。成熟茎葉部では未変化のイミシアホスの残留（[epr-^{14}C]標識体のみ）と代謝物 M6A、M10 及び M19 の存在が確認された。（参照 4）

表 7　各試料における総残留放射能

試料	[imi-^{14}C]イミシアホス				[epr-^{14}C]イミシアホス			
	移植 68 日後		移植 75 日後		移植 68 日後		移植 75 日後	
	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg
成熟果実	0.04	0.056	0.05	0.051	0.12	0.128	0.06	0.097
未成熟茎葉部			0.23	2.93			0.37	3.84
成熟茎葉部			9.31	3.77			1.11	0.766

表 8　成熟果実及び成熟茎葉部における抽出放射能の主要成分

標識体	試料		抽出物	イミシアホス	M6A	M10	M19	極性物質	抽出残渣
[imi-^{14}C]イミシアホス	成熟果実（移植 68 日後）	%TRR	93.8	12.1	24.5	13.2	ND	39.2	6.6
		mg/kg	0.052	0.007	0.014	0.007		0.022	0.004
	成熟果実（移植 75 日後）	%TRR	92.5	7.9	29.1	13.8	ND	42.6	7.5
		mg/kg	0.047	0.004	0.016	0.008		0.024	0.004
	成熟茎葉部（移植 75 日後）	%TRR	92.3	ND	76.0	5.9	痕跡	11.3	7.7
		mg/kg	3.44		2.61	0.202		0.387	0.293
[epr-^{14}C]イミシアホス	成熟果実（移植 68 日後）	%TRR	72.6	6.2	ND	3.3	ND	63.1	27.4
		mg/kg	0.093	0.008		0.008		0.081	0.035
	成熟果実（移植 75 日後）	%TRR	81.6	7.8	ND	3.7	ND	69.4	18.2
		mg/kg	0.084	0.008		0.008		0.071	0.018
	成熟茎葉部（移植 75 日後）	%TRR	71.5	3.6	ND	5.4	4.0	39.2	28.5
		mg/kg	0.610	0.031		0.092	0.034	0.335	0.243

ND：検出されず

（2）ばれいしょ①

[imi-^{14}C]イミシアホスを、3.04 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた砂壌土に混和処理し、直ちにばれいしょ（品種：Charlott）の発芽した種イモを植

え付けて植物体内運命試験が実施された。試料として、植え付け 57 日後に未熟期塊茎、79 日後に成熟期塊茎及び茎葉部を採取した。

各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分は表 9 に示されている。

未熟期及び成熟期塊茎からは未変化のイミシアホス、代謝物 M1、M3、M6A 及び M10 が検出された。成熟期塊茎中放射能の最多成分である HPLC の非保持成分は、主に代謝物 M6A をアグリコンとする極性抱合体であることが示唆された。成熟期茎葉部では主要代謝物として M19 のグルコース抱合体が検出され、ほかに未変化のイミシアホス並びに代謝物 M1、M6A 及び M10 が認められた。成熟期茎葉部中放射能の最多成分である HPLC の非保持成分には、少なくとも 11 種類以上の未同定の極性物質が確認された。（参照 5）

表 9　各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分
([imi-^{14}C]イミシアホス処理)

試料		総残留放射能濃度	抽出放射能	イミシアホス	M1	M3	M6A	M10	M19 グルコース抱合体	非保持成分	未同定物質
未熟期塊茎	%TRR		97.1	38.5	6.3	4.7	10.8	5.4	ND	15.3	14.5
	mg/kg	0.028	0.027	0.011	0.002	0.001	0.003	0.002		0.004	0.004
成熟期塊茎	%TRR		96.8	25.3	4.2	1.2	4.2	4.8	ND	49.8	5.4
	mg/kg	0.028	0.027	0.007	0.001	<0.001	0.001	0.001		0.014	0.001
成熟期茎葉部	%TRR		89.3	7.9	1.4	ND	7.6	1.6	25.9	36.5	6.0
	mg/kg	0.388	0.346	0.031	0.006		0.029	0.006	0.100	0.142	0.023

ND：検出されず

（3）ばれいしょ②

[epr-^{14}C]イミシアホスを、3.04 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた砂壌土に混和処理し、直ちにばれいしょ（品種：Dunluce）の発芽した種イモを植え付けて植物体内運命試験が実施された。試料として、植え付け 68 日後（未熟期）に塊茎、96 日後（成熟期）に塊茎及び茎葉部を採取した。

各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分は表 10 に示されている。

未熟期及び成熟期塊茎からは未変化のイミシアホス、代謝物 M10 及び M19 が検出された。成熟期塊茎中放射能の最多成分である HPLC の非保持成分は、植物体成分に取り込まれた極性物質であることが示唆された。成熟期茎葉部では、主要代謝物として M19 のグルコース抱合体が検出され、ほかに未変化のイミシアホス及び代謝物 M19 が認められた。（参照 6）

表 10　各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分
([epr-^{14}C]イミシアホス処理)

試料		総残留放射能濃度	抽出放射能	イミシアホス	M10	M19	M19 グルコース抱合体	非保持成分	未同定物質
未熟期 塊茎	%TRR		63.4	19.0	1.3	1.6	ND	35.4	3.0
	mg/kg	0.084	0.053	0.016	0.001	0.001		0.030	0.002
成熟期 塊茎	%TRR		55.1	12.4	1.1	1.6	ND	35.9	1.7
	mg/kg	0.076	0.042	0.009	0.001	0.001		0.027	0.001
成熟期 茎葉部	%TRR		85.5	13.1	ND	0.8	62.6	3.7	3.0
	mg/kg	0.484	0.414	0.061		0.004	0.303	0.018	0.015

ND：検出されず

（4）だいこん

[imi-^{14}C]イミシアホス又は[epr-^{14}C]イミシアホスを、3.04 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた砂壌土に混和処理し、だいこん（品種：不明）を播種して植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 47 日後（未熟期）及び播種 90 日後（成熟期）に根部及び葉部を採取した。

各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分は表 11 に示されている。

[imi-^{14}C]イミシアホス処理区では、成熟期根部中放射能の主要成分は未変化のイミシアホス及び HPLC の非保持成分であった。未熟期及び成熟期葉部では未変化のイミシアホスは認められず、主要成分は HPLC の非保持成分及び代謝物 M6A であった。そのほか代謝物 M19 のグルコース抱合体が検出された。成熟期葉部では代謝物 M2 も検出された。HPLC の非保持成分には代謝物 M6A をアグリコンとする極性抱合体が含まれていることが示唆された。

[epr-^{14}C]イミシアホス処理区においても、成熟期根部中放射能の主要成分は未変化のイミシアホス及び HPLC の非保持成分であった。未熟期及び成熟期葉部では未変化のイミシアホスは認められず、主要成分は HPLC の非保持成分及び代謝物 M5 であった。そのほか代謝物 M19 のグルコース抱合体が検出された。HPLC の非保持成分は、植物体に取り込まれた極性物質（グルコースやマルトースを含む）と推定された。（参照 7）

表 11　各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分

標識体	試料		総残留放射能濃度	抽出放射能	イミシアホス	M2	M6A	M5	M19 グルコース抱合体	非保持成分	未同定物質
[imi-^{14}C] イミシアホス	成熟期 根部	%TRR		93.6	44.0	ND	ND	ND	ND	47.1	1.6
		mg/kg	0.039	0.037	0.017					0.019	0.001
	未熟期 葉部	%TRR		94.9	ND	ND	28.4	ND	3.9	61.0	ND
		mg/kg	0.155	0.148			0.044		0.006	0.095	
	成熟期 葉部	%TRR		92.9	ND	13.3	35.2	ND	3.2	34.7	6.5
		mg/kg	0.227	0.211		0.030	0.080		0.007	0.079	0.014
[epr-^{14}C] イミシアホス	成熟期 根部	%TRR		85.0	30.5	ND	ND	ND	ND	41.3	11.4
		mg/kg	0.033	0.028	0.010					0.014	0.008
	未熟期 葉部	%TRR		86.6	ND	ND	ND	17.9	7.8	53.2	7.6
		mg/kg	0.132	0.114				0.024	0.010	0.070	0.009
	成熟期 葉部	%TRR		80.6	ND	ND	ND	15.0	8.6	48.2	7.7
		mg/kg	0.151	0.121				0.023	0.013	0.073	0.012

ND：検出されず

（5）レタス（分解物 M6A）

土壌中主要分解物である M6A の標識体（^{14}C-M6A）を、4 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた壌土に混和処理し、レタス（品種：Benjamin）を播種して植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 77 日後に茎葉を採取した。

成熟期レタスの茎葉中の総残留放射能濃度は 0.064 mg/kg であった。茎葉抽出放射能は 98.0%TRR で、茎葉中から代謝物 M6A が 90.2%TRR（0.057 mg/kg）、HPLC の非保持成分が 7.8%TRR（0.005 mg/kg）検出され、その他の代謝物は検出されなかった。このことから、土壌中でイミシアホスから生成された代謝物 M6A は、レタスの根から吸収されるが、容易には代謝されず、一部が極性物質に変化することが示唆された。（参照 8）

以上、トマト、ばれいしょ、だいこん及びレタスの代謝試験から、イミシアホスの植物における代謝経路は、P-N 結合の開裂（M1、M2）、脱アルキル化（M3、M10）、環の水酸化（M19）、CN 基の加水分解（M6）、抱合化（M19 のグルコース抱合体）等と考えられた。

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験①

[imi-^{14}C]イミシアホスを砂壌土（火山灰土壌：茨城）及び壌質砂土（非火山灰土壌：米国）に、それぞれ 2.0 及び 1.5 mg ai/kg 乾土となるように混和処理し、25℃（茨城）及び 20℃（米国）の暗条件下でインキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。培養期間は、非滅菌土壌（茨城及び米国）で最長 275 日間、滅菌土壌（茨城）で最長 105 日間とした。

各土壌における分解物は表 12 に示されている。

非滅菌の茨城土壌及び米国土壌のいずれにおいても、275 日後に未変化のイミシアホスは約 3%TAR まで減少した。主要分解物である M6A は経時的に増加し、茨城土壌では 275 日後に最大となったが、米国土壌では 162 日後に最大（53.8%TAR）となり、275 日後に 52.6%TAR まで減少した。分解物 M1 は茨城土壌で 3 日後（2.3%TAR）、米国土壌で 7 日後（1.8%TAR）に最大となり、275 日後では検出されなかった。二酸化炭素はいずれの土壌でも 275 日後に最大となった。

滅菌の茨城土壌では、未変化のイミシアホスは経時的に減少した。主要分解物である M6A は経時的に増加し、105 日後に最大となった。分解物 M1 は 21 日後に最大（11.8%TAR）となり、105 日後に 3.8%TAR まで減少した。

[imi-^{14}C]イミシアホスの好気的条件下における土壌中での推定半減期は、非滅菌の茨城土壌で 18 日、米国土壌で 30 日、滅菌の茨城土壌で 33 日であった。（参照 9）

表 12　各土壌における分解物(%TAR)　([imi-^{14}C]イミシアホス処理)

土壌	イミシアホス	M6A	M1	二酸化炭素	抽出残渣
非滅菌茨城土壌（275 日後）	3.1	21.0	ND	7.1	64.8
非滅菌米国土壌（275 日後）	3.5	52.6	ND	14.4	32.5
滅菌茨城土壌（105 日後）	19.3	22.6	3.8	<0.1	47.7

ND：検出されず

（２）好気的土壌中運命試験②

[epr-^{14}C]イミシアホスを軽壌土（火山灰土壌：茨城）及び壌質砂土（米国）に、それぞれ 2.0 及び 1.54 mg ai/kg 乾土となるように混和処理し、25℃（茨城）及び 20℃（米国）の暗条件下でインキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。培養期間は、茨城土壌で最長 180 日間、米国土壌で最長 120 日間とした。

各土壌における分解物は表 13 に示されている。

いずれの土壌においても、未変化のイミシアホスは経時的に減少した。同定された分解物はなかったが、未同定の分解物も微量で、茨城土壌では処理直後の 1.1%TAR、米国土壌では 91 日後の 2.3%TAR が最大であった。二酸化炭素は経時的に増加し、茨城土壌で 180 日後、米国土壌で 120 日後に最大となった。抽出残渣中放射能はいずれの土壌でも約 20%TAR であり、主としてヒューミン画分に分布していた。

[epr-^{14}C]イミシアホスの好気的条件下における土壌中での推定半減期は、茨城土壌で 27 日、米国土壌で 36 日であった。（参照 10）

表 13　各土壌における分解物(%TAR)　([epr-^{14}C]イミシアホス処理)

土壌	イミシアホス	未同定物	未分離成分	二酸化炭素	抽出残渣
茨城土壌 (180 日後)	6.2	0.3	0.1	69.1	20.9
米国土壌 (120 日後)	16.6	1.4	0.2	58.2	19.9

（3）好気的土壌中運命試験（分解物 M6A）

^{14}C-M6A を軽埴土（千葉）に 1.04 mg/kg 乾土の用量で混和処理し、25℃の暗所で最長 181 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出放射能の大部分は分解物 M6A であった。分解物 M6A は初期値の 89%TAR から 181 日後の 58.9%TAR まで減少した。主要分解物は認められず、未同定の分解物は微量（1.2%TAR 以下）であった。二酸化炭素は 181 日後に最大で 3.1%TAR 検出された。抽出残渣中放射能は 181 日後に 35.3%TAR 認められ、これらはフミン質、フルボ酸などに結合して分布することが示唆された。

分解物 M6A の好気的土壌中における推定半減期は 670 日であった。(参照 11)

（4）嫌気的土壌中運命試験

[imi-^{14}C]イミシアホス又は[epr-^{14}C]イミシアホスを、埴壌土（福岡）及び壌土（英国）にそれぞれ 1.54 及び 2.0 mg/kg 乾土で添加し、福岡土壌は 25±2℃で 181 日間、英国土壌は 20±2℃で 180 日間、暗所でインキュベートして嫌気的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における分解物は表 14 に示されている。

いずれの土壌においても、未変化のイミシアホスは経時的に減衰した。[imi-^{14}C]イミシアホス処理土壌における主要分解物は M6A 及び M1 であり、ほかに分解物 M8 及び微量の M9 が検出された。分解物 M9 は処理 7～30 日後の福岡土壌及び 6~59 日後の英国土壌の主として水層に認められた。[epr-^{14}C]イミシアホス処理土壌では、分解物 M8 及び M5 並びに二酸化炭素が検出されたほか、二酸化炭素以外の揮発性物質の存在が示唆された。

イミシアホスの嫌気的土壌中における推定半減期は、福岡土壌で 48 日、英国土壌で 38 日であった。（参照 12）

表 14　各土壌における分解物(%TAR)

標識体	土壌	ｲﾐｼｱﾎｽ	M6A	M8	M1	M9	M5	二酸化炭素	その他	揮発性物質	抽出残渣
[imi-^{14}C]イミシアホス	福岡土壌(181 日後)	7.6	30.6	0.6	33.4	ND	ND	ND	ND	ND	25.0
	英国土壌(180 日後)	4.6	62.1	2.4	8.0	ND	ND	ND	ND	ND	19.7
[epr-^{14}C]イミシアホス	福岡土壌(181 日後)	13.9	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	0.7	1.7	25.0
	英国土壌(180 日後)	7.7	ND	2.4	ND	ND	0.8	4.4	0.1	0.7	22.5

ND：検出されず

（5）嫌気的土壌中運命試験（分解物 M6A）

^{14}C-M6A を軽埴土（福岡）に 1.03 mg/kg 乾土で添加し、25℃の暗所で 181 日間インキュベートして、嫌気的土壌中運命試験が実施された。

分解物 M6A の嫌気的条件下における分解速度は緩慢であり、181 日後でも 75.5%TAR が残留し、分解物はほとんど認められなかった。しかし、微量（0.8%TAR 以下）の二酸化炭素が検出されていること、腐植質（フルボ酸画分 17.0%TAR）に取り込まれていることから、分解物 M6A は嫌気的条件下でも徐々に無機化されることが示唆された。

分解物 M6A の嫌気的土壌中における推定半減期は 500 日であった。（参照 13）

（6）土壌吸脱着試験

5 種類の畑地土壌（砂壌土：日本、米国、埴壌土：英国、砂土：ドイツ、壌土：米国）を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.1～4.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 14.4～188 であった。また、脱着係数 K^{des} は 0.2～5.6 であった。（参照 14）

（7）土壌吸着試験（分解物 M6A）

英国の 3 種類の畑地土壌（埴壌土、壌土、砂壌土）及び国内の畑地土壌（砂質埴壌土：茨城）を用いて、分解物 M6A の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.22～22.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 79～826 であった。（参照 15）

（8）土壌カラムリーチング試験

イミシアホス及び分解物 M6A は土壌及び水中で比較的安定で土壌吸着性が低く、水溶性も高いことから、畑地に処理した場合地下浸透が懸念されるため、砂壌土（英国）を用いた土壌カラムリーチング試験が実施された。

[imi-^{14}C]イミシアホス又は[epr-^{14}C]イミシアホスを、砂壌土に 4 kg ai/ha の用量で処理し、26 日間 20℃でインキュベートした土壌を 30 cm の土壌カラム（内径 5 cm）の最上部に重層し、降水量 200 mm 相当量の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液 393 mL を 48 時間かけて浸透させた。その結果、大部分の放射能が土壌から回収された。カラムにおける下方への移行傾向がみられたが、浸透液での放射能量は 0.4～0.5%TAR であった。したがって、畑地に処理した本剤又はその分解物が地下水へ移行する可能性は極めて低いと考えられた。（参照 16）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

[imi-^{14}C]イミシアホスを、pH 1.2（塩酸緩衝液）、pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（トリスマレイン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 10 μg/mL になるように添加し、15、25、37、62 及び 74℃、暗所条件下で最長 101 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 1.2（37℃）ではイミシアホスは比較的早く加水分解され、5 日後には 90%TAR 以上が分解物 M6A に変換された。その他の加水分解物は 10%TAR 以下であった。

pH 4 及び 5 における主要分解物は M6A 及び M11 であり、25℃、101 日においてそれぞれ 9.3～4.2%TAR 及び 12.3～14.1%TAR 検出された。分解物 M11 は高温（62 及び 74℃）で時間経過に伴って生成し、22 日後には約 80%TAR になった。

pH 7 では分解物 M6A の生成は認められず、分解物 M1、M8、M9 及び M11 が認められた。特に、分解物 M9 は 62℃で 10 日後から 22 日まで約 85%TAR、分解物 M1 は 74℃で 3 日後から 22 日まで約 87%TAR 検出された。

pH 9 における主要分解物は M1 及び M8 であり、15 及び 25℃、101 日後にそれぞれ 61～69%TAR 及び 24.5～27.9%TAR 検出された。

イミシアホスの推定半減期は、pH 1.2（37℃）で 9.6 時間（0.4 日）、pH 4（15～25℃）で 179～785 日、pH 5（15～25℃）で 255～1,023 日、pH 7（15～25℃）で 178～610 日、pH 9（15～25℃）で 8～31 日であった。（参照 17）

（2）加水分解試験（分解物 M6A）

^{14}C-M6A を、pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（トリスマレイン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 5.1 μg/mL になるように添加し、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。

培養 5 日後において、pH 4 では分解物 M6A の約 2%が加水分解され、pH 7 では最大約 5%、pH 9 では最大約 8%が加水分解された。分解物 M6A の 5 日間培養後の残存率は、いずれの pH でも 90%以上であったことから、分解物 M6A の一

般環境条件下における推定半減期は 1 年以上と考えられた。また、いずれの pH でも 2%TAR を超える分解物は認められなかった。（参照 18）

（3）水中光分解試験

[imi-^{14}C]イミシアホスを、pH 5 のフタル酸緩衝液及び自然水（湖水：英国）に 2.55 mg/mL 又は 2.72 mg/mL の用量で添加した後、25±1℃で 31 日間（緩衝液）又は 30 日間（自然水）、キセノン光［光強度：324 W/m^2（緩衝液）、325 W/m^2（自然光）；波長：290 nm 以下をフィルターでカット］を照射して水中光分解試験が実施された。

緩衝液中では、イミシアホスは有意に分解されず、光照射終了時における残存率は約 92%であった。揮発性物質の生成は認められず、分解物として、微量の M1、M6A 及び M11 が検出されたが、いずれも暗所対照区との明らかな差はなかった。

自然水中では、揮発性物質は検出されなかったが、30 日後に分解物 M1（26.8%TAR）及び M8（7.8%TAR）の生成が確認された。

イミシアホスの光分解による推定半減期は、緩衝液中で 255 日、自然水中で 22 日（東京、春の屋外条件で 35 日と推定）であった。（参照 19）

5．土壌残留試験

風積土・砂土（宮崎）及び火山灰土・砂壌土（鹿児島）を用いて、イミシアホス及び代謝物 M6A を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 20）

表 15　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度[a]	土壌	イミシアホス	イミシアホス及び M6A の合量
容器内試験	2 mg/kg	風積土・砂土	約 28 日	約 59 日
		火山灰土・砂壌土	約 29 日	約 88 日
ほ場試験	3 kg ai/ha 1 回	風積土・砂土	約 6 日	約 6 日
		火山灰土・砂壌土	約 3 日	約 3 日

[a]：容器内試験では純品、ほ場試験では粒剤を使用

6．作物残留試験

（1）作物残留試験

野菜、果物等を用いて、イミシアホス並びに代謝物 M19、M10、M6A 及び M5 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。

イミシアホスの最大残留値は、最終散布 55 日後に収穫した結球レタス（茎葉部）の 0.715 mg/kg であった。各代謝物の最大残留値は、M19 は 48 日後のだいこん（葉部）の 0.032 mg/kg、M10 は 61 日後のトマト（果実）の 0.028 mg/kg、M6A は 71 日後のだいこん（葉部）の 0.080 mg/kg、M5 は 56 及び 72 日後のだいこん（葉部）の 0.012 mg/kg であった。（参照 21、22、78、79）

（2）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験成績に基づき、イミシアホスを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からイミシアホスが最大の残留を示す使用条件で、全ての作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16　食品中から摂取されるイミシアホスの推定摂取量

	国民平均 （体重:55.1 kg）	小児（1～6 歳） （体重:16.5 kg）	妊婦 （体重:58.5 kg）	高齢者（65 歳以上） （体重:56.1 kg）
摂取量 （μg/人/日）	18.2	8.86	19.8	20.3

7．一般薬理試験

ラット、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 23）

表 17　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
末梢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、120 (強制経口)	12	40	40 mg/kg 体重以上投与群で投与直後に流涎、120 mg/kg 体重投与群で縮瞳
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、120 (強制経口)	12	40	40 mg/kg 体重以上投与群で振戦、歩行失調、120 mg/kg 体重投与群で腹臥位、体温低下、歩行異常、眼球突出等、投与後 96 時間以内に症状消失

	自発運動量	ICR マウス	雄 5	0、1、3、10、30、100 (強制経口)	3	10	10及び30 mg/kg体重投与群で投与後180分まで自発運動量低下 100 mg/kg 体重投与群で投与後 30 分から著しい自発運動量低下
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 5	0、10、30、100 (強制経口)	10	30	電撃刺激に対する痙攣発現数及び死亡発現数に影響なし 30 及び 100 mg/kg 体重投与群で強直性痙攣発現数減少
	体　温	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、120 (強制経口)	12	40	40 及び 120 mg/kg 体重投与群で投与後 1～6 時間まで体温低下 120 mg/kg 体重投与群では 48 時間まで低下傾向あり
呼吸・循環器系	呼吸数、血　圧、心拍数	ビーグル犬	雄 3	0、12.5、25、50 (強制経口)	25	50	50 mg/kg 体重投与群で投与 6 及び 24 時間後に平均血圧低下 心電図、心拍数、呼吸数には影響なし
腎機能	尿、電解質、排泄量	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、120 (強制経口)	12	40	40 及び 120 mg/kg 体重投与群で尿量、ナトリウム及びクロール排泄量増加 120 mg/kg 体重投与群で浸透圧増加
骨格筋	握　力	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、120 (強制経口)	120	－	影響なし
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、120 (強制経口)	120	－	影響なし
消化器系	炭末輸送	ICR マウス	雄 5	0、10、30、100 (強制経口)	30	100	100 mg/kg 体重投与群で炭末移行率増加

－：最小作用量が設定できない。

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

イミシアホスのラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験、マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の概要は表 18 に示されている。（参照 24～29）

表 18　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	雌と同等	81.3	雄 80 mg/kg 体重、雌 60 mg/kg 体重以上投与群：振戦、流涎、流涙、円背位、嗜眠、頻呼吸、運動失調、眼球突出、腹臥、肛門周囲の汚れ、衰弱、立毛、開脚歩行、あえぎ呼吸／呼吸困難、血涙、低体温、尿の変色、活動量低下等 80 mg/kg 体重以上投与群（雌雄）で死亡例
経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	記載なし （上記試験と同等）	記載なし （上記試験と同等）	70 mg/kg 体重以上投与群（雌雄）：嗜眠、立毛、円背位、流涎、眼球突出、腹臥、振戦、運動失調、低体温、流涙、肛門周囲の汚れ、呼吸困難、痙攣、鼻部の汚れ、衰弱、血涙、歩行異常等 雄 70 mg/kg 体重投与群で死亡例（1/3 例）
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	雌と同等	92.3	雄 92 mg/kg 体重、雌 60 mg/kg 体重以上投与群：嗜眠、眼瞼閉鎖、粗毛、活動量低下、運動失調、振戦、腹臥、呼吸困難、流涙、肛門周囲の汚れ、低体温等 雄 92 mg/kg 体重、雌 80 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部の汚れ、血涙、肛門周囲の汚れ、死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部の汚れ、肛門周囲の汚れ、 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/L)		眼球突出、円背位、振戦、被毛汚染、被毛湿潤、粗毛、低体温、浅く速い呼吸、運動失調、沈静、呼吸困難、不整呼吸、呼吸数低下、眼の混濁、眼分泌物、挙尾等
		1.83	2.16	

代謝物 M1、M2、M5、M8、M10 及び M19 のマウスを用いた急性経口毒性試験並びに代謝物 M6A のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されており、代謝物の急性経口毒性は代謝物 M19 を除き、いずれも親化合物より弱かった。代謝物 M19 の急性経口毒性は親化合物と同等と考えられた。（参照 30～36）

表 19　急性経口毒性試験概要（代謝物）

代謝物	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)	観察された症状
M1	ICR マウス 雌 3 匹	300～2,000	円背位、振戦、嗜眠、流涎等
M2	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M5	ICR マウス 雌 3 匹	300～2,000	円背位、斜視、立毛、嗜眠、浅呼吸、腹臥位等
M6A	Wistar ラット 雌 3 匹	500～2,000	嗜眠、呼吸困難、立毛、振戦、流涎等
M8	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M10	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M19	ICR マウス 雌 5 匹	50～300	自発運動低下、流涙、流涎、間代性痙攣、低体温、腹臥位、軟便等

（2）急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、イミシアホスを 0、6.25、25 及び 100 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性神経毒性試験が実施された。なお、100 mg/kg 体重投与群の雄 5 匹において、投与後に強い毒性症状がみられたため、残りの雄 5 匹及び雌は高用量を 60 mg/kg 体重に下げて投与が行われた。また、雄についてのみ、一群 10 匹を用いて追加試験（イミシアホスを 0、6.25、25 及び 60 mg/kg 体重の用量で単回経口投与）が実施された。

致死量に近い用量（100 及び 60 mg/kg 体重）を投与した場合、体重増加抑制のほか、歩行異常、円背位、流涎、自発運動の低下、痛覚反応の低下、逃避行動低下、聴覚反応低下等の検体投与と関連する神経症状が認められ、25 mg/kg 体重投与群でも歩行異常、円背位、呼吸数の変化が認められたので、本試験における無毒性量は 6.25 mg/kg 体重と考えられた。しかし、いずれの投与群にも神経病理組織学的な変化は認められなかった。（参照 37）

（3）急性遅発性神経毒性試験

単冠白色レグホン種産卵鶏（一群 20 羽、対照群 15 羽、陽性対照群 12 羽）を用いた経口（0 及び 26 mg/kg 体重）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験では、症状及び病理組織学的に急性遅発性神経毒性を示唆する所見は認められなかったが、脳及び脊髄の AChE 及び NTE 活性に有意な影響が認められたため、さらに、産卵鶏（一群 24 羽、対照群 10 羽、陽性対照群 23 羽）に 0.2～25 mg/kg 体重の用量でイミシアホスを経口投与し、無影響量及び回復性を検討するための追加試験が実施された。その結果、5 mg/kg 体重以上の用量で、神経組織中 AChE 及び NTE 活性阻害が誘発されたが、約 3 週間で回復し、1 mg/kg 体重以下の用量では、AChE 及び NTE 活性に影響を及ぼさないことが示唆された。（参照 38）

９．皮膚感作性試験

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。

パッチ除去 24 及び 48 時間後の観察で、全ての動物に軽度から中等度の皮膚反応が認められ、イミシアホスには皮膚感作性があるものと判断された。（参照 39）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹、対照群及び高用量群は雌雄各 25 匹とし、うち雌雄各 10 匹は 4 週間の休薬試験群とした）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 20　90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	10 ppm	50 ppm
平均検体摂取量	雄	0.28	0.93	4.86
（mg/kg 体重/日）	雌	0.28	0.99	5.13

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

休薬試験群では、50 ppm 投与群の脳 ChE 活性に著しい回復がみられ、対照群との差が 20%以内となったが、統計学的には有意に低かった。検体投与による神経病理組織学的影響は、いずれの投与群にも認められなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雌雄とも 0.28 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 40）

表 21　90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 ppm	・網状赤血球率増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・Hb 及び Ht 減少§	・網状赤血球率増加 ・RBC 減少 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・Hb 及び Ht 減少§
10 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)
3 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。

（2）90 日間亜急性毒性試験（追加試験）（ラット）

90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験[10. (1)]において、最高用量である 50 ppm 投与群の投与終了時検査で有意な ChE 活性阻害が認められたが、休薬期間終了時の血漿及び赤血球の ChE 活性が測定されなかったことから、本試験はその補足試験として実施された。

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹、うち雌雄各 10 匹は 4 週間の休薬試験群とした）に、0 及び 50 ppm（平均検体摂取量は雄 4.4 mg/kg 体重/日、雌 4.8 mg/kg 体重/日）の濃度で 90 日間混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

血液学的検査において、高用量投与群の雌で Hb、RBC 及び Ht の有意な減少が認められ、雄でも Ht が減少し、これに対応する網状赤血球率も増加した。休薬期間終了時の検査では、赤血球系の変動は認められず、僅かに雌の網状赤血球率が対照群より高かったが、検体投与からの回復性は示唆された。

ChE 活性に関しては、投与終了時検査において脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。赤血球 ChE については、測定下限以下であったため測定感度を上げて測定したが、検体投与の影響は明らかではなかった。休薬群では検体投与の影響は認められず、完全に検体投与の影響から回復したと考えられた。

本試験の結果から、90 日間亜急性毒性試験における影響として、50 ppm 投与群の雌雄で貧血及び脳 ChE 活性阻害が認められたが、4 週間の休薬期間終了時には、血漿、赤血球及び脳 ChE 活性の変化は消失することが確認された。（参照 41）

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、うち対照群及び高用量群の雌雄各 4 匹は 4 週間の休薬期間を設けた回復試験群を設定）を用いた強制経口（原体：0、0.25、2.5 及び 25 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。また、対照群及び高用量群については、投与終了後に 4 週間の休薬期間を設け、回復試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

休薬試験終了時検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の雌に脳 ChE 活性阻害が認められ、赤血球 ChE 活性も、統計学的有意差は認められないものの対照群より僅かに低い傾向がみられた。しかし、第 13 週の検査結果と比較した場合、明らかな回復傾向が認められた。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 42）

表 22　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	・削痩（投与 1 週以降） ・体重減少（投与 1～2 週） ・体重増加量抑制（投与 0～13 週） ・摂餌量減少（投与 0～13 週） ・Hb 及び Ht 減少 ・PT 及び APTT 延長傾向 ・ALT 活性低下 ・カルシウム、Alb、TP、A/G 比、Glu 及びカリウム減少 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・削痩（投与 4 週以降） ・体重減少（投与 1 週） ・体重増加量抑制（投与 0～13 週） ・摂餌量減少（投与 0～13 週） ・PT 及び APTT 延長 ・ALT 活性低下 ・カリウム減少 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・胸腺絶対重量減少
2.5 mg/kg 体重/日 以上	・RBC 減少 ・網状赤血球率増加 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・胸骨及び大腿骨の骨髄造血亢進	・Hb、Ht 及び RBC 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・胸骨及び大腿骨の骨髄造血亢進
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹、ただし、対照群及び高用量群雌雄各 5 匹を休薬試験群とした）を用いた経皮（原体：0、2.5、25 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮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 23 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に脳 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 43）

表 23　28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・Hb 及び Ht 減少 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・Ht 減少 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.05、0.2、1 及び 5 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に骨髄造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 44）

表 24　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
5 mg/kg 体重/日	・軟便（投与 1 週以降） ・好酸球比率増加 ・PT 及び APTT 延長 ・Alb 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・脾絶対及び比重量[2]増加 ・胃、盲腸：好酸球増加 ・直腸杯細胞減少	・軟便（投与 1 週以降） ・好酸球比率及び好酸球数増加 ・Alb 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・脾比重量増加 ・胃、十二指腸、空腸：好酸球増加 ・盲腸、結腸：形質細胞増生
1 mg/kg 体重/日以上	・Ht、Hb 及び MCHC 減少 ・好酸球数増加 ・直腸形質細胞増生	・盲腸好酸球増加 ・結腸、直腸：好酸球増加、杯細胞減少
0.2 mg/kg 体重/日以上	・RBC 減少 ・骨髄造血亢進 ・脾髄外造血及び色素沈着 ・クッパー細胞色素沈着 ・回腸好酸球増加	・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・骨髄造血亢進 ・脾髄外造血及び色素沈着 ・クッパー細胞色素沈着 ・回腸好酸球増加 ・直腸形質細胞増生
0.05 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 70 匹、ただし、高用量群は雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 25 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 25　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	10 ppm	50 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.15	0.51	2.71
	雌	0.19	0.64	3.31

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 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。

3 ppm 投与群の雌雄においても赤血球 ChE 活性の有意な阻害が認められたが、その阻害率は概ね 20%以下であり、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄に赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄 : 0.15 mg/kg 体重/日、雌 : 0.19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 45)

表 26　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
50 ppm	・網状赤血球率増加 ・カリウム増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・脾絶対及び比重量増加	・網状赤血球率増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上)
10 ppm 以上	・T.Chol 及び無機リン増加 ・Glu 低下 ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 1 年間慢性毒性試験 (追加試験) (ラット)

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、3 ppm 投与群で 20%以下であるものの赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、追加試験として Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1 及び 2 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27　1 年間慢性毒性試験(追加試験) (ラット)の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	2 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.12
	雌	0.07	0.15

本試験では、2 ppm 投与群でも体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理学的検査において影響は認められず、ChE 活性にも毒性学的に意味のある影響が認められなかったので、無毒性量は雄雌とも 2 ppm (雄 : 0.12 mg/kg 体重/日、雌 : 0.15 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、10、30 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 28　18 か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.36	1.21	3.62	12.3
	雌	0.45	1.48	4.48	14.2

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。
検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。
本試験において、3 ppm 以上投与群の雄及び 10 ppm 以上投与群の雌に赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雄では 3 ppm（0.36 mg/kg 体重/日）未満、雌で 3 ppm（0.45 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 47）

表 29　18 か月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・副腎及び脳絶対及び比重量増加 ・副腎：皮質細胞肥大、鉱質沈着	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・MCV 減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・心臓絶対及び比重量、脾臓絶対重量減少 ・副腎：皮質細胞肥大、鉱質沈着
30 ppm 以上	・脳 ChE 活性阻害(20%以上)	・WBC 及び MCHC 増加
10 ppm 以上		・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) ・脳 ChE 活性阻害(20%以上)
3 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)	3 ppm 毒性所見なし

（5）18 か月間発がん性試験（追加試験）（マウス）

18 か月間発がん性試験[11. (4)]において、低用量の 3 ppm 投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、ChE 活性阻害作用が発現しない用量を確認するための追加試験として、ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.25、0.5 及び 1.0 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30　18 か月間発がん性試験（追加試験）（マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.25 ppm	0.5 ppm	1.0 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.01	0.03	0.06	0.12
	雌	0.02	0.04	0.08	0.17

0.1 及び 1.0 ppm 投与群の雌において有意な赤血球 ChE 活性阻害が認められ、阻害率は 20%以上であった。しかし、用量相関性は認められないこと、脳 ChE には変化はみられないこと、及び前述のマウスを用いた発がん性試験[11. (4)]において 3 ppm 投与群の雌では赤血球 ChE 活性阻害が認められなかったことから、本試験で認められた赤血球 ChE 活性の変化には毒性学的意義は少ないと考えられた。雄ではいずれの投与群においても赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

脳 ChE 活性は、1 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な阻害が認められたが、対照群の 94%であり、マウスを用いた発がん性試験[11. (4)]では 10 ppm 以下投与群で脳 ChE 活性の有意な阻害が認められていないことから、この阻害は毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。その他の投与群には、統計学的に有意な変化は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は雄雌とも 1.0 ppm（雄：0.12 mg/kg 体重/日、雌：0.17 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 48）

[11. (4)]及び[11. (5)]の試験結果から、マウスを用いた発がん性試験における無毒性量は、雄で 1.0 ppm（0.12 mg/kg 体重/日）、雌で 3 ppm（0.45 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3、18 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			3 ppm	18 ppm	100 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P	雄	0.2	1.2	6.7
		雌	0.3	1.8	10.5
	F_1	雄	0.3	1.7	10.3
		雌	0.3	1.9	11.4

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

100 ppm 投与群の F_1 世代において、哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雌雄（P 雌及び F_1 雌雄）に体重増加抑制等が、児動物では 100 ppm 投与群で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 18 ppm（P 雄：1.2 mg/kg 体重/日、P 雌：1.8 mg/kg

体重/日、F_1雄：1.7 mg/kg 体重/日、F_1雌：1.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 49）

表 32　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制（哺育 1～4 日以降） ・摂餌量減少（哺育 7～10 日以降）	・体重増加抑制 ・精巣上体重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・全同腹児死亡がみられた腹数増加
	18 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	・生存率低下 ・低体重		・生存率低下 ・低体重	
	18 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（0、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物には投与に関連した変化は認められなかった。胎児では、対照群を含む全ての群で 1～3 例に内臓又は骨格奇形が認められたが、その発現率に差はみられず、いずれも発育遅延に関連したもの、又は同系統ラットにおいて自然発生的に認められるものであり、検体の投与に関連したものではなかった。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 50）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

試験期間中、対照群、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ 1、1 及び 6 例の母動物が誤投与のために死亡又は切迫と殺され、1 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 2 及び 3 例が流産のためと殺された。これらの動物の剖検では、多くの動物の胸腔又は肺に誤投与に起因する所見が認められた。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群では消化管にも異常が認められたが、これは投与の物理的刺激による胃粘膜の肥厚であり、検体投与に関連したものではなかった。胎児では、対照群を含む全ての群で外表、内臓又は骨格奇形が認められたが、その発現率に差は認められず、いずれも自然発生的に認められるものであり、検体の投与に関連したものではなかった。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 51）

１３．遺伝毒性試験

イミシアホス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線維芽細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が実施された。結果は表 33 に示されている。

CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、細胞増殖抑制のみられる最高用量でのみ、代謝活性化系存在下で染色体異常誘発性（構造異常の発現頻度増加）が認められたが、*in vivo* におけるラットの小核試験を含めその他の試験では全て陰性であったことから、イミシアホスには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 52～56）

表 33　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）	220～2,048 μg/mL (+/-S9)	+S9 で陽性
in vivo	小核試験	Wistar ラット（骨髄細胞） (一群雄 8 匹)	0、7.5、15、30 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回静脈内投与)	陰性
	小核試験	Wistar ラット（肝細胞） (一群雄 7 匹)	0、2.5、5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主に植物由来の M1、M2、M5、M6A、M10 及び M19 並びに主に土壌及び水中由来の M8 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は、表 34 に示されているとおり全て陰性であった。（参照 57～63）

表 34　遺伝毒性試験概要(代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
M2	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
M5	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
M6A	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
M8	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
M10	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	1.6～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
M19	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）コリンエステラーゼ活性影響試験

Wistar ラット（一群雄 5 匹）にイミシアホスを単回強制経口（0、1、5 及び 20 mg/kg 体重）又は 14 日間反復経口（0 及び 5 mg/kg 体重/日）投与して、投与後の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された（単回投与 1 mg/kg 体重投与群では投与 168 時間以降、5 及び 20 mg/kg 体重投与群では投与 1 時間以降）。

ChE 活性の推移を検討した結果、単回投与では、血漿 ChE 活性は投与 7 日後には回復したと考えられた。赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が 5 mg/kg 体重以上投与群で認められたが、投与 28 日後には回復したと考えられた。脳 ChE 活性阻害（20%以上）が 20 mg/kg 体重投与群で認められたが、投与 7 日後には回復したと考えられた。反復投与では、血漿 ChE 活性は最終投与 3 日後に回復したと考えられた。5 mg/kg 体重投与群において赤血球 ChE 活性阻害及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたが、赤血球 ChE 活性は 84 日後、脳 ChE 活性は 14 日後には回復したと考えられた。

本試験における ChE 活性阻害に対する無毒性量は、単回投与で 1 mg/kg 体重、反復投与で 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

イミシアホスの経口投与によって誘発されたラットにおける ChE 活性阻害は、時間と共に回復することが示唆された。血漿及び脳 ChE 活性の回復は比較的速く、赤血球 ChE 活性の回復は遅れる傾向がみられたが、これは赤血球の産生から崩壊の周期が関連していると考えられた。（参照 64）

（2）解毒試験

Wistar ラット（一群雄 10 匹）にイミシアホスを単回経口投与（210 mg/kg 体重）し、その 30 分後に解毒剤としてアトロピン（200 mg/kg 体重）の皮下投与、PAM（250 mg/kg 体重）の筋肉内投与、アトロピン＋PAM の併用投与を行って、解毒試験が実施された。また、イミシアホス（240 mg/kg 体重）を単回経口投与して、これらの解毒剤の複数回投与（アトロピン：150 mg/kg 体重×1 回＋10 mg/kg 体重×3 回、PAM：150 mg/kg 体重×6 回、アトロピン＋PAM 併用）による延命効果及び救命効果についても検討された。

イミシアホス単独投与群では、投与 2 時間後に死亡が発現し、210 mg/kg 体重投与では 2 日後までに 7 例が、240 mg/kg 体重投与では 3 日後までに全例が死亡した。主な症状として縮瞳、流涎、腹臥位、振戦、眼球突出が観察された。

アトロピン又はアトロピン＋PAM 併用投与群では、単回及び複数回投与試験のいずれにおいても、死亡発現時間の遅れとともに死亡率の低下がみられ、症状の発現減少又は消失が確認された。PAM 投与群では、単回投与試験において死亡発現時間の遅れと死亡率の低下が認められたが、複数回投与試験では明らかな延命効果及び救命効果は認められなかった。PAM 投与による症状の改善は認められなかった。（参照 65、66）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イミシアホス」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（だいず、はくさい等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したイミシアホスの動物体内運命試験の結果、経口投与されたイミシアホスの吸収及び排泄は速やかであった。吸収率は低用量投与群で少なくとも 89.7%、高用量投与群で少なくとも 91.4%と算出され、主に尿中へ排泄された。臓器・組織への蓄積性は認められなかった。尿中の主な代謝物として M1、M2、M14、Metabolite 9、Met-A 等が認められた。

^{14}C で標識したイミシアホスの植物体内運命試験の結果、土壌処理したイミシアホスの挙動は類似しており、根から吸収され、多くは茎葉部に移行するが、一部は果実や塊茎や根部に移行した。主要残留物は未変化のイミシアホス及び代謝物 M6A であり、そのほか代謝物 M2、M5、M10 及び M19 のグルコース抱合体が 10%TRR を超えて認められた。

野菜及び果物を用いて、イミシアホス並びに代謝物 M19、M10、M6A 及び M5 を分析対象化合物として実施された作物残留試験の結果、それぞれの最大残留値は、0.715mg/kg（結球レタス：茎葉部）、0.032mg/kg（だいこん：葉部）、0.028mg/kg（トマト：果実）、0.080mg/kg（だいこん：葉部）、0.012mg/kg（だいこん：葉部）であった。

各種毒性試験結果から、イミシアホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性並びに血液系（貧血等）に認められた。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量及び中用量で有機リン系化合物特有の神経症状が認められたが、神経組織に病理組織学的所見は認められず、低用量では症状の発現も認められなかった。遅発性神経毒性は認められなかった。繁殖試験では、高用量投与群で哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M2、M5、M6A、M10 及び M19 のグルコース抱合体が認められたが、M2、M6A、M10 及び M19 はラットにおいても検出される代謝物であった。また、代謝物 M5 は急性毒性が親化合物より弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性で、作物残留量が低かったことから、農産物中の暴露評価対象物質をイミシアホス（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 35 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 36 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イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.05 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 0.0005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、イミシアホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性影響試験の 1

mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0005 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）	強制経口
（無毒性量）	0.05 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	コリンエステラーゼ活性影響試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	1 mg/kg 体重
（安全係数）	100

表 35　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	90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験	0、3、10、50 ppm 雄：0、0.28、0.93、4.86 雌：0、0.28、0.99、5.13	雄：0.28 雌：0.28	雄：0.93 雌：0.99	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、3、10、50 ppm 雄：0、0.15、0.51、2.71 雌：0、0.19、0.64、3.31	雄：0.15 雌：0.19	雄：0.51 雌：0.64	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等 (発がん性は認められない)
	1 年間慢性毒性試験（追加試験）	0、1、2 ppm 雄：0、0.06、0.12 雌：0、0.07、0.15	雄：0.12 雌：0.15	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	2 世代繁殖試験	0、3、18、100 ppm P 雄：0、0.2、1.2、6.7 P 雌：0、0.3、1.8、10.5 F_1 雄：0、0.3、1.7、10.3 F_1 雌：0、0.3、1.9、11.4	親動物・児動物 P 雄：1.2 P 雌：1.8 F_1 雄：1.7 F_1 雌：1.9	親動物・児動物 P 雄：6.7 P 雌：10.5 F_1 雄：10.3 F_1 雌：11.4	親動物：体重増加抑制等 児動物：生存率低下等 (全同腹児死亡がみられた腹数増加)
	発生毒性試験	0、1、2.5、10	母動物：10 胎　児：10	母動物：－ 胎　児：－	母動物・胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間発がん性試験	0、3、10、30、100 ppm 雄：0、0.36、1.21、3.62、12.3 雌：0、0.45、1.48、4.48、14.2	雄：－ 雌：0.45	雄：0.36 雌：1.48	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等 (発がん性は認められない)
	18 か月間発がん性試験（追加試験）	0、0.1、0.25、0.5、1.0 ppm 雄：0、0.01、0.03、0.06、0.12 雌：0、0.02、0.04、0.08、0.17	雄：0.12 雌：0.17	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、2.5、5	母動物：5 胎　児：5	母動物：－ 胎　児：－	母動物・胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、0.25、2.5、25	雌雄：0.25	雌雄：2.5	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等
	1 年間慢性毒性試験	0、0.05、0.2、1、5	雌雄：0.05	雌雄：0.2	雌雄：骨髄造血亢進等
ADI					NOAEL：0.05 mg/kg 体重/日 SF：100 ADI：0.0005 mg/kg 体重/日
ADI 設定根拠資料					イヌ 1 年間慢性毒性試験

注）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が設定できない。
1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 36　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、12、40、120	雄：12 雄：流涎、振戦及び歩行失調
	急性毒性試験①	雄：80 雌：60、80、106	雌雄：－ 雌雄：振戦、流涎、流涙、円背位、嗜眠、頻呼吸、運動失調、眼球突出、腹臥、衰弱、開脚歩行、あえぎ呼吸／呼吸困難、血涙、活動量低下等
	急性毒性試験②	雌雄：70、80	雌雄：－ 雌雄：嗜眠、円背位、流涎、眼球突出、腹臥、振戦、運動失調、流涙、呼吸困難、痙攣、衰弱、血涙、歩行異常等
	急性神経毒性試験	雄：0、6.25、25、60、100 雌：0、6.25、25、60	雌雄：6.25 雌雄：歩行異常、円背位、呼吸数の変化
	コリンエステラーゼ活性影響試験	雄：0、1、5、20	雄：1 雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
マウス	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、1、3、10、30、100	雄：3 雄：自発運動量低下
	急性毒性試験	雄：92 雌：60、80、106	雌雄：－ 雌雄：嗜眠、眼瞼閉鎖、粗毛、活動量低下、運動失調、振戦、腹臥、呼吸困難、流涙、低体温等
ARfD			NOAEL：1 SF：100 ARfD：0.01
ARfD 設定根拠資料			ラットを用いたコリンエステラーゼ活性影響試験

注）ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
－：無毒性量は設定できなかった
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＞

略称	化学名
M1	1-ethyl-imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
M2	imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
M3	1-ethyl-imidazolidin-2-one
M5	thiophosphoric acid *O*-ethyl ester *S*-propyl ester
M6A	(1-ethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-urea (1-ethyl-imidazolin-2-ylidene)-urea
M8	(2-cyanoimino-3-ethyl-imidazolidin-1-yl)-phosphonic acid monoethyl ester
M9	(2-cyanoimino-3-ethyl-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid *S*-propyl ester
M10	(3-ethyl-2-imino-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid *O*-ethyl ester
M11	(3-ethyl-2-imino-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid *S*-propyl ester
M14	1-ethyl-5-hydroxy-imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
M19	(2-cyanoimino-3-ethyl-4-hydroxy-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid *O*-ethyl ester *S*-propyl ester
Dihydroxy-M1	1-ethyl-4,5-dihydroxy-imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
Dehydroxy-M1	1-ethyl-1,3-dihydro-imidazol-2-ylidene-cyanamide
Metabolite 9	(2-imino-imidazolidin-1-yl)- phosphonothioic acid *O*-ethyl ester *S*-propyl ester
Metabolite 11	*N*-cyano-*N*-ethyl-guanidine
Metabolite 29	(2-cyanoimino-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid *O*-ethyl ester *S*-propyl ester
Met-A	ethyl-thiophosphoramidic acid *S*-(2-hydroxy-propyl) ester
Met-B	（同定には至らなかったが、Met-A に類似した構造と特徴付けられた）

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
AChE.	アセチルコリンエステラーゼ
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
C_{max}	最高濃度
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PAM	プラリドキシム
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (豆) 2012年	1	3,000 G	1	119 126 133	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
	1		1	141 148 155	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2003年	2	3,000 G	1	80 87 93~94 100 107	0.012 0.021 0.014 <0.001 <0.001	0.010 0.016 0.006 <0.001 <0.001	0.002 0.005 0.003 <0.0004 <0.0004	0.002 0.004 0.001* <0.0004 <0.0004	0.003 0.005 0.003 <0.001 <0.001	0.002 0.004 0.002* <0.001 <0.001	0.002 0.005 0.003 <0.001 <0.001	0.002* 0.004 0.002* <0.001 <0.001	0.002 0.002 0.002 <0.001 <0.001	0.002* 0.002* 0.001* <0.001 <0.001
さといも (露地) (塊茎) 2009年	1	3,000 G	1	159 166 173	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
	1	3,000 G	1	164 171 178	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
かんしょ (露地) (塊根) 2003年	2	3,000 G	1	110~113 117~120 124~127	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	0.001 <0.0004 0.001	0.0004* <0.0004 0.0004*	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	0.006 0.003 0.003	0.005 0.002 0.002	0.002 0.001 0.002	0.001* 0.001* 0.001*
やまのいも (露地) (塊茎) 2012年	1	3,000 G	1	175 182 189	0.014 0.011 0.009	0.013 0.010 0.008								
	1		1	160 167 174	0.009 <0.005 0.007	0.008 <0.005 0.006								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (根部) 2003年 2004年	6	3,000 G	1	48	0.010	0.009	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.005	0.004	<0.001	<0.001
				55~58	0.010	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.001*	<0.001	<0.001
				61~65	0.011	0.005*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.002*	<0.001	<0.001
				68~72	0.012	0.005*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.002*	<0.001	<0.001
				75~78	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.003*	<0.001	<0.001
				83	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				90	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (葉部) 2003年 2004年	6	3,000 G	1	48	0.012	0.008	0.032	0.019	<0.001	<0.001	0.058	0.040	0.005	0.005
				55~58	0.005	0.004*	0.005	0.005*	<0.005	<0.003	0.024	0.012*	0.012	0.005*
				61~65	<0.005	0.004*	0.005	0.004*	<0.005	<0.003	0.063	0.014*	0.007	0.004*
				68~72	<0.005	0.004*	<0.005	0.003	<0.005	<0.003	0.080	0.020*	0.012	0.006*
				75~78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.064	0.025*	<0.005	<0.005
				83	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.007	0.007	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (つまみ菜) 2003年	1	3,000 G	1	7	0.088	0.087								
	1	3,000 G	1	9	0.375	0.372								
だいこん (露地) (間引き菜) 2003年	1	3,000 G	1	14	0.118	0.114								
	1	3,000 G	1	16	0.011	0.011								

1-66

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉) 2012年	1	3,000 G	1	57 64 71	0.007 0.014 0.010	0.007 0.014 0.010								
	1		1	106 113 120	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
キャベツ (露地) (茎葉) 2012年	1	3,000 G	1	57 64 71	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
	1		1	106 113 120	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
ごぼう (露地) (根部) 2010年	1	3,000 G	1	178 185 192	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
	1	3,000 G	1	164 171 178	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
結球レタス (露地) (茎葉部) 2012年	1	3,000 G	1	43 50 57	0.231 0.160 0.138	0.229 0.160 0.132								
	1		1	55 62 69	0.715 0.492 0.428	0.714 0.480 0.414								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にら (露地) (可食部) 2011年	1	3,000 G	1	110 117 124	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
	1		1	98 105 112	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
らっきょう (露地) (鱗茎) 2014年	1	3,000 Ga	1	30 45 60	0.004 0.002 0.001	0.004 0.002 0.001								
	1		1	30 45 60	0.001 <0.001 <0.001	0.001 <0.001 <0.001								
にんじん (露地) (根部) 2003年	2	3,000 G	1	93 100 105~107 112 119	0.008 0.007 0.008 0.003 0.006	0.008 0.006 0.005 0.003 0.005	0.001 0.001 0.002 0.001 0.002	0.001 0.001 0.001 0.001 0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001	0.015 0.018 0.018 0.001 0.002	0.014 0.016 0.009 <0.001 0.002	0.002 0.001 <0.001 <0.001 <0.001	0.002* 0.001* <0.001 <0.001 <0.001
トマト (施設) (果実) 2003年	2	3,000 G	1	61~64 68~71 75~78	0.069 0.055 0.045	0.057 0.042 0.036	0.013 0.007 0.008	0.008 0.006 0.007	0.028 0.017 0.012	0.017 0.012 0.010	0.007 0.004 0.006	0.005 0.004 0.004	0.002 0.002 0.003	0.002 0.002 0.002*

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ミニトマト (施設) (果実) 2003、 2004年	2	3,000 G	1	56~57	0.042	0.032	0.011	0.007	0.016	0.011	0.007	0.004	0.002	0.002*
				63~64	0.024	0.023	0.004	0.004	0.009	0.008	0.003	0.002	0.002	0.002
				70~71	0.019	0.016	0.027	0.026	0.008	0.008	0.002	0.002	<0.001	<0.001
	1		1	37	0.081	0.076	0.020	0.019	0.020	0.014	0.008	0.007	0.004	0.003
				44	0.062	0.056	0.011	0.011	0.010	0.009	0.006	0.006	0.003	0.002
				51	0.056	0.050	0.007	0.006	0.009	0.007	0.004	0.004	0.002	0.002
	1		1	76	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				83	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				90	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		1	70	0.028	0.028	0.004	0.004	0.006	0.006	0.003	0.002	0.002	0.002
				77	0.022	0.022	0.003	0.003	0.007	0.007	0.002	0.002	0.001	0.001
				84	0.023	0.022	0.003	0.003	0.007	0.007	0.002	0.002	0.002	0.002
	1		1	86	0.012	0.012	0.003	0.003	0.006	0.006	0.002	0.002	0.001	0.001
				93	0.011	0.010	0.002	0.002	0.010	0.010	0.002	0.002	0.001	0.001
				100	0.010	0.010	0.002	0.002	0.008	0.008	0.002	0.002	0.001	0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (施設) (果実) 2011年	1	3,000 G (定植前) 及び 1,500 L (生育期)	2	1 3 7 14 26 42	0.04 0.05 0.05 0.03 0.02 0.02	0.04 0.05 0.04 0.03 0.02 0.02								
	1		2	1 3 7 14 28 41	0.19 0.20 0.21 0.28 0.21 0.16	0.18 0.20 0.21 0.27 0.20 0.16								
なす (施設) (果実) 2003年	2	3,000 G	1	42 49 56 63	0.051 0.058 0.048 0.038	0.046 0.041 0.038 0.026	0.007 0.009 0.007 0.005	0.006 0.006 0.005 0.003	0.006 0.011 0.005 0.004	0.004 0.006 0.003 0.002	0.005 0.011 0.015 0.013	0.004 0.008 0.008 0.010	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 2003、 2004年	6	3,000 G	1	30~33 37~40 44~47 52	0.049 0.026 0.025 0.017	0.023 0.016 0.016 0.016	0.002 0.001 0.001 0.001	0.001* 0.001* 0.001* 0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001	0.014 0.011 0.010 0.002	0.006* 0.005* 0.004* 0.002	0.003 0.003 0.001 <0.001	0.002* 0.001* 0.001* <0.001
きゅうり (施設) (果実) 2011年	1	3,000 G (定植前) 及び 1,500 L (生育期)	2	1 3 7 14 26 42	0.09 0.12 0.12 0.05 0.03 0.03	0.09 0.12 0.12 0.05 0.03 0.02								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1		2	1 3 7 14 28 41	0.02 0.05 0.07 0.07 0.05 0.03	0.02 0.05 0.06 0.07 0.05 0.03								
すいか (施設) (果実) 2003年	2	3,000 G	1	59~61 66~68 73~75	0.004 0.003 0.002	0.003 0.002 0.002*	<0.0004 <0.0004 <0.0004	<0.0004 <0.0004 <0.0004	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	0.002 0.001 <0.001	0.001* 0.001* <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001
すいか (施設) (果肉) 2012年	1	3,000 G (定植前) 及び 1,500 L (生育期)	2	14 21 28 35	0.005 0.003 0.010 0.009	0.004 0.003 0.010 0.009								
	1		2	14 21 28 37	0.004 0.003 0.016 0.009	0.004 0.002 0.016 0.008								
すいか (施設) (果皮) 2012年	1	3,000 G (定植前) 及び 1,500 L (生育期)	2	14 21 28 35	0.004 0.002 0.004 0.004	0.004 0.002 0.004 0.004								
	1		2	14 21 28 37	0.007 0.005 0.017 0.009	0.007 0.005 0.016 0.008								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (施設) (果実) 2003年	2	3,000 G	1	75~77 82~84 89~91	0.010 0.007 0.005	0.006 0.004 0.003	0.003 0.002 0.002	0.001 0.001 0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	0.005 0.006 0.004	0.004 0.004 0.004	0.001 <0.001 <0.001	0.001* <0.001 <0.001
にがうり (施設) (果実) 2012年	1	3,000 G	1	56 63 70	0.010 <0.005 <0.005	0.010 <0.005 <0.005								
	1		1	56 63 70	0.040 0.031 0.022	0.040 0.030 0.022								
ほうれんそう (施設) (茎葉) 2012年	1	3,000 G	1	78 85 92	0.120 0.064 0.085	0.114 0.062 0.078								
	1		1	37 44 51	0.016 0.010 0.011	0.016 0.010 0.010								
おくら (施設) (果実) 2009年	1	3,000 G	1	48 55 62	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								
	1	3,000 G	1	35 42 49	0.006 <0.005 <0.005	0.006 <0.005 <0.005								
えだまめ (露地) (さや) 2012年	1	3,000 G	1	56 63 70	0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.005 <0.005								
	1		1	47 54 61	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
つるむらさき (施設) (茎葉) 2011年	1	3,000 G	1	30	0.05	0.05								
				44	0.02	0.02								
				58	<0.01	<0.01								
	1		1	47	0.04	0.04								
				54	0.03	0.03								
				61	0.02	0.02								
いちご (施設) (果実) 2003年	2	3,000 G	1	86	0.033	0.027	0.004	0.003	0.001	0.001	0.003	0.002	0.002	0.002
				93	0.023	0.018	0.003	0.002	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.001	0.001*
				100	0.018	0.018	0.002	0.002	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.002	0.002*
				104	0.017	0.014	0.003	0.002	0.001	0.001*	0.002	0.002	<0.001	<0.001
				111	0.014	0.009	0.002	0.001	0.001	0.001*	0.002	0.002*	<0.001	<0.001
				118	0.008	0.007	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001

注）・散布には G：粒剤（有効成分量 1.5%）及び L：液剤（有効成分量 30.0%）を用いた。
・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。
・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は大きい値を示した（例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で<0.008 の場合、<0.008 とした）。
・農薬の使用量が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量に a を付した。
・／：分析せず。

＜別紙 4：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ばれいしょ	0.016	38.4	0.61	34	0.54	41.9	0.67	35.1	0.56
やまいも	0.013	3.1	0.04	0.9	0.01	1.7	0.02	4.4	0.06
だいこん(根)	0.009	33	0.30	11.4	0.10	20.6	0.19	45.7	0.41
だいこん(葉)	0.372	1.7	0.63	0.6	0.22	3.1	1.15	2.8	1.04
はくさい	0.014	17.7	0.25	5.1	0.07	16.6	0.23	21.6	0.30
レタス	0.714	9.6	6.85	4.4	3.14	11.4	8.14	9.2	6.57
にんじん	0.008	18.8	0.15	14.1	0.11	22.5	0.18	18.7	0.15
トマト	0.076	32.1	2.44	19	1.44	32	2.43	36.6	2.78
ピーマン	0.27	4.8	1.30	2.2	0.59	7.6	2.05	4.9	1.32
なす	0.046	12	0.55	2.1	0.10	10	0.46	17.1	0.79
きゅうり	0.12	20.7	2.48	9.6	1.15	14.2	1.70	25.6	3.07
すいか	0.016	7.6	0.12	5.5	0.09	14.4	0.23	11.3	0.18
メロン類	0.006	3.5	0.02	2.7	0.02	4.4	0.03	4.2	0.03
その他のうり科野菜	0.04	2.7	0.11	1.2	0.05	0.6	0.02	3.4	0.14
ほうれんそう	0.114	12.8	1.46	5.9	0.67	14.2	1.62	17.4	1.98
おくら	0.006	1.4	0.01	1.1	0.01	1.4	0.01	1.7	0.01
えだまめ	0.005	1.7	0.01	1	0.01	0.6	0.00	2.7	0.01
その他の野菜	0.05	13.4	0.67	6.3	0.32	10.1	0.51	14.1	0.71
いちご	0.027	5.4	0.15	7.8	0.21	5.2	0.14	5.9	0.16
合計			18.2		8.86		19.8		20.3

注）・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区でイミシアホスの平均残留値のうち最大のものを用いた（別紙 3 参照）。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 68）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたイミシアホスの推定摂取量（μg/人/日）
・トマトとミニトマトについては、残留値の高いミニトマトの値を用いた。
・だいこん（葉）については、だいこん（つまみ菜）の値を用いた。
・だいず、さといも、かんしょ、キャベツ、にら及びごぼうについては全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
・その他のうり科野菜については、にがうりの値を用いた。
・その他の野菜については、つるむらさきの値を用いた。

＜参照＞

1. 農薬抄録 イミシアホス（殺線虫剤）：アグロカネショウ株式会社、2007年、一部公表
2. ^{14}C標識イミシアホスを用いたラット体内における代謝試験（GLP対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2003年、未公表
3. ラットの脳、肝臓及び血液中における EPR 標識イミシアホスの代謝（GLP対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2004年、未公表
4. ^{14}C-イミシアホスを用いたトマトにおける植物代謝試験（GLP対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2002年、未公表
5. [^{14}C-IMI]イミシアホスを用いた馬鈴薯における植物代謝試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
6. [^{14}C-EPR]イミシアホスを用いた馬鈴薯における植物代謝試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
7. [^{14}C]イミシアホスを用いたダイコンにおける植物代謝試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
8. 代謝物M6Aのレタスにおける植物代謝試験：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
9. イミシアホスの好気的土壌中運命試験(GLP対応):Ricerca Bioscience(米国)、2002年、未公表
10. イミシアホスの好気的土壌中運命試験(GLP対応):Ricerca Bioscience(米国)、2003年、未公表
11. M6Aの好気的土壌中運命試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
12. イミシアホスの嫌気的土壌中運命試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
13. 代謝物M6Aの嫌気的土壌中運命試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
14. イミシアホスの土壌吸脱着試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
15. M6Aの土壌吸脱着試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
16. イミシアホスの好気的土壌中における分解及び土壌浸透性予備試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2002年、未公表
17. イミシアホスの加水分解試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
18. M6Aの加水分解試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表

19. イミシアホスの水中光分解運命試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2005 年、未公表
20. イミシアホスの土壌残留試験成績：（株）化学分析コンサルタント、未公表
21. イミシアホス及び代謝物の作物残留試験成績：（株）化学分析コンサルタント 2004~2005 年、未公表
22. イミシアホス及び代謝物の作物残留試験成績：(財)残留農薬研究所、2004~2005 年、未公表
23. 生体機能に及ぼす影響に関する試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
24. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2000 年、未公表
25. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2001 年、未公表
26. マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2000 年、未公表
27. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2000 年、未公表
28. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2002 年、未公表
29. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2002 年、未公表
30. 代謝物 M1 のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
31. 代謝物 M2 のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
32. 代謝物 M5 のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
33. 代謝物 M6A のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003 年、未公表
34. 代謝物 M8 のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
35. 代謝物 M10 のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
36. 代謝物 M19 のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
37. ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）：Safeprharm Laboratories（英国）、2004 年、未公表

38. ニワトリを用いた遅発性神経毒性試験（GLP 対応）：Wildlife International（米国）、2005 年、未公表
39. モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
40. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2002 年、未公表
41. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（追加試験）（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
42. イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
43. ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003 年、未公表
44. ビーグル犬を用いた経口投与による 1 年間反復投与毒性試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
45. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
46. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
47. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
48. マウスを用いた飼料混入投与による 78 週間反復経口投与試験（追加試験）（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
49. ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003 年、未公表
50. ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2001 年、未公表
51. ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2001 年、未公表
52. 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2000 年、未公表
53. 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2002 年、未公表
54. チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）を用いた in vitro 染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2002 年、未公表
55. ラットの骨髄を用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2001 年、未公表
56. ラットの肝臓を用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003 年、未公表

57. 代謝物 M1 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）： Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
58. 代謝物 M2 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
59. 代謝物 M5 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
60. 代謝物 M6A の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2002 年、未公表
61. 代謝物 M8 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
62. 代謝物 M10 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004 年、未公表
63. 代謝物 M19 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2005 年、未公表
64. ラットにおけるコリンエステラーゼ活性阻害作用（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
65. ラットにおける解毒試験（1）（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
66. ラットにおける解毒試験（2）（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
67. 食品健康影響評価について(平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904003 号)
68. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
69. イミシアホス　コメント回答資料：アグロカネショウ株式会社、2007 年、未公表
70. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 20 年 11 月 13 日付け府食第 1234 号)
71. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年厚生労働省告示第 14 号）
72. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 2 号）
73. 農薬抄録　イミシアホス（殺線虫剤）（平成 23 年 12 月 13 日改訂）：アグロカネショウ株式会社、2011 年、一部公表
74. イミシアホス作物残留試験成績：アグロカネショウ株式会社、未公表
75. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 11 月 12 日付け府食第 985 号）

76. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年厚生労働省告示第 337 号）
77. 食品健康影響評価について（平成 27 年 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 1 号）
78. 農薬抄録 イミシアホス（殺線虫剤）（平成 26 年 7 月 16 日改訂）：アグロカネショウ株式会社、2014 年、一部公表
79. イミシアホス作物残留試験成績：アグロカネショウ株式会社、未公表

厚生労働省発生食0712第1号
平成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成28年8月22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28年7月12日付け厚生労働省発生食0712第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくキノメチオナートに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

キノメチオナート

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：キノメチオナート[Chinomethionat(ISO)]

（２）用　途：殺ダニ剤・殺菌剤

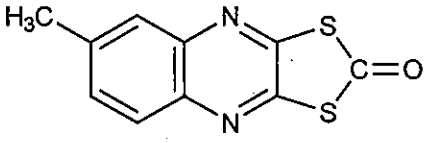
キノキサリン系の殺ダニ剤・殺菌剤である。代謝過程で触媒的に働く金属イオンを捕獲し、酵素活性を阻害することで殺菌作用を示すと考えられている。殺ダニ剤としての作用機構は不明である。

（３）化学名

S,S-(6-Methylquinoxaline-2,3-diyl)dithiocarbonate (IUPAC)

6-Methyl-1,3-dithiolo[4,5-*b*]quinoxalin-2-one (CAS)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{10}H_6N_2OS_2$
分 子 量	234.30
水溶解度	1.0 mg/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow = 3.78 (20℃)

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

国内での使用方法

（1）25.0%キノメチオナート水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｷﾉｷｻﾘﾝ系を含む農薬の総使用回数
きゅうり	うどんこ病	2000～4000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	コナジラミ類	2000倍					
トマト	コナジラミ類 トマトサビダニ	1500～2000倍			5回以内		5回以内
すいか	うどんこ病	2000～4000倍		収穫3日前まで	10回以内		10回以内
メロン まくわうり							
かぼちゃ					3回以内		3回以内
ピーマン	うどんこ病 チャノホコリダニ	2000～3000倍		収穫前日まで			
なす	うどんこ病						
	チャノホコリダニ	2000倍					
しそ	ハダニ類	3000倍		収穫10日前まで			
にがうり	うどんこ病	2000倍		収穫前日まで			
オクラ	ハダニ類 うどんこ病	3000倍					
いちご	うどんこ病	3000～4000倍			2回以内		2回以内
かき		1500倍	200～700 L/10 a	収穫30日前まで	3回以内		3回以内
みかん	ハダニ類	1000～2000倍		収穫7日前まで			
	チャノホコリダニ ミカンサビダニ	1000倍					
かんきつ（みかんを除く）	ハダニ類	1000～2000倍		収穫28日前まで	1回		1回
	チャノホコリダニ ミカンサビダニ	1000倍					

（1）25.0%キノメチオナート水和剤（つづき）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キノキサリン系を含む農薬の総使用回数
みょうが（花穂）	ハダニ類	3000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布、但し花穂の発生期にはマルチフィルム被覆により散布液が直接花穂に飛散しない状態で使用する	3回以内
みょうが（茎葉）				みょうが（花穂）の収穫前日まで 但し、花穂を収穫しない場合にあっては開花期終了まで		散布	
はすいも（葉柄）				収穫前日まで			
食用さくら（葉）	うどんこ病		100～700 L/10 a	収穫21日前まで			

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キノキサリン系を含む農薬の総使用回数
ピーマン	温室、ガラス室、ビニールハウス等密閉できる場所	うどんこ病	20 g/100 m³（50 m²×2 m）	―	収穫前日まで	3回以内	くん煙	3回以内
きゅうり			50～100 g/10 a	5 L/10 a			常温煙霧	
メロン			100 g/10 a		収穫3日前まで	10回以内		10回以内

（２）25.0%キノメチオナートフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キノキサリン系を含む農薬の総使用回数
きゅうり	うどんこ病 コナジラミ類	2000倍	150～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
なす	うどんこ病 コナジラミ類 チャノホコリダニ						

（３）12.5%キノメチオナート・25.0%MEP水和剤

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キノキサリン系を含む農薬の総使用回数
りんご	摘葉	500～1500倍	400～700 L/10 a	収穫30～50日前	1回	散布	1回

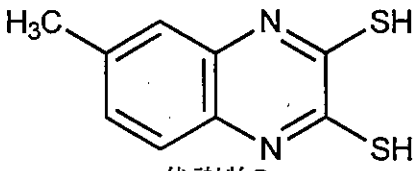
３．作物残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象の化合物

・キノメチオナート

・2，3－ジチオール－6－メチルキノキサリン(代謝物B)骨格を有する代謝物



代謝物B

② 分析法の概要

試料に6 mol/L塩酸を加えて均一化し、アセトンで抽出する。ヘキサンに転溶し、シリカゲルカラムで精製、又は、多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラム若しくはC_{18}カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ(GC-NPD)で定量する。

または、試料に水酸化ナトリウム溶液及び硫化水素ナトリウム溶液を加えて加熱還流し、キノメチオナート及び代謝物B骨格を有する代謝物を代謝物Bに加水分解する。ヨウ化メチルでメチル化して6-メチル-2,3-ビス（メチルチオ）キノキサリン（QDSM）とし、ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、GC-NPDで定量する。なお、分析値については、換算係数1.125を用いてキノメチオナートに換算する。

定量限界： 0.005～0.05 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1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号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたキノメチオナート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：0.644 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数：100

ADI：0.0064 mg/kg 体重/day

（2） ARfD

無毒性量：150 mg/kg 体重

（動物種） 雌マウス及び雄ウサギ

（投与方法） 経口投与

（試験の種類） 一般薬理試験

（期間） 単回

安全係数：100

ARfD：1.5 mg/kg 体重

5．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされているが、国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、豪州において仁果類、核果類等に基準値が設定されている。

6．基準値案

（1）残留の規制対象

キノメチオナートとする。

一部の作物残留試験において2，3－ジチオール－6－メチルキノキサリン(代謝物B)骨格を有する化合物（親化合物を含む）の分析が行われているが、親化合物を除いた代謝物Bの残留は親化合物に比べて低いと考えられることから、代謝物B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、食品中の暴露評価対象物質としてキノメチオナート（親化合物のみ）を設定している。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価

①　長期暴露評価

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

	TMDI／ADI (%)[注]
一般（1 歳以上）	25.3
幼小児（1～6 歳）	61.4
妊婦	23.6
高齢者（65 歳以上）	30.0

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

②　短期暴露評価

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

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

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

(別紙1)

キノメチオナート作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量(ppm)[注1] 【キノメチオナート／キノメチオナート及び代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
かぼちゃ（果実）	4	*3%粉剤*	6 kg/10 a 散布	3	3, 7	圃場A：0.320/-(3回, 3日)(#)[注2]
						圃場B：0.24/-(3回, 3日)(#)
					7, 14	圃場C：0.02/- (3回, 14日)(#)
						圃場D：0.06/- (3回, 7日)(#)
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	3, 7	圃場A：<0.01/0.02
						圃場B：<0.01/0.01
にがうり（果実）	2	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	*4*	1, 3, 5	圃場A：0.180/-(4回, 1日)(#)
						圃場B：0.182/-(4回, 1日)(#)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	*8*	1, 3, 5	圃場A：0.273/-(8回, 1日)(#)
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	*10*	1, 3, 5	圃場A：0.421/-(10回, 1日)(#)
					1, 3	圃場B：0.325/-(10回, 1日)(#)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	*12*	1, 3, 5	圃場A：0.174/-(12回, 1日)(#)
しそ（葉）	2	25.0%水和剤	3000倍散布 *50* L/10 a	1	5, 10, 15	圃場A：<0.05/-(1回, 10日)(#)
						圃場B：<0.05/-(1回, 10日)(#)
	2	25.0%水和剤	3000倍散布 *50* L/10 a	2	10, 15	圃場A：<0.05/-(2回, 10日)(#)
						圃場B：<0.05/-(2回, 10日)(#)
	2	25.0%水和剤	3000倍散布 *50* L/10 a	3	10	圃場A：<0.05/-(#)
						圃場B：<0.05/-(#)
オクラ（可食部）	2	25.0%水和剤	3000倍散布 200 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A：0.22/-
						圃場B：0.118/-
	2	25.0%水和剤	3000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.17/-
						圃場B：0.085/-
	2	25.0%水和剤	3000倍散布 200 L/10 a	*5*	1, 3, 7	圃場A：0.40/-(5回, 1日)(#)
						圃場B：0.086/-(5回, 1日)(#)
りんご（果実）	4	*25.0%水和剤*	*1000*倍散布 400 L/10 a	1	20, 29, 39	圃場A：0.180/-(1回, 29日)(#)
					20, 30, 40	圃場B：0.090/-(1回, 30日)(#)
					14, 19, 26	圃場C：<0.01/-(1回, 26日)(#)
					14, 21, 28	圃場D：0.01/-(1回, 28日)(#)
	2	*25.0%水和剤*	*1000*倍散布 500 L/10 a	1	21, 28, 35	圃場A：0.04/-1回, 28日)(#)
						圃場B：0.27/-(1回, 28日)(#)
みょうが（花蕾）	2	25.0%水和剤	3000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：<0.04/-
						圃場B：<0.04/-
はすいも（葉柄）	2	25.0%水和剤	3000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.04/-
			3000倍散布 300 L/10 a			圃場B：<0.04/-
食用さくら（葉）	2	25.0%水和剤	3000倍散布 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A：0.16/-
						圃場B：0.20/-
温州みかん（果肉）	2	25.0%水和剤	1000倍散布 350～500 L/10 a	1	149, 160	圃場A：<0.02/-(1回, 149日)
					80, 89	圃場B：<0.02/-(1回, 80日)
	2	25.0%水和剤	1000倍散布 350～500 L/10 a	3	35, 46	圃場A：<0.02/-(3回, 35日)
					7, 16	圃場B：<0.02/-
	2	25.0%水和剤	1000倍散布 400～500 L/10 a	3	7, 14	圃場A：<0.01/<0.01
						圃場B：<0.01/<0.01
	2	*10%くん煙剤*	40 g/100 m^3 くん煙	3	30, 45	圃場A：<0.01/-(3回, 30日)(#)
						圃場B：<0.01/-(3回, 30日)(#)
	1	25.0%水和剤	1000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.02/-
	1	25.0%水和剤	1000倍散布 *1000* L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B：0.03/-(3回, 7日)(#)
温州みかん（果皮）	2	25.0%水和剤	1000倍散布 350～500 L/10 a	1	149, 160	圃場A：<0.04/-(1回, 149日)
					80, 89	圃場B：<0.04/-(1回, 80日)
	2	25.0%水和剤	1000倍散布 350～500 L/10 a	3	35, 46	圃場A：0.09/-(3回, 35日)
					7, 16	圃場B：0.04/-
	2	25.0%水和剤	1000倍散布 400～500 L/10 a	3	7, 14	圃場A：2.40/3.11
						圃場B：1.96/2.30
	1	25.0%水和剤	1000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.47/-
	1	25.0%水和剤	1000倍散布 *1000* L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：1.82/-(3回, 7日)(#)
	2	*10%くん煙剤*	40 g/100 m^3 くん煙	3	30, 45	圃場A：0.03/-(3回, 30日)(#)
						圃場B：0.02/-(3回, 30日)(#)
夏みかん（果実）	2	25.0%水和剤	1000倍散布 600 L/10 a	1	28, 42, 56	圃場A：0.19/-
			1000倍散布 429 L/10 a			圃場B：0.24/-
すだち（果実）	1	25.0%水和剤	1000倍散布 500 L/10 a	1	28, 42, 56	圃場A：0.03/-
かぼす（果実）	1	25.0%水和剤	1000倍散布 640 L/10 a	1	28, 42, 56	圃場A：<0.02/-
かき（果実）	2	25.0%水和剤	*1000*倍散布 200 L/10 a	3	45, 57	圃場A：<0.006/-(3回, 45日)(#)
					26, 37	圃場B：0.010/-(3回, 26日)(#)
	2	25.0%水和剤	*1000*倍散布 200 L/10 a	5	27, 39	圃場A：0.006/-(5回, 45日)(#)
					11, 22	圃場B：0.036/-(5回, 11日)(#)
いちご（果実）	2	25.0%水和剤	*2000*倍散布 90～300 L/10 a	2	1, 5, 10	圃場A：0.31/-(2回, 1日)(#)
						圃場B：0.34/-(2回, 1日)(#)
	2	25.0%水和剤	*2000*倍散布 90～300 L/10 a	4	1, 5, 10	圃場A：0.30/-(4回, 1日)(#)
						圃場B：0.35/-(4回, 1日)(#)
	2	25.0%水和剤	*50*倍常温煙霧 5 L/10 a	3	1, 3	圃場A：0.190/-(3回, 1日)(#)
						圃場B：0.178/-(3回, 1日)(#)
	2	25.0%水和剤	*2000*倍散布 200 L/10 a	3	1, 3	圃場A：0.200/-(3回, 1日)(#)
						圃場B：0.150/-(3回, 1日)(#)
	2	25.0%水和剤	3000倍散布 150 L/10 a	2	1, 3	圃場A：0.13/-
						圃場B：0.10/-

(別紙1)

キノメチオナート作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量(ppm)[注1]【キノメチオナート／キノメチオナート及び代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
メロン(果実)	4	25.0%水和剤	*50*倍常温煙霧 5 L/10 a	3	1,3,7	圃場A：<0.01/-(3回,3日)(#) 圃場B：<0.01/-(3回,3日)(#) 圃場C：<0.01/-(3回,3日)(#) 圃場D：<0.01/-(3回,3日)(#)
	1	25.0%水和剤	*50*倍常温煙霧 5 L/10 a	4	1,3,7	圃場A：<0.03/-(4回,3日)(#)
	4	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	1,3,7	圃場A：<0.01/-(3回,3日) 圃場B：<0.01/-(3回,3日) 圃場C：<0.01/-(3回,3日) 圃場D：<0.01/-(3回,3日)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	4	1,3,7	圃場A：<0.03/-(4回,3日)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200～*500* L/10 a	4	1,3	圃場A：<0.01/-(4回,3日)(#)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200～*500* L/10 a	5	1,3	圃場A：<0.01/-(5回,3日)(#)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200～*500* L/10 a	8	1,3	圃場A：<0.01/-(8回,3日)(#)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200～*500* L/10 a	10	1,3	圃場A：<0.01/-(10回,3日)(#)
メロン(果肉)	2	*3%粉剤*	6 kg/10 a 散布	5	1,3	圃場A：0.014/-(5回,1日)(#) 圃場B：0.043/-(5回,1日)(#)
	2	*3%粉剤*	6 kg/10 a 散布	10	1,3	圃場A：0.010/-(10回,3日)(#) 圃場B：0.038/-(10回,1日)(#)
	2	*50%くん煙剤*	10 g/100 m^3 くん煙	6	1,3	圃場A：<0.01/-(6回,1日)(#) 圃場B：<0.01/-(6回,1日)(#)
きゅうり(果実)	2	25.0%水和剤	2000倍散布 *35*～350 L/10 a	*5*	1,5,10	圃場A：0.05/-(5回,1日)(#) 圃場B：0.07/-(5回,1日)(#)
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 *35*～350 L/10 a	*10*	1,5,10	圃場A：0.07/-(10回,1日)(#) 圃場B：0.10/-(10回,1日)(#)
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 150～300 L/10 a	1	1	圃場A：0.063/- 圃場B：0.017/-
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 150～300 L/10 a	2	1	圃場A：0.046/- 圃場B：0.026/-
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 150～300 L/10 a	3	1,3,7	圃場A：0.064/- 圃場B：0.028/-
	2	*50%くん煙剤*	0.1～0.22 g/100 m^3 くん煙	1	1	圃場A：0.050/-(#) 圃場B：<0.005/-(#)
	2	*50%くん煙剤*	0.1～0.22 g/100 m^3 くん煙	2	1	圃場A：0.012/-(#) 圃場B：<0.005/-(#)
	2	*50%くん煙剤*	0.1～0.22 g/100 m^3 くん煙	3	1,3,7	圃場A：0.007/-(3回,1日)(#) 圃場B：<0.005/-(3回,1日)(#)
	2	*30%くん煙剤*	0.65～1.1 g/100 m^3 くん煙	1	1,3,7	圃場A：<0.01/-(1回,1日)(#) 圃場B：<0.01/-(1回,1日)(#)
	2	*30%くん煙剤*	0.65～1.1 g/100 m^3 くん煙	3	1,3,7	圃場A：<0.01/-(3回,1日)(#) 圃場B：<0.01/-(3回,1日)(#)
	2	*10%粉剤*	500 g/10 a 散布	5	1,3	圃場A：0.044/-(5回,1日)(#) 圃場B：0.03/-(5回,3日)(#)
	2	*10%粉剤*	500 g/10 a 散布	9	1,3	圃場A：0.084/-(9回,1日)(#) 圃場B：0.03/-(9回,1日)(#)
	1	25.0%水和剤	*50*倍常温煙霧 5 L/10 a	*4*	7	圃場A：<0.02/-(#)
	2	25.0%水和剤	*50*倍常温煙霧 5 L/10 a	*5*	0,1,3,5,7	圃場A：0.03/-(5回,1日)(#)
					1,3,7	圃場B：0.05/-(5回,1日)(#)
	1	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	*4*	7	圃場A：<0.02/-(#)
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	*5*	0,1,3,5,7	圃場A：0.15/-(5回,3日)(#)
					1,3,7	圃場B：0.28/-(5回,1日)(#)
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 236～285 L/10 a	3	1,3,7	圃場A：0.20/- 圃場B：0.07/-
すいか(果実)	2	25.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	5	1,3	圃場A：<0.01/<0.01 圃場B：<0.01/<0.01
まくわうり(果実)	2	25.0%水和剤	2000倍散布 *30*～300 L/10 a	10	3,7,14	圃場A：<0.01/-(10回,3日)(#) 圃場B：<0.01/-(10回,3日)(#)
ピーマン(果実)	2	25.0%水和剤	2000倍散布 250 L/10 a	1	1	圃場A：0.06/- 圃場B：0.210/-
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 250 L/10 a	2	1	圃場A：0.084/- 圃場B：0.203/-
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 250 L/10 a	3	1,3,7	圃場A：0.20/- 圃場B：0.410/-
	2	*47.5%蒸散剤*	0.126 g/100 m^3 くん煙	1	1	圃場A：0.237/-(#) 圃場B：0.052/-(#)
	2	*47.5%蒸散剤*	0.126 g/100 m^3 くん煙	2	1	圃場A：0.061/-(#) 圃場B：0.025/-(#)
	2	*47.5%蒸散剤*	0.126 g/100 m^3 くん煙	3	1,3,7	圃場A：0.13/-(3回,1日)(#) 圃場B：0.024/-(3回,1日)(#)
トマト(果実)	4	25.0%水和剤	1500倍散布 200 L/10a	5	1,3,7	圃場A：0.03/-(5回,3日) 圃場B：0.14/-(5回,3日) 圃場C：0.16/-(5回,3日)
			1500倍散布 300 L/10 a			圃場D：0.18/-
	1	25.0%水和剤	1500倍散布 200 L/10 a	*7*	1,3,7	圃場A：0.14/-(7回,1日)(#)

(別紙1)

キノメチオナート作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量(ppm)[注1]【キノメチオナート／キノメチオナート及び代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なす（果実）	2	25.0%水和剤	*33倍希釈噴霧 5 L/10 a*	3	1, 3	圃場A：0.076/-(3回, 1日)(#)
						圃場B：0.12/-(3回, 1日)(#)
	7	25.0%水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3	圃場A：0.218/-
						圃場B：0.18/-
					1, 3, 7	圃場C：0.09/-
						圃場D：<0.05/-
						圃場E：<0.05/-
			2000倍散布 300～279 L/10 a		1, 3, 7	圃場F：0.34/-
						圃場G：0.28/-
	2	25.0%水和剤	2000倍散布 228～300L/10a	3	1, 3, 7	圃場A：0.19/-
						圃場B：0.07/-

注1）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。

(別紙2)

農薬名　キノメチオナート

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦		0.1					
大麦		0.1					
ライ麦		0.1					
とうもろこし		0.1					
そば		0.1					
その他の穀類		0.1					
その他の豆類		0.3					
ばれいしょ		0.3					
さといも類(やつがしらを含む。)		[redacted]					
かんしょ		[redacted]					
やまいも(長いもをいう。)		[redacted]					
こんにゃくいも		[redacted]					
その他のいも類		[redacted]					
てんさい		[redacted]					
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		[redacted]					
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		[redacted]					
かぶ類の根		[redacted]					
かぶ類の葉		[redacted]					
西洋わさび		[redacted]					
クレソン		[redacted]					
はくさい		[redacted]					
キャベツ		0.3					
芽キャベツ		0.3					
ケール		[redacted]					
こまつな		[redacted]					
きょうな		[redacted]					
チンゲンサイ		[redacted]					
カリフラワー		0.3					
その他のあぶらな科野菜		[redacted]					
ごぼう		[redacted]					
サルシフィー		[redacted]					
アーティチョーク		[redacted]					
チコリ		[redacted]					
エンダイブ		[redacted]					
しゅんぎく		[redacted]					
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		[redacted]					
その他のきく科野菜		[redacted]					
たまねぎ		[redacted]					
ねぎ(リーキを含む。)		[redacted]					
にんにく		[redacted]					
にら		[redacted]					
アスパラガス		[redacted]					
わけぎ		[redacted]					
その他のゆり科野菜		[redacted]					
にんじん		[redacted]					
パースニップ		[redacted]					
セロリ		[redacted]					
みつば		[redacted]					
その他のせり科野菜		[redacted]					
トマト	0.5	0.5	○				0.03-0.18($) (n=4)
ピーマン	1	1.0	○				0.20, 0.41
なす	0.5	0.5	○				<0.05-0.34($) (n=9)
その他のなす科野菜		[redacted]					
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.5	○				0.028-0.20($) (n=4)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	0.5	○				

(別紙2)

農薬名　キノメチオナート

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
しろうり		0.5				
すいか	0.02	0.02	○			
メロン類果実	0.1	0.1	○			
まくわうり	0.1	0.1	○			
その他のうり科野菜	0.5	0.5	○			0.180(#),0.182(#)(にがうり)
ほうれんそう		0.5				
たけのこ		0.5				
オクラ	0.5	0.5	○			0.085, 0.17
しょうが		0.5				
未成熟いんげん		0.5				
えだまめ		0.5				
マッシュルーム		0.5				
しいたけ		0.5				
その他のきのこ類		0.5				
その他の野菜	0.5	0.5	○			0.16, 0.20(さくら葉)
みかん	0.1	0.5	○			<0.01-0.03($) (n=5)
なつみかんの果実全体	0.7	0.5	申			0.19, 0.24
レモン	0.7	0.5	申			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.7	0.5	申			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	0.7	0.5	申			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	0.7	0.5	申			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	0.7	0.5	申			(なつみかんの果実全体参照)
りんご	0.5	0.2	申			<0.01-0.27(#)($)(n=6)
日本なし	0.5	0.5				
西洋なし	0.5	0.5				
マルメロ	0.5	0.5				
びわ	0.5	0.5				
もも	0.5	0.5				
ネクタリン	0.5	0.5				
あんず(アプリコットを含む。)	0.5	0.5				
すもも(プルーンを含む。)	0.5	0.5				
うめ	0.5	0.5				
おうとう(チェリーを含む。)	0.5	0.5				
いちご	0.5	0.5	○			0.13, 0.10
ラズベリー		0.5				
ブラックベリー		0.5				
ブルーベリー		0.5				
クランベリー		0.5				
ハックルベリー		0.5				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.1				
かき	0.05	0.05	○			<0.006(#), 0.010(#)($)
バナナ		0.5				
キウィー		0.5				
パパイヤ		5.0				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.5				
グアバ		0.5				
マンゴー		0.5				
パッションフルーツ		0.5				
その他の果実		0.3				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.5				
くり		0.5				
ペカン		0.5				
アーモンド		0.1				

農薬名　キノメチオナート

(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
くるみ		0.1					
その他のナッツ類		0.02					
その他のスパイス	5	[redacted]	申				0.04-2.40($) (n=6)(みかん果皮)
その他のハーブ	0.2	[redacted]	○				<0.04,<0.04(みょうが)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

（別紙３）

キノメチオナート推定摂取量　（単位：μg／人／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
トマト	0.5	16.1	9.5	16.0	18.3
ピーマン	1	4.8	2.2	7.6	4.9
なす	0.5	6.0	1.1	5.0	8.6
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
すいか	0.02	0.2	0.1	0.3	0.2
メロン類果実	0.1	0.4	0.3	0.4	0.4
まくわうり	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のうり科野菜	0.5	1.4	0.6	0.3	1.7
オクラ	0.5	0.7	0.6	0.7	0.9
その他の野菜	0.5	6.7	3.2	5.1	7.1
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	0.7	0.9	0.5	3.4	1.5
レモン	0.7	0.4	0.1	0.1	0.4
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.7	4.9	10.2	8.8	2.9
グレープフルーツ	0.7	2.9	1.6	6.2	2.5
ライム	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	0.7	4.1	1.9	1.8	6.7
りんご	0.5	12.1	15.5	9.4	16.2
日本なし	0.5	3.2	1.7	4.6	3.9
西洋なし	0.5	0.3	0.1	0.1	0.3
マルメロ	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.5	0.3	0.2	1.0	0.2
もも	0.5	1.7	1.9	2.7	2.2
ネクタリン	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず（アプリコットを含む。）	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2
すもも（プルーンを含む。）	0.5	0.6	0.4	0.3	0.6
うめ	0.5	0.7	0.2	0.3	0.9
おうとう（チェリーを含む。）	0.5	0.2	0.4	0.1	0.2
いちご	0.5	2.7	3.9	2.6	3.0
かき	0.05	0.5	0.1	0.2	0.9
その他のスパイス	5	0.5	0.5	0.5	1.0
その他のハーブ	0.2	0.2	0.1	0.0	0.3
計		89.3	64.9	88.5	107.8
ADI比（%）		25.3	61.4	23.6	30.0

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

キノメチオナート推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名（数量設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値 (ppm)	評価に用いた値 (ppm)	ESTI (mg/kg)	ESTI/ARfD (%)
トマト	トマト	0.5	0.5	5.5	0
ピーマン	ピーマン	1	1	2.6	0
なす	なす	0.5	0.5	3.2	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.5	0.5	3.2	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.5	0.5	4.9	0
	ズッキーニ	0.5	0.5	3.6	0
すいか	すいか	0.02	0.02	0.7	0
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.7	0
その他のうり科野菜	とうがん	0.5	0.5	8.5	1
	にがうり	0.5	0.5	4.0	0
オクラ	オクラ	0.5	0.5	0.7	0
その他の野菜	ずいき	0.5	0.5	5.1	0
	もやし	0.5	0.5	1.1	0
	れんこん	0.5	0.5	3.1	0
	そら豆（生）	0.5	0.5	1.5	0
みかん	みかん	0.1	0.1	0.9	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.7	0.7	8.7	1
レモン	レモン	0.7	0.7	1.5	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.7	0.7	6.6	0
	オレンジ果汁	0.7	0.7	7.0	0
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.7	0.7	12.0	1
その他のかんきつ類果実	きんかん	0.7	0.7	1.7	0
	ぽんかん	0.7	0.7	7.4	0
	ゆず	0.7	0.7	1.1	0
	すだち	0.7	0.7	1.1	0
りんご	りんご	0.5	0.5	7.1	0
	りんご果汁	0.5	0.5	5.3	0
日本なし	日本なし	0.5	0.5	7.6	1
西洋なし	西洋なし	0.5	0.5	7.0	0
びわ	びわ	0.5	0.5	3.6	0
もも	もも	0.5	0.5	6.8	0
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	0.5	0.5	2.9	0
うめ	うめ	0.5	0.5	0.7	0
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	0.5	0.5	1.2	0
いちご	いちご	0.5	0.5	1.9	0
かき	かき	0.05	0.05	0.7	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

キノメチオナート推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案（ppm）	評価に用いた値（ppm）	ESTI（ヒックス/ヒックス/ヒックス）	ESTI/ARfD（%）
トマト	トマト	0.5	0.5	13.6	1
ピーマン	ピーマン	1	1	6.5	0
なす	なす	0.5	0.5	7.8	1
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.5	0.5	7.3	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.5	0.5	8.0	1
すいか	すいか	0.02	0.02	1.7	0
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	2.9	0
オクラ	オクラ	0.5	0.5	2.2	0
その他の野菜	もやし	0.5	0.5	2.1	0
	れんこん	0.5	0.5	5.1	0
みかん	みかん	0.1	0.1	2.7	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.7	0.7	18.9	1
	オレンジ果汁	0.7	0.7	12.5	1
りんご	りんご	0.5	0.5	16.0	1
	りんご果汁	0.5	0.5	16.9	1
日本なし	日本なし	0.5	0.5	14.4	1
もも	もも	0.5	0.5	21.2	1
うめ	うめ	0.5	0.5	1.7	0
いちご	いちご	0.5	0.5	5.4	0
かき	かき	0.05	0.05	1.0	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

（参考）

これまでの経緯

昭和３６年　６月１４日	初回農薬登録
平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成２３年　２月　７日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ等）
平成２３年　３月２２日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年１１月１０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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］

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

キノメチオナート

食品名	残留基準値 ppm
トマト	0.5
ピーマン	1
なす	0.5
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5
すいか	0.02
メロン類果実	0.1
まくわうり	0.1
その他のうり科野菜[注1)]	0.5
オクラ	0.5
その他の野菜[注2)]	0.5
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	0.7
レモン	0.7
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.7
グレープフルーツ	0.7
ライム	0.7
その他のかんきつ類果実[注3)]	0.7
りんご	0.5
日本なし	0.5
西洋なし	0.5
マルメロ	0.5
びわ	0.5
もも	0.5
ネクタリン	0.5
あんず(アプリコットを含む。)	0.5
すもも(プルーンを含む。)	0.5
うめ	0.5
おうとう(チェリーを含む。)	0.5
いちご	0.5
かき	0.05
その他のスパイス[注4)]	5
その他のハーブ[注5)]	0.2

注1)「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、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注2)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注3)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注4)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注5)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

府 食 第 851 号
平成 27 年 11 月 10 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

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 12 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたキノメチオナートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

キノメチオナートの一日摂取許容量を 0.0064 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1.5 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

キノメチオナート

２０１５年１１月

食品安全委員会

目　次

頁

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

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 8
　１．動物体内運命試験 8
　　（１）ラット① 8
　　（２）ラット② 9
　　（３）ラット③＜参考資料＞ 11
　　（４）ウサギ、イヌ及び畜産動物＜参考資料＞ 12
　２．植物体内運命試験 13
　　（１）りんご 13
　　（２）なす 13
　　（３）みかん 14
　３．土壌中運命試験 15
　　（１）好気的土壌中運命試験① 15
　　（２）好気的土壌中運命試験②＜参考資料＞ 16
　　（３）土壌吸着試験 16
　　（４）土壌吸脱着試験及び溶脱＜参考資料＞ 16
　４．水中運命試験 16
　　（１）加水分解試験 16
　　（２）水中光分解試験①（緩衝液及び自然水） 17
　　（３）水中光分解試験②（蒸留水） 17
　　（４）水中光分解試験③（自然水） 17
　　（５）光分解試験＜参考資料＞ 18
　５．土壌残留試験 18

６．作物残留試験 18
７．一般薬理試験 18
８．急性毒性試験 20
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 21
１０．亜急性毒性試験 21
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 21
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 22
（３）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 22
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 23
（１）2 年間慢性毒性試験（ラット） 23
（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 23
（３）28 か月間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 24
（４）21 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス） 24
（５）2 年間発がん性試験（ラット）① 25
（６）2 年間発がん性試験（ラット）②＜参考資料＞ 26
１２．生殖発生毒性試験 26
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 26
（２）3 世代繁殖試験（ラット） 27
（３）1 世代繁殖試験（ラット） 28
（４）発生毒性試験（ラット）① 29
（５）発生毒性試験（ラット）②＜参考資料＞ 29
（６）発生毒性試験（ウサギ）① 29
（７）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料＞ 30
１３．遺伝毒性試験 30

Ⅲ．食品健康影響評価 32

・別紙 1：代謝物/分解物略称 40
・別紙 2：検査値等略称 41
・別紙 3：作物残留試験成績（分析対象：キノメチオナート） 42
・別紙 4：作物残留試験成績（分析対象：キノメチオナート及び代謝物 B の骨格を有する代謝物）
..... 55
・参照 56

＜審議の経緯＞

1961年	6月	14日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2011年	2月	7日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かんきつ等）
2011年	3月	22日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0322第12号）
2011年	3月	25日	関係書類の接受（参照2～5）
2011年	4月	28日	第380回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	12月	12日	第13回農薬専門調査会評価第四部会
2015年	6月	15日	追加資料受理（参照6、7）
2015年	8月	3日	第46回農薬専門調査会評価第四部会
2015年	9月	11日	第127回農薬専門調査会幹事会
2015年	9月	29日	第578回食品安全委員会（報告）
2015年	9月	30日	から10月29日まで　国民からの意見・情報の募集
2015年	11月	4日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年	11月	10日	第583回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012年6月30日まで）	（2015年6月30日まで）	（2015年7月1日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）	熊谷　進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*:2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫

石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*[1]	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健

[1] 第13回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013年9月30日まで
**：2013年10月1日から

（2014年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	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

*：2015年6月30日まで
**：2015年9月30日まで

要　約

キノキサリン系の殺ダニ剤・殺菌剤である「キノメチオナート」（CAS No. 2439-01-2）について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（りんご、なす及びみかん）、作物残留試験、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（マウス）、発がん性（ラット）、1 世代、2 世代及び 3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キノメチオナート投与による影響は、主に造血系（貧血及び脾髄外造血）、肝臓（肝細胞変性及びクッパー細胞集簇巣）、精巣（精子形成減少：ラット）及び精巣上体（精子数減少：ラット）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた繁殖試験の高用量で成熟過程にある精巣上体精子の減少による雄性不妊が認められた。

各種毒性試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキノメチオナート（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.644 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 0.0064 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、キノメチオナートの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量等のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の最大無作用量 150 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺ダニ剤・殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：キノメチオナート

英名：chinomethionat（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：S,S-(6-メチルキノキサリン-2,3-ジイル) ジチオカーボネート

英名：S,S-(6-methylquinoxaline-2,3-diyl)dithiocarbonate)

CAS（No. 2439-01-2)

和名：6-メチル-1,3-ジチオロ［4,5-*b*］キノキサリン-2-オン

英名：6-methyl-1,3-dithiolo[4,5-*b*]quinoxalin-2-one

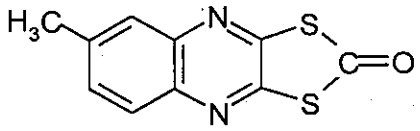
4．分子式

$C_{10}H_6N_2OS_2$

5．分子量

234.29

6．構造式



7．開発の経緯

キノメチオナートは、バイエル社（ドイツ）によって開発されたキノキサリン系殺ダニ剤・殺菌剤であり、代謝過程で触媒的に働く金属イオンを捕獲し、酵素活性を阻害することで殺ダニ・殺菌作用を示すと考えられている。

諸外国での登録はなく、日本においては 1961 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ、りんご）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、キノメチオナートの 8a 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe-^{14}C] キノメチオナート」という。）、2 及び 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C] キノメチオナート」という。）、カルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car-^{14}C] キノメチオナート」という。）及びキノキサリン骨格に付いた 2 つの硫黄を ^{35}S で標識したもの（以下「^{35}S-キノメチオナート」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）からキノメチオナートの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

①分布

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C] キノメチオナートを 2 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非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に[phe-^{14}C] キノメチオナートを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）し、体内分布試験が実施された。

投与 72 時間後の組織及び臓器中の残留放射能は、低用量単回投与群の雄では腎臓（0.780 μg/g）で最も高く、次いで血漿（0.586 μg/g）、肺（0.262 μg/g）で認められた。低用量単回投与群の雌及び反復投与群では血漿（0.815～0.984 μg/g）で最も高く、次いで腎臓（0.462～0.912 μg/g）、肺（0.331～0.408 μg/g）で認められた。高用量単回投与群では血漿（45.9～55.1 μg/g）、肺（16.0～22.2 μg/g）、腎臓（11.9～23.9 μg/g）及び赤血球（13.8～17.8 μg/g）で比較的高い残留放射能が認められた。（参照 2）

②代謝

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 7 匹）に[phe-^{14}C] キノメチオナートを 10 mg/kg 体重で十二指腸に単回投与し、採取された尿、糞及び胆汁並びに低用量及び高用量で投与された尿及び糞中排泄試験［1. (1)③］で採取された尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中には代謝物 C 及び C の抱合体である D が認められたほか、尿中には代謝物 G、糞中には代謝物 F の抱合体が認められた。（参照 2）

③排泄

体内分布試験［1. (1)①］で得られた尿及び糞を試料とし、尿及び糞中排泄が検討された。また、Wistar ラット（雄 5 匹）に[phe-^{14}C] キノメチオナートを高用量で単

回投与し、投与後 72 時間の呼気中の放射能が測定された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

投与後 72 時間で 85.2%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、糞中への排泄が尿中よりも高いことが示された。また、投与後 72 時間の呼気中への排泄は 0.01%TAR であった。（参照 2）

表 1　投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与回数	単回				反復	
投与量	2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	27.7	28.9	35.9	17.9	34.9	34.3
糞	60.3	61.9	52.3	67.3	65.7	58.0
カーカス[2]	3.82	4.43	5.79	5.55	5.14	5.51
胃腸管	0.43	0.44	0.62	3.34	0.56	0.41
合計	92.3	95.7	94.6	94.1	106	98.2

（2）ラット②

①吸収

a. 血中濃度推移

SPRA ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C] キノメチオナートを 1 mg/kg 体重（以下［1. (2)］において「低用量」という。）又は 10 mg/kg 体重（以下［1. (2)］において「高用量」[3]という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。（参照 2）

表 2　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄
$T_{1/2}$ (hr)	50.3±7.85	33.9±6.29	43.7±1.85
AUC (hr)	71.5±9.34	56.4±9.59	61.8±6.77
P_{max}	1.46±0.07	1.36±0.14	1.37±0.19
T_{max} (hr)	3.60±0.54	4.00±2.35	5.00±1.41

注）相対濃度 P は「血漿又は組織 1 g 当たりの測定放射能／動物の体重 1 g 当たりの投与放射能」で定義され、P_{max} はその最大値を表す。AUC は P を用いて算出された。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験［1. (2)③b］における尿、胆汁及び組織中の放射能から推定した吸収率は、雄で少なくとも 83.0%であった。（参照 2）

---

[2] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

[3] 高用量群は雄ラットのみに設けられた。

②分布

SPRA ラット（一群雄 5 匹）に[phe-^{14}C] キノメチオナートを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

大部分の組織・臓器中の残留放射能は、投与 4 時間後で最大値を示し、血漿、肝臓及び腎臓で高い分布が認められ、投与 144 時間後の残留放射能は僅かであった。（参照 2）

表 3　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

採取時間	残留放射能濃度
4 時間後	血漿(21.4)、肝臓(13.2)、腎臓(6.75)、赤血球(3.63)
48 時間後	血漿(6.66)、腎臓(2.76)、肝臓(1.55)、皮膚(1.43)、赤血球(1.41)
144 時間後	血漿(2.58)、腎臓(1.99)、肝臓(0.69)、皮膚(0.579)

③排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SPRA ラット（低用量群：一群雌雄各 4 又は 5 匹、高用量群：雄 5 匹）に[phe-^{14}C] キノメチオナートを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間で 82.0%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、糞中への排泄が尿中よりも高いことが示された。また、低用量群における投与後 48 時間の呼気中への排泄は 0.0014%TAR 未満であった。（参照 2）

表 4　投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄
尿	32.7±2.6	32.3±2.1	27.4±4.5
糞	55.7±5.1	49.7±2.4	58.6±3.5
カーカス	7.0±0.3	7.5±0.6	7.1±1.7
胃腸管	0.97±0.13	0.72±0.17	1.6±0.1
合計	96.4±3.0	90.2±2.9	94.7±6.6

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SPRA ラット（一群雄 5 匹）に[phe-^{14}C] キノメチオナートを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間で胆汁中に 60.0%TAR、尿中に 15.0%TAR、糞中に 9.1%TAR が排泄され、尿及び糞中排泄試験［1. (2)③a］では 32.7%TAR が尿中へ排泄されたこと

から、投与された放射能は腸肝循環により再吸収されると推察された。（参照 2）

表 5　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

排泄率	1 mg/kg 体重
尿	15.0±0.9
糞	9.1±2.1
胆汁	60.0±2.4
カーカス	8.0±0.4
胃腸管	0.63±0.04
合計	92.7±3.7

（3）ラット③＜参考資料[4]＞

①吸収及び分布（^{35}S-キノメチオナート）

^{35}S-キノメチオナートを 40 mg/kg 体重で単回経口投与した雄ラット（4 匹）を用いて血漿中濃度推移及び体内分布が検討された。

血漿中放射能濃度は投与 90 分後に C_{max} に達し、$T_{1/2}$ は 26 時間であった。投与 10 及び 24 時間後の組織中放射能は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6　投与 10 及び 24 時間後の組織中放射能（%TAR）

臓器 / 採取時間	肝臓	腎臓	脂肪（精巣上体）	胃	腸	盲腸	血漿	尿	糞
10 時間後	2.21	0.94	6.1	31.9	22.0	2.81	3.1	12.1	0.12
24 時間後	1.05	0.21	12.4	3.13	8.29	0.96	2.39	20.1	7.7

②分布、代謝及び排泄（[pyr-^{14}C] キノメチオナート）

[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 2 mg/kg 体重で単回経口投与したラットを用いて、動物体内運命試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

投与後 72 及び 382 時間の尿及び糞中排泄率は 75 及び 83%TAR であった。呼気中への排泄は認められなかった。

血漿、尿及び糞中の放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

尿及び糞中に未変化のキノメチオナートは認められなかった。尿中には代謝物 B を含む少なくとも 6 種の代謝物が認められた。このうち 2 種は遊離体として認められ、48%TRR であった。そのほか 8%TRR がグルクロン酸抱合体、0.1%TRR が硫酸抱合体、44%TRR が水溶性化合物であった。代謝物 B は遊離体又は抱合体で存在していると考えられた。（参照 2、4）

[4] 文献引用であり詳細不明なため、参考資料とした。

表 7　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

組織 / 採取時間	脳	脂肪（網）	脂肪（腎）	腸（下部）	心臓	肝臓	筋肉（前肢）	筋肉（後肢）	腎臓	脾臓	胃	血液（血漿）
12 時間後	0.2	0.4	< 0.1	21.0	0.9	1.9	0.7	0.4	6.2	0.3	3.2	11.1
24 時間後	< 0.1	0.4	1.0	10.1	1.2	1.9	0.3	0.3	1.8	0.5	3.2	8.3
72 時間後	< 0.1	0.2	0.3	1.1	0.4	0.8	0.2	0.1	1.8	0.2	0.1	3.9

表 8　血漿、尿及び糞中の放射能濃度及び代謝物（μg/g）

試料	採取時間（時間）	放射能濃度	代謝物 B	その他
血漿	12	11.1	5.1	6.0
	24	8.3	5.0	3.3
	72	3.9	/	/
尿	6	183	33	150
	12	189	/	/
	24	39	8	31
糞	24	79	10	69
	72	69	16	53

/：測定されず

③排泄（[car-^{14}C] キノメチオナート）

[car-^{14}C] キノメチオナートを 2 mg/kg 体重で単回経口投与したラットを用いて、排泄試験が実施された（詳細不明）。

投与後 6 及び 56 時間で $^{14}CO_2$ として呼気中へ約 75 及び 96.8%TAR が排泄され、尿及び糞中への排泄は認められなかった。（参照 2、4）

（4）ウサギ、イヌ及び畜産動物＜参考資料[5]＞

①ウサギ

ウサギに[pyr-^{14}C] キノメチオナートを単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された（詳細不明）。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は、43.1 及び 37.6%TAR であり、投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は 46.2 及び 40.8%TAR であった。尿又は糞への排泄率は、ほぼ同じであった。（参照 2）

②イヌ

イヌ（詳細不明、2 匹）に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 0.05 mg/kg 体重で単回経口投与投与し、血中濃度推移及び体内分布が検討された。

血中放射能濃度は投与 1.5～3 時間後に C_{max}（約 0.1 μg/g）に達し、投与 192 時間後には 0.01 μg/g 以下に消失した。投与 216 時間後に肝臓及び腎臓で僅かな放射能（肝

[5] 文献引用であり詳細不明なため、参考資料とした。

臓：0.023～0.13 μg/g、腎臓：0.012 μg/g 以下）が認められた以外は主要組織中から放射能は検出されなかった。

イヌ（詳細不明、2 匹）に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを約 0.4 mg/匹で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中の排泄率は、5.93～6.69%TAR 及び 24.5～53.3%TAR、投与後 192 時間では 7.82～10.4%TAR 及び 61.5～73.6%TAR であり、主に糞中へ排泄された。（参照 2）

③畜産動物（ウシ）

泌乳期ウシ（詳細不明、雌 2 頭）に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 0.0675 mg/kg 体重/日で 24 日間連続投与し、最終投与 1 日後に採取した主要組織を用いて体内分布試験が実施された。

肝臓で 0.05 μg/g の放射能が認められ、脳、心臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留放射能は検出限界未満（0.02 μg/g 未満）であった。（参照 2）

2．植物体内運命試験

（1）りんご

りんご（品種：Golden Delicious）に水和剤に調製した[phe-^{14}C] キノメチオナートを果実表面に 14 日間隔で 3 回塗布（1 及び 2 回目：0.033 mg ai /個、3 回目：0.036 mg ai/個）し、最終処理 0、7 及び 14 日後に塗布処理した果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

残留放射能は大きく減少せず、処理 0 日後の 76%以上の残留放射能が処理 14 日後に認められた。表面洗浄液中の残留成分は、主に未変化のキノメチオナートであり、果皮中の放射能は、リグニンへ取り込まれると考えられた。（参照 2）

表 9　各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取（処理後日数）	総残留放射能濃度（mg/kg）	総残留放射能濃度（%TAR）			
		表面洗浄液		果皮	果肉
		キノメチオナート	代謝物[a]		
0	1.64	43	5	51	1
7	/	24	7	68	1
14	1.25	13	4	82	1

/：データなし

[a]：TLC 分析で原点に検出された極性代謝物群

（2）なす

なす（品質：Long Purple）を植え付けたポット（土壌：砂壌土）に水和剤に調製した[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 250 g ai/ha（最大施用量相当）の用量で 3 回葉面

散布（最終収穫 21、14 及び 7 日前）し、最終処理 1 及び 7 日後に果実、最終処理 7 日後に葉をそれぞれ採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

残留放射能中の主要成分は未変化のキノメチオナートであり、主要代謝物 E のほかに微量代謝物が存在したが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。最終処理 7 日後の果実中及び葉の抽出残渣の加水分解処理によって抽出されない結合残留物は、果実中では 35.5%TRR、葉では 3.8%TRR であった。（参照 2）

表 10　各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取日（処理後日数）	試料	総残留放射能濃度（mg/kg）	分布	総残留放射能（%TRR）	キノメチオナート（%TRR）	代謝物（%TRR）
1	果実	0.045	表面洗浄液	15.0	4.7	E(0.8)
			抽出画分	34.8	n.d.	E(2.2)
			抽出残渣	50.2		
7		0.030	表面洗浄液	9.3	7.7	E(0.1)
			抽出画分	37.3	n.d.	E(3.3)
			抽出残渣	53.4		
	葉	5.48	表面洗浄液	21.0	17.7	E(0.3)
			抽出画分	40.0	2.5	E(4.2)
			抽出残渣	39.0		

n.d.：検出されず　/：データなし

（3）みかん

みかん（温州みかん）の約 17 年樹に、[pyr-^{14}C] キノメチオナートを約 1,000 g ai/ha（最大施用量相当）の用量で 3 回葉面散布（最終収穫 77、49 及び 21 日前）し、最終処理 7 及び 21 日後に果実及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2）

表 11　各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取日（処理後日数）	試料	総残留放射能濃度（mg/kg）	分布	総残留放射能（%TRR）	キノメチオナート（%TRR）	代謝物（%TRR）
7	果実	3.71	表面洗浄液	90.7	90.7	n.d.
			果肉抽出画分	0.1	n.d.	-
			果皮抽出画分	8.0	n.d.	E(0.2)
			抽出残渣	1.2		
21		0.547	表面洗浄液	28.4	28.4	n.d.
			果肉抽出画分	3.8	<0.1	E(<0.1)
			果皮抽出画分*	58.2	0.6	E(1.1)
			抽出残渣	9.6		
7	葉	31.0	表面洗浄液	76.8	76.8	n.d.
			抽出画分*	10.7	0.5	E(0.8)
			抽出残渣	12.5		
21		15.1	表面洗浄液	67.7	67.7	n.d.
			抽出画分*	18.1	0.6	E(2.1)
			抽出残渣	14.2		

n.d.：検出されず　-：同定されず　/：データなし

*：1N HCl 加水分解後の画分を含む

キノメチオナートは植物体内において、チオカーボネート部位の加水分解により代謝物 E が生成し、代謝物 E がさらに微量の未同定代謝物へ変換され、植物体構成成分へも取り込まれると考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

壌土（埼玉）の滅菌及び非滅菌土壌に 25±2℃の暗所下、CO_2 を除去した加湿空気を通気する 2 週間のプレインキュベーション後、土壌水分を最大容水量の 50%に調整し、[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 1 mg/kg 乾土で土壌処理（最大慣行施用量 1,000 g ai/ha に相当）して、暗条件下、約 25±2℃で最長 84 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。なお、非滅菌土壌では、CO_2 を含まない加湿空気の通気がプレインキュベーションからインキュベーション期間まで継続して行われた。

キノメチオナートの分解は、滅菌土壌に比べて非滅菌土壌で早く、推定半減期は、滅菌土壌で 17.1 日、非滅菌土壌で 0.1 日であった。

滅菌土壌では処理 14 日後に抽出性放射能は 69.0%TAR に減少し、抽出残渣は処理日の 2.1%TAR から処理 14 日後に 32.8%TAR に増加した。非滅菌土壌では抽出性放射能は処理 1 日後の 47.1%TAR から処理 84 日後には 18.6%TAR となった。抽出残渣は経時的に増加し処理 14 日後で 60.1%TAR 認められた。土壌中の主な分解物は E で、滅菌及び非滅菌処理区で最大 5.2 及び 35.4%TAR 認められた。$^{14}CO_2$ は非滅菌土壌中に 16.4%TAR（処理 84 日後）認められた。

キノメチオナートの好気的土壌中における代謝経路は、チオカーボネート部位の加水分解により分解物 E が生成し、分解物 E はさらに分解されて $^{14}CO_2$ となるほか、土壌結合残留物としても取り込まれると考えられた。（参照 2）

（２）好気的土壌中運命試験②＜参考資料[6]＞

火山灰土・砂壌土（山梨）及び洪積鉱質土・砂壌土（愛知）に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 7.5 mg/kg 乾土で土壌処理し、28℃、湿室暗所にて土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は、火山灰土・砂壌土で 1 日以内、洪積鉱質土・砂壌土で 3 日であった。

また、別の試験においてシルト質壌土に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 20 mg/kg 土壌で処理し土壌中運命試験が実施され（詳細不明）、滅菌土壌中の分解は遅い一方、非滅菌土壌の分解は速やかで、処理 6 日後には消失することが示された。シルト質壌土、砂壌土及び高有機質シルト質壌土（High organic silt loam）に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを添加し、土壌中分解物が検索された結果、分解物 B 及び B の高分子体の生成、さらに B の分解物が生じると推察された。（参照 2）

（３）土壌吸着試験

キノメチオナートを用いて、4 種類の国内土壌［軽埴土（茨城及び高知）、重埴土（茨城）及びシルト質埴壌土（宮崎）］における土壌吸着試験が実施された。

4 種類の土壌を添加した試験溶液中のいずれの水相中でもキノメチオナートは検出されず、土壌吸着率、Freundlich の吸着係数 K^{ads} 及び有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は算出されなかった。（参照 2）

（４）土壌吸着試験及び溶脱＜参考資料[7]＞

キノメチオナートを用いて、3 種類の土壌［砂壌土、シルト質壌土及び高有機質シルト質壌土（High organic silt loam）（いずれも採取地不明）］における土壌吸着試験が検討された結果、吸着係数は、砂壌土で 52.5、シルト質壌土で 45.0、重シルト質壌土で 90.0 であった。

3 種類の土壌カラムにおける溶脱試験では、溶出は認められなかった。

りんごにキノメチオナートを散布した場合等で散布量の 1%を超える溶脱は認められなかった。（参照 2）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

[pyr-^{14}C] キノメチオナートを pH 5、pH 7 及び pH 9（いずれもリン酸緩衝液）の

---

6 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

7 文献引用であり詳細が不明であるため、参考資料とした。

各滅菌緩衝液に 0.8 mg/L となるように加えた後、25℃の暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

キノメチオナートは、pH に依存して分解速度が上昇し、推定半減期は pH 5 で 7 日、pH 7 で 2 日、pH 9 で 2 時間であった。（参照 2）

（2）水中光分解試験①（緩衝液及び自然水）

pH 5 の滅菌緩衝液（酢酸）及び pH 7 の滅菌自然水（池水、米国）に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを 0.4 mg/L 添加し、25±2℃で最長 9 日間、キセノン光（29.5 W/m^2、波長 290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 12 に示されている。

キノメチオナートは光照射によって速やかに分解し、処理直後の 97.4～98.5%TAR から処理 0.21 日後には 5.3～32.1%TAR となり、処理 1 日後には検出されなかった。同定された分解物は分解物 E のみで、最大で 13.5～17.2%TAR 認められた。（参照 2）

表 12　推定半減期（日）

供試水	光照射区		暗所対照区
	キセノン光	太陽光換算*	
pH5 緩衝液	0.1	0.5	12.4
自然水	0.05	0.2	0.6

*：北緯 35 度、春の太陽光換算値

（3）水中光分解試験②（蒸留水）

滅菌蒸留水にキノメチオナートを約 0.5 mg/L 添加し、25±1℃で最長 5 時間、キセノン光（254 W/m^2）を照射して水中光分解試験が実施された。

キノメチオナートの蒸留水中での推定半減期は 1.4 時間、太陽光換算（北緯 35 度、春）では 8.4 時間であった。暗所対照区ではキノメチオナートは分解されなかった。（参照 2）

（4）水中光分解試験③（自然水）

滅菌自然水（河川水、栃木）に[pyr-^{14}C] キノメチオナートを約 0.5 mg/L 添加し、23±1℃で最長 90 分間、キセノン光（720 W/m^2、波長 310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キノメチオナートの蒸留水中での推定半減期は 64.6 分、太陽光換算（東京、4 月）では 0.2 日であった。10%TAR を超える分解物は J のみで最大で 22.7%TAR 認められ、ほかに 6 種類の未同定分解物が認められた。（参照 2）

（５）光分解試験＜参考資料[8]＞

キノメチオナートを薄膜又はn-ヘキサン溶液状態で、太陽光又は紫外線（300～400 nm）を照射し、光分解試験が実施された。

キノメチオナートは分解して、分解物B、E等を生じた。

土壌の薄層に^{14}Cで標識されたキノメチオナートを処理して、水銀ランプ（200W）を照射し、光分解試験が実施された。

キノメチオナートの推定半減期は14日であった。主要残留成分は、未変化のキノメチオナートであり、ほかに分解物E及びEの二量体が生成すると推定された。（参照2）

５．土壌残留試験

火山灰土・砂壌土（山梨）、洪積土・砂壌土（愛知）及び砂壌土（愛知）を用いて、キノメチオナートを分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表13に示されている。（参照2）

表13　土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	7.5 mg/kg	火山灰土・砂壌土	＜1
		洪積土・砂壌土	約3
ほ場試験	250～375 g ai/ha	火山灰土・砂壌土	4～6
		砂壌土	4～10

注）容器内試験では純品、ほ場試験では水和剤を使用

６．作物残留試験

果実、野菜等を用いて、キノメチオナートを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

キノメチオナートの最大残留値は、最終散布14日後に収穫されたみかん（果皮）の2.46 mg/kgであった。

キノメチオナート及び代謝物Bの骨格を含む代謝物を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙4に示されている。

キノメチオナート及び代謝物Bの骨格を含む代謝物の合計の最大残留値は、最終散布14日後に収穫されたみかん（果皮）の3.16 mg/kgであった。（参照2）

７．一般薬理試験

キノメチオナートを用い、ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表14に示されている。（参照2）

---

[8] 文献引用であり詳細不明なため、参考資料とした。

表 14　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	雄：500 雌：150	雄：1,500 雌：500	5,000 mg/kg 体重投与群で認知力及び筋緊張低下（投与 3 時間後）並びに全例が死亡（投与 1～4 日後）。 1,500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で反応性低下及び痛覚反応過敏（投与 3 時間後、投与 6 時間後以降回復）。 500 mg/kg 体重以上投与群の雌で反応性低下及び不穏（投与 3 時間後、投与 6 時間後以降回復）。
	一般状態	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500(経口)	150	500	1,500 mg/kg 体重投与群で、反射の抑制、異常歩行、異常姿勢、頻脈及び流涎（投与 3 時間後以降）、死亡（2 例、投与 1～2 日後)。 500 mg/kg 体重以上投与群で自律行動及び運動性低下、呼吸緩徐並びに下痢（投与 3 時間後以降、投与 2 日後以降回復）。
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500(経口)	150	500	1,500 mg/kg 体重投与群で著明な体温低下（投与 1～24 時間後)。 500 mg/kg 体重以上投与群で体温低下傾向（投与 1～3 時間後）。
呼吸循環器系	呼吸数及び 心拍数	日本 白色種 ウサギ 1)	雄 3	0、150、500、 1,500(経口)	150	500	1,500 mg/kg 体重投与群で心拍数増加（投与 3～6 時間後）。 500 mg/kg 体重以上投与群で呼吸数減少（投与 6 時間後以降）。
	呼吸、血圧 及び 心拍数	日本 白色種 ウサギ 2)	雄 4	0、150、500、 1,500(経口)	150	500	1,500 mg/kg 体重投与群で呼吸抑制及び呼吸数増大（投与 30 分後以降）。 500 mg/kg 体重以上投

							与群で血圧低下及び心拍減少傾向（投与1時間後以降）。
自律神経系	瞳孔径	日本白色種ウサギ	雄3	0、150、500、1,500(経口)	500	1,500	1,500 mg/kg体重投与群で軽微な縮瞳（投与3時間後）
体性神経系	腓腹筋収縮	SDラット	雄4	0、150、500、1,500(経口)	1,500	-	影響なし
消化器系	腸管運動	日本白色種ウサギ	雄3	0、150、500、1,500(経口)	150	500	500 mg/kg体重以上投与群で運動亢進
	炭末輸送能	SDラット	雄5	0、150、500、1,500(経口)	500	1,500	1,500 mg/kg体重投与群で輸送能亢進
腎機能	尿量、尿中電解質、定性分析	SDラット	雄5	0、150、500、1,500(経口)	-	150	1,500 mg/kg体重投与群で尿量への影響、糖及び潜血陽性。 500 mg/kg体重以上投与群で比重の増加 150 mg/kg体重以上投与群で尿中電解質値変動。
血液系	血液凝固	日本白色種ウサギ	雄3	0、150、500、1,500(経口)	150	500	500 mg/kg体重以上投与群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長傾向
	溶血作用	ウサギ血液	5（雌雄不明）	0.03、0.3、3 mM (*in vitro*)	3 mM	-	影響なし

注）動物の投与に用いた検体は、5%クレモホアEL水溶液で懸濁した。ウサギ血液に処理した検体の溶媒は不明。

-：最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

1)：無麻酔のウサギを用いた。

2)：麻酔下のウサギを用いた。

8．急性毒性試験

キノメチオナート（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表15に示されている。（参照2）

表 15　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重） 雄	雌	観察された症状
経口	ラット（雌 28 匹）		3,000	詳細不明
	モルモット（雄 22 匹）	1,500		詳細不明
	ニワトリ（詳細不明）	>500		中毒症状及び死亡例なし
経皮	ラット（詳細不明）	>500		皮膚刺激なし 死亡例なし
腹腔	ラット（雄 34 匹、雌 35 匹）	700	600	詳細不明
	マウス（雄 35 匹、雌 40 匹）	650	700	詳細不明
	モルモット（雄 24 匹）	350		詳細不明
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/m³）		粗毛、運動性の低下、腹臥（衰弱）、呼吸困難、呼吸緩徐、驚きに対する感受性及び筋触覚反射増大、体重増加抑制 雄 2,406 mg/m³ 以上、雌 1,056 mg/m³ 以上で死亡例
		>4,680	2,160	

注）吸入投与以外で用いた原体の純度は不明であった。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して、無洗眼群では重度の刺激性、洗眼群では刺激性は認められなかった。皮膚に対しては弱い刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陽性であった。（参照 2）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

WISW ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた、混餌（原体：0、10、25、60、150 及び 500 ppm、平均検体摂取量：表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	60 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.69	1.70	3.98	9.99	35.2
	雌	0.77	1.93	4.58	11.1	39.0

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、60 ppm 以上投与群の雌で MCH 減少が認められたので、無毒性量は雄で 60 ppm（3.98 mg/kg 体重/日）、雌で 25 ppm（1.93 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、4）

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・RBC、Hb、MCV、Ht 及び MCH 減少、PLT 増加 ・Chol 減少	
150 ppm 以上	・体重増加抑制 [a] ・MCHC 減少	・体重増加抑制 [b] ・RBC、Hb、MCV 及び Ht 減少
60 ppm 以上	60 ppm 以下 毒性所見なし	・MCH 減少
25 ppm 以下		毒性所見なし

[a] 150 ppm 投与群では投与 11 週以降、500 ppm 投与群では投与 2 週以降で認められた。
[b] 150 ppm 投与群では投与 7 週以降、500 ppm 投与群では投与 2 週以降で認められた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）にカプセル経口（原体：0、2、20 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC 減少等、同群の雌で空腸の細胞浸潤等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・Ret 増加 ・TG 増加 ・空腸の細胞浸潤 [§]	・Ret 増加 ・TG 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・炎症（回腸から直腸まで）[§]
20 mg/kg 体重/日以上	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Bil 増加	・Bil 増加 ・空腸の細胞浸潤 [§]
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計処理は行われていないが、投与の影響と判断した。

（3）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量：表 19 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 19 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		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.86	8.47	84.1
	雌	0.88	9.04	84.5

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で Hb 減少等、同群の雌で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：8.47 mg/kg 体重/日、雌：9.04 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）

表 20 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
1,000 ppm	・Ht、Hb、MCV 及び MCHC 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制（投与 21 日以降）及び摂餌量低下（投与 7 日以降） ・PLT 及び Ret 増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）２年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（投与群：一群雌雄各 30 匹、対照群：一群雌雄 60 匹）を用いた混餌（原体：0、3、6 及び 12 ppm、平均検体摂取量：表 21 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	6 ppm	12 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.15	0.30	0.60
	雌	0.18	0.33	0.70

本試験において、投与群では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12 ppm（雄：0.60 mg/kg 体重/日、雌：0.70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4）

（２）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、25、75 及び 225 ppm、平均検体摂取量：表 22 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	75 ppm	225 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.650	2.03	5.97
	雌	0.644	2.35	6.33

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

25 ppm 投与群の雄で認められたクッパー細胞集簇巣は変化の程度が軽微であったため、毒性所見としなかった。

本試験において、75 ppm 以上投与群の雌雄でクッパー細胞集簇巣等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：0.650 mg/kg 体重/日、雌：0.644 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、4）

表 23　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
225 ppm	・体重増加抑制（投与 3 週以降）及び摂餌量低下 ・ALP 及び ALT 増加 ・肝臓：肝細胞変性[§]、巨細胞[§]及び巨核細胞[§]、結節性過形成[§]、線維化[§]及び胆管増生[§]	・ALP 及び ALT 増加 ・肝臓：ヘモジデリン沈着[§]、肝細胞変性[§]、巨細胞[§]及び巨核細胞[§]、結節性過形成[§]及び胆管増生[§]
75 ppm 以上	・肝のリポフスチン沈着[§]、ヘモジデリン沈着[§]及びクッパー細胞集簇巣[§]	・クッパー細胞集簇巣[§]
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計処理は行われていないが、投与の影響と判断した。

（3）28 か月間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料[9]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、10、25 及び 50 ppm、平均検体摂取量：不明）投与による 28 か月間慢性毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、4）

（4）21 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

NMRI マウス（慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、90、270 及び 800 ppm、平均検体摂取量：表 24 参照）投与による 21 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

9 試験条件の詳細が不明であり、使用動物数が少ないため、参考資料とした。

表 24　21 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		90 ppm	270 ppm	800 ppm
平均検体摂取量	雄	16.1	47.8	153
(mg/kg 体重/日)	雌	21.2	59.4	188

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、270 ppm 以上投与群の雄で脾比重量増加等、90 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 90 ppm (16.1mg/kg 体重/日）、雌で 90 ppm 未満（21.2 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3）

表 25-1　21 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・RBC 及び Hb 減少 ・脾髄外造血増加§	・体重増加抑制（投与 1 及び 2 週） ・Ret 増加 ・Cre 増加
270 ppm 以上	・Cre 増加 ・脾比重量増加	・BUN 増加 ・脾髄外造血増加§
90 ppm 以上	90 ppm 毒性所見なし	・脾絶対及び比重量増加

§：統計処理は行われていないが、投与の影響と判断した。

表 25-2　1 年間慢性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・RBC 及び Hb 減少 ・脾髄外造血増加§	・体重増加抑制（投与 1 及び 2 週） ・Ret 増加
270 ppm 以上	・脾比重量増加	・脾髄外造血増加§
90 ppm 以上	90 ppm 毒性所見なし	・脾絶対及び比重量増加

§：統計処理は行われていないが、投与の影響と判断した。

（5）2 年間発がん性試験（ラット）①

FB30 ラット（投与群：一群雌雄各 50 匹、対照群：雌雄各 100 匹）を用いた混餌（原体：0、10、25、60、150 及び 500 ppm、平均検体摂取量[10]：表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

[10] 動物当たりの平均検体摂取量（mg/動物/日）と試験終了時の平均体重から算出した参考値

表 26　2 年間発がん性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	60 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.51	1.35	3.00	7.95	27.7
	雌	0.65	1.95	3.82	10.0	34.6

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において 150 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞の空胞化を伴う腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：3.00 mg/kg 体重/日、雌：3.82 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 27　2 年間発がん性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・体重増加抑制[§a] ・肝臓の単細胞壊死[III]、胆管増生[III] ・精巣の精子形成減少 ・腎臓の尿細管腫大[III]	・体重増加抑制[a]及び摂餌量低下 ・肝臓の単細胞壊死[III]、胆管増生[III] ・腎臓の尿細管腫大[III]
150 ppm 以上	・肝細胞の空胞化を伴う腫大[III]	・肝細胞の空胞化を伴う腫大[III]
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：:統計処理を実施したか不明であるが検体投与の影響と判断した。

III：雌雄どちらの所見であるか不明、統計処理は行われていないが、投与の影響と判断した。

a：投与期間を通じて認められた。

（6）2 年間発がん性試験（ラット）②<参考資料[11]>

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 100 ppm、平均検体摂取量[12]：25.3 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

投与群では良性腫瘍の数は増加したが、悪性腫瘍の発生数は、対照群とほぼ同等であった（統計検定未実施）。（参照 2、4）

１２．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

WISW ラット（一群雄 10 匹及び雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0、15、60 及び 240 ppm、平均検体摂取量[13]：表 28 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	60 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.14	4.32	18.3
	雌	1.51	6.17	25.2

11 1 用量かつ詳細不明のため参考資料とした。

12 試験期間中の検体総投与量 16.7g/kg 体重を試験期間 660 日で除した値

13 検体摂取量は P 世代のみ

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、親動物では 240 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ、児動物では 60 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 60 ppm（雄：4.32 mg/kg 体重/日、雌：6.17 mg/kg 体重/日）、児動物で 15 ppm（雄：1.14 mg/kg 体重/日、雌：1.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3、4）

表 29　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	240 ppm	240 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制（投与 12 週以降）	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	60 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	240 ppm	・体重増加抑制 ・5 日後生存率減少		・出生児数、5 日後平均生存数及び 5 日後生存率減少	
	60 ppm 以上	60 ppm 以下毒性所見なし		・体重増加抑制	
	15 ppm			毒性所見なし	

（2）3 世代繁殖試験（ラット）

FB30 ラット（一群雄 8 匹及び雌 16 匹）を用いた混餌（原体：0、10、25、60、150 及び 500 ppm、平均検体摂取量[14]：0、0.5、1.2、3.0、7.5 及び 25 mg/kg 体重/日）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

親動物では 500 ppm 投与群で体重増加抑制（詳細不明、統計処理は未実施）が認められ、同群では妊娠動物が全く認められなかった。児動物では 150 ppm 投与群で出生児数の減少、哺育率低下及び哺育期の体重増加抑制（いずれも詳細不明、統計処理は未実施）が認められた。

本試験において、親動物では 500 ppm 投与群で体重増加抑制が、児動物では 150 ppm 以上投与群で出生児数の減少等が認められた。また、第 1 回目の交配で 500 ppm 投与群で妊娠動物が全く認められなかったことから、第 2 回目の交配では 500 ppm 投与群のみそれぞれ無処置の雌雄と交配させたところ、雄は、交尾した雌の全例が不妊であった。また、雌はほぼ全例が妊娠したが、出生児はほとんど成育しなかった。これらのことから、500 ppm は雄性生殖毒性を有し、無毒性量は親動物で 150 ppm（7.5 mg/kg 体重/日）、児動物で 60 ppm（3.0 mg/kg 体重/日）、繁殖能に対する無毒性量は 150 ppm（7.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

[14] 混餌濃度 12 ppm を検体摂取量 0.6 mg/kg 体重/日相当（参照 3）として算出された。

（3）1世代繁殖試験（ラット）

3世代繁殖試験（ラット）［12.(2)］の500 ppm投与群で雄性不妊が認められたことから、確認試験としてWistar Hannoverラット（一群雌雄各24匹）を用いた混餌（原体：0、250及び500 ppm：平均検体摂取量は表30参照）投与による1世代繁殖試験が実施された。

表30　1世代繁殖試験（ラット）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）	P世代	雄	18.5	38.8
		雌	22.6	47.6

各投与群で認められた毒性所見は表31に示されている。

500 ppm投与群では雄親動物で精子数減少等の生殖毒性が認められ、雌では発情周期が延長し、交尾率に影響はなかったが妊娠動物が得られなかった。成熟過程にある精巣上体精子の減少が主たる雄性不妊の要因であると考えられた。

250 ppm以上投与群の親動物及び250 ppm投与群の児動物において体重増加抑制等が認められた。本試験は3世代繁殖試験の追加試験として2用量で実施されたため、無毒性量は判断されなかったが、本剤投与による毒性プロファイルは把握可能と考えられたことから、食品安全委員会は本試験を評価資料とした。（参照6）

表31　1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	
		雄	雌
親動物	500 ppm	・授胎率低下 ・精巣上体の精子数減少、精子運動率及び良好精子率減少、異常形態精子率増加 ・精巣上体体部（精子減少、精巣上体管上皮の篩状化、間質の水腫及び線維化） ・精巣上体尾部（精子減少、管腔内細胞残屑、間質の水腫及び精子肉芽腫） ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・発情期間隔延長 ・受胎率低下 ・小葉中心性肝細胞肥大
	250 ppm以上	・体重増加抑制[1]及び摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管上皮の褐色色素及び腎皮質尿細管上皮の巨大核[a]	・体重増加抑制[2]及び摂餌量減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・腎皮質尿細管上皮の巨大核[a]
児動物	500 ppm		
	250 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制

[a]：500 ppm投与群では有意差は認められなかったが投与の影響と判断した。

/：500 ppm 投与群では、妊娠動物が得られておらず、児動物のデータなし
1)：250 ppm 群では投与 4 週以降、500 ppm 群では投与 2 週以降に認められた。
2)：250 ppm 群では投与 5 週以降、500 ppm 群では投与 2 週以降に認められた。

（4）発生毒性試験（ラット）①

WISW ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、25 及び 62.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホア）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（全投与期間）が認められた。

胎児では検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 62.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

（5）発生毒性試験（ラット）②<参考資料[15]>

FB30 ラット（一群雌 9～11 匹）の妊娠 0～19 日に混餌（原体：0、100、250 及び 750 ppm、平均検体摂取量[16]：0、5.0、12.5 及び 37.5 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では 750 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び全吸収胚（9 匹中 8 匹）、250 ppm 以上投与群で鎮静又は被毛の粗剛が認められた。胎児では 750 ppm 投与群で発育遅延胎児数及び骨格異常胎児数が増加したが、いずれの投与群においても奇形は認められなかった。（参照 2、4）

（6）発生毒性試験（ウサギ）①

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 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 32 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6）

15 詳細不明なため、参考資料とした。
16 混餌濃度 12 ppm を検体摂取量 0.6 mg/kg 体重/日相当（参照 3）として算出された。

表 32　発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
30 mg/kg 体重/日	・流産（4 例）[a]	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 [1)]及び摂餌量減少 [2)] ・糞量減少、無尿 [b] 及び黄色着色尿	
3 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	

[a]：有意差は認められなかったが投与の影響と判断した。

[b]：30 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが投与の影響と判断した。

1)：10 mg/kg 体重/日投与群は妊娠 18 日以降、30 mg/kg 体重/日投与群は妊娠 15 日以降に認められた。

2)：10 mg/kg 体重/日投与群は妊娠 18-24 日、30 mg/kg 体重/日投与群は妊娠 15-26 日に認められた。

（7）発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料[17]>

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホア水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で下痢、摂餌量低下及び体重減少（全投与期間）が認められた。

胎児では 100 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数が減少し、吸収胚数及び発育遅延児数が増加した。（参照 2、3、4）

１３．遺伝毒性試験

キノメチオナートの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 33 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で陽性であった。しかし、*in vivo* での小核試験及び優性致死試験では全て陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、4）

17 妊娠動物数が 5 匹と少ないため、参考資料とした。

表 33　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* （H17、M45）	20～2,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *Escherichia coli* （WP2*hcr* 株）	1～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO-K1-BH4）細胞（*Hprt*）	0.1~2.0 μg/mL（-S9） 0.1~5.0 μg/mL（+S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞	0.65～5 μg/mL（-S9） 1 回目：1.3～10 μg/mL（+S9） 2 回目：7.7～17 μg/mL（+S9）	陰性（-S9） 陽性（+S9）[a]
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	500、1,000 mg/kg 体重 （2 回強制経口投与）	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス （雄、匹数不明）	750 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：10 μg/mL 以上で有意差が認められた。なお、17 μg/mL では細胞毒性も認められた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「キノメチオナート」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したキノメチオナートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたキノメチオナートの T_{max} は投与 3～5 時間、吸収率は雄で少なくとも 83.0%と推定された。血漿、腎臓、肺及び赤血球で比較的高い放射能の分布が認められた。投与後 48 時間で 82.0%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄され、約 50～60%TAR が糞中で認められた。胆汁中排泄試験の結果から、一部は腸肝循環を受けるものと考えられた。尿、糞及び胆汁中の代謝物として C 及び D が認められ、ほかに尿中では代謝物 G、糞中では代謝物 F の抱合体が認められた。

^{14}C で標識したキノメチオナートの植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のキノメチオナートであり、代謝物 E が僅かに検出されたのみで、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

キノメチオナートを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、キノメチオナートの最大残留値は、みかん（果皮）の 2.46 mg/kg であった。また、キノメチオナート及び代謝物 B の骨格を含む代謝物を分析対象とした作物残留試験の結果、キノメチオナート及び代謝物 B の骨格を含む代謝物の合計の最大残留量は、みかん（果皮）の 3.16 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、キノメチオナート投与による影響は、主に造血系（貧血及び脾髄外造血）、肝臓（肝細胞変性及びクッパー細胞集簇巣）、精巣（ラット：精子形成減少）及び精巣上体（ラット：精子数減少）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた繁殖試験の高用量で成熟過程にある精巣上体精子の減少による雄性不妊が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキノメチオナート（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 34 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 35 にそれぞれ示されている。

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 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.6 mg/kg 体重/日であったが、0.6 mg/kg 体重/日はこの試験の最高用量であり、ラットにおける無毒性量は 2 年間発がん性試験①の無毒性量 3.00 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると考えられた。

マウスを用いた 21 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、げっ歯類であるラットを用いて、より低用量まで検討された 2 年間慢性毒性試験において無毒性量 3.00 mg/kg 体重/日が得られている。

食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた無毒性量 0.644 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0064 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、キノメチオナートの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対す

る無毒性量等のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の最大無作用量150 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0064 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）	混餌投与
（無毒性量）	0.644 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	1.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	一般薬理試験
（動物種）	マウス及びウサギ
（期間）	単回
（投与方法）	経口
（無毒性量）	150 mg/kg 体重
（安全係数）	100

参考

＜JMPR（1987 年）＞

ADI	0.006 mg/kg 体重/日	
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験	慢性毒性試験
（動物種）	ラット	イヌ
（期間）	2 年間	1 年間
（投与方法）	混餌投与	混餌投与
（無毒性量）	0.6 mg/kg 体重/日	0.6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100	100

＜豪州（1987 年）＞

ADI	0.003 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	0.6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	200

（長期試験がラットのみであることから安全係数は 200 とされた）

（参照 3、4）

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

表 34　各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1]			
			JMPR	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、25、60、150、500 ppm 雄：0、0.69、1.70、3.98、9.99、35.2 雌：0、0.77、1.93、4.58、11.1、39.0	雄：3.98 雌：4.58 雄：体重増加抑制等 雌：Hb 減少等	雌雄：3.6 雌雄：体重増加抑制	雄：3.98 雌：1.93 雄：体重増加抑制等 雌：MCH 減少	雄：9.99 雌：4.58 雌雄：Hb 減少等
	28 日間 亜急性神経 毒性試験	0、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.86、8.47、84.1 雌：0、0.88、9.04、84.5			雄：8.47 雌：9.04 雄：Hb 減少等 雌：体重増加抑制等 （亜急性神経毒性は認められない）	雄：8.47 雌：9.04 雄：Hb 減少等 雌：体重増加抑制等 （神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性 試験	0、3、6、12 ppm 雄：0、0.15、0.30、0.60 雌：0、0.18、0.33、0.70		雌雄：0.60 雌雄：毒性所見なし （発がん性は認められない）	雄：0.60 雌：0.70 雌雄：毒性所見なし	雄：0.60 雌：0.70 雌雄：毒性所見なし
	2 年間 発がん性 試験①	0、10、25、60、150、500 ppm 雄：0、0.51、1.35、3.00、7.95、27.7 雌：0、0.65、1.95、3.82、10.0、34.6			雄：3.00 雌：3.82 雌雄：肝細胞の空胞化を伴う腫大 （発がん性は認められない）	雄：- 雌：- 雌雄：肝絶対重量増加 （発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1]			
			JMPR	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖試験	0、15、60、240 ppm P 雄:0、1.14、4.32、18.3 P 雌:0、1.51、6.17、25.2	親動物 雄:1.14 雌:1.51 児動物 雄:1.14 雌:1.51 親動物 雌雄:体重増加抑制 児動物 雌雄:体重増加抑制等	親動物 雌雄:6.0 (詳細不明)	親動物 雄:4.32 雌:6.17 児動物 雄:1.14 雌:1.51 親動物 雌雄:体重増加抑制 児動物 雌雄:体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄:4.32 雌:6.17 児動物 雄:1.14 雌:1.51 親動物 雌雄:体重増加抑制 児動物 雌雄:体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	3 世代 繁殖試験	0、10、25、60、150、500 ppm 雌雄:0、0.5、1.2、3.0、7.5、25			親動物:7.5 児動物:3.0 繁殖能:7.5 親動物:体重増加抑制 児動物:出生児数減少等 繁殖能:妊娠率減少 (雄性不妊が認められた)	親動物:150 ppm 児動物:60 ppm 繁殖能:60 ppm 親動物:体重増加抑制 児動物:出生児数減少等 繁殖能:妊娠率減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1]			
			JMPR	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性 試験①	0、10、25、62.5	母動物：25 胎児：62.5 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：25 胎児：62.5 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：62.5 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	21か月間 慢性毒性/発がん性併合 試験	0、90、270、800 ppm 雄：0、16.1、47.8、153 雌：0、21.2、59.4、188	雄：16 雌：21 雌雄：詳細不明		雄：16.1 雌：- 雄：脾比重量増加等 雌：脾絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)	雄：47.8 雌：21.2 雌雄：髄外造血増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、3、10、30			母動物：3 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、2、20、200			雌雄：2 雄：RBC減少等 雌：空腸の細胞浸潤等	雌雄：2 雄：RBC減少等 雌：空腸の細胞浸潤

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1]			
			JMPR	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	1年間 慢性毒性 試験	0、25、75、225 ppm 雄：0、0.650、2.03、5.97 雌：0、0.644、2.35、6.33	雌雄：0.6 雌雄：肝細胞色素沈着等	雌雄：0.6 雌雄：肝細胞色素沈着等」又は肝毒性	雄：0.650 雌：0.644 雌雄：クッパー細胞集簇巣等	雄：0.650 雌：0.644 雌雄：クッパー細胞増加等
ADI			NOAEL：0.6 SF：100 ADI：0.006	NOEL：0.6 SF：200 ADI：0.003	NOAEL：0.644 SF：100 ADI：0.0064	NOAEL：0.6 SF：100 ADI：0.006
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性試験及びイヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	ラット 2 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　NOEL：最小影響量　－：無毒性量は設定できない　/：記載なし
1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。なお、豪州では NOEL が記載されている。

表 35　単回経口投与により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1] (mg/kg 体重)
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、150、500、1,500、5,000	雄：500 雌：150 雌雄：反応性低下（投与 3 時間後）等
ウサギ	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、150、500、1,500、	雄：150 雄：運動性低下（投与 3 時間後）等
	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、150、500、1,500	雄：150 雄：体温低下（投与 1～3 時間後）
	一般薬理試験 (呼吸循環器系)	0、150、500、1,500	雄：150 雄：呼吸数減少（投与 6 時間後以降）
	一般薬理試験 (呼吸循環器系)	0、150、500、1,500	雄：150 雄：血圧低下（投与 1 時間後以降）等
ARfD			NOAEL：150 SF：100 ARfD：1.5
ARfD 設定根拠資料			マウス及びウサギ一般薬理試験

ARfD：急性参照用量　　SF：安全係数　　NOAEL：無毒性量

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	化学名
B	2,3-ジチオール-6-メチルキノキサリン（遊離体又は抱合体）
C	2,3-ジメチルメルカプトキノキサリン-6-カルボン酸
D	Cの抱合体
E	2,3-ジヒドロキシ-6-メチルキノキサリン
F	6-アセトキシメチル-2,3-ジヒドロキシ-キノキサリン
G	2,3-ジヒドロキシキノキサリン-6-カルボン酸
J	6-メチルキノキサリン-2,3-ジスルホン酸

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

＜別紙３：作物残留試験成績（分析対象：キノメチオナート）＞

作物名 （栽培形態） （分析部位） 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	私的分析機関 最高値	私的分析機関 平均値
かぼちゃ （露地） （果実） 昭和 55 年度	1	1,800 D	3	3	0.325	0.320	0.01	0.01
			3	7	0.219	0.218	<0.01	<0.01
	1		3	3	0.013	0.012	0.24	0.24
			3	7	0.005	0.005	0.14	0.14
かぼちゃ （露地） （果実） 昭和 63 年度	1	250 WP	3	3	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	1		3	3	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
かぼちゃ （露地） （果実） 平成 4 年度	1	1,800 D	3	7			0.01	0.01
			3	14			0.02	0.02
	1		3	7			0.06	0.06
			3	14			0.03	0.03
にがうり （果実） 昭和 61 年度	1	250 WP	4 a	1	0.180	0.180		
			4 a	3	0.033	0.033		
			4 a	5	0.017	0.017		
			8 a	1	0.273	0.273		
			8 a	3	0.028	0.028		
			8 a	5	0.012	0.012		
			10 a	1	0.421	0.421		
			10 a	3	0.053	0.053		
			10 a	5	0.066	0.066		
	1		4 a	1	0.186	0.182		
			4 a	3	0.055	0.052		
			4 a	5	0.020	0.020		
			10 a	1	0.325	0.325		
			10 a	3	0.177	0.158		
			12 a	1	0.185	0.174		
			12 a	3	0.099	0.096		
			12 a	5	0.065	0.065		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート 公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
しそ (施設) (葉) 平成2年度	1	41.7 WP	1	5[a]	1.93	1.91		
			1	10	< 0.05	< 0.05		
			1	15	< 0.05	< 0.05		
			2	10	< 0.05	< 0.05		
			2	15	< 0.05	< 0.05		
			3	10	< 0.05	< 0.05		
	1		1	5[a]	0.60	0.55		
			1	10	< 0.05	< 0.05		
			1	15	< 0.05	< 0.05		
			2	10	< 0.05	< 0.05		
			2	15	< 0.05	< 0.05		
			3	10	< 0.05	< 0.05		
オクラ (露地) (可食部) 平成元年度	1	167 WP	1	1	0.22	0.22		
			1	3	0.17	0.16		
			1	7	0.10	0.10		
			3	1	0.18	0.17		
			3	3	0.14	0.14		
			3	7	0.12	0.12		
			5[a]	1	0.40	0.40		
			5[a]	3	0.12	0.12		
			5[a]	7	0.10	0.10		
オクラ (露地) (可食部) 昭和63年度	1	167 WP	1	1	0.125	0.118		
			1	3	0.021	0.020		
			1	7	< 0.005	<0.005		
			3	1	0.090	0.085		
			3	3	0.023	0.020		
			3	7	< 0.005	<0.005		
			5[a]	1	0.096	0.086		
			5[a]	3	0.019	0.018		
			5[a]	7	0.006	0.006		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) (果実) 平成9年度	1	1,000 WP	1	20[a]	0.057	0.056	0.220	0.216
			1	29[a]	0.018	0.018	0.181	0.180
			1	39	0.016	0.016	0.049	0.046
	1		1	20[a]	0.036	0.035	0.094	0.092
			1	30	0.016	0.016	0.092	0.090
			1	40	< 0.005	< 0.005	0.018	0.018
りんご (露地) (果実) 平成16年度	1	1,250 WP	1	14[a]	0.01	0.01	0.03	0.03
			1	19[a]	0.01	0.01	0.01	0.01
			1	26[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	14[a]	0.05	0.05	0.03	0.03
			1	21[a]	0.01	0.01	0.01	0.01
			1	28[a]	0.01	0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地) (果実) 平成19年度	1	1,250 WP	1	21[a]	0.08	0.08	0.08	0.08
			1	28[a]	0.04	0.04	0.02	0.02
			1	35	0.03	0.03	0.03	0.03
	1		1	21[a]	0.20	0.20	0.18	0.18
			1	28[a]	0.21	0.20	0.28	0.27
			1	35	0.14	0.14	0.13	0.13
みょうが (花蕾) 平成16年度	1	250 WP	3	1	< 0.04	< 0.04		
			3	3	< 0.04	< 0.04		
			3	7	< 0.04	< 0.04		
	1		3	1	< 0.04	< 0.04		
			3	3	< 0.04	< 0.04		
			3	7	< 0.04	< 0.04		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート 公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はすいも (葉柄) 平成 16 年度	1	167 WP	3	1	0.04	0.04		
			3	3	< 0.04	< 0.04		
			3	7	0.04	0.04		
	1	250 WP	3	1	< 0.04	< 0.04		
			3	3	< 0.04	< 0.04		
			3	7	< 0.04	< 0.04		
食用さくら (露地) (葉) 平成 17 年度	1	250 WP	3	7 [a]			0.99	0.96
			3	14 [a]			0.09	0.09
			3	21			0.17	0.16
	1		3	7 [a]			1.36	1.34
			3	14 [a]			0.23	0.23
			3	21			0.20	0.20
みかん (果肉) 昭和 46 年度	1	875～ 1,250 WP	1	149			< 0.02	< 0.02
			1	160			< 0.02	< 0.02
			3	35			< 0.02	< 0.02
			3	46			< 0.02	< 0.02
	1		1	80			< 0.02	< 0.02
			1	89			< 0.02	< 0.02
			3	7			< 0.02	< 0.02
			3	16			< 0.02	< 0.02
みかん (果皮) 昭和 46 年度	1	875～ 1,250 WP	1	149			< 0.04	< 0.04
			1	160			< 0.04	< 0.04
			3	35			0.10	0.09
			3	46			< 0.04	< 0.04
	1		1	80			< 0.04	< 0.04
			1	89			< 0.04	< 0.04
			3	7			0.04	0.04
			3	16			< 0.04	< 0.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果肉) 昭和 61 年度	1	1,000～ 2,000 WP	3 3	7 14			< 0.01 < 0.01	< 0.01 < 0.01
	1		3 3	7 14			< 0.01 < 0.01	< 0.01 < 0.01
みかん (果皮) 昭和 61 年度	1	1,000～ 2,000 WP	3 3	7 14			2.39 2.46	2.38 2.40
	1		3 3	7 14			1.98 1.32	1.96 1.32
みかん (施設) (果肉) 平成 3 年度	1	4 g/100m^3 くん煙	3 3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1		3 3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
みかん (施設) (果肉) 平成 3 年度	1	4 g/100m^3 くん煙	3 3	30 45	0.03 0.02	0.03 0.02	0.03 <0.02	0.03 <0.02
	1		3 3	30 45	0.02 0.02	0.02 0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
みかん (露地) (果肉) 平成 15 年度	1	1,250 WP	3 3 3	1[a] 3[a] 7	< 0.02 < 0.02 < 0.02	< 0.02 < 0.02 < 0.02	0.05 0.03 0.02	0.05 0.03 0.02
	1	2,500 WP	3 3 3	1[a] 3[a] 7	0.03 < 0.02 < 0.02	0.03 < 0.02 < 0.02	0.04 0.05 0.03	0.04 0.05 0.03

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (露地) (果皮) 平成15年度	1	1,250 WP	3	1[a]	1.75	1.72	0.92	0.92
			3	3[a]	1.04	1.04	0.80	0.78
			3	7	0.44	0.44	0.47	0.47
	1	2,500 WP	3	1[a]	3.63	3.54	2.55	2.47
			3	3[a]	2.34	2.33	1.80	1.80
			3	7	1.87	1.82	1.08	1.07
夏みかん (露地) (果実) 平成15年度 平成16年度	1	1,500 WP	1	28	0.19	0.19	0.18	0.18
			1	42	0.08	0.08	0.16	0.16
			1	56	0.05	0.05	0.05	0.05
	1	1,073 WP	1	28	0.24	0.24	0.24	0.23
			1	42	0.11	0.11	0.17	0.16
			1	56	0.06	0.06	0.03	0.03
すだち (露地) (果実) 平成15年度	1	1,250 WP	1	28			0.03	0.03
			1	42			< 0.02	< 0.02
			1	56			< 0.02	< 0.02
かぼす (露地) (果実) 平成15年度	1	1,600 WP	1	28			< 0.02	< 0.02
			1	42			< 0.02	< 0.02
			1	56			< 0.02	< 0.02
かき (果実) 昭和48年度	1	500 WP	3	45	< 0.006	< 0.006	< 0.005	< 0.005
			3	57	< 0.006	< 0.006	< 0.005	< 0.005
			5[a]	27	< 0.006	< 0.006	0.006	0.006
			5[a]	39	< 0.006	< 0.006	< 0.005	< 0.005
	1		3	26	< 0.006	< 0.006	0.012	0.010
			3	37	< 0.006	< 0.006	0.009	0.009
			5[a]	11	0.021	0.019	0.036	0.036
			5[a]	22	0.025	0.024	0.023	0.023

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート 公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いちご (果実) 昭和46年度	1	225～750 WP	2	1			0.31	0.31
			2	5			0.14	0.14
			2	10			0.08	0.08
			4[a]	1			0.32	0.30
			4[a]	5			0.21	0.21
			4[a]	10			0.08	0.08
	1		2	1			0.34	0.34
			2	5			0.08	0.08
			2	10			0.03	0.03
			4[a]	1			0.35	0.35
			4[a]	5			0.13	0.13
			4[a]	10			0.07	0.07
いちご (施設) (果実) 昭和59年度 昭和60年度	1	250 WP 常温煙霧	3[a]	1	0.190	0.190		
			3[a]	3	0.180	0.180		
		250 WP	3[a]	1	0.210	0.200		
			3[a]	3	0.160	0.160		
	1	250 WP 常温煙霧	3[a]	1	0.181	0.178		
			3[a]	3	0.160	0.158		
		250 WP	3[a]	1	0.153	0.150		
			3[a]	3	0.133	0.131		
いちご (果実) 平成4年度	1	125 WP	2	1	0.12	0.12	0.14	0.13
			2	3	0.02	0.02	0.02	0.02
	1		2	1	0.08	0.08	0.11	0.10
			2	3	0.04	0.04	0.05	0.05

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (果実) 昭和61年度	1	250 WP 常温煙霧	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
		250 WP	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
	1	250 WP 常温煙霧	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
		250 WP	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
	1	250 WP 常温煙霧	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
		250 WP	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
	1	250 WP 常温煙霧	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
		250 WP	3	1[a]	< 0.01	< 0.01		
			3	3	< 0.01	< 0.01		
			3	7	< 0.01	< 0.01		
	1	250 WP 常温煙霧	4	1[a]	< 0.03	< 0.03		
			4	3	< 0.03	< 0.03		
			4	7	< 0.03	< 0.03		
		250 WP	4	1[a]	< 0.03	< 0.03		
			4	3	< 0.03	< 0.03		
			4	7	< 0.03	< 0.03		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (果実) 昭和51年度	1	250～625 WP	4	1[a]	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
			4	3	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
			8	1[a]	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
			8	3	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
	1		5	1[a]	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
			5	3	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
			10	1[a]	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
			10	3	< 0.005	< 0.005	< 0.01	< 0.01
メロン (果肉) 昭和54年度	1	1,800 D	5	1[a]	0.015	0.014	0.01	0.01
			5	3	0.006	0.006	<0.01	<0.01
			10	1[a]	0.006	0.006	<0.01	<0.01
			10	3	0.012	0.010	<0.01	<0.01
	1		5	1[a]	0.046	0.043	<0.01	<0.01
			5	3	0.016	0.015	0.02	0.02
			10	1[a]	0.039	0.038	<0.01	<0.01
			10	3	0.022	0.022	<0.01	<0.01
メロン (果肉) 昭和54年度	1	5 g/100m^3 くん煙	6	1	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			6	3	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		6	1	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			6	3	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 昭和46年度	1	43.8～ 438 WP	5[a]	1			0.05	0.05
			5[a]	5			< 0.02	< 0.02
			5[a]	10			< 0.02	< 0.02
			10[a]	1			0.07	0.07
			10[a]	5			< 0.02	< 0.02
			10[a]	10			< 0.02	< 0.02
	1		5[a]	1			0.07	0.07
			5[a]	5			0.04	0.04
			5[a]	10			< 0.02	< 0.02
			10[a]	1			0.10	0.10
			10[a]	5			0.03	0.03
			10[a]	10			< 0.02	< 0.02
きゅうり (施設) (果実) 昭和48年度	1	188～375 WP	1	1			0.067	0.063
			2	1			0.049	0.046
			3	1			0.068	0.064
			3	3			0.041	0.036
			3	7			0.016	0.015
			1	1			0.052	0.050
			2	1			0.012	0.012
			3	1			0.007	0.007
			3	3			0.007	0.006
			3	7			< 0.005	< 0.005
	1	5～11 g/100m³ くん煙	1	1			0.018	0.017
			2	1			0.030	0.026
			3	1			0.028	0.028
			3	3			0.014	0.012
			3	7			0.012	0.011
			1	1			< 0.005	< 0.005
			2	1			< 0.005	< 0.005
			3	1			< 0.005	< 0.005
			3	3			< 0.005	< 0.005
			3	7			< 0.005	< 0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 昭和 49 年度	1	19.5～33 g/100m^3 くん煙	1	1	<0.01	<0.01	0.005	0.005
			1	3	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	1	<0.01	<0.01	0.005	0.005
			3	3	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1		1	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	3	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	1	<0.01	<0.01	0.009	0.008
			3	3	<0.01	<0.01	0.007	0.006
			3	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 昭和 54 年度	1	500 D	5 a	1	0.046	0.044	0.02	0.02
			5 a	3	0.006	0.006	<0.01	<0.01
			9 a	1	0.084	0.084	0.03	0.03
			9 a	3	0.021	0.021	0.01	0.01
	1		5 a	1	0.016	0.016	0.02	0.02
			5 a	3	0.019	0.019	0.03	0.03
			9 a	1	0.028	0.027	0.03	0.03
			9 a	3	0.016	0.016	0.02	0.02
きゅうり (施設) (果実) 昭和 55 年度	1	250 WP 常温煙霧	4 a	7	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			5 a	0	0.11	0.10	0.18	0.18
			5 a	1	0.03	0.03	0.02	0.02
			5 a	3	0.02	0.02	< 0.01	< 0.01
			5 a	5	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			5 a	7	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
	1	250 WP	4 a	7	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
			5 a	0	0.24	0.22	0.12	0.12
			5 a	1	0.11	0.10	0.08	0.07
			5 a	3	0.15	0.15	0.09	0.08
			5 a	5	0.04	0.04	0.04	0.04
			5 a	7	0.02	0.02	0.02	0.02
きゅうり (施設) (果実) 昭和 57 年度	1	250 WP 常温煙霧	5 a	1	0.05	0.05	0.02	0.02
			5 a	3	0.03	0.03	< 0.01	< 0.01
			5 a	7	0.03	0.02	< 0.01	< 0.01
		250 WP	5 a	1	0.28	0.28	0.14	0.14
			5 a	3	0.15	0.14	0.03	0.03
			5 a	7	0.06	0.06	0.01	0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (施設) (果肉) 昭和 63 年度	1	250 WP	5	1[a]	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			5	3	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	1		5	1[a]	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			5	3	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
まくわうり (露地) (果実) 平成 19 年度	1	37.5～ 375 WP	10	3			< 0.01	< 0.01
			10	7			< 0.01	< 0.01
			10	14			< 0.01	< 0.01
	1		10	3			< 0.01	< 0.01
			10	7			< 0.01	< 0.01
			10	14			< 0.01	< 0.01
ピーマン (果実) 昭和 48, 49 年度	1	313 WP	1	1	0.06	0.06	0.056	0.056
			2	1	< 0.02	< 0.02	0.084	0.084
			3	1	0.21	0.20	0.188	0.184
			3	3	0.14	0.14	0.127	0.122
			3	7	0.08	0.08	0.071	0.068
		5.99 g/100m^3 蒸散	1	1	0.23	0.21	0.248	0.237
			2	1	0.07	0.06	0.063	0.061
			3	1	0.13	0.13	0.112	0.107
			3	3	0.05	0.04	0.027	0.025
			3	7	0.06	0.06	0.067	0.065
	1	313 WP	1	1	0.07	0.07	0.220	0.210
			2	1	0.14	0.12	0.207	0.203
			3	1	0.20	0.20	0.433	0.410
			3	3	0.19	0.18	0.242	0.232
			3	7	0.13	0.12	0.206	0.194
		5.99 g/100m^3 蒸散	1	1	< 0.02	< 0.02	0.060	0.052
			2	1	0.02	0.02	0.025	0.025
			3	1	< 0.02	< 0.02	0.026	0.024
			3	3	< 0.02	< 0.02	0.014	0.012
			3	7	< 0.06	< 0.02	0.010	0.010
トマト (果実) 昭和 60 年度	1	333 WP	5	1			0.03	0.03
			5	3			0.02	0.02
			5	7				
	1		5	1			0.08	0.08
			5	3			0.15	0.14
			5	7			0.09	0.08
			7[a]	1			0.14	0.14
			7[a]	3			0.09	0.09
			7[a]	7			0.13	0.12

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					キノメチオナート			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 平成21年度 平成22年度	1	500 WP	5	1	0.13	0.12	0.14	0.14
			5	3	0.14	0.14	0.17	0.16
			5	7	0.10	0.10	0.08	0.08
	1		5	1	0.11	0.11	0.19	0.18
			5	3	0.15	0.15	0.13	0.12
			5	7	0.10	0.10	0.12	0.12
なす (果実) 昭和60年度	1	379 WP 常温煙霧	3	1	0.080	0.076		
			3	3	0.052	0.050		
	1	375 WP	3	1	0.221	0.218		
			3	3	0.112	0.108		
なす (果実) 昭和61年度	1	379 WP 常温煙霧	3	1	0.12	0.12		
			3	3	0.08	0.08		
	1	375 WP	3	1	0.20	0.18		
			3	3	0.11	0.10		
なす (施設) (果実) 平成19年度	1	375 WP	3	1			0.09	0.09
			3	3			0.07	0.07
			3	7			< 0.05	< 0.05
	1		3	1			< 0.05	< 0.05
			3	3			< 0.05	< 0.05
			3	7			< 0.05	< 0.05
	1		3	1			< 0.05	< 0.05
			3	3			< 0.05	< 0.05
			3	7			< 0.05	< 0.05
なす (施設) (果実) 平成21年度 平成22年度	1	349～375 WP	3	1	0.35	0.34	0.30	0.30
			3	3	0.13	0.13	0.08	0.08
			3	7	0.01	0.01	0.02	0.02
	1		3	1	0.29	0.28	0.25	0.24
			3	3	0.21	0.21	0.17	0.16
			3	7	0.05	0.05	0.04	0.04
さやえんどう (施設) (さや) 平成元年度	1	250～313 WP	3	1	0.22	0.21	0.17	0.16
			3	3	0.12	0.12	0.14	0.14
	1		3	1	0.27	0.26	0.24	0.24
			3	3	0.22	0.22	0.19	0.19

注）D：粉剤、WP：水和剤、無印：くん煙剤

・粉剤及びくん煙剤は登録製剤ではない。

・農薬の使用回数及び使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又はPHIに[a]を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（分析対象：キノメチオナート及び代謝物 B の骨格を有する代謝物）＞

作物名 （栽培形態） （分析部位） 年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) キノメチオナート及び代謝物 B の骨格を有する代謝物			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん （果肉） 昭和 61 年度	1	1,000～ 1,250 WP	3	7			< 0.01	< 0.01
			3	14			< 0.01	< 0.01
	1		3	7			< 0.01	< 0.01
			3	14			< 0.01	< 0.01
みかん （果皮） 昭和 61 年度	1	1,000～ 1,250 WP	3	7			3.08	2.95
			3	14			3.16	3.11
	1		3	7			2.36	2.30
			3	14			2.08	2.01
かぼちゃ （露地） （果実） 昭和 63 年度	1	250 WP	3	3			0.02	0.02
			3	7			0.01	0.01
	1		3	3			0.01	0.01
			3	7			< 0.01	< 0.01
すいか （施設） （果肉） 昭和 63 年度	1	250 WP	5	1[a]			<0.01	<0.01
			5	3			<0.01	<0.01
	1		5	1[a]			<0.01	<0.01
			5	3			<0.01	<0.01

注）WP：水和剤

・農薬の使用回数及び使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に[a]を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜参照＞

1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2 農薬抄録「キノメチオナート」（殺菌剤）（平成 22 年 12 月 27 日改訂）：アグロカネショウ、一部公表
3 JMPR：Pesticide residues in food 1987 Evaluations Part II: Toxicology：CHINOMETHIONAT
4 Australian Residues Monograph for CHINOMETHIONAT
5 食品健康影響評価について（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安第 0322 第 12 号）
6 農薬抄録「キノメチオナート」（殺菌剤）（平成 27 年 2 月 23 日改訂）：アグロカネショウ、一部公表
7 「食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（依頼）」への回答書（平成 27 年 1 月 15 日）：アグロカネショウ、未公表

厚生労働省発生食0712第1号
平成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 28 年 8 月 22 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 28 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 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 項の規定に基づくサフルフェナシルに係る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。

サフルフェナシル

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

1．概要

（1）品目名：サフルフェナシル[Saflufenacil(ISO)]

（2）用　途：除草剤

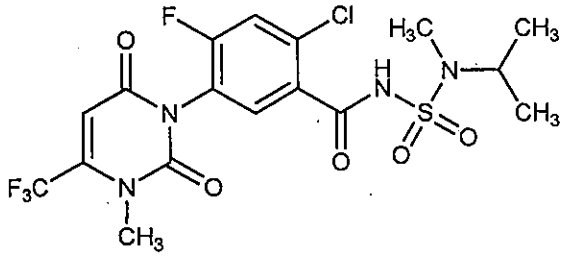
スルホニルアミド系の除草剤である。プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼを阻害することにより殺草効果を示すと考えられている。

（3）化学名

N'-[2-Chloro-4-fluoro-5-(3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)benzoyl]-*N*-isopropyl-*N*-methylsulfamide
(IUPAC)

2-Chloro-5-[3,6-dihydro-3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-1(2*H*)-pyrimidinyl]-4-fluoro-*N*-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]benzamide
(CAS)

（4）構造式及び物性



分 子 式	$C_{17}H_{17}ClF_4N_4O_5S$
分 子 量	500.85
水溶解度	14 mg/L　(20℃、pH 4)
	25 mg/L　(20℃、pH 5)
	2132 mg/L (20℃、pH 7)
分配係数	$\log_{10}$Pow = 2.6

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、小麦、オリーブ等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法

① 29.74%サフルフェナシルフロアブル（米国）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用雑草
又は
使用方法</th><th>1回当たり
使用量</th><th>栽培期間中
の総使用量</th><th>本剤の
使用
回数</th><th>使用
時期</th><th>使用
方法</th></tr>
<tr><td>とうもろこし
(ﾌｨｰﾙﾄﾞ/ﾎﾟｯﾌﾟ/ｽｲｰﾄｺｰﾝ)</td><td rowspan="9">広葉雑草</td><td>25-150 g ai/ha</td><td>150 g ai/ha</td><td rowspan="3">1回*</td><td rowspan="10">播種
前後</td><td rowspan="10">土壌混和/
表面散布</td></tr>
<tr><td>ヒヨコマメ
えんどう豆</td><td>25-100 g ai/ha</td><td rowspan="2">100 g ai/ha</td></tr>
<tr><td>大豆</td><td>25-50 g ai/ha</td></tr>
<tr><td>えだまめ</td><td>25 g ai/ha</td><td>100 g ai/ha</td><td>4回
以内</td></tr>
<tr><td>食用豆類
(乾燥及び未成熟)</td><td>18.75-50 g ai/ha</td><td>50 g ai/ha</td><td rowspan="3">1回*</td></tr>
<tr><td>小粒穀類</td><td>25-150 g ai/ha</td><td>150 g ai/ha</td></tr>
<tr><td rowspan="2">綿実</td><td>25-50 g ai/ha</td><td rowspan="3">50 g ai/ha</td></tr>
<tr><td rowspan="9">枯凋剤</td><td>12.5-50 g ai/ha</td><td>4回
以内</td><td>収穫5日
前まで</td><td rowspan="9">全面
茎葉散布</td></tr>
<tr><td>大麦、小麦、
ライコムギ</td><td rowspan="7">25-50 g ai/ha</td><td>2回
以内</td><td>収穫3日
前まで</td></tr>
<tr><td>ヒマワリ</td><td>100 g ai/ha</td><td>4回
以内</td><td>収穫7日
前まで</td></tr>
<tr><td>大豆</td><td>50 g ai/ha</td><td>2回
以内</td><td>収穫3日
前まで</td></tr>
<tr><td>乾燥食用豆類
(インゲン、そら豆等)</td><td rowspan="3">50 g ai/ha</td><td rowspan="3">2回
以内</td><td>収穫2日
前まで</td></tr>
<tr><td>えんどう豆</td><td rowspan="2">収穫3日
前まで</td></tr>
<tr><td>菜種類
(なたね、ごまの種子等)</td></tr>
</table>

＊：分割処理も可能。ただし、栽培期間中の総使用量を超えないこと。

ai：active ingredient（有効成分）

② 70%サフルフェナシル顆粒水和剤（米国）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用雑草</th><th>1回当たり使用量</th><th>栽培期間中の総使用量</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用時期</th><th>使用方法</th></tr>
<tr><td>かんきつ類</td><td rowspan="7">広葉雑草</td><td rowspan="3">25-50
g ai/ha</td><td rowspan="3">150
g ai/ha</td><td rowspan="4">3回
以内</td><td rowspan="2">収穫
当日
まで</td><td rowspan="6">樹間下雑草
発生後全面/
帯状/スポット散布</td></tr>
<tr><td>仁果類</td></tr>
<tr><td>核果類</td></tr>
<tr><td>ナッツ類</td><td rowspan="2">収穫
7日前
まで</td></tr>
<tr><td>ぶどう</td><td>25 g ai/ha</td><td>75 g ai/ha</td><td rowspan="2">収穫当日
まで</td></tr>
<tr><td>オリーブ</td><td>25-50 g ai/ha</td><td>150 g ai/ha</td><td>3回
以内*</td></tr>
<tr><td>大麦
小麦
ライコムギ</td><td>25-50
g ai/ha</td><td>50
g ai/ha</td><td>1回</td><td>収穫
3日前
まで</td><td>全面茎葉
散布</td></tr>
</table>

*：収穫までの結実段階は年3回まで。収穫後から開花までの時期に1-2回散布した場合に限り年4回まで。

③ 70%サフルフェナシル顆粒水和剤（ブラジル）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用雑草</th><th>1回当たり使用量</th><th>栽培期間中の総使用量</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用時期</th><th>使用方法</th></tr>
<tr><td>コーヒー</td><td rowspan="4">広葉雑草</td><td rowspan="3">24.5-49
g ai/ha</td><td rowspan="4">a</td><td rowspan="3">3回
以内</td><td>収穫7日
前まで</td><td rowspan="2">雑草4-8葉期
樹間散布
(30-60日間隔)</td></tr>
<tr><td>バナナ</td><td>収穫30日
前まで</td></tr>
<tr><td>マンゴー</td><td>収穫15日
前まで</td><td>雑草6-8葉期
散布(30-60日間隔)</td></tr>
<tr><td>サトウキビ</td><td>24.5-98
g ai/ha</td><td>1回</td><td>収穫7日
前まで</td><td>雑草4-8葉期
散布(30-60日間隔)</td></tr>
</table>

a：栽培期間中の総使用量は設定されていない。

３．作物残留試験

（１）分析の概要

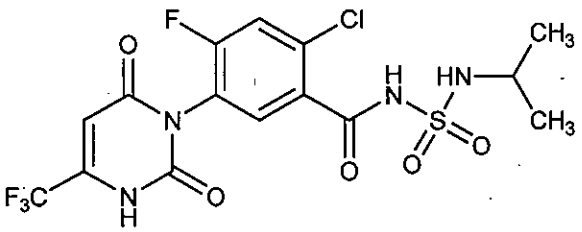
①　分析対象の化合物

・サフルフェナシル

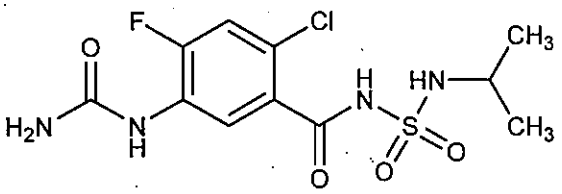
・*N'*-[2-クロロ-5-(2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)-4-フルオロベンゾイル]-*N*-イソプロピルスルファミド（以下、代謝物H11という）

・*N*-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[([イソプロピルアミノスルホニル]アミノ)カルボニル]フェニル}尿素（以下、代謝物H35という）

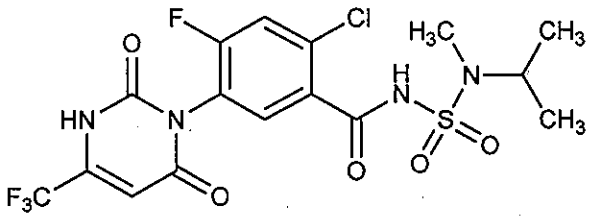
・*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-*N*-イソプロピル-*N*-メチルスルファミド（以下、代謝物H02という）



代謝物H11



代謝物H35



代謝物H02

②　分析法の概要

試料からメタノール・水（7：3）混液で抽出する。0.1%トリフルオロ酢酸を加え、酢酸エチル・シクロヘキサン（7：3）混液に転溶し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：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 1-1 及び 1-2 を参照。

4．畜産物への推定残留量

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

サフルフェナシル

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.01 ppm

（2）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛における残留試験（米国）

乳牛に対して、サフルフェナシルが 5、17 及び 60 ppm 含有するカプセルを 29 日間にわたり投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるサフルフェナシル含量を測定した。

また、乳については、60 ppm 投与群に対して、投与開始前日の夕方の乳汁と翌日の投与直前の乳汁を混合し投与 1 日試料とし、以降、5、8、11、14、17、20、23、26、28、31、35 及び 38 日後に搾乳したものを、17 ppm 投与群に対して、投与開始 20 及び 23 日後に搾乳したものを測定した。結果については表 1-1 及び 1-2 を参照。

表 1-1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

	5 ppm 投与群	17 ppm 投与群	60 ppm 投与群
筋肉	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.023(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
脂肪 (腎周囲)	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.051(最大) 0.039(平均)	0.027(最大) 0.019(平均)
脂肪 (大網)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
脂肪 (皮下)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
肝臓	16.4(最大) 15.2(平均)	56.5(最大) 38.4(平均)	45.6(最大) 41.3(平均)
腎臓	0.090(最大) 0.081(平均)	0.29(最大) 0.26(平均)	0.81(最大) 0.54(平均)
乳(平均)	-	<0.01	<0.01

－：実施していない。

表 1-2. 最終投与後の 60 ppm 投与群乳牛の組織中の残留量(ppm)

組織	最終投与後日数		
	3	7	10
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪 (腎周囲、大網、皮下)	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	21.5	3.61	4.77
腎臓	0.089	0.024	0.024
乳(平均)	-	<0.01	<0.01

－：実施していない。

② 乳牛における残留試験 (JMPR)

乳牛に対して、サフルフェナシルが0.1、0.3及び1.0 ppm含有する飼料を28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるサフルフェナシル含量を測定した（定量限界：0.01 ppm）。また、乳については、投与開始1、3、6、9、12、15、18、21、24、28、29、30及び35日後に搾乳し、サフルフェナシル含量を測定した。結果については表1-3を参照。

表 1-3. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

	0.1 ppm 投与群	0.3 ppm 投与群	1.0 ppm 投与群
筋肉	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
脂肪	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
肝臓	0.26(最大) 0.21(平均)	0.88(最大) 0.77(平均)	3.49(最大) 2.61(平均)
腎臓	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.02(最大) 0.02(平均)	0.04(最大) 0.04(平均)
乳(平均)	<0.01	<0.01	<0.01

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MDB [注1)] はそれぞれ 0.157 ppm、0.080 ppm と評価している。

また、米国では乳牛及び肉牛における MRDB [注2)] はそれぞれ 13.6 ppm、2.6 ppm と評価している。

注 1) 最大飼料由来負荷 (Maximum Dietary Burden : MDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

注 2) Maximum Reasonable Balanced Dietary Burden (MRDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大

量のこと。米国で飼料中残留濃度として表示される。

（3）推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。米国の評価を基にした結果については表 2-1 を、JMPR の評価を基にした結果については表 2-2 を参照。

表 2-1. 畜産物中の推定残留量；牛（ppm）（米国）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.02 (0.01)	0.041 (0.032)	46.48 (32.40)	0.24 (0.22)	0.01 (0.01)

上段：最大残留濃度(ppm)　下段：平均的な残留濃度(ppm)

表 2-2. 畜産物中の推定残留量；牛（ppm）（JMPR）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.01	0.01	0.44	0.013	0.01

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サフルフェナシ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）ADI

無毒性量：0.9 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）
（動物種）　マウス
（投与方法）　混餌
（試験の種類）　発がん性試験
（期間）　18か月間
安全係数：100
ADI：0.009 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、限界用量まで試験されたマウスの骨髄細胞を用いた*in vivo*小核試験及び不定期DNA合成試験において陰性であったことから、サフルフェナシルに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと結論されている。

（２） ARfD

一般

設定の必要なし

一般の集団に対しては、単回経口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、ARfDは設定する必要がないと判断した。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：5 mg/kg 体重

（動物種） ラット及びウサギ

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.05 mg/kg 体重

６．諸外国における状況

2011 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI 及び ARfD が設定されている。国際基準はとうもろこし、畜産物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、米国において米、畜産物等に、カナダにおいてアーモンド、畜産物等に、EU において豆類、畜産物等に、豪州において穀類、畜産物等に、ニュージーランドにおいて畜産物等に基準値が設定されている。

７．基準値案

（１）残留の規制対象

サフルフェナシルとする。

米国は、農産物における規制対象をサフルフェナシル、代謝物 H11 及び代謝物 H35 とし、畜産物における規制対象をサフルフェナシル(親化合物のみ)としている。

しかし、代謝物 H11 及び代謝物 H35 は、ひまわりの種子及びなたねについて行った作物残留試験の一部を除き定量限界未満であることから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてサフルフェナシル（親化合物のみ）を設定している。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価

①　長期暴露評価

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

	TMDI／ADI (%)[注]
一般（1 歳以上）	28.4
幼小児（1～6 歳）	62.3
妊婦	60.8
高齢者（65 歳以上）	21.9

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

②　短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50 歳）におけるサフルフェナシルの摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない[注]。詳細な暴露評価は別紙４参照。

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

(別紙1-1)

サフルフェナシル海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm) 【サフルフェナシル/代謝物H11/代謝物H35/代謝物H02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

(別紙1-1)

サフルフェナシル海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm) 【サフルフェナシル/代謝物H11/代謝物H35/代謝物H02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ソルガム	3	70%顆粒水和剤	150～153 g ai/ha 播種前土壌混和	1	120～146	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	6		149～156 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	96～149	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
えんどう	9	70%顆粒水和剤	49～51 g ai/ha 収穫前茎葉全面散布	1	0～2	圃場A:0.05/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
					3～10	圃場D:0.03/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
そらまめ (Beans)	10	70%顆粒水和剤	49～52 g ai/ha 収穫前茎葉全面散布	1	2	圃場A:0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:0.21/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:0.06/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場H:0.23/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場J:0.15/<0.01/<0.01/-(#)
ひよこ豆	5	70%顆粒水和剤	98～101 g ai/ha 播種前土壌混和	1	100～148	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	6		99～101 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	93～126	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
えだまめ	7	70%顆粒水和剤	93～101 g ai/ha 播種前土壌混和	1	77～119	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	8		99～101 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	62～119	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)

(別紙1-1)

サフルフェナシル海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm) 【サフルフェナシル/代謝物H11/代謝物H35/代謝物H02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
未成熟大豆（えだまめ）	6	70%顆粒水和剤	93～101 g ai/ha 播種前土壌混和	1	77～119	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	9		99～101 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	88～119	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
未成熟えんどう	5	70%顆粒水和剤	99～104 g ai/ha 播種前土壌混和	1	62～119	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	4		98～101 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	63～75	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
オレンジ	6	70%顆粒水和剤	51～53 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 151～157 g ai/ha)	3	0	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-
レモン	5	70%顆粒水和剤	49～55 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 150～156 g ai/ha)	3	0	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
グレープフルーツ	6	70%顆粒水和剤	49～54 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 150～158 g ai/ha)	3	0	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-
りんご	15	70%顆粒水和剤	50～53 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 147～156 g ai/ha)	3	0～14	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場K:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場L:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場M:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場N:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場O:<0.01/<0.01/<0.01/-

(別紙1-1)

サフルフェナシル海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm) 【サフルフェナシル/代謝物H11/代謝物H35/代謝物H02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
西洋なし	10	70%顆粒水和剤	49～54 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 146～155 g ai/ha)	3	0～14	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/-
おうとう	6	70%顆粒水和剤	50～52 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 149～154 g ai/ha)	3	0～21	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-
プラム	10	70%顆粒水和剤	48～52 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 150～157 g ai/ha)	3	0～21	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/-
ぶどう	10	70%顆粒水和剤	25～27 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 74～79 g ai/ha)	3	0	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/-
ひまわり	8	*70%顆粒水和剤*	49～52 g ai/ha 収穫前茎葉全面散布 (計 99～102 g ai/ha)	2	*3*	圃場F：0.1019<0.01<0.01<-(#)
					6	圃場C：0.0608<0.1574<0.316<-(#)
						圃場F：0.0803<0.01<0.01<-(#)
						圃場G：0.2524<0.01<0.01<-(#)
					7	圃場A：0.1904<0.0228<0.01<-(#)
						圃場D：0.152<0.01<0.01<-(#)
						圃場E：0.5048<0.0664<0.01<-(#)
						圃場H：0.0866<0.01<0.01<-(#)
					8	圃場B：0.0904<0.0231<0.01<-(#)
					10	圃場F：0.0803<0.01<0.01<-(#)
					13	圃場G：0.1606<0.01<0.01<-(#)
					14	圃場A：0.2438<0.0281<0.01<-(#)
						圃場C：0.0723<0.3346<0.0591<-(#)
						圃場D：0.0874<0.01<0.01<-(#)
						圃場E：0.4573<0.0881<0.01<-(#)
						圃場F：0.0652<0.01<0.01<-(#)
						圃場H：0.0437<0.01<0.01<-(#)
					15	圃場B：0.867<0.0355<0.01<-(#)
					20	圃場F：0.0399<0.01<0.01<-(#)

(別紙1-1)

サフルフェナシル海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm) 【サフルフェナシル/代謝物H11/代謝物H35/代謝物H02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
綿実	11	*70C顆粒水和剤*	24～26 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	130～186	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場K:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	10		49～52 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	130～186	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	1		36 g ai/ha 播種後発芽前処理	1	163	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
	1		*72 g ai/ha* 播種後発芽前処理	1	163	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
なたね (乾燥子実)	16	*70%WG (水分散性粒剤)*	49～51 g ai/ha 収穫前茎葉全面散布	1	*0*	圃場B：0.163/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E：0.057/<0.01/<0.01/-(#)
				1	*1*	圃場B：0.142/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E：0.134/<0.01/<0.01/-(#)
				1	*2*	圃場H：0.068/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I：0.119/<0.01/<0.01/-(#)
				1	3	圃場A：0.049/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B：0.048/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C：0.023/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D：0.329/0.014/<0.01/-(#)
						圃場E：0.105/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F：0.106/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G：0.112/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場J：0.087/0.01/0.01/-(#)
						圃場K：0.082/0.012/0.01/-(#)
						圃場L：0.07/0.01/0.01/-(#)
						圃場M：0.022/0.01/0.01/-(#)
						圃場N：0.07/0.01/0.01/-(#)
						圃場O：0.058/0.01/0.01/-(#)
						圃場P：0.045/0.01/0.01/-(#)
				1	7	圃場B：0.021/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E：0.185/<0.01/<0.01/-(#)
				1	10	圃場B：<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E：0.1/<0.01/<0.01/-(#)
	3	*20%SC (フロアブル)*	46～52 g ai/ha 収穫前茎葉全面散布	1	3	圃場A：0.482/0.055/<0.01/-(#)
						圃場B：0.054/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C：0.021/<0.01/<0.01/-(#)
アーモンド	5	70%顆粒水和剤	50～52 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 151～154 g ai/ha)	3	7～28	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
					0	圃場B：<0.01(#)
					7～28	圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-
ペカン	5	70%顆粒水和剤	49～51 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 149～152 g ai/ha)	3	7, 8, 13, 14	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-

（別紙1-1）

サフルフェナシル海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm) 【サフルフェナシル/代謝物H11/代謝物H35/代謝物H02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

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

注2）(#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

サフルフェナシル海外作物残留試験一覧表（ブラジル）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1] (ppm)【サフルフェナシル/代謝物H11/代謝物H35/代謝物H02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
バナナ	2	70%顆粒水和剤	49 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 147 g ai/ha)	3	30	圃場A:<0.002/<0.003/<0.001/-
						圃場B:<0.01/<0.003/<0.001/-
	2		*74.9 g ai/ha* 樹間雑草生育時全面散布 (計 374.5 g ai/ha)	*5*	*0,1*	圃場A:<0.002/<0.002/<0.002/-(#)[注2]
						圃場B:<0.002/<0.002/<0.002/-(#)
	10		*72～80 g ai/ha* 樹間雑草生育時全面散布 (計 372～392 g ai/ha)			圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場F:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場H:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場I:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
マンゴー	2	70%顆粒水和剤	49 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 147 g ai/ha)	3	14,15	圃場A:<0.002/<0.01/<0.003/-
						圃場B:<0.002/<0.01/<0.003/-
コーヒー	3	70%顆粒水和剤	49 g ai/ha 樹間雑草生育時全面散布 (計 147 g ai/ha)	3	7	圃場A：<0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B：<0.01/<0.002/<0.01/-
						圃場C：<0.003/<0.002/<0.01/-
	5		*98～104 g ai/ha* 樹間雑草生育時全面散布 (計 392～401 g ai/ha)	*4*	*1*	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場C:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場D:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/-(#)
[redacted]						

ND：Not detected
(検出限界：ND* 代謝物H11 0.0009 ppm、代謝物H35 0.0003 ppm、 ND** サフルフェナシル 0.0006 ppm、代謝物H11 0.0006 ppm、代謝物H35 0.0009 ppm)

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

注2）(#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示し
注3）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

(別紙2)

農薬名　サフルフェナシル

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	0.6	0.03	IT		0.6	米国	【<0.01-0.50(#) (n=29)(米国)】
大麦	1	0.03	IT	0.01	1	米国	【0.12-0.545(#) (n=15)(米国)】
ライ麦	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国小麦、とうもろこし、ｿﾙｶﾞﾑ参照】
とうもろこし	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(#) (n=7)(米国)】
そば	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国小麦、とうもろこし、ｿﾙｶﾞﾑ参照】
その他の穀類	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(#)(n=9)(ｿﾙｶﾞﾑ)(米国)】
大豆	0.3	0.3		0.3			
小豆類	0.3	0.3		0.3	0.3	米国	【米国えんどう、そら豆参照】
えんどう	0.3	0.3		0.3	0.3	米国	【<0.01-0.05(#)(n=9)(米国)】
そら豆	0.3	0.3		0.3	0.3	米国	【<0.01-0.23(#)(n=10)(米国)】
その他の豆類	0.3	0.3		0.3	0.3	米国	【<0.01(#)(n=11)(ひよこ豆)(米国)】
さとうきび	0.05		IT		0.05	米国	【<0.0006-0.02 (n=9)(ﾌﾞﾗｼﾞﾙ)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01			0.01			
未成熟えんどう	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(#)(n=9)(米国)】
未成熟いんげん	0.03	0.03			0.03	米国	【米国未成熟えんどう、えだまめ参照】
えだまめ	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(#)(n=30)(米国)】
その他の野菜	0.01	0.01		0.01			
なつみかんの果実全体	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国レモン、オレンジ、ｸﾞﾚｰﾌﾟﾌﾙｰﾂ参照】
レモン	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=5)(米国)】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=6)(米国)】
グレープフルーツ	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=6)(米国)】
ライム	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国レモン、オレンジ、ｸﾞﾚｰﾌﾟﾌﾙｰﾂ参照】
その他のかんきつ類果実	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国レモン、オレンジ、ｸﾞﾚｰﾌﾟﾌﾙｰﾂ参照】
りんご	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=15)(米国)】
日本なし	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国りんご、西洋なし参照】
西洋なし	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=10)(米国)】
マルメロ	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国りんご、西洋なし参照】
ネクタリン	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国ﾌﾟﾗﾑ、おうとう参照】
あんず(アプリコットを含む。)	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国ﾌﾟﾗﾑ、おうとう参照】
すもも(プルーンを含む。)	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=10)(ﾌﾟﾗﾑ)(米国)】
うめ	0.01	0.01		0.01			
おうとう(チェリーを含む。)	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=6)(米国)】
ぶどう	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01 (n=10)(米国)】
バナナ	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.002-<0.01(n=14)(ﾌﾞﾗｼﾞﾙ)】
マンゴー	0.03	0.03			0.03	米国	【<0.002(n=2)(ﾌﾞﾗｼﾞﾙ)】
その他の果実	0.03	0.01	IT	0.01	0.03	米国	【<0.01(n=4)(ｵﾘｰﾌﾞ)(米国)】
ひまわりの種子	1	1		0.7	1	米国	【0.0399-0.867(#)(n=8)(米国)】
ごまの種子	0.5	0.5			0.45	米国	【米国なたね参照】
べにばなの種子	1	1			1	米国	【米国ひまわり参照】
綿実	0.2	0.2		0.2	0.2	米国	【<0.01(#)(n=23)(米国)】
なたね	0.6	0.6		0.6			【<0.01-0.482(#)(n=19)(米国)】
その他のオイルシード	1	1			1	米国	【米国ひまわり参照】
ぎんなん	0.01	0.01		0.01			
くり	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国ｱｰﾓﾝﾄﾞ、ﾍﾟｶﾝ参照】
ペカン	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=5)(米国)】
アーモンド	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.01(n=5)(米国)】
くるみ	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国ｱｰﾓﾝﾄﾞ、ﾍﾟｶﾝ参照】
その他のナッツ類	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【米国ｱｰﾓﾝﾄﾞ、ﾍﾟｶﾝ参照】
コーヒー豆	0.03	0.03		0.01	0.03	米国	【<0.003-<0.01(n=8)(ﾌﾞﾗｼﾞﾙ)】
その他のスパイス	0.01			0.01			
牛の筋肉	0.02	0.01	IT	0.01	0.02	米国	【推:0.02(米国)】
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01			

農薬名　サフルフェナシル　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.01	IT	0.01	0.02	米国	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪・	0.04	0.01	IT	0.01	0.04	米国	【推:0.041(米国)】
豚の脂肪	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.04	0.01	IT	0.01	0.04	米国	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	50	0.8	IT	0.3	50	米国	【推:46.48(米国)】【推:0.44(JMPR)】
豚の肝臓	0.8	0.8		0.3			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	50	0.8	IT	0.3	50	米国	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.3	0.3		0.3			【推:0.24(米国)】【推:0.01(JMPR)】
豚の腎臓	0.3	0.3		0.3			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3	0.3		0.3			【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.3	0.3		0.3			【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	0.3	0.3		0.3			【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	0.3		0.3			【牛の腎臓参照】
乳	0.01	0.01		0.01			【推:0.01】

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートトレラ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。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

（別紙３）

サフルフェナシル推定摂取量　（単位：μg／人／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	0.6	35.9	26.6	41.4	29.9
大麦	1	5.3	4.4	8.8	4.4
ライ麦	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.03	0.1	0.2	0.2	0.1
そば	0.03	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の穀類	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.3	11.7	6.1	9.4	13.8
小豆類	0.3	0.7	0.2	0.2	1.2
えんどう	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
その他の豆類	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
さとうきび	0.05	4.9	4.2	6.2	5.0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
未成熟えんどう	0.03	0.0	0.0	0.0	0.1
未成熟いんげん	0.03	0.1	0.0	0.0	0.1
えだまめ	0.03	0.1	0.0	0.0	0.1
その他の野菜	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
なつみかんの果実全体	0.03	0.0	0.0	0.1	0.1
レモン	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.03	0.2	0.4	0.4	0.1
グレープフルーツ	0.03	0.1	0.1	0.3	0.1
ライム	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.03	0.2	0.1	0.1	0.3
りんご	0.03	0.7	0.9	0.6	1.0
日本なし	0.03	0.2	0.1	0.3	0.2
西洋なし	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
マルメロ	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず（アプリコットを含む。）	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも（プルーンを含む。）	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
うめ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
おうとう（チェリーを含む。）	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.03	0.3	0.2	0.6	0.3
バナナ	0.03	0.4	0.5	0.5	0.6
マンゴー	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.03	0.0	0.0	0.0	0.1
ひまわりの種子	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ごまの種子	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4
べにばなの種子	1	0.1	0.1	0.1	0.1
綿実	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.6	3.5	2.2	3.2	2.8
その他のオイルシード	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ぎんなん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
コーヒー豆	0.03	0.1	0.0	0.0	0.1
その他のスパイス	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.04	2.3	1.7	2.6	1.6
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	50	70.0	40.0	240.0	45.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
計		141.0	92.5	319.9	110.5
ADI比（%）		28.4	62.3	60.8	21.9

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

サフルフェナシル推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14～50歳)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案(ppm)	評価に用いた数値(ppm)	ESTI(μg/人/体重)	ESTI/ARfD(%)
小麦	小麦	0.6	0.6	0.8	2
大麦	大麦	1	1	0.8	2
	麦茶	1	1	0.7	1
とうもろこし	スイートコーン	0.03	0.03	0.3	1
そば	そば	0.03	0.03	0.0	0
大豆	大豆	0.3	0.3	0.2	0
小豆類	いんげん	0.3	0.3	0.5	1
かぼちゃ	かぼちゃ	0.01	0.01	0.1	0
	ズッキーニ	0.01	0.01	0.1	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	0.03	0.03	0.0	0
	未成熟えんどう（豆）	0.03	0.03	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.03	0.03	0.0	0
えだまめ	えだまめ	0.03	0.03	0.1	0
その他の野菜	ずいき	0.01	0.01	0.1	0
	もやし	0.01	0.01	0.0	0
	れんこん	0.01	0.01	0.1	0
	そら豆（生）	0.01	0.01	0.0	0
なつみかん	なつみかん	0.03	0.03	0.4	1
レモン	レモン	0.03	0.03	0.1	0
オレンジ	オレンジ	0.03	0.03	0.3	1
加工食品	オレンジ果汁	0.03	0.03	0.2	0
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.03	0.03	0.5	1
その他のかんきつ類果実	きんかん	0.03	0.03	0.1	0
	ぽんかん	0.03	0.03	0.3	1
	ゆず	0.03	0.03	0.0	0
	すだち	0.03	0.03	0.0	0
りんご	りんご	0.03	0.03	0.4	1
加工食品	りんご果汁	0.03	0.03	0.3	1
日本なし	日本なし	0.03	0.03	0.4	1
西洋なし	西洋なし	0.03	0.03	0.4	1
すもも	プルーン	0.03	0.03	0.2	0
うめ	うめ	0.01	0.01	0.0	0
おうとう	おうとう	0.03	0.03	0.1	0
ぶどう	ぶどう	0.03	0.03	0.4	1
バナナ	バナナ	0.03	0.03	0.3	1
マンゴー	マンゴー	0.03	0.03	0.4	1
その他の果実	いちじく	0.03	0.03	0.2	0
ごまの種子	ごまの種子	0.5	0.5	0.1	0
ぎんなん	ぎんなん	0.01	0.01	0.0	0
くり	くり	0.03	0.03	0.1	0
アーモンド	アーモンド	0.03	0.03	0.0	0
くるみ	くるみ	0.03	0.03	0.0	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）
ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

（参考）

これまでの経緯

平成２２年　８月　６日	インポートトレランス申請（穀類、畜産物等）
平成２２年　９月　９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２３年１１月１０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年　３月１２日	残留農薬基準告示
平成２３年　９月　５日	インポートトレランス申請（綿実、なたね等）
平成２４年　１月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年　６月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年　５月１５日	残留農薬基準告示
平成２６年　６月１９日	インポートトレランス申請（大麦、さとうきび等）
平成２７年　８月　４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１２月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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]

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

サフルフェナシル

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.6
大麦	1
ライ麦	0.03
とうもろこし	0.03
そば	0.03
その他の穀類[注1)]	0.03
大豆	0.3
小豆類[注2)]	0.3
えんどう	0.3
そら豆	0.3
その他の豆類[注3)]	0.3
さとうきび	0.05
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01
未成熟えんどう	0.03
未成熟いんげん	0.03
えだまめ	0.03
その他の野菜[注4)]	0.01
なつみかんの果実全体	0.03
レモン	0.03
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.03
グレープフルーツ	0.03
ライム	0.03
その他のかんきつ類果実[注5)]	0.03
りんご	0.03
日本なし	0.03
西洋なし	0.03
マルメロ	0.03
ネクタリン	0.03
あんず(アプリコットを含む。)	0.03
すもも(プルーンを含む。)	0.03
うめ	0.01
おうとう(チェリーを含む。)	0.03
ぶどう	0.03
バナナ	0.03
マンゴー	0.03
その他の果実[注6)]	0.03
ひまわりの種子	1
ごまの種子	0.5
べにばなの種子	1
綿実	0.2
なたね	0.6
その他のオイルシード[注7)]	1
ぎんなん	0.01
くり	0.03
ペカン	0.03

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

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

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

注4)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注6)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注7)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

食品名	残留基準値 ppm
アーモンド	0.03
くるみ	0.03
その他のナッツ類[注8)]	0.03
コーヒー豆	0.03
その他のスパイス[注9)]	0.01
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注10)]の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.04
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.04
牛の肝臓	50
豚の肝臓	0.8
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	50
牛の腎臓	0.3
豚の腎臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3
牛の食用部分[注11)]	0.3
豚の食用部分	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3
乳	0.01

注8)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注9)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注10)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注11)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府 食 第 934 号
平成 27 年 12 月 22 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 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたサフルフェナシ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

サフルフェナシルの一日摂取許容量を 0.009 mg/kg 体重/日、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.05 mg/kg 体重、一般の集団に対する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

サフルフェナシル

（第３版）

２０１５年１２月

食品安全委員会

目　次

頁

○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 4
○ 要　約 7

１．用途 8
２．有効成分の一般名 8
３．化学名 8
４．分子式 8
５．分子量 8
６．構造式 8
７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
１．動物体内運命試験 10
（１）ラット 10
（２）ヤギ 14
（３）ニワトリ 15
２．植物体内運命試験 16
（１）とうもろこし 16
（２）だいず① 17
（３）だいず② 17
（４）トマト 18
３．土壌中運命試験 19
４．水中運命試験 19
５．土壌残留試験 19
６．作物等残留試験 19
（１）作物残留試験 19
（２）畜産物残留試験 20
７．一般薬理試験 20
８．急性毒性試験 20
（１）急性毒性試験（ラット） 20
（２）急性神経毒性試験 21
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 21
１０．亜急性毒性試験 21
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 21

（２）90 日間亜急性毒性試験(マウス)..... 23
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）..... 23
（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）..... 24
（５）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）..... 25
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 25
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）..... 25
（２）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）..... 26
（３）18 か月間発がん性試験（マウス）..... 27
１２．生殖発生毒性試験..... 28
（１）2 世代繁殖試験（ラット）..... 28
（２）発生毒性試験（ラット）..... 29
（３）発生毒性試験（ウサギ）..... 29
１３．遺伝毒性試験..... 30

Ⅲ．食品健康影響評価..... 32

・別紙 1：代謝物/分解物略称..... 39
・別紙 2：検査値等略称..... 41
・別紙 3：作物残留試験成績..... 42
・別紙 4：畜産物残留試験成績..... 66
・別紙 5：畜産物残留試験成績..... 67
・参照..... 68

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

2010年	8月	6日	インポートトレランス設定の要請（穀類、豆類、ぶどう及び畜産物等）
2010年	9月	9日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0909第4号）、関係書類の接受（参照1～38）
2010年	9月	16日	第348回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	4月	19日	第7回農薬専門調査会評価第二部会
2011年	8月	10日	第75回農薬専門調査会幹事会
2011年	9月	8日	第398回食品安全委員会（報告）
2011年	9月	8日	から10月7日まで　国民からの御意見・情報の募集
2011年	10月	21日	第77回農薬専門調査会幹事会
2011年	11月	2日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年	11月	10月	第406回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照39）

－第２版関係－

2011年	9月	5日	インポートトレランス設定の要請（綿実、なたね）
2012年	1月	19日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0119第1号）、関係書類の接受（参照40～42）
2012年	1月	26日	第416回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	6月	21日	第436回食品安全委員会（審議）
2012年	6月	22日	厚生労働大臣へ通知（参照43）
2013年	3月	12日	残留農薬基準告示（参照44）
2013年	5月	15日	残留農薬基準告示（参照45）

－第３版関係－

2015年	6月	19日	インポートトレランス設定の要請（大麦、さとうきび等）
2015年	8月	4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0804第2号）
2015年	8月	5日	関係書類の接受（参照46～56）
2015年	8月	18日	第573回食品安全委員会（要請事項説明）

2015年　9月　7日　第49回農薬専門調査会評価第一部会
2015年　10月　22日　第128回農薬専門調査会幹事会
2015年　11月　10日　第583回食品安全委員会（報告）
2015年　11月　11日　から12月10日まで　国民からの意見・情報の募集
2015年　12月　16日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年　12月　22日　第589回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2011年1月6日まで)
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)
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

(2015年7月1日から)
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**

上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2014年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	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

*：2015年6月30日まで

**：2015年9月30日まで

要　約

スルホニルアミド系除草剤である「サフルフェナシル」（CAS No.372137-35-4）について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（大麦、さとうきび等）及び畜産物残留試験の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（とうもろこし、だいず及びトマト）、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。

試験結果から、サフルフェナシル投与による影響は、主に血液（小球性低色素性貧血）及び肝臓（脂肪化等）に認められた。神経毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 世代繁殖試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 4 日生存児数の減少等の繁殖への影響が認められた。ラットの発生毒性試験で骨格奇形（肩甲骨屈曲等）が認められた。また、ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をサフルフェナシル（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、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 0.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、サフルフェナシルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験で得られた 5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）については、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重と設定した。一般の集団に対しては、単回経口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、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

除草剤

2．有効成分の一般名

和名：サフルフェナシル

英名：saflufenacil（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：*N*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-*N*-イソプロピル-*N*-メチルスルファミド

英名：*N*-[2-chloro-4-fluoro-5-(3-methyl-2,6-dioxo-4-trifluoromethyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)benzoyl]-*N*-isopropyl-*N*-methyl-sulfamide

CAS（No.372137-35-4）

和名：2-クロロ-5-[3,6-ジヒドロ-3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-1(2*H*)-ピリミジニル]-4-フルオロ-*N*-[[メチル(1-メチルエチル)アミノ]スルホニル]ベンズアミド

英名：2-chloro-5-[3,6-dihydro-3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-1(2*H*)-pyrimidinyl]-4-fluoro-*N*-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]benzamide

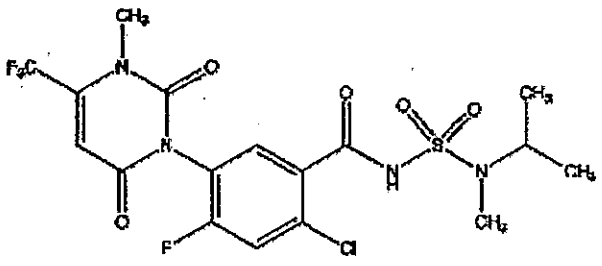
4．分子式

$C_{17}H_{17}ClF_4N_4O_5S$

5．分子量

500.86

6．構造式



7．開発の経緯

サフルフェナシルは、BASF 社により開発されたスルホニルアミド系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼを阻害することにより除草効果を示す。米国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の要請（大麦、さとうきび等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、サフルフェナシルのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]サフルフェナシル」という。）、ウラシル環の4位炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ura-^{14}C]サフルフェナシル」という。）並びにウラシル環の5位炭素及びベンズアミドーカルボニル炭素を ^{13}C で標識したもの（以下「[urb-^{13}C]サフルフェナシル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からサフルフェナシルの濃度（mg/kg又はμg/g）に換算した値として示した。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 Hannover ラット（一群雌雄各4匹）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシルに[urb-^{13}C]サフルフェナシルを混和したものを、4 mg/kg 体重（以下[1.(1)①]において「低用量」という。）、20 mg/kg 体重（以下[1.(1)①]において「中用量」という。）及び100 mg/kg 体重（以下[1.(1)①～④]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

全ての用量で投与後1時間で C_{max} に達した。低用量群の雄の $T_{1/2}$（α相）は20.9時間であったが、他の群では4.9～9.1時間で半減期に達し、排泄も速やかであった。雄ラットに多く認められる代謝物 H05 の用量依存性が関連して、雄において低用量で半減期がより長くなったものと考えられた。

血球/血漿中濃度比は0.187（4 mg/kg 体重）～0.267（100 mg/kg 体重）で、放射能の多くは血漿に分布すると考えられた。AUC の雄/雌比は低用量及び中用量で2.8～3.0、高用量で1.5であり、体内暴露量は雄で雌より多かった。（参照2）

表1　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）		4		20		100	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max}（時間）		1	1	1	1	1	1
C_{max}（μg/g）		23.9	23	98.3	84.8	286	258
$T_{1/2}$（時間）	α相	20.9	8.1	8.8	6.5	9.1	4.9
$T_{1/2}$（時間）	β相	20.9	49.5	22.6	58.1	33.5	59.2
AUC（hr・μg/g）		741	247	2,130	754	4,500	3,060

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b]並びに尿及び糞中排泄試験[1.(1)④a]の結果から、胆

汁及び尿中排泄率の合計は高用量群の雌雄及び低用量群の雌で 100%を超えており、これらの投与群の吸収率は実質上 100%であった。また、低用量群の雄では少なくとも 70%以上が吸収された。（参照 2）

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄 3～4 匹）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシルに[urb-^{13}C]サフルフェナシルを混和したものを 5 mg/kg 体重（以下[1. (1)②～④]において「低用量」という。）又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

また、投与 168 時間後の組織内総残留放射能量はいずれの用量、投与方法にかかわらず 5%TAR 以下であり、残留はほとんど認められなかった。（参照 2）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max}*	1/8MPC**
5	雄	胃内容物(66.2)、肝臓(34.0)、血漿(30.4)、胃(19.8)、甲状腺(9.72)、血球(8.34)、肺(8.16)、腸内容物(8.01)、腎臓(8.00)、副腎(5.98)	腸内容物(1.65)、肝臓(0.77)、血漿(0.66)、腸(0.65)、甲状腺(0.29)、肺(0.19)、腎臓(0.18)、血球(0.16)、副腎(0.13)、心臓(0.12)
	雌	胃内容物(70.2)、肝臓(38.3)、血漿(18.7)、胃(18.4)、腎臓(8.71)、腸内容物(6.52)、甲状腺(6.02)、腸(5.70)、血球(5.42)	肝臓(5.76)、腸内容物(3.39)、血漿(1.74)、腎臓(0.72)、肺(0.67)、甲状腺(0.59)、子宮(0.51)、副腎(0.49)、皮膚(0.45)、血球(0.43)
100	雄	胃内容物(1,213)、胃(422)、腸内容物(319)、肝臓(223)、血漿(222)、肺(206)、腎臓(198)、腸(130)、副腎(81.0)、甲状腺(79.3)、心臓(79.0)、血球(74.0)	腸内容物(160)、肝臓(38.1)、血漿(29.9)、腸(8.69)、腎臓(8.62)、甲状腺(8.60)、肺(8.33)、心臓(6.01)、血球(5.80)
	雌	胃内容物(3,513)、胃(484)、腸内容物(418)、肝臓(188)、血漿(182)、腸(153)、腎臓(143)、甲状腺(85.6)、肺(60.1)、子宮(54.6)、副腎(46.6)、血球(43.2)	腸内容物(44.3)、肝臓(35.6)、血漿(23.6)、甲状腺(9.54)、胃内容物(8.79)、肺(8.24)、腎臓(7.34)、子宮(7.04)、血球(6.57)、

*：投与後 1 時間

**：MPC（最高血中濃度）の 1/8 の濃度になる時間を示す。高用量雌雄で 34 時間後、低用量雄で 72 時間後及び低用量雌で 24 時間後であった。

③ 代謝

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

また、別に、Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4～10 匹）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル又は[ura-^{14}C]サフルフェナシルに[urb-^{13}C]サフルフェナシルを混合したものを低用量又は高用量で単回投与し、24 時間ごとに採取された尿及び糞並

びに投与1時間後（T_{max}時）の肝臓、腎臓、血漿及び脂肪を採取し代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表3に示されている。

尿及び胆汁中の主要成分は未変化のサフルフェナシルで、糞中の主要成分は代謝物H01であった。尿、糞及び胆汁中の代謝物としてH11が、また胆汁中の代謝物としてH35がそれぞれ同定されたが、ごく微量のため定量できなかった。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要成分は未変化のサフルフェナシルであり、低用量投与群では血漿中で2.7～4.1%TAR、肝臓中で15.7～25.4%TAR、腎臓中で0.6～0.8%TAR及び脂肪中で0.5～0.7%TARであった。高用量投与群では血漿中で1.6～2.5%TAR、肝臓中で4.4～7.3%TAR、腎臓中で0.4～0.7%TAR及び脂肪中で0.2～0.7%TARであった。代謝物として低用量投与群ではH01、H03、H04及びH10が、高用量投与群ではさらにH07が認められた。

サフルフェナシルの主要な代謝経路は、ウラシル環の脱メチル化による代謝物H02及びH10の生成、N-メチル-N-イソプロピル基のアミノ基への分解による代謝物H05の生成、ウラシル環が開裂したスルホニルアミド化合物（代謝物H04及びH07）の生成であると考えられた。（参照3）

表3　尿、糞及び胆汁中の代謝物（%TAR）

標識体	投与量（mg/kg体重）	性別	試料	試料採取時間（投与後時間）	サフルフェナシル	代謝物
[phe-^{14}C]サフルフェナシル＋[urb-^{13}C]サフルフェナシル	5 単回投与	雄	尿	168	10.9	H01(5.2)、H05(4.2)、H03(2.3)、H07(1.7)、その他(1.0未満)
			糞	96	3.8	H01(43.9)、H02+06(8.6)、H03(5.2)、H37(4.5)、H05(3.6)、H07(2.0)、その他(1.0未満)
		雌	尿	168	88.9	H07(4.6)、H01(0.85)、H03(0.67)、H05(0.09)、その他(0.05未満)
			糞	72	2.9	H01(2.5)、H03(1.6)、H07(1.4)、H04+08(0.97)、H02+06(0.58)、その他(0.5未満)
	100 単回投与	雄	尿	168	36.6	H01(9.1)、H03(2.2)、H07(2.2)、H05(1.8)、その他(0.1未満)
			糞	72	4.8	H01(23.0)、H02+06(2.9)、H03(2.4)、H37(1.8)、その他(1.0未満)
		雌	尿	168	82.1	H07(3.6)、H01(0.47)、H03(0.05)、その他(0.01未満)
			糞	48	3.8	H01(1.2)、H07(0.75)、H03(0.65)、H04+08(0.59)、H02+06(0.32)、その他(0.2未満)
[phe-^{14}C]サフル	100 単回投与	雄	尿	96	28.5	H01(3.5)、H03(0.8)、H05(0.69)、H07(0.4)、その他(0.02未満)

フェナシル＋[urb-^{13}C]サフルフェナシル			糞	96	47.6	H01(22.3)、H02+06(2.7)、H03(2.7)、H04+08(1.4)、H07(1.2)、その他(1.0 未満)
		雌	尿	96	49.5	H07(0.63)、H01(0.06)、H03(0.04)、その他(0.04 未満)
			糞	72	13.4	H04+08(1.2)、H01(1.0)、H07(0.8)、H03(0.4)、H02+06(0.1)、その他(0.1 未満)
	100 反復投与	雄	尿	168	48.3	H01(7.9)、H03(2.0)、H07(1.9)、H05(1.5)、その他(1.0 未満)
			糞	72	5.5	H01(18.1)、H02+06(2.4)、H03(2.1)、H04+08(1.2)、H07(1.1)、H09(1.0)、その他(1.0 未満)
		雌	尿	168	78.1	H07(2.5)、H01(1.7)、H03(0.42)、H09(0.02)、その他(0.01 未満)
			糞	48	5.2	H01(1.6)、H04+08(1.2)、H07(1.1)、H02+06(0.5)、H09(0.2)、その他(0.1 未満)
	5 単回投与	雄	胆汁	48	4.8	H18(11.5)、H07(11.1)、H01(8.7)、H20(4.1)、H19(3.1)、H02+17(2.1)、その他(2.0 未満)
		雌	胆汁		6.6	H07(4.8)、H02+H17(1.7)、H19(0.8)、H16(0.8)、H01(0.7)、H18(0.6)、その他(0.5 未満)
	100 単回投与	雄	胆汁		14.5	H07(13.4)、H01(10.6)、H18(8.9)、H20(4.6)、H02+17(4.4)、H19(3.2)、H16(2.4)、その他(0.5 未満)
		雌	胆汁		11.4	H07(8.7)、H02+17(3.1)、H19(2.1)、H16(1.7)、H20(1.4)、H18(1.1)、H01(1.1)、その他(1.0 未満)
[ura-^{14}C]サフルフェナシル＋[urb-^{13}C]サフルフェナシル	100 単回投与	雄	尿	96	22.2	H01(3.9)、H03(0.81)、H05(0.43)、H23(0.38)、H09(0.34)、その他(0.3 未満)
			糞	96	16.2	H01(25.7)、H02+06(3.2)、H03(2.7)、H04+08(2.4)、その他(1.0 未満)
		雌	尿	168	53.4	H23(0.05)、H01(0.05)、H09(0.01)、その他(0.01 未満)
			糞	72	9.2	H01(1.3)、H04+08(0.8)、H03(0.5)、H02+06(0.4)、その他(0.1 未満)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル及び[urb-^{13}C]サフルフェナシルを混合したものを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は高用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に[phe-^{14}C]サフルフェナシルを単回経口投与し、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 4 に示されている。

投与後 168 時間までに尿及び糞中に 96%TAR 以上の放射能が体外に排泄され、その大部分は投与後 48 時間までに排泄された。

低用量及び高用量投与群で、尿及び糞中の排泄率に性差が認められ、雌で尿中排泄が多かった。高用量群の尿及び糞中排泄率は、単回及び反復投与での差はなかった。（参照 2）

表 4　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

	単回経口投与				反復経口投与	
投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	26.0	96.1	52.6	86.6	61.8	83.4
糞	81.2	12.8	43.3	9.82	35.8	13.4
ケージ洗液	0.56	1.34	0.69	0.8	0.58	1.69
組織	0.14	0.22	0.15	0.16	0.11	0.15
総回収率	108	110	96.8	97.3	98.2	98.6

b.　胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル及び[urb-^{13}C]サフルフェナシルを混合したものを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁中排泄率は表 5 に示されているとおり、低用量群の雄で 52.3%TAR、雌で 18.4%TAR、高用量群の雄で 67.8%TAR、雌で 35.5%TAR であった。

胆汁中排泄率に性差が認められ、低用量群、高用量群ともに雄の胆汁中排泄率が雌の 2～3 倍多かった。（参照 2）

表 5　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	52.3	18.4	67.8	35.5
尿	21.8	90.0	51.2	83.3
糞	60.7	11.3	39.4	9.27
尿/胆汁排泄合計	74.1	108	119	119

注：尿及び糞中排泄率は尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a]の結果である。

（2）ヤギ

Bunte deutsche Edelziege 系泌乳ヤギ（雌 2 頭：1 頭/標識体）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル又は[ura-^{14}C]サフルフェナシルに[urb-^{13}C]サフルフェナシルを 2:1 で混合したものを 12 mg/kg 飼料（[phe-^{14}C]サフルフェナシル：0.54 mg/kg 体重/日、[ura-^{14}C]サフルフェナシル：0.52 mg/kg 体重/日）8 日間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

各標識体の回収率は 91.7～94.3%TAR であった。総回収率を 100 とすると、尿

中に 50～66%TAR、糞中に 30～46%TAR 排泄され、合計で 96～97%TAR が排泄された。乳汁中の残留放射能は投与開始 3 日後に定常値（0.005～0.014%TAR）に達し、8 日間プールされた乳汁中の残留放射能は 0.035～0.095%TAR であった。尿中排泄率から、少なくとも 45%TRR のサフルフェナシルが吸収されていると考えられた。

臓器中の残留放射能濃度は肝臓及び胆汁で最も高く 0.37～1.53%TAR（0.962～3.83 μg/g）及び 0.01%TAR（0.63～1.46 μg/g）で、腎臓、脂肪、筋肉の順に少なかった。最終投与 23 時間後の各組織中の残留量は、0.4～1.6%TAR 以下であった。

乳汁及び組織における主要成分は、未変化のサフルフェナシルで、乳汁中で 0.003 μg/g、肝臓中で 0.772～2.9 μg/g、腎臓中で 0.096～0.122 μg/g、筋肉中で 0.004～0.006 μg/g、脂肪組織で 0.004～0.011 μg/g、尿中で 7.01～8.12 μg/g 及び糞中で 0.432～0.460 μg/g であった。その他の主な代謝物として、乳汁中、筋肉及び脂肪中に H10（13.0～43.1%TRR）、肝臓及び腎臓に H04（10.0～14.2%TRR）、尿中に H01（5.2～8.8%TRR）及び H03(3.0～10.2%TRR）並びに糞中に H01（32.4～38.9%TRR）がそれぞれ認められた。ヤギにおける代謝経路はラットと同様であった。（参照 4、5）

（3）ニワトリ

褐色レグホン系ニワトリ（雌 8 羽/標識体）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル又は[ura-^{14}C]サフルフェナシルに[urb-^{13}C]サフルフェナシルを 2:1 で混合したものを 12 mg/kg 飼料（[phe-^{14}C]サフルフェナシル：0.83 mg/kg 体重/日、[ura-^{14}C]サフルフェナシル：0.84 mg/kg 体重/日）を 10 日間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日 2 回（週末は 1 回）採取し、組織は最終投与 23 時間後にと殺し採取された。

いずれの標識体においても、総回収放射能の 99%が排泄物から回収され、排泄は速やかであった。

卵中の残留放射能は 0.010～0.017 μg/g であった。残留放射能は卵中では投与 6 日後に定常状態となり、蓄積性はなかった。臓器中残留放射能は、合計 0.67～0.68%TAR 回収された。残留放射能は胃腸管で最も多く 0.255 ～0.324 μg/g であり、肝臓、筋肉及び脂肪に 0.060～0.062 μg/g、0.011 μg/g 及び 0.011 μg/g であった。

未変化のサフルフェナシルは排泄物中に 2.03～2.53 μg/g、卵中に 0.002 μg/g、肝臓中に 0.029 μg/g、筋肉中に 0.005～0.006 μg/g 及び脂肪組織に 0.002 μg/g 認められた。代謝物として、卵中に H10（0.008～0.009 μg/g、51.6～67.6%TRR）、肝臓中に H01（0.013～0.014 μg/g、20.9～24.0%TRR）、筋肉及び脂肪組織中に H10（0.001～0.003 μg/g、12.7～23.1%TRR）、排泄物中に H01（0.888～0.979 μg/g、20.6～22.1%TRR）がそれぞれ認められた。

ニワトリにおける代謝経路はラットと同様であった。（参照 6、7）

2．植物体内運命試験

（1）とうもろこし

とうもろこし（品種：Banguy）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル又は[ura-^{14}C]サフルフェナシルに[urb-^{13}C]サフルフェナシル及び非標識体を混合し調製した散布液を 200 g ai/ha の用量で、播種後発芽前に土壌処理し、茎葉(処理 42 日後及び処理 101 日後又は 102 日後)、外皮、穂軸、子実及び茎葉（処理 133 日後）を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 6 に示されている。

[phe-^{14}C]サフルフェナシル処理区では、処理 133 日後の主要成分は代謝物 H34 で、外皮で 0.013 mg/kg（6.0%TRR）、穂軸で 0.003 mg/kg（16.7%TRR）、穀粒で 0.0005 mg/kg 未満（2.0%TRR）及び茎葉で 0.012 mg/kg（12.2%TRR）であった。また、茎葉においては H34 以外に代謝物 H09 が 0.012 mg/kg（12.6%TRR）及び代謝物 H10 が 0.012 mg/kg（12.8%TRR）認められた。未変化のサフルフェナシルは 0.001 mg/kg（0.7%TRR）以下であった。

[ura-^{14}C]サフルフェナシル処理区では、処理 133 日後の全ての試料中の主要成分は代謝物 H29（トリフルオロ酢酸）であり、外皮で 0.045 mg/kg（87.7%TRR）、穂軸で 0.010 mg/kg（66.0%TRR）、穀粒で 0.004 mg/kg（30.5%TRR）及び茎葉で 0.098 mg/kg（77.4%TRR）であった。ほかに代謝物で 10%TRR を超える代謝物は認められず、処理 133 日後において未変化のサフルフェナシルは認められなかった。

全ての試料で[ura-^{14}C]サフルフェナシル処理の残留量が[phe-^{14}C]サフルフェナシル処理より高いのは、サフルフェナシルを土壌処理することにより、土壌で生成された分解物 H29 又は前駆物質が植物へ取り込まれることによると考えられた。（参照 8）

表 6　各試料中の放射能分布

標識体	処理後日数(日)	試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]サフルフェナシル	42	茎葉	0.016	86.2	0.002	13.8
	101	茎葉	0.022	77.2	0.007	22.8
	133	外皮	0.164	76.2	0.051	23.8
	133	穂軸	0.003	19.2	0.013	80.8
	133	穀粒	0.004	18.4	0.017	81.6
	133	茎葉	0.08	83.2	0.016	16.8
[ura-^{14}C]サフルフェナシル	42	茎葉	0.038	96.0	0.002	4.0
	102	茎葉	0.141	94.8	0.008	5.2
	133	外皮	0.213	94.3	0.013	5.7
	133	穂軸	0.050	77.4	0.015	22.6
	133	穀粒	0.029	60.1	0.019	39.9
	133	茎葉	0.533	96.4	0.020	3.6

（2）だいず①

ファイトトロン内で栽培容器に播種されただいず（品種：Pioneer 9091）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル又は[ura-^{14}C]サフルフェナシルを 150 g ai/ha の用量で播種直後に土壌処理し、処理 39/40 日後の青刈り茎葉並びに処理 95 日後の子実、さや及び茎葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 7 に示されている。

[phe-^{14}C]サフルフェナシル処理区では、処理 95 日後の各部位の主要成分は、子実は代謝物 H10/H36[1]で 0.006 mg/kg（14.5%TRR）、さやは代謝物 H35 及び H10/H36 で、それぞれ 0.023 mg/kg（12.9%TRR）及び 0.022 mg/kg（12.3%TRR）、茎葉は代謝物 H11、H35 及び H10/H36 で、それぞれ 0.107 mg/kg（24.9%TRR）、0.067 mg/kg（15.6%TRR）及び 0.049 mg/kg（11.5%TRR）であった。各試料中における未変化のサフルフェナシルは 0.001 mg/kg～0.011 mg/kg（2.3～2.5%TRR）であった。

[ura-^{14}C]サフルフェナシル処理区では、主要成分は代謝物 H29 であり、処理 95 日後の子実で 0.033 mg/kg（65.4%TRR）、さやで 0.428 mg/kg（92.4%TRR）及び茎葉で 0.187 mg/kg（69.2%TRR）であった。そのほか、10%TRR を超える代謝物として茎葉で H11 が 0.172 mg/kg（14.6%TRR）認められた。未変化のサフルフェナシルは 0.002～0.034 mg/kg（0.8～4.0%TRR）であった。（参照 9）

表 7　各試料中の放射能分布

標識体	処理後日数（日）	試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]サフルフェナシル	39	青刈り茎葉	0.074	91.8	0.007	8.2
	95	子実	0.023	59.7	0.015	40.3
	95	さや	0.111	62.0	0.068	38.0
	95	茎葉	0.369	85.4	0.063	14.6
[ura-^{14}C]サフルフェナシル	40	青刈り茎葉	0.376	98.2	0.007	1.8
	95	子実	0.180	81.2	0.042	18.8
	95	さや	1.61	79.0	0.426	21.0
	95	茎葉	1.14	96.1	0.046	3.9

（3）だいず②

ファイトトロン内で栽培されただいず（品種：Pioneer）に、[ura-^{14}C]サフルフェナシルを 100 g ai/ha の用量で BBCH 生育段階 87～89（成熟期）に全面茎葉処理し、処理 7 日後に茎、さや、子実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 8 に示されている。

[1]：両代謝物は HPLC では分離しなかったが、LC/MS/MS により同定された。

主要代謝物として、全ての部位から H02 が 0.011～2.716 mg/kg（6.2～26.3%TRR）及び H11 が 0.004～0.952 mg/kg（2.9～10.9%TRR）認められ、さや及び葉から H01 が 0.048～2.44 mg/kg（2.6～13.6%TRR）及び H03 が 0.010～1.59 mg/kg（0.6～8.9%TRR）認められた。未変化のサフルフェナシル 0.011～11.4 mg/kg（26.1～76.4%TRR）も全ての部位に認められた。

発芽前土壌処理で認められた代謝物 H29 は認められなかった。（参照 10）

表 8　各試料中の放射能分布

試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
茎	0.405	96.7	0.014	3.3
さや	1.67	89.7	0.191	10.3
子実	0.032	75.6	0.010	24.4
葉	17.5	97.6	0.426	2.4

（4）トマト

トマト（品種：Golden Koenigin）に、[phe-^{14}C]サフルフェナシル又は[ura-^{14}C]サフルフェナシルを 100 g ai/ha の用量で移植前に 1 回土壌処理し、処理 68 日後に青刈り茎葉並びに処理 113 日後に茎葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 9 に示されている。

[phe-^{14}C]サフルフェナシル処理区の処理 113 日後における茎葉の主要成分は未変化のサフルフェナシルで 0.012～0.026 mg/kg（10.9～28.6%TRR）、代謝物 H07 及び H01 がそれぞれ 0.013 mg/kg（14.1%TRR）及び 0.011 mg/kg（12.6%TRR）認められた。

処理 113 日後における果実中には微量のサフルフェナシル 0.0005 mg/kg 未満（0.7%TRR）と糖類（主としてフルクトース）0.008 mg/kg（52.9%TRR）が認められた。

[ura-^{14}C]サフルフェナシル処理区の茎葉の主要成分は代謝物 H29 で 0.016～0.025 mg/kg（51.7～82.2%TRR）、未変化のサフルフェナシルは 0.006～0.012 mg/kg（4.8～8.5%TRR）であった。果実においては、主要成分は代謝物 H29 で 0.004 mg/kg（48.6%TRR）及び糖類（主としてフルクトース）で 0.012 mg/kg（33.7%TRR）であり、未変化のサフルフェナシルは認められなかった。（参照 11）

表 9　各試料中の放射能分布

標識体	処理後日数（日）	試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]サフルフェナシル	68	青刈り茎葉	0.093	104	0.011	12.1
	113	収穫時茎葉	0.091	80.5	0.017	15.3
	113	果実	0.010	68.1	0.005	32.2
[ura-^{14}C]サフルフェナシル	68	青刈り茎葉	0.135	102.5	0.008	6.4
	113	収穫時茎葉	0.122	88.8	0.018	13.0
	113	果実	0.031	85.0	0.004	11.8

サフルフェナシルの植物体内における主な代謝経路は、①N-メチル-N-イソプロピルスルファミド側鎖の N-メチル基の脱メチル化による代謝物 H01 の生成、②ウラシル環の 3-メチル基の脱メチル化による代謝物 H02 の生成、③代謝物 H01 又は H02 の脱アルキル化による代謝物 H11 の生成及び④代謝物 H01 又は H11 のウラシル環の開裂による代謝物 H35 の生成と考えられた。また、[ura-^{14}C]サフルフェナシル処理区では主要代謝物として H29 が認められたが、これは土壌処理されたことによって土壌中で分解物 H29 若しくはその前駆体が生成され植物体中へ取り込まれたものと考えられた。

3．土壌中運命試験

参照した資料に記載がなかった。

4．水中運命試験

参照した資料に記載がなかった。

5．土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

海外において、果実、野菜、稲等を用いてサフルフェナシル、代謝物 H11 及び H35 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。サフルフェナシルの最大残留値は、可食部では散布 3 日後に収穫された小麦（穀粒）の 0.66 mg/kg であった。代謝物 H11 は散布 14 日後のひまわり種子の 0.335 mg/kg、代謝物 H35 は散布 14 日後のひまわり種子の 0.059 mg/kg であった。（参照 12、47～51）

（2）畜産物残留試験

①泌乳牛①

泌乳牛（品種：Friesian/cross、主群：一群3頭、消失試験群：2頭）に、サフルフェナシルを0、0.0033、0.0094及び0.0326 mg/kg体重/日（飼料中濃度の0、0.76、2.46及び8.70倍相当）となるよう餌に添加して1日2回、28～29日間投与して、サフルフェナシルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。消失試験群の2頭は0.0326 mg/kg体重/日を28日間投与後2又は7日間の消失期間が設けられた。

乳汁は毎日2回搾乳され、最終投与後又は消失期間経過後にと殺し、脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓を採取して試料とした。

各臓器中の残留放射能濃度は別紙4に示されている。

消失試験群において、肝臓及び腎臓中の残留放射能は最終投与後速やかに減少した。乳汁、スキムミルク及びクリームの全ての試料でサフルフェナシルは定量限界未満であった。（参照13）

②泌乳牛②

泌乳牛（品種：ホルスタイン、主群：一群3頭、消失試験群：3頭）にサフルフェナシル0、114、427及び1,470 mg/頭/日（0、5、17.8及び62.5 mg/kg飼料相当）を1日1回29日間カプセル経口投与し、サフルフェナシルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。消失試験群の3頭は60 mg/kg飼料相当を29日間投与後3、7又は10日間の消失期間が設けられた。

各試料中のサフルフェナシル濃度は別紙5に示されている。

サフルフェナシルの最大残留値は、427 mg/頭/日投与群の肝臓で認められた56.5 μg/gであった。消失試験において、肝臓、腎臓及び脂肪（腎周囲）中のサフルフェナシルは最終投与後速やかに減少した。（参照52）

7．一般薬理試験

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）

サフルフェナシル原体の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14～16）

表 10　急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar Hannover ラット、雌 6 匹	／	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮*	Wistar Hannover ラット、雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar Hannover ラット、雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		雌雄：蹲り姿勢、立毛、呼吸促迫及び被毛汚染 死亡例なし
		>5.3	>5.3	

*：経口投与及び経皮投与試験の溶媒は 0.5%CMC 蒸留水溶液を用いた。
／：試験を実施せず

（2）急性神経毒性試験

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与 14 日後まで、体重変化、摂餌量、FOB、肉眼的病理検査、臓器重量及び病理組織学的検査において検体投与による毒性所見は認められなかった。

自発運動量の測定において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与 0 日の運動量が有意に減少したが、FOB の変化を伴わず雄のみに認められ、神経組織学的変化も認められないことから、軽度な一時的全身毒性を反映していると考えられた。

本試験において、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 17）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。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が実施され、Maximization 法において感作性は陰性であった。（参照 18～21）

１０．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与［原体：0、50、150、450（雄のみ）、1,350 及び 4,050 ppm（雌のみ）：平均検体摂取量は表 11 参照］投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm	1,350 ppm	4,050 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	10.5	32.3	94.7	
	雌	4.3	12.6		111	345*

*：試験 53 日に死亡又は全生存例を切迫と殺したため試験 49 日までの摂餌量。
／：試験を実施せず

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、450 ppm 以上投与群の雄及び 1,350 ppm 以上投与群の雌で小球性低色素性貧血の特徴である Hb、Ht、MCV 及び MCH の減少が認められた。したがって無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：10.5 mg/kg 体重/日、雌：12.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 22）

表 12　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,050 ppm		・死亡又は切迫と殺(全例) ・皮膚蒼白及び立毛 ・体重減少(投与 49 日)及び体重増加抑制（投与 2～7 週） ・摂餌量減少(投与 2～7 週) ・食餌効率減少(投与 49 日)
1,350 ppm 以上	・皮膚蒼白及び立毛 ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1～7 週) ・自発運動量低下 ・MCHC 減少 ・WBC 増加 ・網状赤血球数増加§ ・クロール及び T.Bil 増加 ・尿円柱増加 ・心絶対及び比重量増加[2] ・脾絶対及び比重量増加 ・肝髄外造血§ ・クッパー及び小葉周辺性肝細胞鉄沈着	・肛門生殖器周囲の尿汚染 ・Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・WBC 及び PLT 増加 ・網状赤血球数増加§ ・PT 減少 ・尿 Urob 増加 ・肝比重量増加 ・肝及び脾髄外造血
450 ppm 以上	・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・TP 減少 ・Glob 減少 ・尿 Urob 及び Bil 増加 ・尿移行上皮細胞増加 ・心比重量増加 ・脾比重量増加 ・脾髄外造血	
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験を実施せず　§：有意差はないが毒性所見と判断した。

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌［原体：0、15（雄のみ）、150、450 及び 1,350（雌のみ） 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。

表 13　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	50 ppm	150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.6	12.5	36.7	109	
	雌		17.6	51.8	157	471

／：試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において 50 ppm 以上投与群の雄で MCV 及び MCH 減少、150 ppm 以上投与群の雌で Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雄で 15 ppm(3.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm(17.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。（参照 23）

表 14　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,350 ppm		
450 ppm 以上	・AST 及び ALP 増加 ・K、Ca 及び Mg 増加 ・BUN 及び T.Bil 増加	・PLT 増加 ・Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪化 ・肝リンパ球浸潤 ・MCV 及び MCH 減少
150 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 2 週) ・Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・PLT 増加 ・ALT 増加 ・Glu 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び漫性肝細胞脂肪化 ・肝リンパ球浸潤	・Hb 及び Ht 減少
50 ppm 以上	・MCV 及び MCH 減少	50 ppm　毒性所見なし
15 ppm	毒性所見なし	

／：試験を実施せず

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、50 及び 150 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、小球性低色素性貧血が全ての検査時点で認められた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MCV 及び MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 24）

表 15　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	・変色便(投与 6 日以降) ・体重増加抑制§(投与 5 週以降) ・食餌効率低下 ・Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・骨髄過形成(胸骨)	・変色便(投与 6 日以降) ・体重減少(投与 1 週)/増加抑制§(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 8、10、13、73 日) ・食餌効率低下 ・MCHC 減少 ・PLT、RBC 増加 ・Alb 減少 ・骨髄過形成(大腿骨及び胸骨)
50 mg/kg 体重/日以上	・MCV 及び MCH 減少 ・ALT、TP 及び Alb 減少 ・肝及び脾鉄沈着	・MCV 及び MCH 減少 ・ALP 増加 ・肝及び脾鉄沈着 ・脾髄外造血
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが毒性所見と判断した。

（4）90 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、50、250、1,000（雄のみ）及び 1,350（雌のみ）ppm：平均検体摂取量は表 16 参照］投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,000 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量	雄	3.3	16.6	66.2	
(mg/kg 体重/日)	雌	3.9	18.4		101

／：試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

FOB では、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少が認められ、1,350 ppm の雌で Hb、MCV 及び MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（3.3 mg/kg 体重/日）、雌で 250 ppm（18.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 25）

表 17　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,350 ppm		・生殖器周囲尿汚染(投与 51 日) ・体重増加抑制(投与 5 週)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Hb、MCV 及び MCH 減少 ・PLT 増加
1,000 ppm	・生殖器尿汚染(投与 21 日)及び立毛(投与 85 日) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・Hb、Ht、MCV 及び MCHC 減少	
250 ppm 以上	・MCH 減少	250 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

／：試験を実施せず

（５）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、溶媒：0.5%CMC 水溶液）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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で Hb の有意な減少が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で Urob の増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 26）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で鉄沈着、80 mg/kg 体重/日投与群の雌で MCV 及び MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 27）

表 18　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
80 mg/kg 体重/日	・暗褐色便 ・体重増加抑制(投与 46 週) ・食餌効率低下 ・MCV 及び MCH の減少 ・RBC 増加§ ・APTT 減少 ・ALP 増加 ・TP 及び Alb 減少	・暗褐色便 ・体重増加抑制§ ・摂餌量減少§ ・食餌効率低下 ・MCV 及び MCH 減少 ・RBC 増加 ・ALP 増加 ・TP 及び Alb 減少 ・クッパー及び肝細胞鉄沈着
20 mg/kg 体重/日以上	・クッパー及び肝細胞鉄沈着	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：有意差はないが毒性所見と判断した。

（2）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌［原体：0、20、100、250（雄のみ）、500 及び 1,000（雌のみ）ppm：平均検体摂取量は表 19 参照］投与による 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。

表 19　2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.9	4.8	12.0	24.2	
(mg/kg 体重/日)	雌	1.3	6.2		31.4	63.0

／：試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 20 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、250 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.8 mg/kg 体重/日、雌：6.2 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 28）

表 20　2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm		・MCV 及び MCH 減少 ・ALP 増加
500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・Hb、MCV 及び MCH 減少 ・ALT 増加 ・Alb 減少	・肛門生殖器周囲尿汚染 ・Hb 及び Ht 減少 ・WBC 増加 ・ALT 増加 ・尿 Urob 増加
250 ppm 以上	・Ht 減少 ・TP 減少 ・尿 Urob 増加	
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験を実施せず

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6NCrl マウス（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌［0、1（雄のみ）、5、25、75 及び 150（雌のみ）ppm：平均検体摂取量は表 21 参照］投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 21　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	25 ppm	75 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	0.9	4.6	13.8	
	雌		1.2	6.4	18.9	38.1

／：試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

150 ppm 投与群の雌において糞中及び肝ポルフィリン濃度の増加が認められた。

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、25 ppm 以上投与群の雄及び 75 ppm 以上投与群の雌で肝セロイド沈着が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm（0.9 mg/kg 体重/日）、雌で 25 ppm（6.4 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 29）

表 22　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
150 ppm		・RBC、Hb 及び Ht 減少
75 ppm 以上	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・小葉中心性肝細胞巨大核	・肝セロイド沈着
25 ppm 以上	・肝セロイド沈着	25 ppm 以下 毒性所見なし
5 ppm 以下	毒性所見なし	

／：試験を実施せず

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群の P 雌において、妊娠期間が有意に延長（22.2 日）したが、背景データの範囲内（21.5～22.3 日）であった。

本試験において、親動物では 15 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で Hb、Ht 及び MCV の減少が、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で摂餌量減少等が認められ、児動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で生後 4 日生存率の低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 5 mg/kg 体重/日（P 及び F_1 とも 4.7 mg/kg 体重/日）、雌で 15 mg/kg 体重/日（P：14.3 mg/kg 体重/日、F_1：14.5 mg/kg 体重/日）で、児動物では雌雄とも 15 mg/kg 体重/日（P 雄：14.2 mg/kg 体重/日、P 雌：14.3 mg/kg 体重/日、F_1 雄：14.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：14.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 4 日生存率の減少等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 15 mg/kg 体重/日（P 雄：14.2 mg/kg 体重/日、P 雌：14.3 mg/kg 体重/日、F_1 雄：14.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：14.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

表 23　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	50 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少 ・MCH 及び MCHC 減少 ・TP、Alb、Glob 及び TG 減少 ・脾絶対及び比重量増加	・摂餌量減少 ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少	・摂餌量減少 ・体重増加抑制 ・MCHC 減少 ・Glob 及び TG 減少 ・T.Bil 増加 ・脾絶対及び比重量増加	・摂餌量減少 ・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少
	15 mg/kg 体重/日以上	・Hb、Ht 及び MCV 減少	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・TP 及び Alb 減少	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	50 mg/kg 体重/日	・生後 4 日生存率低下 ・体重増加抑制 ・有核赤血球増加		・生後 4 日生存児数低下 ・体重増加抑制 ・Hb 及び Ht の減少(雌のみ) ・有核赤血球増加 ・肝臓又は腸黄変	
	15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：1.0%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 24 に示されている。

20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において肝ポルフィリン濃度の増加が認められた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で Hb 及び Ht 減少等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨格奇形（肩甲骨屈曲）等が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

表 24　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・被毛の尿汚染(妊娠 9～12 日) ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少	・骨格奇形(上腕骨肥厚) ・骨格変異(上後頭骨孔、胸骨分節異常)、骨化遅延(胸椎中心不完全骨化、胸骨分節不完全骨化)
20 mg/kg 体重/日以上	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・低体重 ・骨格奇形(肩甲骨屈曲[§]) ・骨格変異(波状肋骨)、骨化遅延(鼻骨不完全骨化)
5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§：20 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないが毒性所見と判断した。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 600 mg/kg 体重/日）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 25 に示されている。

肝ポルフィリン濃度の増加が認められたが、肝毒性及び関連する変化は認められなかったので、毒性所見とは判断しなかった。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、流産等が認められたので、無毒性量は、母動物で 200 mg/kg 体重/日、児動物で本試験最高用量の 600 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 32）

表 25　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
600 mg/kg 体重/日	・死亡(妊娠 27 日)又は切迫と殺(妊娠 17、24 日) ・流産(妊娠 24、25、29 日) ・摂餌量減少(妊娠 7、8 日) ・尿変色、無尿、無糞/減少、側臥位、一般状態不良及び床敷き血液#(以上、妊娠 10 日以降) ・腎/肝蒼白、腸糞なし、暗褐色液充満膀胱拡張、空胃#	600 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

#：死亡又はと殺前の所見。

１３．遺伝毒性試験

サフルフェナシル原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験が実施された。

結果は表 26 に示されており、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下に 4 時間処理 24 時間培養により 3,000 μg/mL 以上で弱い構造的染色体異常が認められた。しかし限界用量まで試験されたマウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及び不定期 DNA 合成試験において陰性であったことから、サフルフェナシルに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 33～37）

表 26　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）*Escherichia coli*（WP2 *uvrA* 株）	55～5,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）（*Hprt* 遺伝子）	313～5,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）	①：625～5,000 μg/mL（+/-S9、4 時間処理、14 時間培養後、標本作成） ②：250～2,000 μg/mL（-S9、18 時間処理、処理終了直後又は 10 時間培養後、標本作成） ③：2,000～5,000 μg/mL（+S9、4 時間処理、24 時間培養後、標本作成）	①陰性 ②陰性 ③陽性 a)
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞）（一群雄各 5 匹）	500～2,000 mg/kg 体重(強制経口投与)（投与 24、48 時間後に採取）	陰性
	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット（肝細胞）（一群雄 3 匹）	1,000 及び 2,000 mg/kg 体重（強制経口投与）	陰性

注) +/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
a): 3,000 μg/mL 以上で陽性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「サフルフェナシル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（大麦、さとうきび等）及び畜産物残留試験の成績が新たに提出された。

^{14}C で標識されたサフルフェナシルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、サフルフェナシルは経口投与後 1 時間で T_{max} に達し、吸収率は少なくとも 70%と算出された。排泄は速やかであった。尿及び糞中の主要成分は未変化のサフルフェナシルで、排泄割合には雌雄差が認められた。主要代謝物は H01（0.05～43.9%TAR）で、雌の尿中には代謝物 H07（0.63～4.6%TAR）も多く認められた。

サフルフェナシルの泌乳ヤギ及びニワトリを用いた畜産動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは乳汁、臓器及び組織中に代謝物 H04 及び H10、ニワトリでは卵で代謝物 H10、臓器及び組織中に代謝物 H01 及び H10 がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。

^{14}C で標識されたサフルフェナシルの植物体内運命試験の結果、だいずの茎葉処理を除き、未変化のサフルフェナシルの残留は僅かであった。10%TRR を超える代謝物として H09、H10/36、H11、H29、H34 及び H35 が認められた。一方、だいずの茎葉処理では代謝物 H01 が 2.6～13.6%TRR、代謝物 H02 が 6.2～26.3%TRR 及び代謝物 H11 が 2.9～10.9%TRR 認められた。

サフルフェナシル、代謝物 H11 及び H35 を分析対象化合物とした果実、野菜、稲等の作物残留試験の結果、サフルフェナシルの最大残留値は、可食部では小麦（穀粒）における 0.66 mg/kg であった。代謝物 H11 及び H35 の最大残留値は、ひまわり種子においてそれぞれ 0.335 mg/kg 及び 0.059 mg/kg であった。

サフルフェナシルを分析対象化合物とした乳牛を用いた畜産物残留試験の結果、乳汁中に未変化のサフルフェナシルは認められず、臓器中の最大残留値は肝臓の 56.5 μg/g であった。

各種毒性試験結果から、サフルフェナシル投与による影響は、主に血液（小球性低色素性貧血）及び肝臓（脂肪化等）に認められた。

神経毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 世代繁殖試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 4 日生存児数の減少があり、繁殖への影響が認められた。

ラットの発生毒性試験において、胎児に骨格奇形（肩甲骨屈曲等）が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて認められた代謝物のうち、ラットで検出されなかったのは代謝物 H29、H34 及び H10/36 であった。代謝物 H29 は急性毒性が低く遺伝毒性は陰性であり（参照 55）、H34 及び H10/36 の植物中の残留量はごく微量であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をサフルフェナシル（親化合物）のみと設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 27 に、単回経口投与等により惹起さ

れると考えられる毒性影響等は表 28 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 0.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、サフルフェナシルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験で得られた 5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に影響がみられない用量での胎児における骨格奇形等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）については、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、単回経口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、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.009 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	18 か月間発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	18 か月間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD (1)	設定の必要なし
※一般の集団	
ARfD (2)	0.05 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	14 日間
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

参考

<JMPR>（2011 年）

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	16 か月間

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

＜米国＞（2009 年）

cRfD	0.046 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD	5.0 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	500 mg/kg 体重
(安全係数)	100

＜EU＞（2014 年）

ADI	0.046 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)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	14 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重

(安全係数)	100

＜豪州＞ (2012 年)

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	14 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

ARfD	0.017 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	14 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重
(安全係数)	300

(参照 53～56)

表 27　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	90 日間亜急性毒性試験	0、50、150、450、1,350(雄)、4,500(雌) ppm 雄：0、3.5、10.5、32.3、94.7 雌：0、4.3、12.6、111、345	雄：10.5 雌：12.6	雄：32.3 雌：111	雌雄：Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、50、250、1,000(雄)、1,350(雌) ppm 雄：0、3.3、16.6、66.2 雌：0、3.9、18.4、101	雄：3.3 雌：18.4	雄：16.6 雌：101	雄：MCH 減少 雌：Hb、MCV、MCH 減少等
	2 年間慢性毒性試験/発がん併合試験	0、20、100、250(雄)、500、1,000(雌) ppm 雄：0、0.9、4.8、12.0、24.2 雌：0、1.3、6.2、31.4、63.0	雄：4.8 雌：6.2	雄：12.0 雌：31.4	雄：Ht 減少等 雌：Hb、Ht 減少等 （発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験	0、5、15、50 P 雄：0、4.7、14.2、47.5 P 雌：0、4.8、14.3、47.5 F_1 雄：0、4.7、14.2、47.4 F_1 雌：0、4.8、14.5、48.1	親動物 P 雄：4.7 P 雌：14.3 F_1 雄：4.7 F_1 雌：14.5 児動物 P 雄：14.2 P 雌：14.3 F_1 雄：14.2 F_1 雌：14.5 繁殖能：15 mg/kg 体重/日	親動物 P 雄：14.2 P 雌：47.5 F_1 雄：14.2 F_1 雌：48.1 児動物 P 雄：47.5 P 雌：47.5 F_1 雄：47.4 F_1 雌：48.1 繁殖能：50 mg/kg 体重/日	親動物： 雄：Hb、Ht、MCV 減少 雌：摂餌量減少等 児動物：生後 4 日生存率低下等
	発生毒性試験	0、5、20、60	母動物：20 胎児：5	母動物：60 胎児：20	母動物：Hb、Ht 減少等 胎児：骨格奇形（肩甲骨屈曲）等
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、15(雄)、50、150、450、1,350(雌) ppm 雄：0、3.6、12.5、36.7、109.1 雌：0、17.6、51.8、156.7、471.2	雄：3.6 雌：17.6	雄：12.5 雌：51.8	雄：MCV、MCH 減少 雌：Hb、Ht 減少

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)
	18 か月間発がん性試験	0、1(雄)、5、25、75、150(雌) ppm 雄：0、0.2、0.9、4.6、13.8 雌：0、1.2、6.4、18.9、38.1	雄：0.9 雌：6.4	雄：4.6 雌：18.9	雌雄：肝セロイド沈着 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、50、200、600	母動物：200 胎児：600	母動物：600 胎児：－	母動物：死亡、流産等 胎児：毒性所見なし
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、10、50、150	雄：10 雌：10	雄：50 雌：50	雌雄：MCV、MCH 減少等
	1 年間慢性毒性試験	0、5、20、80	雄：5 雌：20	雄：20 雌：80	雄：鉄沈着 雌：MCV、MCH 減少等
ADI			NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.009		
ADI 設定根拠資料			マウス 18 か月間発がん試験		

ADI：一日摂取許容量　SF:安全係数　NOAEL:無毒性量　－：最小毒性量は設定できなかった。
1)　備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 28　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント 1) （mg/kg 体重/日）
ラット	発生毒性試験 （強制経口）	雌雄：0、5、20、60	胎児：5 胎児：骨格奇形（肩甲骨屈曲）等
ARfD （妊婦又は妊娠している可能性のある女性）			NOAEL: 5 SF:100 ARfD:0.05

ARfD：急性参照用量　SF:安全係数　NOAEL:無毒性量
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
H01	M800H01	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-*N*-イソプロピルスルファミド
H02	M800H02	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-*N*-イソプロピル-*N*-メチルスルファミド
H03	M800H03	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル] -*N*-メチルスルファミド
H04	M800H04	(2*E*)-3-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[[({[イソプロピル(メチル)アミノ]スルホニル}アミノ)カルボニル]フェニル)アミノ]カルボニル(メチルアミノ)}-4,4,4-トリフルオロ-2-ブテン酸
H05	M800H05	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-スルファミド
H06	M800H06	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-*N*-イソプロピルスルファミド
H07	M800H07	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル尿素)ベンゾイル]-*N*-イソプロピル-*N*-メチルスルファミド
H08	M800H08	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-*N*-イソプロピル-*N*-スルファミド
H09	M800H09	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]スルファミド
H10	M800H10	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)-4-フルオロベンゾイル]-*N*-メチルスルファミド
H11	M800H11	*N'*-[2-クロロ-5-(2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)-4-フルオロベンゾイル]-*N*-イソプロピルスルファミド
H15	M800H15	*N*-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[({[イソプロピル(メチル)アミノ]スルホニル}アミノ)カルボニル]フェニル}-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジヒドロキシ酪酸アミド
H16	M800H16	*N*-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[({[イソプロピル(メチル)アミノ]スルホニル}アミノ)カルボニル]フェニル}-4,4,4-トリフルオロ-2,3-ジヒドロキシ酪酸アミド
H17	M800H17	*N*-メチル-*N'*-[4-クロロ-2-フルオロ-5-({[(イソプロピル(メチル)アミノ)スルホニルアミノ]カルボニル}フェニル)-*N*²4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノイル]尿素
H18	M800H18	*N*-メチル-*N'*-[4-クロロ-2-フルオロ-5-({[(イソプロピルアミノ)スルホニル]アミノ}カルボニル)フェニル]尿素
H19	M800H19	*N*²-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル尿素)ベンゾイル]-*N*-メチルスルファミド

H20	M800H20	*N*-メチル-*N'*-[4-クロロ-2-フルオロ-5-({[(イソプロピルアミノ)スルホニルアミノ]カルボニル}フェニル)-*N*²4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノイル]尿素
H21	M800H21	*N'*-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-ホルミル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-*N*-イソプロピル-*N*-メチルスルファミド
H23	M800H23	O-(トリフルオロメチル-2-プロパノキシ)グルクロン酸
H29	M800H29	トリフルオロ酢酸
H34	M800H34	*N*-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[([アミノスルホニル]アミノ)カルボニル]フェニル尿素
H35	M800H35	*N*-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[([イソプロピルアミノスルホニル]アミノ)カルボニル]フェニル}尿素
H36	M800H36	*N'*-[2-クロロ-5-(2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)-3(6)-ヒドロキシ-4-フルオロベンゾキシ]-*N*-イソプロピル-*N*-メチルスルファミド（水酸基の部位未定）
H37	M800H37	*N*²[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル尿素)ベンゾイル]-*N*-エチル-*N*-メチルスルファミド

＜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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHemical industry 植物成長の段階を表す
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［=血中血球容積（PCV）］
K	カリウム
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mg	マグネシウム
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Urob	ウロビリノーゲン
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 [分析部位]	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)*			
					サフルフェナシル	代謝物H11	代謝物H35	合計
稲 [玄米]	1	153	1	121	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	148	1	143	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	144	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	153	1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	153	1	146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
稲 [玄米]	1	98、147	2	40	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	50	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	60	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			2	70	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	80	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98、147	2	40	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	50	<0.01	<0.01	<0.002	<0.022
			2	60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	70	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	80	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98、147	2	60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98、147	2	60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
稲 [精米]	1	98、147	2	40	<0.002	<0.01	<0.002	<0.014
	1		2	50	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1		2	60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1		2	70	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1		2	80	<0.002	0.03[b]	<0.01	<0.042
	1	98、147	2	40	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	50	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	70	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			2	80	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98、147	2	60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98、147	2	60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
冬小麦 [子実]	1	150	1	221	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	214	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	280	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	231	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	251	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	233	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	154	1	237	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

春小麦 [子実]	1	148	1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	117	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	129	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	87	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	113	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	147	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	148	1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	148	1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	154	1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	147	1	116	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
小麦 [子実]	1	49	1	—	<0.003	<0.003	<0.002	<0.008
	1	49	1	—	<0.003	<0.003	<0.002	<0.008
小麦 [穀粒]	1	50	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
	1	50	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	1	1	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	1	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	3	0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	5	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	5	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	7	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	7	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
	1	50	1	1	0.05	<0.01	<0.01	<0.07
			1	1	0.06	<0.01	<0.01	<0.08
			1	3	0.08	<0.01	<0.01	<0.10
			1	3	0.08	<0.01	<0.01	<0.10
			1	5	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	5	0.04	<0.01	<0.01	<0.06
			1	7	0.04	<0.01	<0.01	<0.06
			1	7	0.04	<0.01	<0.01	<0.06
	1	51	1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05

	1	50	1	3	0.23	<0.01	<0.01	<0.25
			1	3	0.20	<0.01	<0.01	<0.22
	1	49	1	3	0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
	1	50	1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	3	0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	1	3	0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
	1	49	1	3	0.06	<0.01	<0.01	<0.08
			1	3	0.05	<0.01	<0.01	<0.07
	1	48	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
	1	50	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
	1	49	1	3	0.34	<0.01	<0.01	<0.36
			1	3	0.66	<0.01	<0.01	<0.68
	1	50	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
	1	51	1	3	0.05	<0.01	<0.01	<0.07
			1	3	0.16	<0.01	<0.01	<0.18
	1	50	1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
	1	52	1	3	0.06	<0.01	<0.01	<0.08
			1	3	0.05	<0.01	<0.01	<0.07
	1	51	1	3	0.04	<0.01	<0.01	<0.06
			1	3	0.05	<0.01	<0.01	<0.07
	1	52	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.19	<0.01	<0.01	<0.21
	1	51	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05
	1	49	1	3	0.08	<0.01	<0.01	<0.10
			1	3	0.11	<0.01	<0.01	<0.13
	1	51	1	3	0.02	<0.01	<0.01	<0.04
			1	3	0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	1	3	0.08	<0.01	<0.01	<0.10
			1	3	0.07	<0.01	<0.01	<0.09
	1	51	1	3	0.07	<0.01	<0.01	<0.09
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	<0.05

大麦 [子実]	1	151	1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	158	1	99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	153	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	153	1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	143	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	139	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
大麦 [穀粒]	1	49.5	1	3	0.10	<0.01	<0.01	<0.12
			1	3	0.14	<0.01	<0.01	<0.16
	1	49.6	1	3	0.40	<0.01	<0.01	<0.42
			1	3	0.36	<0.01	<0.01	<0.38
	1	50.0	1	3	0.35	<0.01	<0.01	<0.37
			1	3	0.26	<0.01	<0.01	<0.28
	1	81.1	1	3	0.04	<0.01	<0.01	<0.06
			1	3	0.04	<0.01	<0.01	<0.06
	1	50.8	1	3	0.23	<0.01	<0.01	<0.25
			1	3	0.29	<0.01	<0.01	<0.31
	1	50.9	1	3	0.25	<0.01	<0.01	<0.27
			1	3	0.30	<0.01	<0.01	<0.32
	1	48.1	1	3	0.40	<0.01	<0.01	<0.42
			1	3	0.38	<0.01	<0.01	<0.40
	1	50.6	1	3	0.56	<0.01	<0.01	<0.58
			1	3	0.53	<0.01	<0.01	<0.55
	1	51.4	1	3	0.24	<0.01	<0.01	<0.26
			1	3	0.24	<0.01	<0.01	<0.26
			1	3	0.25	<0.01	<0.01	<0.27
			1	3	0.40	<0.01	<0.01	<0.42
			1	3	0.37	<0.01	<0.01	<0.39
	1	52.3	1	3	0.06	<0.01	<0.01	<0.08
			1	3	0.09	<0.01	<0.01	<0.11
	1	52.3	1	3	0.31	<0.01	<0.01	<0.33
			1	3	0.32	<0.01	<0.01	<0.34
	1	50.6	1	3	0.31	<0.01	<0.01	<0.33
			1	3	0.36	<0.01	<0.01	<0.38
	1	50.1	1	3	0.34	<0.01	<0.01	<0.36
			1	3	0.41	<0.01	<0.01	<0.43
	1	50.0	1	3	0.45	<0.01	<0.01	<0.47
			1	3	0.50	<0.01	<0.01	<0.52
	1	50.0	1	3	0.28	<0.01	<0.01	<0.30
			1	3	0.31	<0.01	<0.01	<0.33
スイートコーン [未成熟]	1	154	1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	153	1	106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	154	1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	154	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
飼料用とうもろこし [未成熟]	1	154	1	114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	155	1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	142	1	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

飼料用とうもろこし[子実]	1	156	1	141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	155	1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	142	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	149	1	153	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	142	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	157	1	139	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	136	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	143	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	153	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	154	1	158	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	153	1	118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	142	1	142	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
とうもろこし[子実]	1	98	1	—	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	—	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
ソルガム[子実]	1	156	1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	149	1	150	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	154	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	1	131	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150	1	133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
枝豆[さや付]	1	101	1	119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	109	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	77	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	96	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	93	1	62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	96	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

未成熟だいず	1	101	1	119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	109	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	77	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	96	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	93	1	62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	96	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
乾燥だいず[子実]	1	99	1	162	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	151	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	136	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	127	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	137	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	102	1	118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	131	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	102	1	128	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	103	1	131	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	93	1	82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	142	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
乾燥だいず	1	51	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	0.02	<0.01	<0.01	0.04

		51	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	0.05	<0.01	<0.01	0.07
			1	3	0.05	<0.01	<0.01	0.07
	1	51	1	3	0.02	<0.01	<0.01	0.04
			1	3	0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	49	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	44	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		46	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	46	1	3	0.01	<0.01	<0.01	0.03
			1	3	0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	51	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	0.02	<0.01	<0.01	0.04
			1	3	0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	51	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
だいず	1	49、98	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49、98	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49、98	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

いんげん豆	1	49	2	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			2	10	<0.01	<0.01	<0.002	<0.022
			2	14	<0.01	<0.01	<0.002	<0.022
	1	49	2	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
	1	49	2	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
				10	<0.01	<0.01	<0.002	<0.022
				14	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
	1	49	2	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
	1	49	2	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
				10	<0.01	<0.01	<0.002	<0.022
				14	<0.01	<0.01	<0.002	<0.022
乾燥 いんげん豆	1	49	1	2	0.01	<0.01	<0.01	0.03
			1	2	0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	51	1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49	1	2	0.06	<0.01	<0.01	0.08
			1	2	0.21	<0.01	<0.01	0.23
	1	50	1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	2	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	2	0.06	<0.01	<0.01	0.08
	1	52	1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49	1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	1	2	0.08	<0.01	<0.01	0.10
			1	2	0.23	<0.01	<0.01	0.25
	1	51	1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	2	0.15	<0.01	<0.01	0.17
			1	2	0.04	<0.01	<0.01	0.06
			1	7	0.02	<0.01	<0.01	0.04
			1	7	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	10	0.02	<0.01	<0.01	0.04
			1	10	0.03	<0.01	<0.01	0.05
さやえんどう	1	102	1	77	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	104	1	71	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	71	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	98	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

未成熟 えんどう豆	1	102	1	77	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	104	1	71	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	71	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	98	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
乾燥えんどう豆	1	102	1	106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	103	1	106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	117	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
乾燥えんどう豆	1	51	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49	1	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49	1	3	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	3	0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	51	1	3	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	3	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	7	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	7	0.02	<0.01	<0.01	0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
ヒヨコマメ [乾燥子実]	1	100	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	126	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	98	1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	101	1	105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	101	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	1	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
ばれいしょ	1	98	1	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			1	14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	7	<0.002	<0.01	<0.002	<0.014
			1	10	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			1	14	<0.002	<0.01	<0.002	<0.014
	1	98	1	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			1	14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			1	10	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			1	14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	7	<0.002	<0.01	<0.002	<0.014
さとうきび	1	98	1	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			1	10	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			1	21	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	10	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	14	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	21	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	14	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
	1	98	1	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	98	1	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	14	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
さとうきび [茎]	1	98	1	7	ND	ND	ND	—
			1	10	<0.01	ND	ND	—
			1	14	ND	ND	ND	—
			1	21	ND	ND	ND	—
	1	98	1	7	<0.01	ND	ND	—
			1	10	<0.01	ND	ND	—
			1	14	<0.01	ND	ND	—
			1	21	ND	ND	ND	—
	1	98	1	7	<0.01	ND	ND	—
			1	14	<0.01	ND	ND	—
	1	98	1	7	<0.01	ND	ND	—
			1	14	ND	ND	ND	—
	1	98	1	7	<0.01	ND	ND	—
			1	14	<0.01	ND	ND	—

さとうきび [茎]	1	98	1	1	<0.01	ND	ND	—
			1	7	<0.01	ND	ND	—
			1	10	<0.01	ND	ND	—
			1	14	<0.01	ND	ND	—
			1	21	ND	ND	ND	—
	1	98	1	7	0.02	ND	ND	—
			1	10	<0.01	ND	ND	—
			1	14	<0.01	ND	ND	—
			1	21	<0.01	ND	ND	—
	1	98	1	7	ND	ND	ND	—
	1	98	1	7	ND	ND	ND	—
レモン [果実]	1	52	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
オレンジ [果実]	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	52	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
グレープフルーツ [果実]	1	52	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	53	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
Citrus [果実]	1	49	3	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	49	3	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	49	3	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
りんご [果実]	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、52	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	49、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
りんご [果実]	1	49	3	15	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	49	3	15	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	49	3	15	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
なし [果実]	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、52	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
もも [果実]	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	51、52	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
さくらんぼ [果実]	1	50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

プラム [果実]	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	52、52	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	51、51	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50、50	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
ぶどう [果実]	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
ぶどう [果実]	1	24.5	2	17	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	24.5	2	17	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
バナナ [果実]	1	49	3	30	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
	1	49	3	30	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
バナナ [果実]	1	74.9	5	0	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			5	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	74.9	5	0	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
			5	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
バナナ [果実]	1	74	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	74	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	74	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	74	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	76	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	74	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	76	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	78	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	76	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	74	5	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
マンゴー	1	49	3	15	<0.002	<0.01	<0.002	<0.014
	1	49	3	14	<0.002	<0.01	<0.002	<0.014
ひまわり [種子]	1	98	1	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	10	0.02	<0.01	<0.002	0.032
			1	14	0.01	<0.01	<0.002	0.022
	1	98	1	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
			1	10	0.02	<0.002	<0.002	0.024

	1	98	1	7	0.04	<0.01	<0.002	0.052
			1	10	0.08	0.02	<0.002	0.102
	1	98	1	7	0.07	<0.002	<0.002	0.074
			1	10	0.09	<0.002	<0.002	0.094
			1	14	0.05	<0.002	<0.002	0.054
ひまわり [種子]	1	51	2	7	0.135	0.017	<0.01	0.162
			2	7	0.190	0.023	<0.01	0.223
			2	14	0.244	0.028	<0.01	0.282
			2	14	0.114	0.026	<0.01	0.15
	1	51	2	8	0.087	0.026	<0.01	0.123
			2	8	0.090	0.023	<0.01	0.123
			2	15	0.087	0.036	<0.01	0.133
			2	15	0.070	0.030	<0.01	0.11
	1	51	2	6	0.052	0.134	0.044	0.23
			2	6	0.061	0.157	0.032	0.25
			2	14	0.065	0.326	0.050	0.44
			2	14	0.072	0.335	0.059	0.466
	1	50	2	7	0.152	<0.01	<0.01	0.172
			2	7	0.152	<0.01	<0.01	0.172
			2	14	0.037	<0.01	<0.01	0.057
			2	14	0.087	<0.01	<0.01	0.107
	1	51	2	7	0.369	0.039	<0.01	0.418
			2	7	0.505	0.066	<0.01	0.581
			2	14	0.457	0.088	<0.01	0.555
			2	14	0.318	0.070	<0.01	0.398
	1	51	2	6	0.048	<0.01	<0.01	0.068
			2	6	0.080	<0.01	<0.01	0.100
			2	10	0.076	<0.01	<0.01	0.096
			2	10	0.080	<0.01	<0.01	0.100
			2	14	0.065	<0.01	<0.01	0.085
			2	14	0.050	<0.01	<0.01	0.070
			2	20	0.040	<0.01	<0.01	0.060
			2	20	0.037	<0.01	<0.01	0.057
	1	50	2	6	0.127	<0.01	<0.01	0.147
			2	6	0.252	<0.01	<0.01	0.272
			2	13	0.059	<0.01	<0.01	0.079
			2	13	0.161	<0.01	<0.01	0.181
	1	51	2	7	0.031	<0.01	<0.01	0.053
			2	7	0.087	<0.01	<0.01	0.107
			2	14	0.015	<0.01	<0.01	0.035
			2	14	0.044	<0.01	<0.01	0.064
綿 [子実]	1	25	1	162	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		49	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	1	147	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	1	152	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		50	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

	1	25	1	156	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		50	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	1	141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		50	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		51	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	24	1	161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		50	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	36	1	163	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		72	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	1	169	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		51	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	26	1	186	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		52	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	1	142	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		50	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	25	1	162	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		49	1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
綿 [子実]	1	49、98	3	7	0.02	<0.002	<0.002	0.024
			3	10	0.04	<0.002	<0.002	0.044
			3	14	0.02	<0.002	<0.002	0.024
	1	49、98	3	7	0.09	<0.002	0.01	0.102
			3	10	0.04	<0.002	<0.01	0.052
			3	14	0.02	<0.002	<0.01	0.032
	1	49、98	3	7	0.02	<0.002	<0.002	0.024
	1	49、98	3	7	<0.01	<0.002	<0.002	<0.014
綿 [子実]	1	50	1	5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		250	1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	50	1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.04
			1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	50	1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	50	1	5	0.07	<0.01	<0.01	0.09
			1	5	0.08	<0.01	<0.01	0.10
	1	50	1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.04
			1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	50	1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
		250	1	5	0.08	<0.01	<0.01	0.10
	1	50	1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	50	1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.02
	1	50	1	5	0.07	<0.01	<0.01	0.09
			1	5	0.12	<0.01	<0.01	0.14

	1	50	1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	50	1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			1	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	15	0.01	<0.01	<0.01	0.03
			1	15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	50	1	5	0.09	<0.01	<0.01	0.11
			1	5	0.12	<0.01	<0.01	0.14
	1	50	1	5	0.03	<0.01	<0.01	0.05
			1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.05
	1	50	1	5	0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	50	1	5	0.08	<0.01	<0.01	0.10
オリーブ [ピットを除く果実]	1	149	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	149	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	152	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	157	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	751	3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
オリーブオイル			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
			3	0	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
ペカン [ナッツ]	1	151-152	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151-152	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	149-150	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150-151	3	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	150-151	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

アーモンド [ナッツ]	1	152	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	153-154	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	151-152	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	152	3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
	1	152	3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	21	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	21	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	28	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	28	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
	1	153-154	3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
	1	151	3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
	1	151-152	3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075
			3	14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.075

コーヒー [子実]	1	49	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	49	3	7	<0.01	<0.002	<0.01	<0.022
	1	49	3	7	<0.002	<0.002	<0.01	<0.022
コーヒー [green beans]	1	100	4	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	100	4	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	98	4	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	98	4	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	99	4	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

b：無処理試料で 0.02 ppm 検出
乾燥だいず（収穫前散布）のみフロアブル剤、他は水分散粒剤
*：残留分析結果は、サフルフェナシル当量（ppm）で示す。
－：算出せず。
ND：検出されず。

＜別紙 4：畜産物残留試験成績＞

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	試料採取日	残留放射能濃度 (μg/g)
0.0033 (0.76 倍)	肝臓	最終投与後	0.17～0.21
	腎臓		<0.01
	脂肪		
	筋肉		
0.0094 (2.46 倍)	肝臓	最終投与後	0.67～0.88
	腎臓		0.02
	脂肪		<0.01
	筋肉		
0.0326 (8.70 倍)	肝臓	最終投与後	2.09～3.49
	腎臓		0.03～0.04
	脂肪		<0.01
	筋肉		
0.0326 消失期間：2 日	肝臓	最終投与後	1.66
	腎臓		0.03
0.0326 消失期間：7 日	肝臓		0.03
	腎臓		<0.01

＜別紙５：畜産物残留試験成績＞

投与量(mg/頭/日)	摂取量(mg/kg飼料相当)	サフルフェナシル濃度(μg/g)							
		肝臓	腎臓	脂肪			筋肉	乳汁	乳脂肪
				腎周囲	大網	皮下			
0	0	0.0299 (0.0223)	<0.003 (<0.003)	<0.003 (<0.003)	<0.003 (<0.003)	<0.003 (<0.003)	<0.003 (<0.003)	—	—
114	5	16.4 (15.2)	0.0902 (0.0805)	<0.01 (<0.01)	<0.003 (<0.003)	<0.01 (<0.003)	<0.003 (<0.003)	—	—
427	17.8	56.5 (38.4)	0.287 (0.257)	0.0514 (0.0392)	<0.003 (<0.003)	<0.01 (<0.01)	0.0233 (<0.01)	<0.01 (<0.003)	<0.003 (<0.003)
1,470	62.5	45.6 (41.3)	0.811 (0.539)	0.268 (0.0188)	<0.003 (<0.003)	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	0.0119 (<0.01)
1,470 (消失期間3日)	62.5 (消失期間3日)	21.5	0.0887	<0.003 (<0.003)	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.003 (<0.003)	—	—
1,470 (消失期間7日)	62.5 (消失期間7日)	3.61	0.0235						
1,470 (消失期間10日)	62.5 (消失期間10日)	4.77	0.0243						

各欄の上段は最大残留濃度、下段( )内は平均残留濃度。
検出限界：0.003 μg/g、定量限界：0.01 μg/g
－：測定せず。

<参照>

1 農薬抄録　サフルフェナシル（除草剤）（2010年）：ハンティンドン　ライフサイエンス株式会社、一部公表

2 ^{14}C-BAS 800 H：Study on the Biokinetics in Rats（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2007年、未公表

3 The Metabolism of ^{14}C-BAS 800 H(Reg.No. 4054449) in Rats（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2007年、未公表

4 ^{14}C-BAS 800 H - Absoption, Distribution and Exchange After Repeated Oral Administration in Lactating Goats（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2006年、未公表

5 The Metabolism of ^{14}C-BAS 800 H in Lactating Goats（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2007年、未公表

6 ^{14}C-BAS 800 H - Absorption, Distribution and Excretion After Repeated Oral Administration in Laying Hens (Including Amendment No.1)（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2007年、未公表

7 The Metabolism of ^{14}C-BAS 800 H in Laying Hens（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2007年、未公表

8 Metabolism of BAS 800 H in Corn（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2006年、未公表

9 Metabolism of BAS 800 H in Soybean（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2007年、未公表

10 Metabolism of ^{14}C-BAS 800 H in Soybean Following a Postemergence Application（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2010年、未公表（代110～123）

11 Metabolism of ^{14}C-BAS 800 H in Tomato（GLP対応）：BASF農業研究所（独国）、2007年、未公表

12 作物残留試験成績：BASF Corporation、2006～2009年、未公表

13 Residues of BAS 800 H in Milk and Edible Tissues Following Oral Administration to Lactating Dairy Cattle（GLP対応）：BASF Corporation、2007年、未公表

14 BAS 800 H - Acute Oral Toxicity Study in Rats（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2005年、未公表

15 BAS 800 H - Acute Dermal Toxicity Study in Rats（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2005年、未公表

16 BAS 800 H - Acute Inhalation Toxicity Study in Wistar Rats（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2005年、未公表

17 BAS 800 H – Acute Oral Neurotoxicity in Wistar Rats ; Administration via Gavage(Including Amendment No.1)（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、

2007年、未公表
18 BAS 800 H - Acute Dermal Irritation / Corrosion in Rabbits（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2005年、未公表
19 BAS 800 H – Acute Eye Irritation in Rabbits（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2005年、未公表
20 BAS 800 H – Acute Eye Irritation in Rabbits 3（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
21 BAS 800 H – Maximization Test in Guinea Pigs（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2005年、未公表
22 BAS 800 H – Repeated Dose 90-day Oral Toxicity in Wistar Rats – Admionistration in the Diet（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
23 BAS 800 H – Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in C57BL/6NCrl Mice – Administration in the Diet（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
24 BAS 800 H – Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Beagle Dogs – Administration via Gelatin Capsules（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
25 BAS 800 H – Repeated Dose 90-day Oral Neurotoxicity Study in Wistar Rats; Administration in the Diet（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
26 Repeat Dose 28-days Dermal Toxicity Study in Wistar Rats（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
27 BAS 800 H – Chronic Oral Toxicity in Beagle Dogs – Administration via Gelatin Capsules for 12 Months（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
28 BAS 800 H – Combind Chronic Toxicity/Carcinogenecity Study in Wistar Rats; Administration via the Diet Up to 24 Months（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
29 BAS 800 H – Carcinogenecity Study in C57BL/6NCrl Mice; Administration via the Diet Over 18 Months（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
30 BAS 800 H – Two-generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats; Administration via the Diet（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表
31 BAS 800 H – Prenatal Developmental Toxicity Study in Wistar Rats; Oral Administration(Gavage)（GLP対応）：BASF毒性研究所（独国）、2007年、未公表

32 BAS 800 H – Prenatal Developmenal Toxicity Study in Himalayan Rabbits ; Oral administration(Gavage)（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独国）、2005 年、未公表
33 *Salmonella typhimurium/Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay(Standard Plate Test and Preincubation Test) with BAS 800 H（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独国）、2005 年、未公表
34 *In vitro* Gene Mutation Test with BAS 800 H in CHO Cells(HPRT Locus Assay)（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独国）、2005 年、未公表
35 *In vitro* Chromosome Aberration Assay with BAS 800 H in V79 Cells（GLP 対応）：BASF 毒性研究所(独国)、2005 年、未公表
36 Cytogenetic Study *In Vivo* with BAS 800 H in the Mouse Micronucleus Test; Single Oral Administration（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独国）、2005 年、未公表
37 *In Vivo* Unscheduled DNA Synthesis(USD) Assay with BAS 800 H in Rat Hepatocytes;Single Oral Administration (GLP 対応)：BASF 毒性研究所 (独国)、2005 年、未公表
38 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発令食安 0909 第 4 号)
39 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 23 年 11 月 10 日付け府食第 869 号)
40 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 1 号)
41 農薬抄録　サフルフェナシル（除草剤）（2011 年）：ハンティンドン　ライフサイエンス株式会社、一部公表
42 作物残留試験成績：BASF Corporation、2010 年、未公表
43 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 6 月 22 日付け府食第 609 号)
44 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 3 月 12 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 45 号)
45 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 5 月 15 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 170 号)
46 農薬抄録　サフルフェナシル (インポートトレランス評価用)（除草剤）(2011 年)：BASF ジャパン株式会社、一部公表
47 Magnitude of saflufenacil residues in wheat grain and straw following a late season application as a desiccant（GLP 対応）：SynTech Research, Inc.（米国）、2013 年、未公表
48 The magnitude of saflufenacil residues in barley grain and straw following a late season application as a desiccant（GLP 対応）：American Agricultural Services, Inc.（米国）、2013 年、未公表
49 Study of saflufenacil residues in sugarcane (oarlocks), after treatment with BAS

800 01H, under field conditions in Brazil（GLP 対応）：BASF S.A. Global Environmental and Consumer Safety Laboratory（ブラジル）、2008 年
50 Study of saflufenacil in sugarcane (stalks), after treatment with BAS 800 01H, under field conditions in Brazil（GLP 対応）：BASF S.A. Global Environmental and Consumer Safety Laboratory（ブラジル）、2011 年
51 Saflufenacil: Magnitude of the residue on olive（GLP 対応）：BASF Corporation, Agricultural Products Center（米国）、2013 年
52 Magnitude of the residues in milk and tissues of lacting dairy cows following oral administration of saflufenacil herbicide (including amendment No. 1)（GLP 対応）：Southwest Bio-Labs, Inc.（米国）、2013 年、未公表
53 JMPR: Pesticide residues in food 2011: Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Report of the joint meeting of the FAO panel of experts on pesticide residues in food and environment and the WHO core assessment group on pesticide residues. Geneva, Switzerland, 20-29 September 2011.
54 U.S. EPA: Pesticide Fact Sheet: Saflufenacil. 2009.
55 EFSA: Reasoned opinion on the setting of MRLs for saflufenacil in various crops, considering the risk related to the metabolite trifluoroacetic acid (TFA). EFSA Journal. 12 (2): 3585, 2014.
56 APVMA: Public release summary on the evaluation of the new active saflufenacil in the product Sharpen WG Herbicide. February 2012.

厚生労働省発生食0712第1号
平成28年7月12日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　充　殿

厚生労働大臣　塩崎　恭久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 28 年 8 月 22 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 28 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくシフルメトフェンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

シフルメトフェン

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：シフルメトフェン[Cyflumetofen(ISO)]

（２）用　途：殺ダニ剤

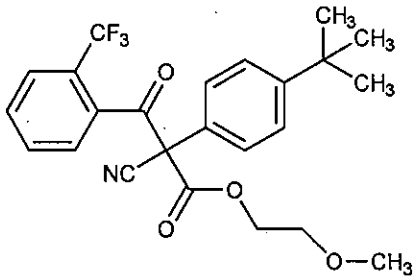
ベンゾイルアセトニトリル系の殺ダニ剤である。ミトコンドリアの電子伝達系複合体Ⅱを阻害することにより作用すると考えられている。

（３）化学名

2-Methoxyethyl (*RS*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-3-oxo-3-(α, α, α-trifluoro-*o*-tolyl)propionate (IUPAC)

2-Methoxyethyl α-cyano-α-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-β-oxo-2-(trifluoromethyl)benzenepropanoate (CAS)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{24}H_{24}F_3NO_4$
分 子 量	447.45
水溶解度	0.0281 mg/L(20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.3$

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、トマト及びナッツ類に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

（1）国内での使用方法

① 20.0%シフルメトフェンフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>ｼﾌﾙﾒﾄﾌｪﾝを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>かんきつ</td><td>ミカンハダニ</td><td>1000～2000倍</td><td>200～1000 L/10 a</td><td rowspan="5">収穫前日まで</td><td rowspan="7">2回以内</td><td rowspan="7">散布</td><td rowspan="7">2回以内</td></tr>
<tr><td>りんご
ぶどう
びわ</td><td rowspan="6">ハダニ類</td><td>1000倍</td><td rowspan="2">200～700 L/10 a</td></tr>
<tr><td>なし
もも
ネクタリン
おうとう
小粒核果類
いちじく</td><td>1000～2000倍</td></tr>
<tr><td>すいか
メロン
きゅうり
いちご
なす
ピーマン
やまのいも
モロヘイヤ
みょうが（花穂）</td><td rowspan="3">1000倍</td><td rowspan="3">100～350 L/10a</td></tr>
<tr><td>みょうが（茎葉）</td><td>みょうが（花穂）の収穫前日まで、ただし、花穂を収穫しない場合にあっては開花期終了まで</td></tr>
<tr><td>食用ぎく
とうがん</td><td>収穫３日前まで</td></tr>
<tr><td>茶</td><td>カンザワハダニ</td><td>1000～2000倍</td><td>200～400 L/10 a</td><td>摘採7日前まで</td></tr>
</table>

② 10.0%シフルメトフェン液剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シフルメトフェンを含む農薬の総使用回数
りんご	ハダニ類	1000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内

③ 15.0%シフルメトフェン・8.0%トルフェンピラドフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シフルメトフェンを含む農薬の総使用回数
茶	カンザワハダニ チャノホコリダニ チャノナガサビダニ	1000倍	200～400 L/10 a	摘菜14日前まで	1回	散布	2回以内

（2）海外での使用方法

18.7%シフルメトフェンフロアブル（米国）

作物名	1回当たり使用量	シフルメトフェンの総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
トマト	13.7 fl oz/A	27.4 fl oz/A	収穫3日前まで	2回	散布
ナッツ類			収穫7日前まで		

3．作物残留試験

（1）分析の概要

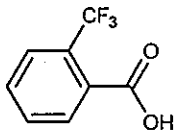
① 分析対象の化合物

・シフルメトフェン

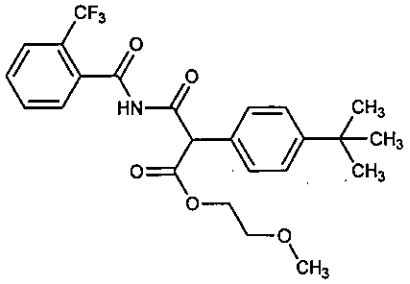
・α，α，α-トリフルオロ-o-トルイル酸（以下、代謝物B-1という）（抱合体を含む）

・2-メトキシエチル=(*RS*)-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-[(α，α，α-トリフルオロ-o-トリル)カルバモイル]アセタート（以下、代謝物AB-6という）

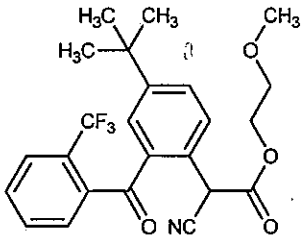
・2-メトキシエチル=(*RS*)-(4-*tert*-ブチル-2-(α，α，α-トリフルオロ-o-トルオイル)フェニル]シアノアセタート（以下、代謝物AB-7という）



代謝物 B-1



代謝物 AB-6



代謝物 AB-7

② 分析法の概要

【国内】

ｉ）シフルメトフェン及び代謝物 B-1

試料からアセトン・水混液で抽出後、C_{18} カラム、グラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムで精製し、シフルメトフェンについては紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で、代謝物 B-1 については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。作物残留試験結果において代謝物 B-1 はシフルメトフェン換算値で示した。

または、試料からアセトニトリル・水（9：1）混液で抽出し、酢酸エチル・ヘキサン（1：9）混液に転溶する。水層に塩酸を加え代謝物 B-1 抱合体を代謝物 B-1 に加水分解した後、酢酸エチル・ヘキサン（1：9）混液に転溶する。酢酸エチル・ヘキサン混液を合わせ、グラファイトカーボンカラム及びフロリジルカラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）又は LC-MS/MS で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリルで抽出し、C_{18} カラムでシフルトリンと代謝物 B-1 に分画する。シフルトリンの分画を 10%含水シリカゲルカラムで精製する。代謝物 B-1 の画分に塩酸を加え代謝物 B-1 抱合体を代謝物 B-1 に加水分解した後、酢酸エチル・ヘキサン（1：4）混液に転溶し、SCX カラム及びフロリジルカラムで精製する。LC-MS で定量する。

以下、代謝物 B-1 の定量限界及び残留量については、換算係数 2.35 を用いてシフルメトフェンに換算した値を示す。

定量限界　シフルメトフェン：0.01～0.5 ppm
代 謝 物　B－1：0.03～1.2 ppm

ii）シフルメトフェン、代謝物 AB-6 及び代謝物 AB-7

試料からアセトニトリル･水混液で抽出し、C_{18}カラム、グラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムで精製した後、シフルメトフェン及び代謝物 AB-7 は HPLC-UV を用いて、代謝物 AB-6 は LC-MS 又は HPLC-UV を用いて定量する。

定量限界　代謝物 AB-6：0.05～0.5 ppm
代謝物 AB-7：0.05～0.5 ppm

【海外】

試料からアセトニトリルで抽出し、抽出液に水及びギ酸を加えて窒素気流下でアセトニトリルを除去する。酢酸エチル・シクロヘキサン（3:1）混液に転溶した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界　シフルメトフェン：0.01 ppm
代 謝 物　B－1：0.02 ppm
代 謝 物　AB－6：0.01 ppm
代 謝 物　AB－7：0.01 ppm

（2）作物残留試験結果

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

4．畜産物への推定残留量

（1）ヤギにおける代謝試験

乳牛を用いた家畜残留試験は実施されていないが、別途ヤギを用いた代謝試験が実施されている。

ベンゾイル環又はブチルフェニル環をそれぞれ^{14}Cで標識したシフルメトフェン（飼料中濃度として12.8 ppmに相当する量）を12日間にわたり経口投与し、投与終了1日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれる放射性残留物を測定した。その結果、ベンゾイル環^{14}C標識シフルメトフェン投与後で、シフルメトフェンが脂肪から0.003 ppm、代謝物B-1が筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳から0.005 ppm、0.006 ppm、0.125 ppm、0.102 ppm及び0.001 ppm検出された。

ブチルフェニル環^{14}C標識投与後ではいずれの組織及び乳からも顕著な放射性残留物は検出されなかった。

上記の結果に関連して、JMPR では肉牛及び乳牛における MDB [注)] は 0.934 ppm と評価している。

これを受けて JMPR は、残留基準値を筋肉、脂肪及び乳 0.01 ppm、肝臓、腎臓及びその他の食用部分 0.02 ppm と設定している。

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

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 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたシフルメトフェ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：9.21 mg/kg 体重/day

（動物種）　ラット

（投与方法）　混餌投与

（試験の種類）繁殖試験

（期間）　2 世代

安全係数：100

ADI：0.092 mg/kg 体重/day

（2）ARfD　　設定の必要なし

シフルメトフェ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。

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、ARfD は設定の必要なしとされている。国際基準はかんきつ、畜産物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、米国においてナッツ類、トマト等に、カナダにおいてぶどう、かんきつ等に、EU においてりんご、ぶどう等に基準値が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

農産物についてはシフルメトフェンとし、畜産物についてはシフルメトフェン及び代謝物 B-1 とする。

農産物については、作物残留試験において、一部の農作物から代謝物 B-1（抱合体を

含む）が親化合物よりも多く検出されているが、農薬「フルトラニル」を使用した農作物からも代謝物 B-1（抱合体を含む）が検出されること、代謝物 B-1 の遺伝毒性は陰性であり、急性毒性も高くない（LD50＞2,000mg/kg 体重）ことから、代謝物 B-1 は残留の規制対象には含めないこととする。畜産物については、親化合物よりも代謝物 B-1 の方がより多く残留していることから、代謝物 B-1 を残留の規制対象に含めることとする。

なお、国際基準においても、農産物についてはシフルメトフェンとし、畜産物についてはシフルメトフェン及び代謝物 B-1 を残留の規制対象としている。

食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてシフルメトフェン(親化合物のみ)を設定している。

（２）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（３）暴露評価

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）	29.1
幼小児（1～6 歳）	54.5
妊婦	23.8
高齢者（65 歳以上）	32.0

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

(別紙1-1)

シフルメトフェン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）[注1] 【シフルメトフェン／代謝物B-1／代謝物AB-6／代謝物AB-7】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
みかん（果肉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 500, 1000L/10a	2	1, 7, 14	圃場A:<0.05/<0.12/<0.05/<0.05
						圃場B:<0.05/<0.12/<0.05/<0.05
みかん（果皮）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 500, 1000L/10a	2	1, 7, 14	圃場A:*4.65/<0.5/<0.2/<0.2（*2回, 7日）
						圃場B:10.16/<0.5/<0.2/<0.2
なつみかん（果実）	1	20.0%フロアブル	1000倍散布 500L/10a	2	1, 7, 14, 28, 45, 60	圃場A:0.37/<0.12/<0.05/<0.05
	1		1000倍散布 *1300～1400*L/10a	2		圃場A:2.21/*0.19/<0.05/**0.06（*2回, 60日、**2回, 45日）(#)[注2]
すだち（果実）	1	20.0%フロアブル	1000倍散布 500L/10a	2	1, 7, 14, 28	圃場A：4.14/*0.96/<0.05/<0.05（*2回, 14日）
かぼす（果実）	1	20.0%フロアブル	1000倍散布 600L/10a	2	1, 7, 14, 28	圃場A：3.10/<0.12/<0.05/<0.05
りんご（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 350L/10a	2	1, 7, 14, 21	圃場A：0.95/0.12/*0.075/*0.10（*2回, 7日）
						圃場B：0.50/<0.12/<0.05/<0.05
なし（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2	1, 7, 14, 28	圃場A：0.94/*0.14/<0.05/<0.05（*2回, 28日）
						圃場B：0.41/<0.12/<0.05/<0.05
もも（果肉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2	1, 7, 14, 28	圃場A:<0.05/<0.12/<0.05/<0.05
					1, 7, 22, 28	圃場B:<0.05/<0.12/<0.05/<0.05
おうとう（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 400, 500L/10a	2	1, 7, 14, 28	圃場A：*3.28/*0.38/<0.05/<0.05（*2回, 7日）
						圃場B：*2.48/**0.38/<0.05/<0.05（*2回, 7日、**2回, 14日）
すいか（果肉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200, 195.6L/10a	2	1, 3, 7	圃場A：<0.05/<0.12/<0.05/<0.05
						圃場B：<0.05/*0.12/<0.05/<0.05（*2回, 7日）
メロン（果肉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 250, 200L/10a	2	1, 3, 7	圃場A：<0.05/*0.26/<0.05/<0.05（*2回, 7日）
						圃場B：<0.05/*0.16/<0.05/<0.05（*2回, 7日）
なす（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200, 199.6L/10a	2	1, 3, 7, 21	圃場A：0.59/*0.28/<0.05/<0.05（*2回, 21日）
						圃場B：0.46/*1.46/<0.05/<0.05（*2回, 7日）
いちご（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2	1, 7, 14, 28	圃場A：0.90/*0.12/<0.05/<0.05（*2回, 28日）
						圃場B：1.00/*0.28/<0.05/<0.05（*2回, 28日）
茶（荒茶）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	2	7, 14, 21, 28	圃場A：10.0/4.7/<0.5/0.5
						圃場B：1.9/3.5/<0.5/<0.5
茶（浸出液）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	2	7, 14, 21, 28	圃場A:<0.5/<1.2/<0.5/<0.5
						圃場B:<0.5/<1.2/<0.5/<0.5
きゅうり（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 250, 300L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：0.38/*0.66/-/-（*2回, 7日）
						圃場B：0.18/*1.15/-/-（*2回, 7日）
ネクタリン（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 400, 300L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：0.90/<0.12/-/-
						圃場B：0.77/*0.19/-/-（*2回, 14日）
すもも（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300, 500L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：0.36/*0.21/-/-（*2回, 14日）
						圃場B：<0.05/<0.12/-/-
うめ（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：3.80/<0.12/-/-
						圃場B：2.07/<0.12/-/-
いちじく（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300, 500L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：0.92/0.09/-/-
						圃場B：0.95/0.14/-/-
ぶどう（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：*0.44/**0.14/-/-（*2回, 7日、**2回, 14日）
						圃場B：*1.39/*0.18/-/-（*2回, 7日）
びわ（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 400, 500L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：0.06/<0.03/-/-
						圃場B：0.06/*0.07/-/-（*2回, 14日）
ピーマン（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：0.56/*0.26/-/-（*2回, 14日）
						圃場B：2.63/*1.15/-/-（*2回, 14日）
やまのいも（塊茎）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 191, 185～191L/10a	2	1, 7, 14, 30, 60	圃場A：<0.05/<0.12/-/-
						圃場B：<0.05/<0.12/-/-
みょうが（花穂）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300, 400L/10a	2	1, 3, 7	圃場A：<0.01/<0.03/-/-
						圃場B：<0.01/<0.03/-/-
食用ぎく（花）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2	3, 7, 14	圃場A：16.8/0.541/-/-
						圃場B：6.77/*0.541/-/-（*2回, 14日）
モロヘイヤ（茎葉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200, 300L/10a	2	1, 7, 14	圃場A：40.3/0.87/-/-
					1, 3, 7, 14	圃場B：53.4/4.96/-/-
とうがん（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	2	3, 7, 14	圃場A：<0.05/<0.12/-/-
						圃場B：*0.20/<0.12/-/-（*2回, 7日）

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合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。

注3）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

(別紙1-2)

シフルメトフェン作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）注1) 【シフルメトフェン／代謝物B-1/代謝物AB-6/代謝物AB-7】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
[redacted]						

ND:Not detected(検出限界：0.002 ppm)

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

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

注2) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

農薬名　シフルメトフェン

(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
やまいも(長いもをいう。)	0.2	0.2	○				<0.05, <0.05
その他のきく科野菜	25	25	○				16.8($), 6.77(食用ぎく)
トマト	0.4		IT	0.3	0.4	米国	【0.01-0.15(n=16)(米国)】
ピーマン	5	5	○				2.63, 0.56
なす	2	2	○				0.59, 0.46
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	1	○				0.38($), 0.18
すいか	0.2	0.2	○				<0.05, <0.05
メロン類果実	0.2	0.2	○				<0.05, <0.05
その他のうり科野菜	0.5	0.5	○				0.20, <0.05(とうがん)
その他の野菜	70	70	○				53.4($), 40.3(モロヘイヤ)
みかん	0.2	0.2	○				<0.05, <0.05
なつみかんの果実全体	5	5	○	0.3			2.21($), 0.37
レモン	10	10	○	0.3			その他のかんきつ参照
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10	10	○	0.3			その他のかんきつ参照
グレープフルーツ	10	10	○	0.3			その他のかんきつ参照
ライム	10	10	○	0.3			その他のかんきつ参照
その他のかんきつ類果実	10	10	○	0.3			4.14(すだち)/3.10(かぼす)
りんご	2	2	○	0.4			0.95($), 0.50
日本なし	2	2	○	0.4			0.94($), 0.41
西洋なし	2	2	○	0.4			日本なし参照
マルメロ	0.4			0.4			
びわ	0.3	0.3	○				0.06, 0.06
もも	0.2	0.2	○				<0.05, <0.05
ネクタリン	2	2	○				0.90, 0.77
あんず(アプリコットを含む。)	10	10	○				うめ参照
すもも(プルーンを含む。)	1	1	○				0.36($), <0.05
うめ	10	10	○				3.80($), 2.07
おうとう(チェリーを含む。)	10	10	○				3.28($), 2.48
いちご	2	2	○	0.6			1.00, 0.90
ぶどう	3	3	○	0.6			1.39($), 0.44
その他の果実	2	2	○	0.01			0.95, 0.92(いちじく)
ぎんなん	0.01		IT	0.01	0.01	米国	【米国ペカン、アーモンド参照】
くり	0.01		IT	0.01	0.01	米国	【米国ペカン、アーモンド参照】
ペカン	0.01		IT	0.01	0.01	米国	【<0.002-<0.01(n=8)(米国)】
アーモンド	0.01		IT	0.01	0.01	米国	【<0.002-<0.01(n=5)(果実)(米国)】
くるみ	0.01		IT	0.01	0.01	米国	【米国ペカン、アーモンド参照】
その他のナッツ類	0.01		IT	0.01	0.01	米国	【米国ペカン、アーモンド参照】
茶	15	15	○				10.0($), 1.9
その他のスパイス	20	20	○				10.16($), 4.65(みかん果皮)
その他のハーブ	0.05	0.05	○				<0.01, <0.01(みょうが)
牛の筋肉	0.01			0.01			
豚の筋肉	0.01			0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01			0.01			
牛の脂肪	0.01			0.01			
豚の脂肪	0.01			0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01			0.01			
牛の肝臓	0.02			0.02			
豚の肝臓	0.02			0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02			0.02			

農薬名　シフルメトフェン

(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
牛の腎臓	0.02			0.02		
豚の腎臓	0.02			0.02		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02			0.02		
牛の食用部分	0.02			0.02		
豚の食用部分	0.02			0.02		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02			0.02		
乳	0.01			0.01		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートトレラ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。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

シフルメトフェン推定摂取量　(単位：μg／人／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
やまいも（長いもをいう。）	0.2	0.6	0.2	0.3	0.9
その他のきく科野菜	25	37.5	2.5	15.0	65.0
トマト	0.4	12.8	7.6	12.8	14.6
ピーマン	5	24.0	11.0	38.0	24.5
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
きゅうり（ガーキンを含む。）	1	20.7	9.6	14.2	25.6
すいか	0.2	1.5	1.1	2.9	2.3
メロン類果実	0.2	0.7	0.5	0.9	0.8
その他のうり科野菜	0.5	1.4	0.6	0.3	1.7
その他の野菜	70	938.0	441.0	707.0	987.0
みかん	0.2	3.6	3.3	0.1	5.2
なつみかんの果実全体	5	6.5	3.5	24.0	10.5
レモン	10	5.0	1.0	2.0	6.0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	10	70.0	146.0	125.0	42.0
グレープフルーツ	10	42.0	23.0	89.0	35.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	59.0	27.0	25.0	95.0
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
マルメロ	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.3	0.2	0.1	0.6	0.1
もも	0.2	0.7	0.7	1.1	0.9
ネクタリン	2	0.2	0.2	0.2	0.2
あんず（アプリコットを含む。）	10	2.0	1.0	1.0	4.0
すもも（プルーンを含む。）	1	1.1	0.7	0.6	1.1
うめ	10	14.0	3.0	6.0	18.0
おうとう（チェリーを含む。）	10	4.0	7.0	1.0	3.0
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
ぶどう	3	26.1	24.6	60.6	27.0
その他の果実	2	2.4	0.8	1.8	3.4
ぎんなん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	15	99.0	15.0	55.5	141.0
その他のスパイス	20	2.0	2.0	2.0	4.0
その他のハーブ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.4	0.6	0.4
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2

(別紙3)

シフルメトフェン推定摂取量　(単位：μg／人／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
計		1476.5	826.7	1278.7	1650.0
ADI比 (%)		29.1	54.5	23.8	32.0

TMDI：理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１０月　３日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか等）
平成１７年１０月２１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１９年　４月１９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成１９年１０月２６日	残留農薬基準告示、初回農薬登録
平成２１年　４月２０日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きゅうり、ネクタリン等）
平成２１年　６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２２年　１月２１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年１２月１３日	残留農薬基準告示
平成２３年　８月２５日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：やまのいも、食用ぎく等）
平成２３年１０月　６日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年　３月２９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年　５月１５日	残留農薬基準告示
平成２７年　１月　７日	インポートトレランスの設定要請（トマト、ペカン等）
平成２７年　６月２３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１２月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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]

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

シフルメトフェン

食品名	残留基準値 ppm
やまいも(長いもをいう。)	0.2
その他のきく科野菜[注1)]	25
トマト	0.4
ピーマン	5
なす	2
きゅうり(ガーキンを含む。)	1
すいか	0.2
メロン類果実	0.2
その他のうり科野菜[注2)]	0.5
その他の野菜[注3)]	70
みかん	0.2
なつみかんの果実全体	5
レモン	10
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10
グレープフルーツ	10
ライム	10
その他のかんきつ類果実[注4)]	10
りんご	2
日本なし	2
西洋なし	2
マルメロ	0.4
びわ	0.3
もも	0.2
ネクタリン	2
あんず(アプリコットを含む。)	10
すもも(プルーンを含む。)	1
うめ	10
おうとう(チェリーを含む。)	10
いちご	2
ぶどう	3
その他の果実[注5)]	2
ぎんなん	0.01
くり	0.01
ペカン	0.01
アーモンド	0.01
くるみ	0.01
その他のナッツ類[注6)]	0.01
茶	15
その他のスパイス[注7)]	20
その他のハーブ[注8)]	0.05

※今回基準値を設定するシフルメトフェンとは、農産物についてはシフルメトフェンをいい、畜産物についてはシフルメトフェン及び代謝物B-1【α,α,α-トリフルオロ-o-トルイル酸】をシフルメトフェン含量に換算したものの和をいう。

注1)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注2)「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、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注3)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注4)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注5)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注6)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注7)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注8)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注9)]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	0.02
豚の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02
牛の食用部分[注10)]	0.02
豚の食用部分	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.01

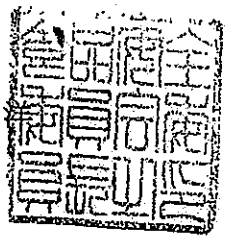
注9)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注10)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府 食 第 941 号
平成 27 年 12 月 22 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 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシフルメトフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シフルメトフェンの一日摂取許容量を 0.092 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

シフルメトフェン
（第４版）

２０１５年１２月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要 9
　１．用途 9
　２．有効成分の一般名 9
　３．化学名 9
　４．分子式 9
　５．分子量 9
　６．構造式 9
　７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
　１．動物体内運命試験 10
　　（１）ラット 10
　　（２）泌乳ヤギ 14
　２．植物体内運命試験 15
　　（１）みかん 15
　　（２）なす 16
　　（３）りんご 17
　３．土壌中運命試験 19
　　（１）好気的土壌中運命試験 19
　　（２）土壌吸着試験 19
　４．水中運命試験 19
　　（１）加水分解試験（滅菌緩衝液） 19
　　（２）加水分解試験（緩衝液） 20
　　（３）水中光分解運命試験（緩衝液及び河川水） 20
　５．土壌残留試験 21
　６．作物等残留試験 21
　　（１）作物残留試験 21
　　（２）推定摂取量 22
　７．一般薬理試験 22
　８．急性毒性試験 22
　９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 23

１０．亜急性毒性試験 24
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 24
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 24
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 25
（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 26
（５）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 B-1） 26
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 27
（１）1 年間慢性毒性試験（ラット）① 27
（２）1 年間慢性毒性試験（ラット）② 28
（３）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 29
（４）2 年間発がん性試験（ラット）① 30
（５）2 年間発がん性試験（ラット）② 30
（６）18 か月間発がん性試験（マウス）① 31
（７）18 か月間発がん性試験（マウス）② 32
１２．生殖発生毒性試験 32
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 32
（２）発生毒性試験（ラット） 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 37
（１）2 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復試験 37
（２）ラットにおける毒性発現機序に関する研究 38

Ⅲ．食品健康影響評価 41

・別紙 1：代謝物/分解物等略称 48
・別紙 2：検査値等略称 50
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 52
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 58
・別紙 5：推定摂取量 60
・参照 61

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

2005年 10月 3日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか、茶等）

2005年 10月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1021004号）（参照1～49）

2005年 10月 24日 関係書類の接受

2005年 10月 27日 第117回食品安全委員会（要請事項説明）

2005年 12月 14日 第39回農薬専門調査会

2006年 9月 6日 追加資料受理（参照50、51）

2007年 1月 15日 第7回農薬専門調査会総合評価第二部会

2007年 2月 7日 第10回農薬専門調査会幹事会

2007年 2月 22日 第179回食品安全委員会（報告）

2007年 2月 22日から3月23日 国民からの御意見・情報の募集

2007年 4月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2007年 4月 19日 第187回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照52）

2007年 10月 26日 残留農薬基準告示（参照53）、初回農薬登録

－第２版関係－

2009年 4月 20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きゅうり、ネクタリン等）

2009年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0608002号）

2009年 6月 9日 関係書類の接受（参照54～56）

2009年 6月 11日 第289回食品安全委員会（要請事項説明）

2010年 1月 21日 第317回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照57）

2010年 12月 13日 残留農薬基準告示（参照58）

－第３版関係－

2011年 8月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：やまのいも、食用ぎく等）

2011年 10月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1006第16号）

2011年 10月 11日 関係書類の接受（参照59～61）

2011年 10月　13日 第403回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年　3月　29日 第425回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照62）
2013年　5月　15日 残留農薬基準告示（参照63）

－第4版関係－
2015年　1月　7日 インポートトレランス設定の要請（トマト、ペカン等）
2015年　6月　23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0623第2号）、関係書類の接受（参照64、65、67～71）
2015年　6月　30日 第567回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年　9月　2日 第46回農薬専門調査会評価第二部会
2015年 10月　22日 第128回農薬専門調査会幹事会
2015年 11月　10日 第583回食品安全委員会（報告）
2015年 11月　11日 から12月10日まで　国民からの意見・情報の募集
2015年 12月　16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年 12月　22日 第589回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2011年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子

村田容常	村田容常	村田容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から	

（2015年7月1日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　真
江馬　眞	津田修治*	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

*：2005年10月1日から

（2007年3月31日まで）

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

（2010年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友惠

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

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

（2012年3月31日まで）

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

（2014年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	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

*: 2015年6月30日まで

**: 2015年9月30日まで

要　約

アシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤である「シフルメトフェン」（CAS No. 400882-07-7）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回海外における作物残留試験（トマト、ペカン等）、28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）、代謝物 B-1 の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びヤギ）、植物体内運命（みかん、なす及びりんご）、作物残留、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（マウス及びラット）、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、シフルメトフェン投与による影響は、主に副腎（重量増加を伴う皮質細胞肥大等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において精巣間細胞腫の発現頻度が増加したが、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シフルメトフェン（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 世代繁殖試験の 9.21 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 0.092 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、シフルメトフェ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

殺虫剤

２．有効成分の一般名

和名：シフルメトフェン

英名：cyflumetofen（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：2-メトキシエチル=(*RS*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-3-オキソ-3-(α,α,α-トリフルオロ-*o*-トリル)プロピオナート

英名：2-methoxyethyl (*RS*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-3-oxo-3-(α,α,α-trifluoro-*o*-tolyl)propionate

CAS（No. 400882-07-7）

和名：2-メトキシエチル=α-シアノ-α-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-β-オキソ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンプロパノアート

英名：2-methoxyethyl α-cyano-α-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-β-oxo-2-(trifluoromethyl)benzenepropanoate

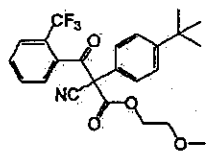
４．分子式

$C_{24}H_{24}F_3NO_4$

５．分子量

447.5

６．構造式



７．開発の経緯

シフルメトフェンは、1999 年に大塚化学株式会社により開発されたアシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である。本剤の殺ダニ作用の解明には至っていない。

我が国では、2007 年 10 月に初めて農薬登録された。今回、インポートトレランス申請（トマト、ペカン等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、シフルメトフェンの *tert*-ブチルフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ter-^{14}C]シフルメトフェン」という。）及びトリフルオロニトリル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]シフルメトフェン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からシフルメトフェンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。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

Fischer ラット(一群雌雄各４匹)に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを 3 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 250 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表１に示されている。

血漿中放射能濃度は、投与 8 時間後付近を境とする二相性の一次反応に従って減衰した。最終消失相の $T_{1/2}$ は、[ter-^{14}C]シフルメトフェン及び[tri-^{14}C]シフルメトフェンでそれぞれ 12～17 及び 17～22 時間となり、いずれの標識体も減衰は速やかであり、用量差及び性差は認められなかった。T_{max} は低用量で１時間、高用量で 2～4 時間であった。（参照 2）

表１　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
標識体	[ter-^{14}C]シフルメトフェン		[tri-^{14}C]シフルメトフェン		[ter-^{14}C]シフルメトフェン		[tri-^{14}C]シフルメトフェン	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1	1	1	1	2	4	2	2
C_{max} (μg/mL)	1.39	0.95	1.06	1.01	10.0	15.3	10.8	15.4
$T_{1/2}$ (hr)	13.9	14.1	18.2	21.8	16.7	12.4	21.8	16.9
$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/mL)	10.4	6.56	10.2	9.20	159	251	166	328

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における胆汁、尿中及び体組織（消化管とその内容物を除く。）中残留放射能の合計から、投与後 48 時間における吸収率は、少なくとも低用量で 69.3%、高用量で 35.9%と算出された。（参照 2）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェ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標識位置、用量及び性別にかかわらず、試験期間を通じて肝臓と腎臓に高い濃度の放射能が認められた。それ以外の大部分の臓器及び組織では、血漿中濃度と同レベル又はそれ以下であった。血漿中放射能濃度はいずれの試験群においても T_{max} 付近で最高値を示した後、減衰した。消失半減期は 9～15 時間となり、血中キネティクス試験の値（約 12～22 時間）と一致した。全血、骨髄、腎臓、肝臓及び脂肪組織中放射能濃度の半減期は 9～30 時間で、血漿中の半減期と大差なかった。投与 72 時間後における体内残留放射能は、消化管内容物を含め、低用量で約 0.9～2.5%TAR、高用量で約 0.4～0.8%TAR であり、残留性はないものと考えられた。（参照 2）

表 2　主要組織の残留放射能濃度（μg/g）

投与量	標識体	性別	T_{max} 付近 1)	投与 72 時間後
3 mg/kg 体重	[ter-^{14}C] シフルメトフェン	雄	肝臓(7.59)、腎臓(6.65)、血漿(2.71)、全血(1.52)、副腎(0.868)	肝臓(0.259)、腎臓(0.065)、骨髄(0.017)、副腎(0.016)、脂肪組織(0.013)、膵臓(0.011)、赤血球(0.010)、血漿(0.008)、全血(0.008)、その他(0.007 未満)
		雌	肝臓(8.99)、腎臓(4.75)、血漿(1.23)、全血(0.723)、副腎(0.566)	肝臓(0.246)、腎臓(0.049)、脂肪組織(0.009)、赤血球(0.008)、全血(0.006)、心筋(0.006)、血漿(0.005)、その他(0.005 未満)
	[tri-^{14}C] シフルメトフェン	雄	肝臓(8.51)、腎臓(7.12)、血漿(1.18)、全血(0.896)、赤血球(0.629)、副腎(0.529)	肝臓(0.177)、腎臓(0.120)、血漿(0.018)、全血(0.017)、赤血球(0.017)、副腎(0.017)、肺(0.012)、その他(0.01 未満)
		雌	肝臓(8.43)、腎臓(7.98)、血漿(1.00)、全血(0.908)、赤血球(0.911)、副腎(0.540)	肝臓(0.168)、腎臓(0.113)、赤血球(0.022)、全血(0.017)、血漿(0.013)、副腎(0.012)、骨髄(0.011)、肺(0.011)、その他(0.01 未満)
250 mg/kg 体重	[ter-^{14}C] シフルメトフェン	雄	肝臓(94.3)、腎臓(42.4)、血漿(23.4)、全血(13.0)、副腎(10.1)	肝臓(6.11)、腎臓(1.45)、脂肪組織(0.663)、骨髄(0.633)、全血(0.508)、赤血球(0.481)、膵臓(0.299)、血漿(0.293)、心筋(0.252)、その他(0.25 未満)

		雌	肝臓(117)、腎臓(50.6)、血漿(24.0)、全血(13.8)、副腎(12.7)	肝臓(9.46)、骨髄(1.52)、腎臓(1.17)、脂肪組織(0.908)、副腎(0.663)、赤血球(0.602)、全血(0.520)、心筋(0.330)、膵臓(0.293)、血漿(0.283)、その他(0.25 未満)
	[tri-^{14}C]シフルメトフェン	雄	肝臓(66.3)、腎臓(40.3)、血漿(15.7)、全血(11.3)、副腎(9.07)、赤血球(7.39)	肝臓(3.35)、腎臓(2.20)、副腎(0.915)、赤血球(0.87)、全血(0.733)、血漿(0.534)、その他(0.5 未満)
		雌	肝臓(91.1)、腎臓(61.3)、血漿(23.0)、全血(16.8)、副腎(14.2)、赤血球(12.1)	肝臓(6.41)、腎臓(3.46)、赤血球(1.11)、副腎(0.902)、全血(0.832)、骨髄(0.742)、血漿(0.713)、その他(0.7 未満)

1) 3 mg/kg 体重投与群では 1 時間後、250 mg/kg 体重投与群では 2 時間後

③ 代謝

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

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 3 に示されている。

未変化のシフルメトフェンは、糞中では低用量で 2～4%TAR、高用量で 54～66%TAR 検出されたが、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、尿及び糞中からは A-18、A-20、A-21、B-1、B-1 のメルカプツール酸抱合体、B-1 のチオ乳酸抱合体及び AB-3 が、胆汁中からは AB-1 のグルクロン酸抱合体及び AB-3 のグルクロン酸抱合体が検出された。主要代謝反応は、2-メトキシエタノールの脱離及び 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離であり、引き続きメチル基の酸化を通じて水酸化体及びカルボン酸体が生成し、さらにそれらが抱合化すると考えられた。（参照 3）

表 3　尿、糞及び胆汁中における代謝物（%TAR）

標識体	投与量	性別	試料	代謝物
[ter-^{14}C]シフルメトフェン	3 mg/kg 体重	雄	尿	A-21(21.1)、A-18(14.7)、A-20(3.93)
			糞	A-20(3.23)、A-12(1.86)
			胆汁	[AB-3]-GA(6.72)、[AB-1]-GA(5.90)、AB-2(3.16)
		雌	尿	A-18(33.9)、AB-3(8.75)、A-21(6.67)、A-20(0.99)
			糞	A-20(2.72)、A-12(1.41)
			胆汁	[AB-3]-GA(5.45)、[AB-1]-GA(5.18)、AB-2(2.09)
	250 mg/kg 体重	雄	尿	A-18(5.82)、A-21(3.19)、A-20(0.81)
			糞	A-12(1.41)、A-20(1.24)
			胆汁	[AB-1]-GA(9.35)、[AB-3]-GA(4.91)
		雌	尿	A-18(10.1)、AB-3(4.51)、A-21(0.71)、A-20(0.43)

			糞	A-12(1.39)、A-20(0.99)
			胆汁	[AB-1]-GA(7.76)、[AB-3]-GA(3.50)
[tri-^{14}C]シフルメトフェン	3 mg/kg 体重	雄	尿	[B-1]-TLA(20.2)、B-1(9.71)、[B-1]-MA(6.17)、
			糞	B-1(17.3)
			胆汁	[AB-3]-GA(6.78)、[AB-1]-GA(6.59)、AB-2(3.23)、[B-1]-SG(2.6)
		雌	尿	[B-1]-TLA(16.8)、[B-1]-MA(13.5)、AB-3(8.01)、B-1(8.16)
			糞	B-1(17.0)
			胆汁	[AB-3]-GA(5.04)、[AB-1]-GA(4.81)、AB-2(2.25)、[B-1]-SG(0.57)
	250 mg/kg 体重	雄	尿	[B-1]-TLA(4.29)、B-1(2.62)、[B-1]-MA(1.38)
			糞	B-1(5.98)
			胆汁	[AB-1]-GA(11.5)、[AB-3]-GA(5.45)
		雌	尿	AB-3(5.65)、[B-1]-TLA(5.31)、B-1(4.01)、[B-1]-MA(3.99)
			糞	B-1(8.25)
			胆汁	[AB-1]-GA(6.56)、[AB-3]-GA(3.64)

注) GA：グルクロン酸抱合体、SG：グルタチオン抱合体、MA：メルカプツール酸抱合体、TLA：チオ乳酸抱合体
[ ]内は抱合化代謝物のアグリコン部を示した。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット(一群雌雄各 4 匹)に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与放射能は、標識位置にかかわらず、低用量では主に尿中、高用量では主に糞中に排泄された。投与後 72 時間の尿中排泄量は、低用量で約 59～69%TAR、高用量で約 15～27%TAR、糞中排泄量は、低用量で約 25～33%TAR、高用量で約 68～80%TAR であった。尿中排泄率は、標識位置及び投与量にかかわらず、雄より雌の方が 6～12%高かった。(参照 2)

表 4 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		尿 1)	糞	尿 1)	糞	尿 1)	糞	尿 1)	糞
標識体	[ter-^{14}C]シフルメトフェン	59.4	32.9	67.1	27.4	16.9	76.9	22.4	74.5
	[tri-^{14}C]シフルメトフェン	61.2	32.6	69.0	25.1	14.9	79.7	26.5	68.3

1) ケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したFischerラット（一群雌雄3～4匹）に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

投与後48時間の胆汁排泄量は、低用量で約24～37%TAR、高用量で約18～32%TARであり、標識位置及び投与量にかかわらず、雄の胆汁中排泄率は雌より8～14%高かった。尿中排泄率は、低用量で約30～53%TAR、高用量で約11～24%TARで、雌の尿中排泄率は雄よりも高かった。（参照2）

表5　投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	胆汁	尿[1]	糞	体組織[2]
[ter-^{14}C]シフルメトフェン	3	雄	36.5	30.4	6.15	2.42
		雌	23.5	43.0	6.49	6.14
	250	雄	29.3	15.6	35.5	1.23
		雌	20.9	24.2	35.2	1.25
[tri-^{14}C]シフルメトフェン	3	雄	37.2	30.9	17.2	1.96
		雌	25.3	52.5	10.1	1.86
	250	雄	31.6	11.4	34.5	1.53
		雌	18.0	16.5	41.4	1.44

1) ケージ洗浄液を含む。
2) 消化管とその内容物を除く体組織中の残留率。

（2）泌乳ヤギ

泌乳ヤギ（系統不明、雌2頭）に[tri-^{14}C]シフルメトフェンを0.27若しくは0.30 mg/kg体重/日（12.1又は14.9 mg/kg飼料相当）の用量で12日間経口投与、又は[ter-^{14}C]シフルメトフェンを0.43若しくは0.48 mg/kg体重/日（11.8又は12.8 mg/kg飼料相当）の用量で10日間経口投与し、それぞれ最終投与18～24時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

試験期間中に、投与放射能の78.5～89.6%TARが尿及び糞中に排泄され、体内残留放射能は僅かであった（0.3%TAR未満）。肝臓（0.287～0.404 μg/g）次いで腎臓（0.167～0.191 μg/g）に高い残留放射能濃度が認められ、脂肪（0.028～0.033 μg/g）及び筋肉（0.009～0.020 μg/g）中の濃度は低かった。乳汁中に試験期間中回収された放射能は、0.008～0.019 μg/g（0.03～0.14%TAR）であった。

各試料中の代謝物は表6に示されている。

[tri-^{14}C]標識体投与後の臓器、組織及び乳汁中における主要代謝物はB-1であり、肝臓に32.0%TRR（0.125 μg/g）、腎臓に53.9%TRR（0.102 μg/g）、

筋肉に 46.5～50.5%TRR（0.004～0.005 μg/g）、脂肪に 21.0～40.2%TRR（0.006 μg/g）及び乳汁に 4.5%TRR（0.001 μg/g）認められた。未変化体は脂肪で僅かに認められた（0.003 μg/g、20～21%TRR）。[ter-^{14}C]標識体投与後では、10%TRR を超えて認められた代謝物は、代謝物 A-2 が脂肪に 40.2%TRR（0.008 μg/g）、代謝物 I-033 が乳汁に 30.0%TRR（0.0021 μg/g）及び代謝物 I-023 が腎臓に 10.2%TRR（0.017 μg/g）認められた。（参照 67）

表 6　各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料		シフルメトフェン	代謝物
[tri-^{14}C]シフルメトフェン	乳汁		－	B-1(4.5)
	肝臓		－	B-1(32.0)、I-042(6.7)
	腎臓		－	B-1(53.9)
	筋肉	脚部	－	B-1(50.5)
		背部	－	B-1(46.5)
	脂肪	腹部	19.6	B-1(40.2)
		腎部	21.0	B-1(21.0)
	尿		－	B-1(47.0)、I-021(15.0)、I-029(8.9)、I-030(3.5)
	糞		7.4	B-1(63.9)
	胆汁		－	B-1(22.4)、I-043(14.0)、I-042(13.6)、I-044(12.1)
[ter-^{14}C]シフルメトフェン	乳汁		－	I-033(30.0)、I-030(7.8)、I-029(6.8)、I-023(6.7)
	肝臓		－	I-042(8.3)、I-043(5.1)、
	腎臓		－	I-023(10.2)、I-033(6.7)、A-2(5.3)、I-014(4.2)、I-030(4.1)、I-032(3.2)
	脂肪(腹部)		－	A-2(40.2)
	尿		－	I-014(20.7)、I-021(11.0)、I-040(10.1)、I-023(5.3)、I-029(5.2)、I-033(5.0)、A-12(3.7)、A-20(3.5)、I-032(2.7)、I-030(2.3)、A-2(1.3)、AB-1(0.4)
	糞		45.6	－
	胆汁		－	I-043(22.3)、I-042(18.7)、I-044(14.6)

－：検出されず

2．植物体内運命試験

（1）みかん

温室内のプラスチックポット（直径約 28 cm）で栽培されたみかん（品種：不明）に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを 600 g ai/ha の用量で茎葉散布し、散布 1、7 及び 30 日後の収穫期の果実並びに散布 1、7 及び 14 日後の葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

みかんの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

茎葉散布されたシフルメトフェンの果実及び葉表面上における代謝分解速度は遅く、減衰はほとんどみられなかった。果実内への浸透は少なく、散布1日後で95.0～95.6%TRR、30日後で87.9～88.8%TRRが表面洗浄液から回収された。散布30日後の果実では、果実内に浸透した放射能のほとんどが果皮に残留し（10.9～11.5%TRR）、果肉内部まで浸透した放射能は0.4～0.6%TRRであった。

葉への浸透も僅かであり、散布1日後で95.1～96.6%TRR、14日後で87.1～94.4%TRRが表面洗浄液から回収された。葉組織中の残留放射能は、散布14日後で5.56～12.8%TRRであった。

果実及び葉から回収された放射能の主要成分は未変化のシフルメトフェンであり、10%TRRを超える代謝物はB-1のみであった。ほかにAB-6、AB-7及びA-12が検出された。代謝物AB-6及びAB-7はニトリル基の加水分解に続く転位反応生成物及び光化学的誘導転位生成物と考えられた。代謝物A-12及びB-1は抽出放射能の主成分であった。散布30日後の果実及び14日後の葉試料中における未変化のシフルメトフェンの光学異性体比に変化はなかった。（参照4）

表7　みかんの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

試料	標識体	散布後日数	総残留放射能 (mg/kg)	シフルメトフェン (%TRR)	代謝物（%TRR）				
					AB-7	AB-6	A-12	B-1	その他
果実	[ter-^{14}C]シフルメトフェン	1	0.578	89.8	0.7	1.1	1.9	／	5.9
		30	0.571	54.0	7.2	7.5	4.4	／	24.8
	[tri-^{14}C]シフルメトフェン	1	0.617	88.4	0.5	1.0	／	4.7	4.8
		30	0.574	43.9	8.5	8.6	／	11.2	25.9
葉	[ter-^{14}C]シフルメトフェン	1	36.1	90.1	0.6	1.1	2.3	／	5.5
		14	30.0	81.1	1.2	3.0	3.6	／	10.5
	[tri-^{14}C]シフルメトフェン	1	35.1	88.7	0.5	0.9	／	4.8	4.8
		14	43.1	73.3	1.5	4.2	／	9.1	11.4

／：実施せず

（2）なす

なす（品種：Japanese Long Purple）の収穫期に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを600 g ai/haの用量で茎葉散布し、散布1、7及び14日後の果実並びに散布14日後の葉を採取して植物体内運命試験が

実施された。

なすの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

果実の残留放射能の大部分は表面に存在し、散布 1 日後で 86.5～92.0%TRR、14 日後で 56.4～81.3%TRR が表面洗浄液から回収された。散布 14 日後の果実抽出液から 14.6～40.9%TRR が検出され、果実内部への若干の移動がみられた。

葉では、散布 14 日後の表面洗浄液から 68.7～83.4%TRR、抽出液から 14.1～26.6%TRR、残渣から 2.5～4.7%TRR が回収された。

果実における残留放射能の主要成分は未変化のシフルメトフェンであり、少量代謝物として AB-6、AB-7 及び U-4 が認められた。ほかに[tri-^{14}C]シフルメトフェン散布区では、10%TRR を超える代謝物として B-1 及び U-1、少量代謝物として U-2 が検出された。代謝物 U-1 及び U-2 は、表面洗浄液には含まれていなかったことから、植物体内で生成すると考えられ、酸加水分解により代謝物 B-1 を生成したことから、代謝物 B-1 の抱合体と推定された。これらは果実中に蓄積される傾向があった。

葉における残留放射能の主要成分も未変化のシフルメトフェンであった。ほかに、果実と同じ代謝物が検出されたが、10%TRR を超えるものはなかった。（参照 5）

表 8　なすの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

試料	標識体	散布後日数	総残留放射能 (mg/kg)	シフルメトフェン (%TRR)	代謝物（%TRR）						
					AB-7	AB-6	U-4	B-1	U-2	U-1	その他
果実	[ter-^{14}C] シフルメトフェン	1	0.323	95.0	—	—	—	／	／	／	4.0
		14	0.315	62.2	5.1	5.1	3.5	／	／	／	20.0
	[tri-^{14}C] シフルメトフェン	1	0.488	91.2	—	—	—	2.5	—	—	5.5
		14	0.413	42.4	3.6	3.4	1.2	14.8	6.3	16.2	9.4
葉	[ter-^{14}C] シフルメトフェン	14	23.0	57.6	6.8	8.1	3.7	／	／	／	21.2
	[tri-^{14}C] シフルメトフェン	14	17.5	47.4	5.7	8.1	4.3	4.6	1.4	4.0	19.6

—：検出されず　／：実施せず

（3）りんご

収穫期のりんご果樹（品種：Pink Lady）に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを 600 g ai/ha の用量で茎葉散布し、散布 1、7

及び30日後の果実並びに散布7及び30日後の葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

りんごの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表9に示されている。

果実の残留放射能の大部分が表面に存在し、散布1日後で95～95.6%TRR、散布30日後で66.7～70.9%TRRが表面洗浄液から回収された。散布30日後の果実抽出液には21.5～28.1%TRRが分布し、若干の浸透がみられた。

葉においても、残留放射能の大部分が表面に分布し、散布7日後で86.8～90.8%TRR、30日後で72.0～82.0%TRRが表面洗浄液から回収された。

果実及び葉における残留放射能の主要成分は未変化のシフルメトフェンであり、ほかに少量代謝物としてAB-7、AB-6及びB-1が検出された。（参照6）

表9　りんごの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

試料	標識体	散布後日数	総残留放射能 (mg/kg)	シフルメトフェン (%TRR)	代謝物（%TRR）				
					AB-7	AB-6	B-1	極性物質	その他
果実	[ter-^{14}C]シフルメトフェン	1	0.100	89.0	—	5.0		—	1.0
		30	0.079	53.2	6.3	5.1		2.5	25.3
	[tri-^{14}C]シフルメトフェン	1	0.113	94.7	—	—	—	—	0.9
		30	0.057	64.9	5.3	5.3	1.8	1.8	15.8
葉	[ter-^{14}C]シフルメトフェン	7	6.10	84.9	3.6	2.7			7.4
		30	4.93	60.2	4.8	6.8			23.3
	[tri-^{14}C]シフルメトフェン	7	7.27	77.2	4.3	4.7	3.6		8.7
		30	9.56	43.8	5.6	8.6	4.8		30.6

—：検出されず　／：実施せず

シフルメトフェンの植物における主要代謝反応は、2-トリフルオロメチルベンゾイル基の分子内転位による代謝物AB-7の生成、ニトリル基の加水分解後の2-トリフルオロメチルベンゾイル基の分子内転位による代謝物AB-6の生成であり、これらは植物表面での光化学反応や加水分解によるものと考えられた。植物体内に浸透した後、分子の開裂により代謝物B-1が生成した。ほかに、みかんでは代謝物A-12が、なすではB-1の抱合体がそれぞれ認められた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

砂壌土（英国）に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを 0.93 mg/kg 乾土［慣行施用量（約 1,400 g ai/ha）に相当］となるように混和処理し、25℃の暗条件下で、非滅菌土壌は 181 日間、滅菌土壌は 30 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、処理後 181 日で 27.6～39.3%TAR が $^{14}CO_2$ として消失し、抽出液に 27.1～29.9%TAR、抽出残渣に 30.7～37.9%TAR 認められた。シフルメトフェンの推定半減期は 2.76 日であった。

[ter-^{14}C]シフルメトフェンからは、未変化のシフルメトフェンのほか約 10 種類の分解物が分離されたが、10%TAR を超す分解物はなく、分解物 AB-1 が 59 日後で最大 8.3%TAR に達したが、181 日後には 3.8%TAR に減少した。

[tri-^{14}C]シフルメトフェンからは、未変化のシフルメトフェンのほか約 10 種類の分解物が分離され、分解物 B-1 が 6 日後に最大 22.9%TAR に達したが、181 日後には 2.7%TAR に減少した。分解物 AB-1 は 30 日後に最大 7.8%TAR に達し、181 日には 5.1%TAR に減少した。

滅菌土壌では、処理後 30 日における $^{14}CO_2$ への分解は 0.1 未満～4.1%TAR であり、抽出液に 61.0～83.6%TAR、抽出残渣に 19.7～42.7%TAR 認められた。（参照 7）

（２）土壌吸着試験

本剤は水溶解度が低く、加水分解に不安定であることからバッチ吸着法による土着吸着試験は実施困難と判断し、HPLC 法により、8 種の参照化合物の k'値と Koc 値から相関式を求め、シフルメトフェンの k'値を代入して Koc 値を算出した。シフルメトフェンの Koc 値は 13,200 であった。（参照 8）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験（滅菌緩衝液）

pH 4.0（クエン酸緩衝液）、pH 5.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを 0.01 mg/L となるように添加した後、25℃の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

本試験におけるシフルメトフェンの分解は酸性条件下では穏やかに進行し、中性からアルカリ性条件下で速やかに進行した。推定半減期は、pH 4.0 で 7.7 日、pH 5.0 で 6.0 日、pH 7.0 で 9.8 時間、pH 9.0 で 10.3 分であった。

各滅菌緩衝液中における分解物は、A-1、A-2、A-18、B-1 及び AB-1 であった。放射能の回収率は 94.2～104%TAR であった。$^{14}CO_2$ の発生はなかった。

滅菌緩衝液中でのシフルメトフェンの分解経路は、2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離による分解物A-1及びB-1の生成並びに2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離による分解物AB-1の生成であり、分解物A-1はさらに2-メトキシエトキシカルボニル基のエステルの加水分解による分解物A-18を経て、その後脱カルボキシル化した分解物A-2へ分解された。分解物A-1からA-2への分解は酸性条件下で速やかに進行し、分解物A-18からA-2への分解はアルカリ条件下で緩やかに進行した。（参照9）

（２）加水分解試験（緩衝液）

pH 4.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及びpH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを0.01 mg/Lになるように添加し、暗条件下、25±2℃又は40±2℃で、最長30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4.0、7.0及び9.0の各緩衝液中のシフルメトフェンの半減期は、25℃でそれぞれ9日、5時間及び12分であった。40℃では、pH 4.0及び7.0でそれぞれ3日及び3時間となり、pH 9.0においては計算不能であった。（参照10）

（３）水中光分解運命試験（緩衝液及び河川水）

pH 5.0の酢酸緩衝液及びpH 7.5の河川水（茨城）に[ter-^{14}C]シフルメトフェン又は[tri-^{14}C]シフルメトフェンを0.01 mg/Lとなるように添加した後、25±1℃でキセノンショートアークランプ（光強度：180 W/m^2、波長範囲：290～800 nm）を48時間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液中及び河川水中でのシフルメトフェンの推定半減期は、自然太陽光に換算するとそれぞれ3.3及び2.7時間であった。

pH 5.0の緩衝液中の光分解により、シフルメトフェンは分解物AB-15を生成し、生成量は2日間で50%TARを超えた。その他の主要分解物としてAB-7及びB-1、微量分解物としてAB-1及びAB-6が生成した。

pH 7.5の河川水中で、シフルメトフェンからAB-15が生成されるのと同時に、分解物AB-1、A-18、A-2、A-1及びB-1が速やかに生成された。これらの分解物は、分解物B-1を除き、光分解を受けて速やかに減少した。最終的に[ter-^{14}C]シフルメトフェンは分解物A-14とA-12に、[tri-^{14}C]シフルメトフェンは分解物B-1にまで分解された。また、河川水中では分解物AB-15の減衰が認められた。

暗所の河川水中では、シフルメトフェンは4時間後には半減し（半減期は3.4時間）、2日後には約1%TARに減少した。主な分解物としてA-18（27%TAR）、A-2（16%TAR）、AB-1（43～44%TAR）及びB-1（52%TAR）が生成された。河川水のpHが7.5であったことが暗所での分解が比較的速

かった原因と考えられた。（参照 11）

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、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場試験）が実施された。また、土壌及び水中運命試験における主要分解物である AB-1、AB-7、A-12 及び B-1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内試験）も実施された。結果は表 10 及び 11 に示されている。（参照 12）

表 10　土壌残留試験成績（原体及び分解物 B-1）

試験		濃度 1)	土壌	推定半減期（日）	
				シフルメトフェン	シフルメトフェン+B-1
容器内試験	畑地状態	0.6 mg/kg	火山灰土・軽埴土	0.8	1.4
			沖積土・埴壌土	1.4	8.3
ほ場試験	畑地状態	600 g/ha	火山灰土・軽埴土	3.9	14.6
			沖積土・埴壌土	5.1	5.7

1) 容器内試験では原体、ほ場試験では 20%フロアブル剤を使用

表 11　土壌残留試験成績(分解物)

試験		濃度 1)	土壌	推定半減期（日）			
				AB-1	AB-7	A-12	B-1
容器内試験	畑地状態	0.5 mg/kg	火山灰土・軽埴土	≦0.5	≦0.5	4	4.5
			沖積土・埴壌土	≦0.5	≦0.5	4	11.2

1) いずれの分解物も純品を使用、分解物 B-1 の濃度のみ 0.3 mg/kg

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

国内において、野菜、果実及び茶を用いて、シフルメトフェン並びに代謝物 B-1、AB-6 及び AB-7 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。

シフルメトフェン及び代謝物 B-1 の最大残留値並びにシフルメトフェン及び代謝物 B-1 の合量の最大残留値は、それぞれ散布 1 日後に収穫したモロヘイヤ（茎葉）で認められた 54.9 mg/kg、5.03 mg/kg 及び 58.4 mg/kg であった。また、代謝物 AB-6 及び AB-7 の最大残留値は、それぞれ散布 7 日後に収穫したりんご(果実)で認められた 0.08 mg/kg 及び 0.10 mg/kg であった。（参照 13、56、61）

海外において、トマト、ペカン等を用いて、シフルメトフェンを分析対象

化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙4に示されている。

シフルメトフェンの最大残留値は散布7日後に収穫したアーモンド（外皮）で認められた2.05 mg/kgであった。また、可食部における最大残留値は、散布0日後に収穫したトマト（果実）で認められた0.23 mg/kgであった。（参照65）

（2）推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、シフルメトフェンを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表12（詳細は別紙5）に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録及び申請に基づく使用方法から、シフルメトフェンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表12　食品中より摂取されるシフルメトフェンの推定摂取量

	国民平均 （体重：55.1 kg）	小児（1～6歳） （体重：16.5 kg）	妊婦 （体重：58.5 kg）	高齢者（65歳以上） （体重：56.1 kg）
摂取量 （μg/人/日）	850	401	643	943

7．一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表13に示されている。（参照14）

表13　一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg体重)	最小作用量 (mg/kg体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	ラット	雄6	0、2,000 (経口)[a]	2,000	－	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数、血圧、心拍数、心電図	イヌ	雄4	0、2,000 (経口)[b]	2,000	－	影響なし

注）aは5%アラビアゴム・0.4%Tween 80水溶液、bはゼラチンカプセルを用いた。
－：最小作用量は設定されなかった。

8．急性毒性試験

シフルメトフェンのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。結果は表14に示されている。（参照15～17）

表 14　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 5 匹		>2,000	2,000 mg/kg 体重で軟便（1 例） 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		症状及び死亡例なし
		>2.65	>2.65	

代謝物 B-1 及び原体混在物 AB-13 のラットを用いた急性経口毒性試験、代謝物 AB-6 及び AB-7 並びに原体混在物 AB-8、AB-11 及び AB-12 のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 18～24）

表 15　急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD_{50} （mg/kg 体重）	観察された症状
B-1 （代謝物）	Wistar ラット 雌 3 匹	>2,000	嗜眠、円背位、非協調性行動、立毛 死亡例なし
AB-13 （原体混在物）	Wistar ラット 雌 3 匹	>2,000	円背位、非協調性行動、浅速呼吸 死亡例なし
AB-6 （代謝物）	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AB-7 （代謝物）	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	自発運動低下、不整呼吸、肛門周囲被毛汚れ 死亡例なし
AB-8 （原体混在物）	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AB-11 （原体混在物）	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AB-12 （原体混在物）	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 25、26）

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、皮膚感作性が認められた。（参照 27）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量	雄	5.40	16.5	54.5	167
(mg/kg 体重/日)	雌	6.28	19.0	62.8	193

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量[1]増加及び副腎び漫性皮質細胞空胞化、雌で副腎比重量増加、副腎び漫性皮質細胞肥大、卵巣間質細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：19.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・PT 時間延長 ・肝絶対重量増加 ・腎比重量増加	・肝及び腎比重量増加 ・副腎絶対重量増加 ・副腎肥大及び白色化
1,000 ppm 以上	・肝比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞空胞化 [a]	・Glob 減少、A/G 比増加 ・副腎比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞肥大 ・卵巣間質細胞空胞化 [a, b]
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：これらの空胞は大型の脂肪滴であること、皮質細胞の肥大は小型の脂肪滴の蓄積であることが確認されている。

[b]：1,000 ppm 投与群で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[1] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 18　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	35.4	117	348	1,200
	雌	45.0	150	447	1,510

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、3,000 ppm 投与群で発生頻度は低いものの、雄で副腎び漫性皮質細胞肥大、雌で副腎び漫性皮質細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：117 mg/kg 体重/日、雌：150 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 19　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞肥大（1 例）	・副腎び漫性皮質細空胞化
3,000 ppm	・副腎び漫性皮質細胞肥大（1 例）	・副腎び漫性皮質細空胞化（2 例）
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いたカプセル経口（0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で下垂体の絶対及び比重量増加、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺及び膵臓の比重量増加がみられたが、病理組織学的検査ではこれらの臓器に関連した所見が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制傾向、副腎皮質細胞の微細空胞化及び束状帯細胞の大型空胞等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 30）

表 20　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制傾向[a] ・副腎比重量増加 ・副腎皮質細胞の微細空胞化及び束状帯細胞の大型空胞[b]	・体重増加抑制傾向[a] ・副腎皮質細胞の微細空胞化及び束状帯細胞の大型空胞[b]（2 例で顕著）
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。
[b]：微細空胞が癒合したものが大型空胞と考えられる。

（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 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、いずれの投与群で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 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 65）

（５）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 B-1）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 B-1：0、75、300 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 B-1）の平均検体摂取量

投与群		75 ppm	300 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	6.1	24.1	85.3
	雌	6.2	23.9	88.2

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

全投与群の雄で近位尿細管に好酸性滴の集積、変性及び顆粒状円柱が認められたが、免疫組織学的検査においてα_{2u}-グロブリンの沈着が確認されており、これは雄ラット特有の沈着物であり、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加及び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 75 ppm（雄：6.1 mg/kg 体重/日、雌：6.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 65）

表 22　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 B-1）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	・探索行動範囲及び後肢握力低下 ・体重増加抑制（投与 7 日以降）及び摂餌量減少 ・Chol、GGT、Glob、カリウム及びカルシウム増加 ・TG 及びクロル減少 ・肝絶対重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少	・前肢握力低下 ・体重増加抑制（投与 14 日以降）及び摂餌量減少 ・GGT、Alb 及びカリウム増加 ・Cre 及びクロル減少 ・脾絶対及び比重量減少
300 ppm 以上	・TP 及び Alb 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・TP、Chol 及び Glob 増加 ・肝絶対[a]及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
75 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：1,200 ppm 投与群では絶対重量に有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23　1 年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.90	5.63	18.8	56.8
	雌	2.31	6.92	23.3	69.2

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

病理組織学的検査では、1500 ppm 投与群において肝臓のび漫性肝細胞肥大が投与 4 週後の雄、卵巣の間質細胞空胞化が投与後 13、26 及び 52 週後の雌にそれぞれみられた。これらの所見の発生頻度に統計学的有意差は認められなかったが、予備試験及び 90 日間亜急性毒性試験[10.(1)]で同様の所見がみられていることから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で副腎び漫性皮質細胞空胞化等が、雌で副腎び漫性皮質細胞肥大、卵巣間質細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：18.8 mg/kg 体重/日、雌：23.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。腫瘍性病変については、その発生頻度に対照群と検体投与群との間で差は認められなかった。（参照 32）

表 24　1 年間慢性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・尿量増加 ・RBC 増加 ・MCH、MCV 及び FIB 濃度減少 ・Alb 及びカルシウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞空胞化 ・肝び漫性肝細胞肥大[a]	・腎比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞肥大 ・卵巣間質細胞空胞化[a]
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：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）1 年間慢性毒性試験（ラット）②

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験は 1 用量で実施されているが、検査項目はガイドラインを充足していることから、食品安全委員会は毒性プロファイルを把握することは可能であると判断した。

表 25　1 年間慢性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量		6,000 ppm
平均検体摂取量	雄	250
（mg/kg 体重/日）	雌	319

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与により、低用量で実施された 1 年間慢性毒性試験（ラット）①［11. (1)］と同様、雄で副腎び漫性皮質細胞空胞化等、雌で副腎び漫性皮質細胞肥大、卵巣間質腺細胞空胞化等が認められたほか、雄で膵限局性腺房細胞萎縮及び精巣間質細胞過形成が認められた。（参照 65）

表 26　1 年間慢性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・PLT 及び FIB 減少 ・PT 及び APTT 延長 ・TP、Alb 及び A/G 比増加 ・T.Chol 及び TG 減少 ・尿量増加 ・副腎、肝及び腎絶対及び比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞空胞化 ・膵限局性腺房細胞萎縮 ・精巣間質細胞過形成	・被毛の汚れ（外部生殖器付近：8/20 例） ・体重増加抑制（投与 6、8-13 及び 20-52 週） ・PLT 及び FIB 減少 ・BUN 増加 ・T.Chol、TG 及び Glu 減少 ・副腎、肝及び腎絶対及び比重量増加 ・子宮絶対及び比重量減少 ・副腎び漫性皮質細胞肥大 ・卵巣間質腺細胞空胞化

（3）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、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例において、軟便が投与初期、嘔吐が投与期間を通じて高頻度でみられた。軟便や嘔吐はビーグル犬のカプセル投与試験において一定の頻度で観察されるものの、高頻度であることから検体投与に起因した変化であると考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与後 26 及び 52 週に TG が減少し、300 mg/kg 体重/日投与群雄の 1 例においても投与 52 週に顕著に減少した。これらの変動に統計学的有意差は認められないものの、投与期間を通じてみられることから、検体投与の影響と考えられた。

病理組織学的検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にみられた副腎皮質細胞の空胞形成（微細空胞形成及び大型空胞形成が、雄では各 1 例、雌では 2 及び 3 例）は、対照群にも認められる程度であること、変性所見又は変性所見に対する反応性所見を伴っていないことから、生体の生理的な範囲内の変化と考えられ、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞の微細空胞形成及び大型空胞出現、副腎皮質細胞の変性並びに副腎束状帯から網状帯への限局性リンパ球浸潤が、雄で TG 減少及び副腎皮質での褐色色素含有マクロファージ浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

表 27　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・軟便、嘔吐（1 例） ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎間質線維化 ・精巣間質細胞腫大（1 例） （軽度、び慢性、両側性）	・TG 減少 [a] ・副腎絶対及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日 以上	・TG 減少 [a] ・副腎皮質細胞の微細空胞形成 ・副腎皮質細胞に大型空胞出現 ・副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤 ・副腎皮質細胞の変性 [b] ・副腎皮質に褐色色素含有マクロファージ浸潤	・副腎皮質細胞の微細空胞形成 ・副腎皮質細胞に大型空胞出現 ・副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤 ・副腎皮質細胞の変性 [b] ・副腎間質線維化
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[b]：核崩壊又は空胞の極度な増加・増大による細胞腫大を特徴としていた。

（4）2 年間発がん性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500 及び 1500 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 28　2 年間発がん性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量	雄	4.92	16.5	49.5
（mg/kg 体重/日）	雌	6.14	20.3	61.9

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

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。

1,500 ppm 投与群の雌では脾臓の絶対及び比重量が、500 ppm 以上投与群の雌では脾臓絶対重量がそれぞれ減少したが、これらはいずれも対照群の 1 例に単核細胞性白血病が発生したことにより脾臓重量が増加したことに起因するものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で副腎び漫性皮質細胞肥大が、雌では子宮角の腺腔拡張が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：20.3 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 33）

（5）2 年間発がん性試験（ラット）②

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 6,000 ppm：

平均検体摂取量は表 29 参照)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験は 1 用量で実施されているが、検査項目はガイドラインを充足していることから、食品安全委員会は毒性プロファイルを把握することは可能であると判断した。

表 29　2 年間発がん性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量		6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	220
	雌	287

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

腫瘍性病変として、検体投与群の雄において精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加（48/50 例：96%）が認められた。本腫瘍の発生頻度は、試験実施施設における 20 年間の背景データ（28～50/50 例：56～100%：1993-2012 年）の範囲内であったが、10 年間の背景データ（28～43/50 例：56～86%：2003-2012 年）を上回ることから、検体投与の影響と考えられた。（参照 65）

表 30　2 年間発がん性試験（ラット）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重増加抑制（投与 76 週以降） ・腎、精巣及び副腎絶対及び比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞肥大、限局性皮質細胞空胞化及びび漫性皮質細胞空胞化 ・膵腺房細胞萎縮	・触毛損失及び被毛の汚れ（外部生殖器付近） ・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加 ・副腎び漫性皮質細胞肥大及び限局性皮質細胞空胞化

（6）18 か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31　18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.5	54.3	156	537
	雌	14.3	48.1	144	483

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

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、5,000 ppm 投与群の雌雄で副腎び漫性皮質細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,500 ppm（雄：156 mg/kg 体重/日、雌：144 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 34）

（7）18 か月間発がん性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

本試験は 1 用量で実施されているが、検査項目はガイドラインを充足していることから、食品安全委員会は毒性プロファイルを把握することは可能であると判断した。

表 32　18 か月間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		10,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1,140
	雌	1,130

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

検体投与群の雌で皮膚蒼白及び眼/眼瞼蒼白及び副腎の絶対及び比重量増加が認められた。また、雌雄の副腎において皮質細胞び漫性空胞化及び皮髄境界部に褐色色素沈着の発生頻度増加が認められた。発がん性は認められなかった。（参照 65）

１２．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 24 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	9.21	30.6	89.4
		雌	13.8	46.6	141
	F_1 世代	雄	10.0	33.2	99.8
		雌	14.0	49.3	141

各投与群で認められた毒性所見は、表 34 に示されている。

150 ppm 以上投与群の F_1 世代の雌親動物において、血中プロゲステロン濃度の低下が認められたが、150 ppm 投与群においては繁殖能を含めた他の検査項目に検体投与の影響は認められなかったことから、500 ppm 以上投与群を投与の影響と判断した。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌、児動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 500 ppm（P 雄：30.6 mg/kg 体重/日、F_1 雄：33.2 mg/kg 体重/日）、雌で 150 ppm（P 雌：13.8 mg/kg 体重/日、F_1 雌：14.0 mg/kg 体重/日）、児動物で 150 ppm（P 雄：9.21 mg/kg 体重/日、P 雌：13.8 mg/kg 体重/日、F_1 雄：10.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：14.0 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 35）

表 34　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm	・副腎絶対及び比重量増加 ・下垂体比重量増加 ・副腎球状帯び漫性細胞肥大	・体重増加抑制（投与 6～8 週） ・下垂体絶対及び比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・副腎束状帯び漫性細胞肥大	・副腎比重量増加 ・副腎球状帯び漫性細胞肥大	・体重増加抑制（投与 1～2 週） ・平均発情周期延長 ・下垂体比重量増加・副腎束状帯び漫性細胞肥大 ・卵巣間質細胞空胞化 ・17β-エストラジオール濃度低下
	500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	・副腎絶対及び比重増加 ・副腎球状帯び漫性細胞肥大	500 ppm 以下 毒性所見なし	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎球状帯び漫性細胞肥大 ・卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロン濃度低下
	150 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	・副腎束状帯び漫性細胞肥大 ・包皮分離遅延	・副腎球状帯及び束状帯び漫性細胞肥大	・体重増加抑制 ・副腎球状帯び漫性細胞肥大	・体重増加抑制 ・副腎球状帯及び束状帯び漫性細胞肥大
	500 ppm 以上	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎球状帯び漫性細胞肥大	・副腎絶対及び比重量増加 ・膣開口遅延	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎束状帯び漫性細胞肥大	・副腎絶対及び比重量増加
	150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム・0.4%Tween80 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 35 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、波状肋骨を有する胎児数が増加したが、この変異のみられた胎児を有する母動物数に有意差が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で副腎絶対及び比重量増加、副腎皮質細胞空胞化が、胎児で胸骨分節不完全骨化の胎児を有する母動物数増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

表 35　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制（妊娠 6～20 日の増加量） ・右副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞び漫性肥大 ・胎盤重量増加[a]	
250 mg/kg 体重/日以上	・左副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化[b]	・胸骨分節不完全骨化の胎児を有する母動物数増加
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[b]：250 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

（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、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム・0.4%Tween80 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 36 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少等、250 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で腰椎の骨化数減少が認められたので、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。なお、母動物に毒性影響の認められない 250 mg/kg 体重/日投与群の胎児で腰椎の骨化数減少が認められたが、弱い変化であり、単回経口投与により起こりうる影響ではないと考えられた。（参照 37）

表 36　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
1,000 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少（妊娠 18～21 日） ・体重増加抑制（有意差なし：妊娠 6～29 日） ・胎盤重量低下	・低体重 ・角張った舌骨翼増加 ・胸骨分節不完全骨化
250 mg/kg 体重/日以上	250 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・腰椎の骨化数減少
50 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

１３．遺伝毒性試験

シフルメトフェン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）及びチャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた UDS 試験が実施された。

表 37 に示されているとおり、マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験で陽性反応が認められたが、この陽性反応は細胞毒性が認められる用量での結果であること、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 小核試験を含む他の試験結果は全て陰性であったことから、シフルメトフェン（原体）に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 38～40、68）

表 37　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2*uvrA* 株）	①20.6~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）	①20~90 μg/mL（-S9）[a] ②10~140 mg/mL（+S9）[b]	陽性 [c]
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）	①6.5~50 μg/mL（-S9）（6 時間処理） ②3.75~30 μg/mL（-S9）（24、48 時間処理） ③25~200 μg/mL（+S9）（6 時間処理）	陰性
		チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）	0.31~320 μg/mL(+/-S9) （+/-S9：4 時間処理、-S9：18 時間処理）	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （強制経口投与、24 時間間隔で 2 回）	陰性
	UDS 試験	Wistar Hannover ラット（一群雄 3 匹）	1,000、2,000 mg/kg 体重	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：90 μg/mL で検体の沈澱が認められた。
[b]：100 μg/mL 以上で検体の沈澱が認められた。
[c]：細胞毒性を示した濃度（-S9: 70 μg/mL 以上、+S9: 120 μg/mL 以上）において陽性反応が認められた。

動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物/分解物 B-1、植物及び水中由来の代謝物/分解物 AB-6 及び AB-7 並びに原体混在物 AB-8、AB-11、AB-12 及び AB-13 の細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物/分解物 B-1 及び原体混在物 AB-13 のマウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、代謝物/分解物 B-1 のラットを用いた UDS 試験が実施された。試験結果は、表 38 に示されているとおり、代謝物/分解物 B-1 のマウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験で陽性反応が認められたが、この陽性反応は細胞毒性が認められる用量での結果であった。また染色体異常試験及び UDS 試験では陰性であった。（参照 41～47、68）

表 38　遺伝毒性試験結果概要（代謝物/分解物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果
B-1 (代謝物/分解物)	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	3~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）	①1~1,900 μg/mL (+/-S9：3 時間処理) ②1~1,901 μg/mL (+/-S9：24 時間処理)	①陽性 a) ②陽性 b) (-S9) 陰性 (+S9)
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	33~1,901 μg/mL (+/-S9)	陰性
	in vivo	UDS 試験	Wistar Hannover ラット（一群雄 3 匹）	1,000、2,000 mg/kg 体重	陰性
AB-6 (代謝物/分解物)	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	3~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
AB-7 (代謝物/分解物)					陰性
AB-8 (原体混在物)				78~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
AB-11 (原体混在物)					陰性
AB-12 (原体混在物)					陰性
AB-13 (原体混在物)		復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	3~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）	0.03~100 μg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	3~333 μg/mL (+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
a：+/-S9 条件下、細胞毒性を示した濃度（1,000 μg/mL 以上）で陽性反応。
b：細胞毒性を示した濃度（1,500 μg/mL 以上）で陽性反応。

１４．その他の試験

（１）２週間反復経口投与毒性試験及び２週間回復試験

本試験は、ラット、マウス及びイヌを用いた各種毒性試験［10.(1)～(3)、11.(1)～(4)、12.(1)及び(2)］において高頻度に認められた副腎の病理学的

変化について、その可逆性を検討する目的で実施された。

Fischer ラット（一群雌 6 匹）に 2 週間混餌（原体：0 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与する群（主群）及び 2 週間混餌投与後 2 週間休薬させる群（回復群）が設定された。

表 39　2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験（ラット）の平均検体摂取量

試験群	主群	回復群
投与量	10,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1,070	1,080

各試験群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

投与期間及び回復期間を通じて死亡例はなく、体重変化、摂餌量及び血液生化学的検査項目のいずれにも統計学的に有意な変化は認められなかった。

なお、回復群の胸腺絶対重量が有意に減少したが、比重量に有意な変動がみられないため、偶発的なものと考えられた。

主群では、副腎、肝臓及び卵巣に肉眼的又は病理組織学的所見が認められたが、回復群ではこれらの変化は認められなかったことから、本剤の毒性影響は可逆的なものであり、回復可能な変化であると考えられた。（参照 48）

表 40　2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	主群	回復群
10,000 ppm	・肝並びに副腎絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加傾向（有意差なし） ・副腎肥大 ・肝び漫性肝細胞肥大 ・副腎び漫性皮質細胞空胞化 ・卵巣間質細胞空胞化 ・卵巣黄体細胞空胞化	・肝及び腎比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加

（2）ラットにおける毒性発現機序に関する研究

本試験は、ラット、マウス及びイヌを用いた各種毒性試験で認められた副腎のび漫性皮質細胞肥大及び空胞化並びに雌ラットで認められた卵巣間質細胞空胞化の発現機序について検討する目的で実施された。

Fischer ラット（一群雌雄各 8 又は 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与試験が実施された。投与期間は 28 日以上とし、雌については発情間期を示す動物を選抜して、計画殺に供された。

表 41　ラットにおける毒性発現機序に関する研究における平均検体摂取量

投与群		100 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量	雄	7.44	378
(mg/kg 体重/日)	雌	7.59	347

投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、4 週間投与終了後には血清中 ACTH 及びコルチコステロンの測定、副腎（雌雄）及び卵巣重量の測定並びに肉眼的病理検査が行われた。剖検後は、副腎（雌雄）及び卵巣の病理組織学的検査及び EM 検査、副腎（各群雌雄各 8 匹）の GAPDH、CYP11A1、CYP11B1、NCEH 及び HSL の RNA 発現量測定並びに副腎のコレステロール量（総コレステロール、遊離コレステロール及びコレステロールエステル）が測定された。

各投与群で認められた所見は表 42 に示されている。

投与期間中、一般状態の異常及び死亡動物は認められず、体重値、摂餌量、投与終了後の血清中 ACTH 及びコルチコステロン量に検体投与の影響は認められなかった。臓器重量に関して、5,000 ppm 投与群の雌の卵巣比重量が有意に増加したが、100 及び 5,000 ppm 投与群の各 1 匹に卵巣嚢胞が確認されたことから、この 2 匹の卵巣重量を除外して評価した結果、対照群との間に有意差は認められなかった。したがって、5,000 ppm 投与群の卵巣重量に検体投与の影響は認められなかったと考えられた。

副腎の遺伝子解析においては、GAPDH の発現に対する比率においても絶対量においても、5,000 ppm 投与群の雌雄で HSL が減少し、CYP11A1 が増加した。HSL は脂質代謝に関与する酵素で、副腎のコレステロールエステルの加水分解にも影響を及ぼすことから、同酵素の減少は加水分解の抑制に繋がり、標的臓器に脂質が蓄積することが推察された。NCEH 遺伝子発現に検体投与の影響は認められなかった。

本試験結果から、本剤は HSL に直接的に影響を及ぼし、副腎皮質細胞及び卵巣間質細胞の肥大・空胞化（脂肪沈着）を誘発するものと推察された。（参照 54）

表 42　ラットにおける毒性発現機序に関する試験で認められた所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎腫大及び白色化 ・副腎び漫性皮質細胞空胞化（EM 検査にて脂肪滴増加）[a] ・CYP11A1 増加、HSL 減少 ・総コレステロール増加、遊離コレステロール及びコレステロールエステル増加傾向	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎腫大及び白色化 ・副腎び漫性皮質細胞空胞化（EM 検査にて脂肪滴増加）[a] ・卵巣間質細胞空胞化（EM 検査にて脂肪滴増加） ・CYP11A1 増加、HSL 減少 ・総コレステロール及び遊離コレステロール増加、コレステロールエステル増加傾向
100 ppm	所見なし	所見なし

[a]：脂肪滴のサイズは雌より雄の方が大きい傾向にあった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シフルメトフェン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回海外における作物残留試験（トマト、ペカン等）、28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)、代謝物 B-1 の 28 日間亜急性毒性試験(ラット）等が新たに提出された。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたシフルメトフェンの投与後 48 時間における体内吸収率は、少なくとも低用量で 69.3%、高用量で 35.9%と算出された。血漿中放射能は、投与後 1～4 時間で最高濃度に達し、二相性の一次反応に従って減衰した。血漿中放射能濃度の最終消失相（第 2 相）の半減期は、12～22 時間であった。主要臓器及び組織中放射能濃度の半減期は 9～30 時間で、血漿中の半減期と大差なく、臓器及び組織への残留性は認められなかった。主な代謝物として、A-18、A-20、A-21、B-1 及びその抱合体が認められた。排泄は速やかであり、投与後 72 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。低用量では主に尿中へ、高用量では主に糞中へ排泄され、呼気への排泄は認められなかった。

泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪で代謝物 B-1 が、脂肪で代謝物 A-2 が、腎臓で代謝物 I-023 が、乳汁で代謝物 I-033 がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。

植物体内運命試験の結果、茎葉散布されたシフルメトフェンは果実及び葉表面上で代謝分解され、植物体内への移行は僅かであった。10%TRR を超える代謝物として B-1 及びその抱合体が認められた。

野菜、果実及び茶を用いた、シフルメトフェン並びに代謝物 B-1、AB-6 及び AB-7 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 の最大残留値並びにシフルメトフェン及び代謝物 B-1 の合量の最大残留値は、それぞれモロヘイヤ（茎葉）で認められた 54.9 mg/kg、5.03 mg/kg 及び 58.4 mg/kg であった。また、代謝物 AB-6 及び AB-7 の最大残留値は、それぞれ散布 7 日後に収穫したりんご(果実)で認められた 0.08 mg/kg 及び 0.10 mg/kg であった。海外において、トマト、ペカン等を用いてシフルメトフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、最大残留値はアーモンド（外皮）で認められた 2.05 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値はトマト（果実）で認められた 0.23 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シフルメトフェン投与による影響は、主に副腎（重量増加を伴う皮質細胞肥大等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験では、精巣間細胞腫の発現頻度が増加したが、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。

植物体内運命試験において 10%TRR を超えて代謝物 B-1 及びその抱合体が

認められたが、ラットにおいても認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をシフルメトフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 43 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2世代繁殖試験の 9.21 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 0.092 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、シフルメトフェ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	0.092 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	9.21 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

参考

＜JMPR　2014 年＞

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	10.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

＜米国　2014 年＞

cRfD	0.17 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料①）	亜急性毒性試験
（動物種）	ラット

(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	16.5 mg/kg 体重/日（雄）
	19 mg/kg 体重/日（雌）
(安全係数)	100
(cRfD 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	16.5 mg/kg 体重/日（雄）
	20.3 mg/kg 体重/日（雌）
(安全係数)	100
(cRfD 設定根拠資料③)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	9.2 mg/kg 体重/日（雄）
	13.8 mg/kg 体重/日（雌）
(安全係数)	100
aRfD	設定の必要なし

＜EU　2012 年＞

ADI	0.17 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	16.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	16.5 mg/kg 体重/日

（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

（参照 68～71）

表 43　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、5.40、 16.5、54.5、167 雌：0、6.28、 19.0、62.8、193	雄：16.5 雌：19.0	雄：54.5 雌：62.8	雄：肝比重量増加、副腎び漫性皮質細胞空胞化 雌：副腎比重量増加、副腎び漫性皮質細胞肥大及び卵巣間質細胞空胞化等
	1 年間 慢性毒性 試験①	0、50、150、 500、1,500 ppm 雄：0、1.90、 5.63、18.8、 56.8 雌：0、2.31、 6.92、23.3、 69.2	雄：18.8 雌：23.3	雄：56.8 雌：69.2	雄:副腎び漫性皮質細胞空胞化等 雌：副腎び漫性皮質細胞肥大、卵巣間質細胞空胞化等
	1 年間 慢性毒性 試験②	0、6,000 ppm 雄：0、250 雌：0、319			雄：副腎皮質び慢性細胞空胞化等 雌：副腎皮質び慢性細胞肥大、卵巣間質細胞空胞化等
	2 年間 発がん性 試験①	0、150、500、 1,500 ppm 雄：0、4.92、 16.5、49.5 雌：0、6.14、 20.3、61.9	雄：16.5 雌：20.3	雄：49.5 雌：61.9	雄：副腎び漫性皮質細胞肥大 雌：副腎び慢性皮質細胞肥大及び子宮角の腺腔拡張 （発がん性は認められない）
	2 年間 発がん性 試験②	0、6,000 ppm 雄：0、220 雌：0、287			雄：副腎び漫性皮質細胞肥大等 雌：副腎び慢性皮質細胞肥大等 （精巣間細胞腫の増加が認められた）
	2 世代 繁殖試験	0、150、500、 1,500 ppm P 雄：0、9.21、 30.6、89.4 P 雌：0、13.8、 46.6、141 F_1 雄：0、10.0、 33.2、99.8	親動物 P 雄：30.6 P 雌：13.8 F_1 雄：33.2 F_1 雌：14.0 児動物 P 雄：9.21	親動物 P 雄：89.4 P 雌：46.6 F_1 雄：99.8 F_1 雌：49.3 児動物 P 雄：30.6	親動物及び児動物 雌雄：副腎絶対及び比重量増加等 （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)
		F_1 雌：0、14.0、49.3、141	P 雌：13.8 F_1 雄：10.0 F_1 雌：14.0	P 雌：46.6 F_1 雄：33.2 F_1 雌：49.3	
	発生毒性試験	0、50、250、1,000	母動物：50 胎児：50	母動物：250 胎児：250	母動物：副腎絶対及び比重量増加、副腎皮質細胞空胞化 胎児：胸骨分節不完全骨化の胎児を有する母動物数増加 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、300、1,000、3,000、10,000 ppm 雄：0、35.4、117、348、1,200 雌：0、45.0、150、447、1,510	雄：117 雌：150	雄：348 雌：447	雄：副腎び漫性皮質細胞肥大 雌：副腎び漫性皮質細胞空胞化
	18 か月間発がん性試験①	0、150、500、1,500、5,000 ppm 雄：0、15.5、54.3、156、537 雌：0、14.3、48.1、144、483	雄：156 雌：144	雄：537 雌：483	雌雄：副腎び漫性皮質細胞空胞化 (発がん性は認められない)
	18 か月間発がん性試験②	0、10,000 ppm 雄：0、1,140 雌：0、1,130			雌雄：副腎び漫性皮質細胞空胞化等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、50、250、1,000	母動物：250 胎児：50	母動物：1,000 胎児：250	母動物：摂餌量減少等 胎児：腰椎の骨化数減少 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、30、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：体重増加抑制傾向、副腎皮質の微細空胞化及び束状帯細胞の大型空胞等

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)
	1年間 慢性毒性 試験	0、30、300、 1,000	雄：30 雌：30	雄：300 雌：300	雄：副腎皮質の微細空胞形成、褐色色素含有マクロファージ浸潤等 雌：副腎皮質の微細空胞形成及び大型空胞出現等
ADI			NOAEL：9.21 SF：100 ADI：0.092		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験		

ADI：一日摂取許容量　SF:安全係数　NOAEL：無毒性量

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

＜別紙１：代謝物/分解物等略称＞

略称	化学名
A-1	2-メトキシエチル=(*RS*)-(4-*tert*-ブチルフェニル)シアノアセタート
A-2	(4-*tert*-ブチルフェニル)アセトニトリル
A-12	4-*tert*-ブチル安息香酸
A-14	(*RS*)-(4-*tert*-ブチルフェニル)ヒドロキシ酢酸
A-18	(*RS*)-(4-*tert*-ブチルフェニル)シアノ酢酸
A-20	4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)安息香酸
A-21	[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)]シアノ酢酸
B-1	*α*, *α*, *α*-トリフルオロ-*o*-トルイル酸
AB-1	(*RS*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-3-オキソ-3-(*α*, *α*, *α*-トリフルオロ-*o*-トリル)プロピオノニトリル
AB-2	(*RS*)-2-{4-[1-シアノ-2-(*α*, *α*, *α*-トリフルオロ-*o*-トリル)-2-オキソエチル]フェニル}-2-メチルプロピオン酸
AB-3	(*RS*)-2-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-3-オキソ-3-(*α*, *α*, *α*-トリフルオロ-*o*-トリル)プロピオノニトリル
AB-6	2-メトキシエチル=(*RS*)-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-[(*α*, *α*, *α*-トリフルオロ-*o*-トリル)カルバモイル]アセタート
AB-7	2-メトキシエチル=(*RS*)-[4-*tert*-ブチル-2-(*α*, *α*, *α*-トリフルオロ-*o*-トルオイル)フェニル]シアノアセタート
AB-8 (原体混在物)	
AB-11 (原体混在物)	
AB-12 (原体混在物)	
AB-13 (原体混在物)	
AB-15	5-*tert*-ブチル-2-[1-シアノ-3-メトキシ-1-(*α*, *α*, *α*-トリフルオロ-*o*-トルオイル)プロピル]安息香酸
I-014	2-シアノ-2-(4-*tert*-ブチルフェニール)酢酸
I-021	2-(*RS*)-2-メチル-2-{4-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1-シアノ-2-オクソエチル]フェニル}-プロピオン酸
I-023	4-(1-ヒドロキシ-2-メチル-2-プロピル)ベンゾニトリル
I-029	(2*RS*)-2-{4-[(2*RS*)-1,2-ジヒドロキシ-2-プロピル]フェニル}-3-(2-トリフルオロフェニル)-3-オキソ-プロピオノニトリル
I-030	(2*RS*)-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル]-3-(2-トリフルオ

	ロフェニル)-3-オキソプロピオノニトリル
I-032	2-(4-シアノメチルフェニル)-2-メチル-プロピオン酸
I-033	*N*-(4-*tert*-ブチルフェニルカルボニル)-アミノ酢酸
I-040	*N*-[4-(1-ヒドロキシ-2-メチル-2-プロピル)フェニルカルボニル]-アミノ酢酸
I-042/044 (異性体)	α-[2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]グルコシド
I-043	α-{2-シアノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(1-ヒドロキシ-2-メチル-2-プロピル)フェニル]エテニル}グルコシド
U-1	未同定代謝物（B-1 の抱合体と推定された）
U-2	未同定代謝物（B-1 の抱合体と推定された）
U-4	4-*tert*-ブチル-2-(α, α, α-トリフルオロ-*o*-トルオイル)安息香酸

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	尿素窒素
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EM	電子顕微鏡
FIB	フィブリノーゲン
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphatase dehydrogenase
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HSL	ホルモン感受性リパーゼ
k’	キャパシティファクター
Koc	有機炭素含有率により補正された土壌吸着係数
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NCEH	Neutral cholesteryl ester hydrolase
RBC	赤血球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
$T_{1/2}$	消失半減期

TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）								
					シフルメトフェン		B-1		合計値	AB-6		AB-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
やまのいも [露地] (塊茎) 2009年度	2	370~382	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2				
			2	7	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2				
			2	14	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2				
			2	30	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2				
			2	60	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2				
食用ぎく [施設] (花) 2008年度	2	400	2	3	17.4	11.8	0.564	0.318*	17.3				
			2	7	3.76	3.56	0.165	0.141	3.7				
			2	14	1.16	1.02	0.564	0.318*	1.4				
ピーマン [施設] (果実) 2008年度	2	400	2	1	2.75	1.40	0.28	0.19	2.91				
			2	7	1.43	0.83	0.71	0.44	2.07				
			2	14	0.70	0.34*	1.15	0.63	1.85				
なす [施設] (果実) 2003年度	2	399~400	2	1	0.62	0.42	1.01	0.43*	0.86	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	3	0.37	0.28	1.18	0.39*	0.67	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	7	0.15	0.08	1.48	0.83	0.90	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	21	0.07	0.05*	0.61	0.28*	0.34*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
きゅうり [施設] (果実) 2006年度	2	500~600	2	1	0.39	0.26	0.59	0.40	0.68				
			2	7	<0.05	<0.05	1.15	0.71	0.78				
			2	14	<0.05	<0.05	0.80	0.56	0.62				
すいか [施設] (果肉) 2003年度	2	391~400	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	3	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	7	<0.05	<0.05	0.12	0.12*	0.17*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）								
					シフルメトフェン		B-1		合計値	AB-6		AB-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
メロン [施設] (果肉) 2003年度	2	400~500	2 2 2	1 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.12 0.14 0.26	<0.12 0.13* 0.14*	<0.17 0.18* 0.22*	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
とうがん [露地] (果実) 2010、2011 年度	2	600	2 2 2	3 7 14	0.10 0.21 <0.05	0.08* 0.13* <0.05	<0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12	0.2 0.3 <0.2				
モロヘイヤ [施設] (茎葉) 2010年度	1	400	2 2 2	1 7 14	40.4 12.5 0.97	40.3 12.5 0.96	0.92 0.68 0.38	0.87 0.66 0.38	41.2 13.2 1.3				
モロヘイヤ [施設] (茎葉) 2010年度	1	600	2 2 2 2	1 3 7 14	54.9 48.2 19.3 5.46	53.4 47.5 19.1 5.42	5.03 4.63 3.17 2.35	4.96 4.49 3.15 2.26	58.4 52.0 22.3 7.7				
みょうが [施設] (花穂) 2008年度	2	600~800	2 2 2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.04 <0.04 <0.04				
温州みかん [施設] (果肉) 2003年度	2	1,000~ 2,000	2 2 2	1 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12	<0.17 <0.17 <0.17	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）								
					シフルメトフェン		B-1		合計値	AB-6		AB-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん [施設] (果皮) 2003 年度	2	1,000~ 2,000	2	1	10.8	6.53	<0.50	<0.31	6.85	<0.13	<0.13	<0.13	<0.13
			2	7	6.49	5.28	<0.50	<0.31	5.60	<0.13	<0.13	<0.13	<0.13
			2	14	7.57	4.91	<0.50	<0.31	5.22	<0.13	<0.13	<0.13	<0.13
夏みかん [露地] (果実) 2003 年度	2	1,000~ 2,800	2	1	2.22	1.29	<0.12	<0.12	1.41	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	7	1.93	1.04	<0.12	<0.12	1.16	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	14	1.45	0.77	<0.12	<0.12	0.90	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	28	0.66	0.42	0.12	0.12*	0.54	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	45	0.43	0.26	0.16	0.14*	0.39	<0.05	<0.05	0.06	0.05*
			2	60	0.22	0.16	0.21	0.15*	0.31	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
夏みかん [施設] (果実) 2003 年度	2	1,000~ 2,800	2	1	1.99	1.14	<0.12	<0.12	1.26				
			2	7	1.92	1.02	<0.12	<0.12	1.14				
			2	14	1.03	0.58	<0.12	<0.12	0.70				
			2	28	0.40	0.24	<0.12	<0.12	0.30				
			2	45	0.29	0.19	<0.12	<0.12	0.36				
			2	60	0.31	0.20	<0.12	<0.12	0.32				
すだち [露地] (果実) 2003 年度	1	1,000	2	1	4.24	4.14	<0.12	<0.12	4.26	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	7	3.39	3.25	<0.12	<0.12	3.58	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	14	2.27	2.19	<0.12	<0.12	3.15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	28	0.42	0.40	<0.12	<0.12	1.20	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
かぼす [露地] (果実) 2003 年度	1	1,000	2	1	3.14	3.10	<0.12	<0.12	3.22	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	7	1.22	1.12	<0.12	<0.12	1.24	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	14	1.49	1.35	<0.12	<0.12	1.47	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	28	0.71	0.68	<0.12	<0.12	0.80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）								
					シフルメトフェン		B-1		合計値	AB-6		AB-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [露地] (果実) 2003年度	2	70	2 2 2 2	1 7 14 28	0.96 0.64 0.30 0.17	0.67 0.41 0.18 0.12*	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	0.79 0.53 0.30 0.24*	0.06 0.08 <0.05 <0.05	0.05* 0.06* <0.05 <0.05	0.08 0.10 <0.05 0.05	0.06* 0.06* <0.05 0.05*
なし [露地] (果実) 2003年度	2	700~800	2 2 2 2	1 7 14 28	0.96 0.68 0.44 0.21	0.58 0.40 0.18 0.12	<0.12 <0.12 <0.12 0.14	<0.12 <0.12 <0.12 0.12*	0.70 0.52 0.30 0.25	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05
びわ [露地、有袋] (果実) 2007年度	2	800~1,000	2 2 2	1 7 14	0.07 0.03 0.03	0.06 0.03 0.03	0.05 0.05 0.07	0.04* 0.04* 0.05*	0.11 0.08 0.10				
もも [露地] (果肉) 2003年度	2	800	2 2 2 2	1 7 14 28	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.17 <0.17 <0.17 <0.17	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05
もも [露地] (果肉) 2003年度	2	700	2 2 2 2	1 7 22 28	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.17 <0.17 <0.17 <0.17	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05
もも [露地] (果皮) 2003年度	2	800	2 2 2 2	1 7 14 28	11.3 9.50 5.80 8.70	8.73 6.03 3.70 6.00	1.60 3.80 1.40 1.90	1.40 2.78 1.00 1.23	10.2 8.80 4.70 7.25	<0.15 <0.15 <0.15 <0.15	<0.15 <0.15 <0.15 <0.15	<0.15 <0.15 <0.15 <0.15	<0.15 <0.15 <0.15 <0.15

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）								
					シフルメトフェン		B-1		合計値	AB-6		AB-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
もも [露地] (果皮) 2003 年度	2	700	2	1	27.5	21.0	1.40	1.23	22.1	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
			2	7	21.5	13.9	0.70	0.60	14.5	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
			2	22	5.60	4.83	0.70	0.53	5.40	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
			2	28	1.90	2.60	2.10	1.15	3.75	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
ネクタリン [露地] (果実) 2006 年度	2	600~800	2	1	0.92	0.84	<0.12	<0.12	1.0				
			2	7	0.54	0.44	<0.12	<0.12	0.6				
			2	14	0.39	0.35	0.19	0.16*	0.6				
すもも [露地] (果実) 2006 年度	2	600~1,000	2	1	0.37	0.20*	<0.12	<0.12	0.4*				
			2	7	<0.05	<0.05	0.14	0.12*	0.2*				
			2	14	<0.05	<0.05	0.24	0.17*	0.2*				
うめ [露地] (果実) 2006 年度	2	600	2	1	3.80	2.42	＜0.12	＜0.12	2.6				
			2	7	2.40	1.77	＜0.12	＜0.12	1.8				
			2	14	2.72	1.42	＜0.12	＜0.12	1.6				
おうとう [施設] (果実) 2003 年度	2	800~1,000	2	1	1.96	1.79	0.21	0.14*	1.93	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	7	3.86	2.26	0.40	0.26	2.52	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	14	1.87	1.60	0.40	0.31	1.92	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	28	0.87	0.56	0.16	0.14*	0.69	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
いちご [施設] (果実) 2003 年度	2	400	2	1	1.00	0.89	0.19	0.13*	1.02	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	7	0.67	0.40	0.24	0.15*	0.55	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	14	0.38	0.25	0.21	0.15*	0.40	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	28	0.27	0.11	0.28	0.17*	0.28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）								
					シフルメトフェン		B-1		合計値	AB-6		AB-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう [施設] (果実) 2008 年度	2	600	2 2 2	1 7 14	0.51 1.41 0.52	0.35 0.77 0.37	0.07 0.19 0.14	0.09* 0.11* 0.11*	0.43 0.90 0.47				
いちじく [露地] (果実) 2007 年度	2	600~1,000	2 2 2	1 7 14	0.98 0.29 0.19	0.94 0.22 0.12	0.14 0.14 0.12	0.12 0.10 0.08	1.05 0.32 0.21				
茶 [露地] (荒茶) 2003 年度	2	800	2 2 2 2	7 14 21 28	10.0 3.00 <0.50 <0.50	5.38 1.15* <0.50 <0.50	4.7 3.1 <1.20 <1.20	3.73 1.96 <1.20 <1.20	8.98 3.12 <1.70 <1.70	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5
茶 [露地] (浸出液) 2003 年度	2	800	2 2 2 2	7 14 21 28	<0.50 <0.50 <0.50 <0.50	<0.50 <0.50 <0.50 <0.50	<1.20 <1.20 <1.20 <1.20	<1.20 <1.20 <1.20 <1.20	<1.70 <1.70 <1.70 <1.70	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5 <0.5

注）・散布には20%フロアブル剤を使用した。
・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
／：分析せず。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)		回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） シフルメトフェン	
					最大値	平均値
トマト [露地] (果実) 2009、2010 年	196～211 (茎葉散布)		2	3	0.04	0.04
					0.06	0.04
					0.03	0.02
					0.07	0.07
					0.02	0.02
					0.07	0.06
					0.04	0.04
					0.05	0.04
					0.07	0.06
					0.12	0.12
					0.04	0.04
					0.10	0.09
					0.16	0.15
					0.01	0.01
	199～201 (茎葉散布)		2	0	0.23	0.18
				1	0.04	0.04
				3	0.05	0.03*
				7#	0.03	0.02
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				0	0.06	0.06
				1	0.03	0.02
				3	0.02	0.02
				7	0.02	0.02
				14	0.01	0.01*
				21	<0.01	<0.01
ペカン [露地] (果実) 2009 年	198～205 (希釈液・ 茎葉散布)		2	7	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
				8	<0.01	<0.01
	195～204 (濃厚液・ 茎葉散布)			7	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
				8	<0.01	<0.01
アーモンド [露地] (果実) 2009 年	197～200 (希釈液・ 茎葉散布)	希釈液	2	7	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
		濃厚液			<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
アーモンド [露地] (外皮) 2009 年	195～202 (濃厚液・ 茎葉散布)	希釈液	2	7	2.05	1.87
					0.887	0.864
		濃厚液			0.545	0.534
					0.364	0.352

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） シフルメトフェン	
				最大値	平均値
アーモンド [露地] (果実) 2009 年	198～200 (希釈液・ 茎葉散布)	2	0	<0.01	<0.01
			1	<0.01	<0.01
			3	<0.01	<0.01
			7	<0.01	<0.01
			14	<0.01	<0.01
			21	<0.01	<0.01
アーモンド [露地] (外皮) 2009 年		2	0	0.885	0.811
			1	0.829	0.794
			3	0.481	0.472
			7	0.628	0.532
			14	0.349	0.327
			21	0.598	0.559

注）・試料数は n=2、ただし#印の試料数は n=3。
・散布には 20%フロアブル剤を使用した。
・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 5：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児（1~6 歳） (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者（65 歳以上） (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他のきく科野菜	11.8	1.5	17.7	0.1	1.18	0.6	7.08	2.6	30.7
ピーマン	1.4	4.8	6.72	2.2	3.08	7.6	10.6	4.9	6.86
なす	0.42	12	5.04	2.1	0.88	10	4.20	17.1	7.18
きゅうり	0.26	20.7	5.38	9.6	2.50	14.2	3.69	25.6	6.66
その他のうり科野菜	0.13	2.7	0.35	1.2	0.16	0.6	0.08	3.4	0.44
その他の野菜	53.4	13.4	715	6.3	336	10.1	539	14.1	752
なつみかんの果実全体	1.29	1.3	1.68	0.7	0.90	4.8	6.19	2.1	2.71
その他のかんきつ	4.14	5.9	24.43	2.7	11.18	2.5	10.35	9.5	39.33
りんご	0.67	24.2	16.2	30.9	20.7	18.8	12.6	32.4	21.7
日本なし	0.58	6.4	3.71	3.4	1.97	9.1	5.28	7.8	4.52
びわ	0.06	0.5	0.03	0.3	0.02	1.9	0.11	0.4	0.02
ネクタリン	0.84	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
すもも	0.2	1.1	0.22	0.7	0.14	0.6	0.12	1.1	0.22
うめ	2.42	1.4	3.39	0.3	0.73	0.6	1.45	1.8	4.36
おうとう	2.26	0.4	0.90	0.7	1.58	0.1	0.23	0.3	0.68
いちご	0.89	5.4	4.81	7.8	6.94	5.2	4.63	5.9	5.25
ぶどう	0.77	8.7	6.70	8.2	6.31	20.2	15.6	9	6.93
その他の果実	0.94	1.2	1.13	0.4	0.38	0.9	0.85	1.7	1.60
茶	5.38	6.6	35.5	1	5.38	3.7	19.9	9.4	50.6
みかんの皮	6.53	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65
合計			850		401		643		943

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。
・ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 66）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたシフルメトフェンの推定摂取量（μg/人/日）
・やまのいも、みょうが、温州みかん、もも、すいか及びメロンは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
・その他のきく科野菜は食用ぎく、その他のうり科野菜はとうがん、その他の野菜はモロヘイヤ、その他のかんきつはすだち、その他の果実はいちじくの残留値を用いた。

＜参照＞

1 農薬抄録シフルメトフェン：大塚化学株式会社、2005 年、一部公表
2 シフルメトフェンのラットにおける体内運命試験（単回投与）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
3 シフルメトフェンのラットにおける体内運命試験（代謝物の定量及び同定）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
4 シフルメトフェンのみかんにおける代謝運命試験（GLP 対応）：GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
5 シフルメトフェンのなすにおける代謝運命試験（GLP 対応）：PTRL West 社、2004 年、未公表
6 シフルメトフェンのりんごにおける代謝運命試験（GLP 対応）：PTRL West 社、2004 年、未公表
7 シフルメトフェンの好気的土壌代謝試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2004 年、未公表
8 シフルメトフェンの土壌吸着性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
9 シフルメトフェンの加水分解運命試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
10 シフルメトフェンの加水分解試験（緩衝液）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2004 年、未公表
11 シフルメトフェンの水中光分解運命試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
12 土壌残留試験成績：大塚化学株式会社、2003-2004 年、未公表
13 作物残留試験成績：大塚化学株式会社、2003 年、未公表
14 シフルメトフェンの生体の機能に及ぼす影響（GLP 対応）：パナファーム・ラボラトリーズ、2003 年、未公表
15 シフルメトフェンのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003 年、未公表
16 シフルメトフェンのラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003 年、未公表
17 シフルメトフェンのラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003 年、未公表
18 代謝物 B-1 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
19 混在物 AB-13 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
20 代謝物 AB-6 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表

21 混在物 AB-7 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
22 混在物 AB-8 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
23 混在物 AB-11 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
24 混在物 AB-12 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
25 シフルメトフェンのウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2005 年、未公表
26 シフルメトフェンのウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2005 年、未公表
27 シフルメトフェンのモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2003 年、未公表
28 シフルメトフェンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
29 シフルメトフェンのマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
30 シフルメトフェンのビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2003 年、未公表
31 シフルメトフェンのイヌを用いた 52 週間の強制経口投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
32 シフルメトフェンのラットを用いた 1 年間の混餌投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
33 シフルメトフェンのラットを用いた 2 年間の混餌投与による発がん性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
34 シフルメトフェンのマウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
35 シフルメトフェンのラットの用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
36 シフルメトフェンのラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
37 シフルメトフェンのウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：アーガスリサーチ社、2003 年、未公表
38 シフルメトフェンの細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2001 年、未公表
39 シフルメトフェンのチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表

40 シフルメトフェンのマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表
41 代謝物 B-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
42 代謝物 AB-6 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
43 代謝物 AB-7 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
44 混在物 AB-13 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
45 混在物 AB-8 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
46 混在物 AB-11 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
47 混在物 AB-12 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
48 雌ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験および 2 週間回復試験：大塚化学株式会社、2005 年、未発表
49 食品健康影響評価について（平成 17 年 10 月 21 日付け厚生労働省発食安第 1021004 号）
50 シフルメトフェンの食品健康影響評価に係る追加資料要求について：追加資料要求事項に対する回答書：大塚化学株式会社、2006 年、未公表
51 ラットにおける毒性発現機序に関する研究：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
52 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 4 月 19 日付け府食第 390 号）
53 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 347 号）
54 食品健康影響評価について（平成 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608002 号）
55 農薬抄録シフルメトフェン（殺虫剤）（平成 21 年 4 月 7 日改訂）：大塚化学株式会社、2009 年、一部公表
56 シフルメトフェンの作物残留試験成績：大塚化学株式会社、2008 年、未公表
57 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 1 月 21 日付け府食第 49 号）
58 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年厚生労働省告示第 417 号）
59 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006

第 16 号）
60 農薬抄録シフルメトフェン（殺虫剤）（平成 23 年 8 月 8 日改訂）：大塚アグリテクノ株式会社、2011 年、一部公表
61 シフルメトフェンの作物残留試験成績：大塚アグリテクノ株式会社、未公表
62 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 3 月 29 日付け府食第 314 号）
63 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年厚生労働省告示第 170 号）
64 食品健康影響評価について（平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 第 2 号）
65 IT 申請に関する安全性評価資料「シフルメトフェン」（2015 年 3 月）：OAT アグリオ株式会社
66 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
67 JMPR①: Pesticide Residues in food: Evaluations. Part Ⅰ- Residues (2014)
68 JMPR②: Pesticide residues in food: Evaluations. Part Ⅱ- Toxicological (2014)
69 EPA①: Cyflumetofen; Pesticide Tolerances. Federal Register Vol.79, No.98 (2014)
70 EPA②: Final Unconditional Registration Decision of the New Active Ingredient Cyflumetofen for Foliar Application on Citrus (Crop Group 10-10), Pome Fruits (Crop Group 11-10), Grapes, Strawberries, Tomatoes, Tree Nuts (Crop Group 14-12) and Ornamentals (2014)
71 EFSA: Conclusion of the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cyflumetofen (2012)

厚生労働省発生食0712第1号
平成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成28年8月22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28年7月12日付け厚生労働省発生食0712第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくプロヘキサジオンカルシウム塩に係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロヘキサジオンカルシウム塩

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

１．概要

（１）品目名：プロヘキサジオンカルシウム塩[Prohexadione-calcium]

（２）用　途：植物成長調整剤

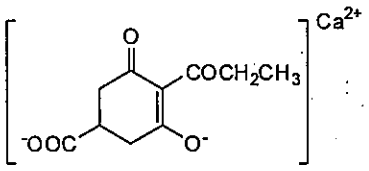
シクロヘキサンジオン系の植物成長調整剤である。ジベレリンの生成阻害による活性ジベレリン量の低下により、伸長抑制がもたらされると考えられている。

（３）化学名

Calcium 3-oxido-5-oxo-4-propionylcyclohex-3-enecarboxylate (IUPAC)

Calcium 3,5-dioxo-4-(1-oxopropyl)cyclohexanecarboxylate (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{10}H_{10}CaO_5$
分子量	250.26
水溶解度	174.2 mg/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow = -2.9$

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

（1）国内での使用方法

① 1.0%プロヘキサジオンカルシウム塩フロアブル

作物名	使用目的	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヘキサジオンカルシウム塩を含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
水稲	節間短縮による倒伏軽減	75～100 ml/10 a	通常散布 50～150 L/10 a 少量散布 25～50 L/10 a	出穂 10～2 日前	1 回	茎葉散布	1 回
		100 ml/10 a	800 ml/10 a			無人ヘリコプターによる散布	

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヘキサジオンカルシウム塩を含む農薬の総使用回数
キャベツ	伸長抑制による苗の徒長防止	50～100 倍	セル成型育苗トレイ 1 箱又はペーパーポット 1 冊（30 cm×60 cm、使用土壌約 3 L）当り 50～100 mL	育苗期（子葉～本葉 2 葉期）	1 回	茎葉散布	1 回
いちご（促成栽培）	葉柄伸長抑制による苗の徒長防止	200～500 倍	5～10 ml／株	苗の低温暗黒処理 7 日前～当日			4 回以内（本圃定植前は 1 回以内、本圃定植後は 3 回以内）
		500 倍		定植 30～50 日前			
	生育後期の伸長抑制	400～600 倍	10～25 ml／株	葉柄徒長期ただし、収穫前日まで	3 回以内		

② 0.12%プロヘキサジオンカルシウム塩粉剤

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩を含む農薬の総使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	3～4 kg/10 a	出穂10～5日前	1回	散布	1回

③ 5.0%プロヘキサジオンカルシウム塩フロアブル

作物名	使用目的	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩を含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
小麦(秋播栽培)	茎稈の伸長抑制による倒伏軽減	止葉期～出穂始期	全土壌	150～200 ml/10 a	100 L/10 a	1回	茎葉散布	全域	1回
小麦(春播栽培)				150 ml/10 a				北海道	
大麦(裸麦を除く)		出穂10～5日前						全域	

④ 1.0%プロヘキサジオンカルシウム塩塗布剤

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩を含む農薬の総使用回数
日本なし	果実肥大促進	20～30 mg/1果(ｼﾞﾍﾞﾚﾘﾝﾍﾟｰｽﾄ剤との混合物として40～60 mg/1果)	満開30～40日後	1回	ｼﾞﾍﾞﾚﾘﾝﾍﾟｰｽﾄ剤と等量混合して果梗部塗布	1回

（2）海外での使用方法

① 27.5%プロヘキサジオンカルシウム塩水和剤（米国）

作物名	使用目的	使用量	栽培期間中の総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
おうとう	成長調整	0.385 kg ai/ha	0.77 kg ai/ha	収穫20日前まで	3～5回	散布
らっかせい		0.14 kg ai/ha	0.42 kg ai/ha	収穫25日前まで	2回	散布

ai:active ingredient（有効成分）

② 50 g/Lプロヘキサジオンカルシウム塩フロアブル（EU）

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
麦類	成長調整	75 g ai/ha	生育ステージDC41より前（止め葉の葉鞘の伸展前）	1回	散布

3．作物残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・プロヘキサジオン

② 分析法の概要

【国内】

試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、クロロホルム、クロロホルム・メタノール（3：1）混液、ジクロロメタン又はジクロロメタン・メタノール（3：1）に転溶した後、リン酸緩衝液（pH7.0 又は 6.8）で抽出する。硫酸を加えて酢酸エチル又はクロロホルム・メタノール（3：1）混液に転溶し、メタノール及び硫酸でメチル化する。ジクロロメタンに転溶し、溶媒を留去後 0.2 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した後、硫酸酸性としてジクロロメタンに転溶する。そのまま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、又は C_{18} カラム、シリカゲルカラム若しくはスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

または、試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、C_{18} カラムで精製後 4 mol/L 塩酸を加えて酢酸エチルに転溶、又はジクロロメタンに転溶後溶媒を留去し、0.2 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液に溶解してヘキサンで洗浄後スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製し、ジクロロメタンに転溶する。メタノール及び硫酸でメチル化し、2%炭酸水素ナトリウム溶液に溶解してヘキサンで洗浄後 4 mol/L 塩酸を加えてヘキサンに転溶した後、又はジクロロメタンに転溶後溶媒を留去し、0.2 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液に溶解してヘキサンで洗浄後 0.5 mol/L 硫酸を加えてジクロロメタンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、HPLC-UV で定量する。

あるいは、試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、酢酸エチル、酢酸エチル・ヘキサン（1：1）混液又はジクロロメタンに転溶した後、プロピルスルホニルシリル化シリカゲル（PRS）・SAX 連結カラム、C_{18} カラム又はスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製する。そのまま液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量、又はメタノール及び硫酸でメチル化し、2%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、ヘキサンで洗浄後 5 mol/L 塩酸を加えてヘキサンに転溶若しくは直接ジクロロメタンに転溶し

た後、HPLC-UV で定量する。

または、試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及び C_{18} カラムで精製した後、再度多孔性ケイソウ土カラムで精製し、そのまま LC-MS/MS で定量、又はメタノール及び硫酸でメチル化し、2%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、ヘキサンで洗浄後、4 mol/L 塩酸を加えてヘキサンに転溶し、HPLC-UV で定量する。

分析値は、プロヘキサジオンをメチル化して検量線を作成した場合は換算係数 1.179 を用いて、プロヘキサジオンメチル体から検量線を作成した場合は換算係数 1.106 を用いてプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値で示した。

定量限界:0.01～0.05 ppm

【海外】

試料からアセトニトリル・1.5 mol/L 硫酸 (9:1) 混液で抽出し、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製する。メタノール及び硫酸でメチル化した後、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムで精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・硫酸混液で抽出し、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

分析値は、換算係数 1.107 を用いてプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値で示した。

定量限界：0.05 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 を参照。

4．畜産物への推定残留量

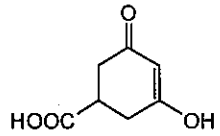
本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留量を算出した。

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・プロヘキサジオン

・脱プロピオニル体



脱プロピオニル体

② 分析法の概要

i) プロヘキサジオンカルシウム塩

試料からアセトニトリル・1.5 mol/L 硫酸 (9:1) 混液で抽出し、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体　カラムを用いて精製する。メタノール及び硫酸でメチル化した後、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムで精製し、GC-MS で定量する。

分析値は、換算係数 1.107 を用いてプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値で示した。

ii) 脱プロピオニル体

試料からアセトニトリル・1.5 mol/L 硫酸 (9:1) 混液で抽出し、アセトニトリルを留去した後、6 mol/L 塩酸で加水分解する。SAX カラム、グラファイトカーボン カラム及びヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、HPLC-UV で定量する。

（2）飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号）に定める飼料一般の成分規格等と飼料の最大給与割合等から、飼料の摂取によって家畜が暴露されうる飼料中の残留農薬濃度を算出した。

成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせることにより飼料中の最大理論的飼料由来負荷(MTDB) 注) を算出したところ、乳牛において 0.57 ppm、肉牛において 0.69 ppm と推定された。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden : MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。
(参考 : Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

（3）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、プロヘキサジオンカルシウム塩が飼料中濃度として 8.0、24.0 及び 80.0 ppm に相当する量を含有するゼラチンカプセルを 29 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるプロヘキサジオンカルシウム塩及び脱プロピオニル体（腎臓及び肝臓）を測定した。（定量限界 : 筋肉:0.05 ppm、脂肪 : 0.05 ppm、肝

臓：0.05 ppm、腎臓：0.05 ppm）また、乳については、投与初日夕方の乳汁と翌 2 日目投与直前の乳汁を混合し投与後 1 日試料とし、以降、2、4、7、10、14、17、21、24、28、30、31、32 及び 33 日後に搾乳したものを測定した（定量限界：0.01 ppm）。結果については表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量（ppm）

		8.0 ppm 投与群	24.0 ppm 投与群	80.0 ppm 投与群
筋肉	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩	<0.05	<0.05	0.081
	脱ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾆﾙ体	NA	NA	NA
脂肪	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩	<0.05	<0.05	0.079
	脱ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾆﾙ体	NA	NA	NA
肝臓	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩	<0.05	0.051	0.208
	脱ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾆﾙ体	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩	0.312	0.837	4.65
	脱ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾆﾙ体	<0.05	0.094	0.496
乳	ﾌﾟﾛﾍｷｻｼﾞｵﾝｶﾙｼｳﾑ塩	NA	<0.01	<0.01
	脱ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾆﾙ体	NA	NA	NA

NA:分析せず

上記の結果に関連して、米国では乳牛及び肉牛における MTDB はそれぞれ 2.0 ppm 及び 3.4 ppm と評価している。

（4）推定残留量

牛についてMTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。結果についてはプロヘキサジオンカルシウム塩の値で表した。表2-1及び2-2を参照。

表 2-1. 畜産物中の推定残留量；牛（国内）（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.004	0.004	0.004	0.022	0.001
肉牛	0.004	0.004	0.004	0.027	
最大値	0.004	0.004	0.004	0.027	0.001

表 2-2. 畜産物中の推定残留量；牛（米国）（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.013	0.013	0.013	0.078	0.001
肉牛	0.021	0.021	0.021	0.133	
最大値	0.021	0.021	0.021	0.133	0.001

5．ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロヘキサジオンカルシウム塩に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

（1）ADI

無毒性量：20 mg/kg 体重/day

（動物種）イヌ

（投与方法）カプセル経口

（試験の種類）慢性毒性試験

（期間）1 年間

安全係数：100

ADI：0.2 mg/kg 体重/day

（2）ARfD　設定の必要なし

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、雌ラットを用いた急性毒性試験の 910 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

6．諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてらっかせい、仁果類等に、EU においてりんご、穀類等に基準値が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンとする。

家畜残留試験において、代謝物である脱プロピオニル体の分析が行われているが、筋肉、脂肪、乳では親化合物自体の検出量が少ないことから分析が実施されていない。腎臓では投与量に相関した残留がみられてはいるが、日本国内における MTDB を考慮した場合は、その残留量は定量限界未満であることから、脱プロピオニル体は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてプロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを設定している。

（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）	0.8
幼小児（1～6歳）	1.9
妊婦	0.7
高齢者（65歳以上）	0.8

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

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

(別紙1-1)

プロヘキサジオンカルシウム塩作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲(玄米)	6	1.0%フロアブル	100 ml/100 L/10 a 散布	1	59	圃場A : <0.02
					34	圃場B : <0.02
					39	圃場C : 0.03
					35	圃場D : 0.03
					52	圃場E : <0.02
					34	圃場F : 0.02
	2	1.0%フロアブル	100 ml/25 L/10 a 散布	1	52	圃場A : <0.02
					34	圃場B : 0.02
	2	1.0%フロアブル	8倍 970 ml/10 a 無人ヘリ散布	1	38	圃場A : <0.02
			8倍 800 ml/10 a 無人ヘリ散布		46	圃場B : 0.03
	2	0.12%粉剤	4 kg/10 a 散布	1	36	圃場A : 0.02
					39	圃場B : 0.02
小麦(玄麦)	2	5.0%フロアブル	500倍散布 100 L/10 a	1	50, 56	圃場A : 0.09 (1回, 50日)
					52, 59	圃場B : <0.05 (1回, 52日)
	2	5.0%フロアブル	500倍散布 100 L/10 a	*2*	30, 45, 60	圃場A : 0.20 (2回, 30日) (#) 注2)
					29, 43, 59	圃場B : 0.18 (2回, 29日) (#)
大麦(脱穀した種子)	4	5.0%フロアブル	500倍散布 100 L/10 a	1	41	圃場A : <0.02
					54	圃場B : <0.02
					49	圃場C : <0.05
					52	圃場D : <0.05
キャベツ(葉球)	4	1.0%フロアブル	*25*倍 100 mL/200穴 セルトレイ茎葉処理	1	64, 67, 71	圃場A : <0.02 (1回, 64日) (#)
					86, 89, 93	圃場B : 0.05 (1回, 86日) (#)
			*25*倍 100 mL/セルトレイ茎葉処理		69, 72, 75	圃場C : <0.02 (1回, 69日) (#)
					64, 67, 71	圃場D : <0.02 (1回, 64日) (#)
日本なし(果実)	3	1.0%塗布剤	30 mg/1果 果梗部塗布	1	45, 52, 58	圃場A : <0.02 (1回, 45日)
					44, 51, 58	圃場B : 0.08 (1回, 44日)
					45, 52, 59	圃場C : 0.03 (1回, 45日)
いちご(果実)	1	1.0%フロアブル	*200*倍散布 200 L/10 a	*3*	1	圃場A : 0.12 (#)
	1	1.0%フロアブル	*200*倍散布 300 L/10 a	*3*	1	圃場A : 0.66 (#)
	2	1.0%フロアブル	*300, 200*倍散布 25 mL/株	*4*	1, 3, 7	圃場A : 0.50 (4回, 1日) (#)
						圃場B : 0.48 (4回, 3日) (#)

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

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

注2) (#)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。

(別紙1-2)

プロヘキサジオンカルシウム塩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	経過数	
らっかせい（子実）	13	75% ドライフロアブル	茎葉散布 0.14 kg ai/ha (0.125 lb ai/A)	*3*	15, 25, 35, 45	圃場A:<0.05(#)[注2]
					25	圃場B:0.08(#)
						圃場C:0.68(#)
						圃場D:0.22(#)
						圃場E:0.06(#)
						圃場F:<0.05(#)
						圃場G:0.11(#)
						圃場H:0.09(#)
						圃場I:<0.05(#)
						圃場J:0.14(#)
						圃場K:<0.05(#)
						圃場L:0.12(#)
						圃場M:<0.05(#)
おうとう	8	27.5%水和剤	茎葉散布 0.385 kg ai/ha	2	6, 13, 20, 27, 33	圃場A:<0.01
					14	圃場B:0.03(#)
					20	圃場C:0.20
						圃場D:0.19
						圃場E:0.04
						圃場F:0.05
						圃場G:0.06
						圃場H:0.05

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付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

注2）（#）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。

(別紙1-3)

プロヘキサジオンカルシウム塩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（ppm）[注1]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過数	
大麦（穀粒）	15	*10%水和剤*	茎葉散布 0.075 kg ai/ha	1	56	圃場A:<0.05(#)[注2]
					60	圃場B:<0.05(#)
					63	圃場C:<0.05(#)
					64	圃場D:<0.05(#)
						圃場E:<0.05(#)
						圃場F:<0.05(#)
					66	圃場G:<0.05(#)
						圃場H:<0.05(#)
						圃場I:<0.05(#)
					68	圃場J:<0.05(#)
					71	圃場K:<0.05(#)
					78	圃場L:<0.05(#)
					79	圃場M:<0.05(#)
					83	圃場N:<0.05(#)
					84	圃場O:<0.05(#)
小麦（穀粒）	21	*10%水和剤*	茎葉散布 0.075 kg ai/ha	1	57	圃場A:<0.05(#)
					71	圃場B:<0.05(#)
						圃場C:<0.05(#)
					73	圃場D:0.07(#)
					76	圃場E:<0.05(#)
					77	圃場F:<0.05(#)
						圃場G:<0.05(#)
					79	圃場H:<0.05(#)
						圃場I:<0.05(#)
					81	圃場J:0.05(#)
					84	圃場K:<0.05(#)
					86	圃場L:<0.05(#)
					88	圃場M:<0.05(#)
					89	圃場N:<0.05(#)
					98	圃場O:<0.05(#)
					101	圃場P:<0.05(#)
					103	圃場N:<0.05(#)
					104	圃場O:<0.05(#)
					106	圃場P:<0.05(#)
					115	圃場Q:<0.05(#)
					119	圃場R:<0.05(#)

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付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

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

農薬名　プロヘキサジオンカルシウム塩　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
米(玄米をいう。)	0.2	0.2	○				
小麦	0.5	0.5	○				0.18(#),0.20(#)
大麦	0.1	0.2	○				<0.02-<0.05(n=4)
ライ麦	0.1	0.2			0.1	EU	【<0.05(n=15)(大麦),<0.05-0.07(#)(n=21)(小麦)(EU)】
とうもろこし		0.2					
そば		0.2					
その他の穀類	0.1	0.2			0.1	EU	【<0.05(n=15)(大麦),<0.05-0.07(#)(n=21)(小麦)(EU)】
大豆		0.1					
小豆類		0.05					
えんどう		0.05					
そら豆		0.05					
らっかせい	1	0.6			1.0	米国	【<0.05-0.68(#)(n=13)(米国)】
その他の豆類		0.05					
ばれいしょ		0.05					
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05					
かんしょ		0.05					
やまいも(長いもをいう。)		0.05					
こんにゃくいも		0.05					
その他のいも類		0.05					
てんさい		0.05					
さとうきび		0.02					
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05					
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05					
かぶ類の根		0.05					
かぶ類の葉		0.05					
西洋わさび		0.05					
クレソン		0.05					
はくさい		0.2					
キャベツ	0.2	0.2	○				<0.02-0.05(#)($)(n=4)
芽キャベツ		0.05					
ケール		0.05					
こまつな		0.05					
きょうな		0.05					
チンゲンサイ		0.05					
カリフラワー		0.05					
ブロッコリー		0.05					
その他のあぶらな科野菜		0.05					
ごぼう		0.05					
サルシフィー		0.05					
アーティチョーク		0.05					
チコリ		0.05					
エンダイブ		0.05					
しゅんぎく		0.05					
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.05					
その他のきく科野菜		0.05					
たまねぎ		0.05					
ねぎ(リーキを含む。)		0.05					
にんにく		0.05					
にら		0.05					
アスパラガス		0.05					
わけぎ		0.05					
その他のゆり科野菜		0.05					
にんじん		0.05					
パースニップ		0.05					
パセリ		0.05					

農薬名　プロヘキサジオンカルシウム塩　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
セロリ		0.05					
みつば		0.05					
その他のせり科野菜		0.05					
トマト		0.05					
ピーマン		0.05					
なす		0.05					
その他のなす科野菜		0.05					
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05					
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05					
しろうり		0.05					
すいか		0.05					
メロン類果実		0.05					
まくわうり		0.05					
その他のうり科野菜		0.05					
ほうれんそう		0.05					
たけのこ		0.05					
オクラ		0.05					
しょうが		0.05					
未成熟えんどう		0.05					
未成熟いんげん		0.05					
えだまめ		0.05					
マッシュルーム		0.05					
しいたけ		0.05					
その他のきのこ類		0.05					
その他の野菜		0.05					
みかん		0.05					
なつみかんの果実全体		0.05					
レモン		0.05					
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.05					
グレープフルーツ		0.05					
ライム		0.05					
その他のかんきつ類果実		0.05					
りんご		2					
日本なし	0.3	2	○				<0.02-0.08($)(n=3)
西洋なし		2					
マルメロ		2					
びわ		2					
もも		0.05					
ネクタリン		0.05					
あんず(アプリコットを含む。)		2					
すもも(プルーンを含む。)		2					
うめ		2					
おうとう(チェリーを含む。)	0.4	2			0.4	米国	【<0.01-0.20(n=8)(米国)】
いちご	2	2	○				0.12(#),0.66(#)($),0.50(#),0.48(#)
ラズベリー		2					
ブラックベリー		2					
ブルーベリー		2					
クランベリー		2					
ハックルベリー		2					
その他のベリー類果実		2					
ぶどう		2					
かき		0.05					
バナナ		0.05					
キウィー		0.05					
パパイヤ		0.05					

農薬名　プロヘキサジオンカルシウム塩　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
アボカド		0.05					
パイナップル		0.05					
グアバ		0.05					
マンゴー		0.05					
パッションフルーツ		0.05					
なつめやし		2					
その他の果実		2					
ひまわりの種子		0.1					
ごまの種子		0.1					
べにばなの種子		0.1					
綿実		0.1					
なたね		0.1					
その他のオイルシード		0.1					
ぎんなん		0.05					
くり		0.05					
ペカン		0.05					
アーモンド		0.05					
くるみ		0.05					
その他のナッツ類		0.05					
茶		0.1					
コーヒー豆		0.02					
カカオ豆		0.02					
ホップ		0.1					
その他のスパイス		2					
その他のハーブ		0.05					
牛の筋肉	0.01	0.05					推:0.004
豚の筋肉	0.01	0.05					(牛の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.05					(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.01	0.05					推:0.004
豚の脂肪	0.01	0.05					(牛の脂肪参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.05					(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	0.05	0.05			0.05	米国	推:0.021
豚の肝臓	0.05	0.05			0.05	米国	(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05			0.05	米国	(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	0.1	0.08			0.10	米国	推:0.133
豚の腎臓	0.1	0.08			0.10	米国	(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.08			0.10	米国	(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	0.05	0.05			0.05	米国	(牛の肝臓参照)
豚の食用部分	0.05	0.05			0.05	米国	(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05			0.05	米国	(牛の肝臓参照)
乳	0.01	0.01					推:0.001
鶏の筋肉		0.05					
その他の家きんの筋肉		0.05					
鶏の脂肪		0.05					
その他の家きんの脂肪		0.05					
鶏の肝臓		0.05					
その他の家きんの肝臓		0.05					
鶏の腎臓		0.05					
その他の家きんの腎臓		0.05					
鶏の食用部分		0.05					
その他の家きんの食用部分		0.05					

農薬名　プロヘキサジオンカルシウム塩　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

（別紙３）

プロヘキサジオンカルシウム塩推定摂取量　（単位：μg／人／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
米（玄米をいう。）	0.2	32.8	17.1	21.1	36.0
小麦	0.5	29.9	22.2	34.5	25.0
大麦	0.1	0.5	0.4	0.9	0.4
ライ麦	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の穀類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	1	1.3	0.6	0.6	1.4
キャベツ	0.2	4.8	2.3	3.8	4.8
日本なし	0.3	1.9	1.0	2.7	2.3
おうとう（チェリーを含む。）	0.4	0.2	0.3	0.0	0.1
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.4	0.6	0.4
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.1	0.1	0.1	0.5	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
計		85.7	63.4	78.8	84.6
ADI比（%）		0.8	1.9	0.7	0.8

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日　残留基準告示
平成２４年　３月２３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へ通知
平成２８年　７月１２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成２８年　７月２２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]

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

プロヘキサジオンカルシウム塩

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.2
小麦	0.5
大麦	0.1
ライ麦	0.1
その他の穀類[注1)]	0.1
らっかせい	1
キャベツ	0.2
日本なし	0.3
おうとう(チェリーを含む。)	0.4
いちご	2
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注2)]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	0.05
豚の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分[注3)]	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.01

※今回基準値を設定するプロヘキサジオンカルシウム塩とは、プロヘキサジオンカルシウム塩及びその遊離体であるプロヘキサジオンをプロヘキサジオンカルシウム塩に換算したものをいう。

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

注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府 食 第 241 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24年3月23日付け厚生労働省発食安0323第2号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロヘキサジオンカルシウム塩に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロヘキサジオンカルシウム塩の一日摂取許容量を0.2 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

プロヘキサジオン
カルシウム塩

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
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○ 要　約 6

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
　１．動物体内運命試験 9
　　（１）ラット 9
　　（２）ヤギ① 13
　　（３）ヤギ② 15
　　（４）ニワトリ 17
　２．植物体内運命試験 18
　　（１）稲① 18
　　（２）稲② 19
　　（３）キャベツ 20
　　（４）らっかせい 20
　　（５）りんご 21
　３．土壌中運命試験 22
　　（１）好気的土壌及び好気的湛水土壌中運命試験 22
　　（２）好気的湛水土壌中運命試験 23
　　（３）土壌残渣の分画 24
　　（４）土壌吸着試験 24
　４．水中運命試験 24
　　（１）加水分解試験① 24
　　（２）加水分解試験② 25
　　（３）水中光分解試験① 25
　　（４）水中光分解試験② 25

５．土壌残留試験 26
６．作物等残留試験 27
（１）作物残留試験 27
（２）畜産物残留試験 27
７．一般薬理試験 27
８．急性毒性試験 28
（１）急性毒性試験 28
（２）急性神経毒性試験 30
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 30
１０．亜急性毒性試験 31
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 31
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 31
（３）96 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 32
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 32
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 32
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 33
（３）2 年間発がん性試験（マウス） 34
１２．生殖発生毒性試験 35
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 35
（２）発生毒性試験（ラット） 36
（３）発生毒性試験（ウサギ）① 36
（４）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料＞ 37
（５）発生毒性試験（ウサギ）③＜参考資料＞ 37
１３．遺伝毒性試験 38

Ⅲ．食品健康影響評価 41

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 48
・別紙 2：検査値等略称 49
・別紙 3：作物残留試験成績 50
・別紙 4：畜産物残留試験成績 52
・参照 54

＜審議の経緯＞

1994年	11月	21日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2012年	3月	23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0323第2号）
2012年	3月	26日	関係書類の接受（参照2～7）
2012年	3月	29日	第425回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	10月	27日	第39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6月30日まで）	（2012年7月1日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

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

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

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

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2013年9月30日まで
**：2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

要　約

シクロヘキサンジオン系の植物成長調整剤である「プロヘキサジオンカルシウム塩」（CAS No. 127277-53-6）について、農薬抄録、EU 資料及び米国資料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（稲、キャベツ等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、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、プロヘキサジオンカルシウム塩投与による影響は、主に胃（前胃扁平上皮過形成、腺胃粘膜下異所性組織等）及び腎臓（皮質尿細管拡張等：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる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プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンと設定した。

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 20 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 0.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロヘキサジオンカルシウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、雌ラットを用いた急性毒性試験の 910 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、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

植物成長調整剤

２．有効成分の一般名

和名：プロヘキサジオンカルシウム塩

英名：prohexadione-calcium

３．化学名

IUPAC

和名：カルシウム=3-オキシド-5-オキソ-4-プロピオニルシクロヘキサ-3-エンカルボキシラート

英名：calcium 3-oxido-5-oxo-4-propionylcyclohex-3-enecarboxylate

CAS (No. 127277-53-6)

和名：カルシウム=3,5-ジオキソ-4-(1-オキソプロピル)シクロヘキサンカルボキシラート

英名：calcium 3,5-dioxo-4-(1-oxopropyl)cyclohexanecarboxylate

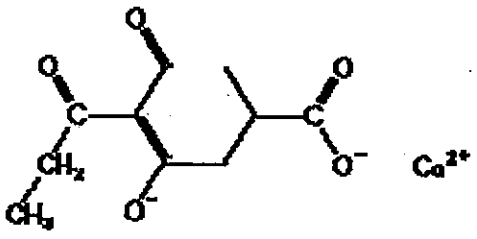
４．分子式

$C_{10}H_{10}CaO_5$

５．分子量

250.27

６．構造式



７．開発の経緯

プロヘキサジオンカルシウム塩は、クミアイ化学工業株式会社によって開発されたシクロヘキサンジオン系の植物成長調整剤である。ジベレリンの生成阻害による

活性ジベレリン量の低下により、伸長抑制がもたらされると考えられている。

我が国では 1994 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。海外では米国、EU 等で登録されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2011 年）、EU 資料（2010 年）及び米国資料（2000 及び 2001 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～6）

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、プロヘキサジオンカルシウム塩のシクロヘキセン環の 3 又は 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩」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）からプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。なお、解離型及び遊離酸のプロヘキサジオンを区別せず、「プロヘキサジオン」と表記した。

1．動物体内運命試験

（1）ラット

①　吸収

a．血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 50 mg/kg 体重（以下［1.(1)］において「低用量」という。）又は 500 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、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

C_{max} には低用量投与群で性差は認められなかったが、高用量投与群では雄の方が雌のほぼ 2 倍高い値を示し、薬物動態学的挙動に性差がみられた。（参照 2）

表 1　全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料		全血				血漿			
投与量	設定値	50		500		50		500	
(mg/kg 体重)	実測値	56.2	52.0	581	504	56.2	52.0	581	504
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} (μg/mL)		40.5	44.3	61.1	34.5	75.3	78.6	110	57.6
$T_{1/2}$ (hr)		7.42	10.3	49.7	12.1	6.35	7.27	9.28	7.44
AUC (hr・μg/mL)		59.3	84.6	254	119	91.0	131	237	163

b．吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1) ④ b.]における胆汁、尿及びケージ洗浄液中放射能並びに体内残留（肝臓中）放射能の合計から、低用量投与群の投与後 24 時間における体内吸収率は、少なくとも雄で 84.3%、雌で 63.4%と算出された。また、高

用量においては尿及び糞中排泄試験［1.（1）④ a.］の結果から、吸収率は 40%程度以下と考えられた。（参照 2）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織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、放射能の組織中への速やかな分布が認められ、単回投与群では概ね投与 0.5 時間後（T_{max}）に最高値が認められた。大部分の臓器で投与 6 時間後には減少を示し、168 時間後には、低用量投与群では多くの臓器及び組織で検出限界以下となった。

反復投与群の最終投与 168 時間後においては、消化管を除き、雄では甲状腺、雌ではリンパ節で最高値が認められたが、いずれも 0.1 μg/g 以下であり、体内蓄積性は認められなかった。（参照 2）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）[b]

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 168 時間後 [a]
単回経口	50	雄	小腸(639)、胃(270)、リンパ節(142)、腎臓(99.5)、盲腸(82.4)、大腸(56.0)、膵臓(54.2)、副腎(36.6)、脾臓(33.9)、肝臓(29.9)、脂肪(29.9)、甲状腺(21.3)、皮膚(20.5)、筋肉(18.5)、血液(17.7)	大腸(0.105)、盲腸(0.0811)、皮膚(0.0731)、骨(0.0623)、小腸(0.0258)、腎臓(0.0258)、胃(0.0242)、血漿(0.0160)
		雌	小腸(505)、胃(322)、リンパ節(174)、腎臓(96.8)、膵臓(86.2)、卵巣(83.6)、脾臓(83.2)、子宮(58.7)、大腸(58.1)、副腎(52.9)、盲腸(50.6)、肝臓(34.6)、血液(21.1)	皮膚(0.0581)、盲腸(0.0520)、大腸(0.0488)、腎臓(0.0362)、骨(0.0241)、小腸(0.0175)、リンパ節(0.0112)、その他(0.01 未満)
	500	雄	小腸(10,200)、胃(2,990)、甲状腺(357)、膵臓(179)、リンパ節(178)、腎臓(175)、大腸(161)、盲腸(140)、脂肪(75.5)、脾臓(55.8)、血漿(48.1)	骨(1.65)、皮膚(1.02)、甲状腺(0.737)、大腸(0.170)、副腎(0.165)、盲腸(0.144)、唾液腺(0.127)、リンパ節(0.111)、その他(0.1 未満)
		雌	小腸(6,060)、胃(5,070)、腎臓(191)、大腸(97.0)、盲腸(90.0)、	甲状腺(0.734)、皮膚(0.255)、卵巣(0.154)、リンパ節(0.123)、

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 168 時間後 [a]
			膵臓(87.1)、リンパ節(79.2)、卵巣(75.1)、子宮(69.1)、脾臓(60.2)、血漿(51.5)	大腸(0.104)、その他(0.1 未満)
反復経口	50	雄		大腸(0.0958)、盲腸(0.0812)、甲状腺(0.0766)、リンパ節(0.0489)、小腸(0.0423)、皮膚(0.0396)、副腎(0.0166)、腎臓(0.0154)、カーカス[1](0.0120)、膵臓(0.0115)、その他(0.01 未満)
		雌		盲腸(0.113)、リンパ節(0.0881)、大腸(0.0869)、皮膚(0.0788)、子宮(0.0612)、筋肉(0.0585)、腎臓(0.0420)、卵巣(0.0347)、小腸(0.0315)、唾液腺(0.0114)、その他(0.01 未満)

[a]：反復投与群では最終投与 168 時間後、[b]：血液及び血漿ではμg/mL、/：該当なし
注）胃、小腸、盲腸及び大腸は内容物を含む。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験［1.（1）④a.］において投与後 48 時間（反復投与群では最終投与後 48 時間）で採取した尿及び糞並びに体内分布試験に用いた低用量及び高用量単回投与群の雄各 1 匹から、投与 0.5 時間後（T_{max}）に採取した肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、尿及び糞中放射能の主要成分はプロヘキサジオンであった。ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】（いずれもプロヘキサジオンの抱合体）が検出され、糞中では代謝物【3】（脱プロピオニル体）が少量認められた。

雄ラットの肝臓及び腎臓中ではプロヘキサジオンが少量検出された。（参照 2）

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表3　尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物（%TAR）

投与方法	設定投与量(mg/kg 体重)	性別	試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
単回経口	50	雄	尿	25.0	【7】(17.7)、【6】(2.7)
			糞	14.1	
			肝臓	0.91	
			腎臓	1.58	
		雌	尿	20.2	【7】(17.5)、【6】(4.2)
			糞	18.1	
	500	雄	尿	7.5	【7】(6.6)、【6】(0.7)
			糞	53.4	【3】(1.1)
			肝臓	0.39	
			腎臓	0.31	
		雌	尿	3.4	【7】(3.7)
			糞	64.6	【3】(2.3)
反復経口	50	雄	尿	31.6	【7】(21.3)、【6】(1.9)
			糞	22.1	【3】(0.3)
		雌	尿	22.9	【7】(15.5)、【6】(2.2)
			糞	21.3	

/：該当なし

④　排泄

a．尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は速やかに体外に排泄され、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄された。反復投与群における排泄パターンは、低用量の単回投与群と同様であった。（参照 2）

表4　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口				反復経口	
設定投与量(mg/kg 体重)	50		500		50	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	58.3	54.5	16.0	9.5	64.4	50.0
糞	17.2	20.0	60.9	58.2	23.6	24.7
ケージ洗浄液	24.4	21.7	24.1	24.1	14.7	34.6

b．胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したFischerラット（一群雌雄各4匹）に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後24時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

低用量投与群の投与後24時間における胆汁中排泄率は、0.2～0.3%TARと僅かであった。（参照2）

表5　投与後24時間における胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

設定投与量(mg/kg体重)	50	
性別	雄	雌
胆汁	0.2	0.3
尿	57.8	31.8
糞	10.8	2.7
ケージ洗浄液	26.2	30.6
体内残留（肝臓中）	0.1	0.7

（2）ヤギ①

ザーネン種泌乳ヤギ（一群雌1匹）に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を0.02 mg/kg体重/日（以下［1.(2)］において「低用量」という。）又は20 mg/kg体重/日（以下［1.(2)］において「高用量」という。）で、1日1回、10日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収

a．血中濃度推移

各投与群の動物から経時的に採血し、血中濃度推移について検討された。

いずれの投与群においても吸収は速やかで、血中濃度は投与3日目で定常状態に達した。全血中での最高濃度は、低用量投与群で0.0178 μg/mL（最終投与8時間後）、高用量投与群で9.86 μg/mL（最終投与8時間後）、血漿中での最高濃度は、低用量投与群で0.0217 μg/mL（最終投与4時間後）、高用量投与群で12.4 μg/mL（最終投与8時間後）であった。（参照2）

b．吸収率

排泄試験［1.(2) ④］における尿、ケージ洗浄液及び乳汁中放射能の合計から、1回経口投与後の体内吸収率は、少なくとも低用量投与群で63.3%、高用量投与群で72.4%と算出された。（参照2）

② 分布

低用量投与群の最終投与 23 時間後及び高用量投与群の最終投与 8 時間後に採取した肝臓、腎臓、脂肪（腎周囲、腸間膜及び皮下）、骨格筋（三頭筋、薄筋及び背最長筋）、胆汁及び消化管内容物を試料として、体内分布試験が実施された。

各臓器及び組織等における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

最も多く放射能が検出された臓器は腎臓であった。（参照 2）

表 6　各臓器及び組織等における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重/日)	肝臓	腎臓	脂肪	筋肉	胆汁	消化管内容物
0.02	0.0045	0.0149	0.0009	0.0007	0.0006	0.0210
20	3.87	25.9	1.15	0.676	0.774	52.5

③ 代謝

高用量投与群の最終投与後の尿、糞、乳汁、肝臓、筋肉及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 7、臓器及び組織中代謝物は表 8 に示されている。

尿中ではプロヘキサジオン及びその抱合体が検出された。糞及び胆汁中放射能の主要成分はプロヘキサジオンであった。

腎臓中の主要放射性成分はプロヘキサジオンで、ほかにプロヘキサジオンのエチルエステル体及び代謝物【3】が検出されたが、プロヘキサジオンのエチルエステル体は実験操作上で生成したものと考えられた。肝臓、筋肉及び乳汁では代謝物は同定されなかった。（参照 2）

表 7　尿、糞及び胆汁中代謝物

試料	尿		糞		胆汁	
	%TAR[a]	%TRR	%TAR[a]	%TRR	%TAR[a]	%TRR
プロヘキサジオン	13.1	34.1	6.2	91.5	<0.005	95.5
プロヘキサジオンの抱合体 1	1.9	5.0	ND	ND	ND	ND
プロヘキサジオンの抱合体 2	21.6	56.2	ND	ND	ND	ND
未同定代謝物	1.8	4.7	0.6	8.6	<0.005	4.5
合計	38.4	100	6.8	100	<0.005	100

[a]：1 日の平均投与量に対する割合、ND：不検出

表 8　臓器及び組織中代謝物

試料		肝臓		腎臓		筋肉	
		%TAR[a]	μg/g	%TAR[a]	μg/g	%TAR[a]	μg/g
総残留放射能		0.37	3.87	0.36	25.9	0.01	0.68
有機溶媒画分		0.10	1.05	0.15	10.8	0.01	0.39
	プロヘキサジオン	ND	ND	0.08	5.85	ND	ND
	代謝物【3】	ND	ND	<0.005	0.15	ND	ND
	プロヘキサジオンのエチルエステル体	ND	ND	0.06	4.26	ND	ND
	未同定代謝物	ND	ND	0.01	0.58	ND	ND
水溶性画分		0.17	1.77	0.12	8.94	<0.005	0.14
抽出残渣		0.10	1.06	0.08	6.15	<0.005	0.15

[a]：1 日の平均投与量に対する割合、ND：不検出

④　排泄

尿、糞及び乳汁を投与期間中毎日採取して、排泄試験が実施された。

各投与群における累積排泄率は表 9 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄は僅かであった。（参照 2）

表 9　各投与群における累積排泄率（%）[a]

試料採取日	投与量（mg/kg 体重/日）	尿	糞	ケージ洗浄液	乳汁	合計
投与 1 日目（1 回目投与終了後）	0.02	62.2	5.3	1.0	0.1	68.6
	20	71.1	4.1	1.2	0.1	76.5
投与 10 日目（最終投与終了後）	0.02	82.5	12.4	0.4	0.1	95.4
	20	73.3	10.9	0.2	0.1	84.5

[a]：累積投与量に対する割合

（3）ヤギ②

トッケンブルグ種泌乳ヤギ（雌 1 匹）に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 206 mg/匹/日で、1 日 1 回、4 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収

排泄試験［1.（3）④］における尿、ケージ洗浄液、乳汁及び揮発性物質中放射能の合計から、最終投与後における体内吸収率は、少なくとも 76.3%と算出された。（参照 2）

② 分布

最終投与 20 時間後に、血液、肝臓、腎臓、脂肪（腎周囲脂肪、大網脂肪及び縦隔脂肪を含む。）、筋肉（背最長筋、半膜様筋及び三頭筋を含む。）、第一胃内容物、消化管内容物及び胆汁を採取して、体内分布試験が実施された。

各臓器及び組織等における残留放射能は表 10 に示されている。

可食部では、腎臓で最も多く放射能が検出された。（参照 2）

表 10　各臓器及び組織等における残留放射能

試料		可食部				非可食部			
		腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	消化管内容物	第一胃内容物	血液	胆汁
残留放射能	μg/g	3.16	0.432	0.061	0.054	3.39	9.26	0.61	0.107
	%TAR	0.06	0.05	0.02	0.01	0.73	4.19	<0.01	<0.01

③ 代謝

尿、糞、乳汁、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 11 に示されている。

いずれの試料においても、主要放射性成分としてプロヘキサジオンが検出された。そのほかに、肝臓及び腎臓では代謝物【3】の関連化合物が認められ、さらに肝臓では低分子量カルボン酸が確認された。乳汁中では、一部の放射性成分が糖類及び脂質に取り込まれていた。

プロヘキサジオンカルシウム塩は、中間代謝物を介して代謝物【3】へと代謝され、次いで低分子量カルボン酸となり、さらに糖類、脂質及びタンパク質に取り込まれると考えられた。（参照 2）

表 11　各試料中の代謝物（%TRR）

試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
尿	87.5	
糞	4.05	
乳汁	19.0	糖類(22.6)、脂質(14.9)
腎臓	40.9	代謝物【3】の関連化合物 1[a](20.8)、【3】の関連化合物 2[a](10.9)
肝臓	29.7	低分子量カルボン酸(20.2)、代謝物【3】の関連化合物 3[a](10.5)
筋肉	73.5	
脂肪	89.3	

[a]：加水分解により代謝物【3】が生成することから、【3】の関連化合物であると考えられた。
/：該当なし

④ 排泄

尿、糞、乳汁及び揮発性物質を採取して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び乳汁中排泄率は表 12 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄は僅かであった。（参照 2）

表 12　尿、糞及び乳汁中排泄率

試料	採取時期	%TAR
尿	試験開始から終了まで ほぼ 24 時間間隔	72.8
ケージ洗浄液		3.29
糞		15.8
乳汁	試験開始から終了まで 1 日 2 回	0.10
揮発性物質	最終投与後 20 時間	0.09

（4）ニワトリ

白色レグホン種採卵鶏（一群雌 5 羽、高用量投与群は 1 群雌 10 羽）に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 1.20 又は 4.80 mg/羽/日で、1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与し、排泄物は 5 日間の投与期間中毎日、卵は 1 日 2 回、組織は最終投与 20～21 時間後に採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 13、各試料中の代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能の大部分が排泄物中に排泄され、組織及び卵への残留量は 0.3%TAR 以下であった。

4.80 mg/羽/日投与群の試料を用いて実施された代謝物分析の結果、大腿筋及び砂嚢を除き、主要放射性成分はプロヘキサジオンであった。腎臓ではほかに代謝物【4】も認められた。（参照 2）

表 13　各試料における放射能分布

試料			1.20 mg/羽/日		4.80 mg/羽/日	
			μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
可食部及び卵	胸筋		BDL	BDL	BDL	BDL
	大腿筋		BDL	BDL	0.010	<0.01
	肝臓		0.007	<0.01	0.029	<0.01
	脂肪		BDL	BDL	BDL	BDL
	卵白	0~24 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		24~48 時間	BDL	BDL	0.011	<0.01
		48~72 時間	BDL	BDL	0.013	<0.01
		72~96 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01
		96~120 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01

	卵黄	0~24 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		24~48 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		48~72 時間	BDL	BDL	0.009	<0.01
		72~96 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01
		96~120 時間	BDL	BDL	0.019	<0.01
非可食部	腎臓		0.0936	<0.01	0.475	0.03
	砂嚢		0.005	<0.01	0.021	<0.01
	皮膚		0.006	<0.01	0.022	<0.01
	血液		0.013	<0.01	0.054	<0.01
	消化管		0.132	<0.01	0.367	0.3
	排泄物		—	91.9	—	94.7
	ケージ洗浄液		—	0.7	—	1.6

BDL：検出限界未満、－：算出されず

表 14　各試料中の代謝物（%TRR）

試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
肝臓	14.9	
卵黄	12.5	
卵白	27.3	
卵全体	20.9	
腎臓	27.7	【4】(15.5)
排泄物	82.8	

注）大腿筋及び砂嚢については分析されなかった。/：該当なし

2．植物体内運命試験

（1）稲①

稲（品種：キヌヒカリ）の出穂直前に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 30 及び 300 g ai/ha の用量で茎葉部に塗布処理し、処理 25 日後（300 g ai/ha 処理区のみ）及び処理 50 日後（収穫期）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

稲試料における放射能分布は表 15、稲試料中の代謝物は表 16 に示されている。

塗布部位からの放射能の移行割合は低用量に比べて高用量で低かった。玄米中の残留放射能は 5.5%TAR 以下であり、その大部分が水相及び抽出残渣に認められた。

稲体中放射性成分としてプロヘキサジオン、代謝物【3】及び【4】が認められた。茎葉部ではプロヘキサジオンが多く検出されたが、玄米ではいずれも少量であった。抽出残渣の分析の結果、玄米抽出残渣中の放射性成分はデンプン構成成分及び水溶性の代謝物として、茎葉部ではセルロース構成成分として存在した。（参照 2）

表 15　稲試料における放射能分布

処理区	試料採取時期		玄米	籾殻	穂	葉	茎	根
300 g ai/ha	処理 25 日後	mg/kg			1.46	5.91	3.57	0.150
		%TAR			6.5	21.0	30.5	3.3
	処理 50 日後	mg/kg	1.27	1.83		7.00	1.96	0.259
		%TAR	4.6	1.5		22.0	17.4	5.6
30 g ai/ha	処理 50 日後	mg/kg	0.148	0.275		0.114	0.163	0.021
		%TAR	5.5	2.0		3.6	14.8	4.4

/：該当なし

表 16　稲試料中の代謝物

処理区	試料採取時期	試料		残留放射能	抽出液（有機相＋水相）				抽出残渣
					プロヘキサジオン	代謝物【3】	代謝物【4】	その他	
300 g ai/ha	処理 25 日後	穂	%TRR	10.4	3.3	0.3	0.2	3.4	3.2
		葉	%TRR	34.3	21.8	1.0	1.7	6.0	3.8
		茎	%TRR	49.8	20.2	1.2	2.8	13.7	11.9
		根	%TRR	5.6	1.3	0.1	0.1	1.7	2.4
	処理 50 日後	玄米	%TRR	9.1	0.2	0.1	0.1	3.7	4.9
		籾殻	%TRR	3.0	0.1	<0.1	0.1	1.4	1.3
		葉	%TRR	42.9	29.5	0.8	1.7	5.5	5.4
		茎	%TRR	33.8	11.8	0.5	1.2	7.2	13.1
		根	%TRR	11.4	5.2	<0.1	0.1	4.1	2.0
30 g ai/ha	処理 50 日後	玄米	%TRR	18.4	0.2	0.5	0.3	6.0	11.3
			mg/kg	0.149	0.002	0.004	0.002	0.049	0.092
		籾殻	%TRR	6.8	0.3	0.2	0.4	2.9	2.9
			mg/kg	0.275	0. 010	0.007	0.013	0.124	0.120
		葉	%TRR	11.6	0.9	0.2	1.0	4.4	4.9
			mg/kg	0.115	0.009	0.002	0.010	0.044	0.049
		茎	%TRR	49.3	5.4	0.7	2.7	15.3	25.2
			mg/kg	0.163	0.019	0.003	0.009	0.049	0.083
		根	%TRR	14.3	<0.1	<0.1	<0.1	10.9	2.2
			mg/kg	0.022	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.004

（2）稲②

稲（品種：初星）の 4～5 葉期に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 1 ppm の濃度で水耕根部処理、又は茎葉基部、葉鞘、第 3 葉及び第 5 葉に 6.2 μg/10 μL /本の用量で塗布処理（茎葉処理）し、水耕根部処理では処理 4、8、24 及び 48 時間後に、茎葉処理では処理 1、3 及び 7 日後に植物体を採取して、稲幼苗における移行性について検討された。

採取した植物体のオートラジオグラフィー解析の結果、プロヘキサジオンカルシウム塩の稲幼苗の根部、葉鞘基部、葉鞘、第3葉及び第5葉からの移行性を比較すると、その度合いは、根部＞葉鞘基部＞＞第3葉＞第5葉＞葉鞘の順になるものと推定された。（参照2）

（3）キャベツ

キャベツ（品種：金系201）の5～6葉期に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を0.84～0.89 mg/植物の用量で葉表面に塗布処理し、処理直後、7、14及び21日後に処理葉（第5葉）、それ以外の地上部（非処理茎葉）及び毛根を含む土壌（地下部）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料における放射能分布及び代謝物は表17に示されている。

処理7、14及び21日後の各試料において、処理葉よりも非処理茎葉で残留放射能は多く検出され、処理後の経過日数の増加とともに非処理茎葉での検出量が増加した。キャベツ地上部の残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、ほかに代謝物【3】、【4】及び【8】が少量検出された。（参照2）

表17　キャベツ試料における放射能分布及び代謝物

試料採取時期	試料		残留放射能		抽出液				抽出残渣
					プロヘキサジオン	代謝物【3】	代謝物【4】	代謝物【8】	
			mg/kg	%TAR	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR	%TAR
処理7日後	地上部	処理葉	31.1	25.5	11.4	0.43	0.30	0.34	2.24
		非処理茎葉		39.7	22.9	1.04	0.20	0.81	3.09
	地下部		/	27.6					
処理14日後	地上部	処理葉	28.2	26.3	12.3	0.63	0.25	ND	2.75
		非処理茎葉		43.7	25.4	0.95	0.29	0.50	3.07
	地下部		/	10.9					
処理21日後	地上部	処理葉	20.5	13.6	3.42	0.45	ND	ND	0.85
		非処理茎葉		51.0	23.0	1.75	0.27	0.86	4.42
	地下部		/	18.1					

/：該当なし、ND：検出されず

（4）らっかせい

らっかせい（品種：Florigiant）を播種45日後に移植し、移植91日後に^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を1,120 g ai/haの用量で茎葉散布処理し、試料として処理直後（30分後）及び13日後に茎葉部を、処理22日後（収穫期）には植物体を掘り起して莢実を空気中に露出して乾燥させ、処理25日後に採取して植物体内運命試験が実施された。また、処理直後及び収穫時に植物の下又は周

辺の土壌を採取し、土壌中放射能濃度が測定された。

らっかせい試料における放射能分布は表 18、子実、莢及び茎葉中の代謝物は表 19 に示されている。

処理 25 日後に収穫した子実及び莢中の残留放射能はそれぞれ 4.15 及び 2.50 mg/kg であったことから、処理放射能は茎葉部から莢実へ移動する可能性があるものと考えられた。

各試料における残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであった。ほかに代謝物【3】、【4】及び【10】が検出された。抽出残渣を検討した結果、放射能はタンパク画分、糖画分、リグニン等に分画された。（参照 2）

表 18　らっかせい試料における放射能分布（mg/kg）

試料	試料採取時期	残留放射能
茎葉部	処理 30 分後	635
	処理 13 日後	19.8
	処理 22 日後（乾燥前）	18.3
	処理 25 日後（乾燥後）	36.5
子実	処理 25 日後（乾燥後）	4.15
莢	処理 25 日後（乾燥後）	2.50
土壌	処理直後	0.337
	収穫時	0.495

表 19　子実、莢及び茎葉中の代謝物

試料		総残留放射能	抽出液				
			プロヘキサジオン	代謝物【3】	代謝物【4】	代謝物【10】	その他
茎葉部（乾草）	%TRR	100	35.1	1.69	12.7	5.79	34.1
	mg/kg	36.5	12.8	0.615	4.63	2.12	12.4
子実（乾燥子実）	%TRR	100	38.3	0.00	3.06	2.08	46.4
	mg/kg	4.15	1.58	0.00	0.13	0.09	1.92
莢（乾燥外殻）	%TRR	100	9.66	2.54	15.9	7.48	36.4
	mg/kg	2.50	0.24	0.06	0.40	0.19	0.97

（5）りんご

りんご（品種：Red Macintosh Cultivar Campbell 種）の果実に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 35 日間隔で 2 回散布処理（処理量は合計で 1,960 g ai/ha に相当）し、各処理前後に未成熟果実を、2 回目処理 45 日後（初回処理 80 日後）に成熟果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

りんご果実における残留放射能濃度は表 20、成熟果実中の代謝物は 21 に示さ

れている。

成熟果実において、プロヘキサジオンのほか代謝物【3】、【4】、【8】、【9】、【11】、【12】、【13】、【14】等のプロピオニル側鎖及びシクロヘキサジオン環の酸化により生ずる代謝物が検出されたが、各代謝物の濃度は低かった（0.05 mg/kg 未満）。（参照 2）

表 20　りんご果実における残留放射能濃度(mg/kg)

試料	未成熟果実			成熟果実
試料採取時期 (初回処理後日数)	初回処理直後 (0)	2 回目処理直前 (34)	2 回目処理直後 (35)	2 回目処理 45 日後 (80)
残留放射能濃度	0.632	0.323	0.643	0.305

表 21　成熟果実中の代謝物

	プロヘキサジオン	代謝物									抽出残渣
		【3】	【4】	【8】	【9】	【11】	【12】	【13】	【14】	その他	
%TRR	1.83	5.55	1.24	9.21	2.44	5.33	2.60	7.68	11.8	47.1	2.21
mg/kg	0.0056	0.0169	0.0038	0.0281	0.0074	0.0163	0.0079	0.0234	0.0359	0.144	0.0067

プロヘキサジオンカルシウム塩の植物体における推定代謝経路は、プロヘキサジオンから酸化的代謝反応による代謝物【3】の生成、さらに代謝物【4】への変換であると考えられた。

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌及び好気的湛水土壌中運命試験

沖積土・埴壌土（静岡）及び火山灰土・砂質埴壌土（茨城）を畑地条件（水分含有量を最大容水量の 50%に調整）又は湛水条件（水深 1 cm に調整）とし、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30℃の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、好気的土壌及び好気的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌条件下で同様の試験が実施された。

好気的土壌における放射能分布は表 22 に示されている。

プロヘキサジオンカルシウム塩は、畑地及び湛水条件のいずれの土壌においても速やかに分解され、処理後 30 日で 70%TAR 以上が $^{14}CO_2$ として放出された。推定半減期は 0.6～0.7 日であった。

滅菌条件下では、プロヘキサジオンカルシウム塩の分解は遅く、推定半減期は畑地条件で 111～121 日、湛水条件で 24～30 日であった。$^{14}CO_2$ の生成量も非滅菌条件に比べて少なく、プロヘキサジオンカルシウム塩の土壌中での分解に対

する土壌微生物の関与が示唆された。（参照 2）

表 22　好気的土壌における放射能分布（%TAR）

土壌			埴壌土（静岡）			砂質埴壌土（茨城）		
処理後経過日数			0	3	30	0	3	30
非滅菌	畑地条件	$^{14}CO_2$	-	59.2	73.4	-	58.4	71.5
		プロヘキサジオン	96.8	5.2	0.5	90.8	5.8	0.6
		抽出残渣	1.8	12.2	11.1	<0.1	17.4	10.0
	湛水条件	$^{14}CO_2$	-	38.2	70.9	-	48.7	77.2
		プロヘキサジオン	85.0	3.9	0.2	77.4	3.4	0.1
		抽出残渣	7.8	26.4	20.7	5.8	25.8	17.6
滅菌	畑地条件	$^{14}CO_2$	-	<0.1	0.3	-	<0.1	0.6
		プロヘキサジオン	92.0	74.7	70.9	92.4	73.8	73.3
		抽出残渣	2.4	11.2	17.2	2.6	16.4	14.8
	湛水条件	$^{14}CO_2$	-	0.1	11.3	-	0.1	40.5
		プロヘキサジオン	86.6	84.1	42.9	89.0	80.2	24.0
		抽出残渣	5.4	9.0	20.2	3.6	9.4	14.7

-：試料採取なし

（2）好気的湛水土壌中運命試験

火山灰土・砂質埴壌土（茨城）を湛水条件（水深 1 cm に調整）とし、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30℃の暗条件下で最長 96 時間インキュベートして、好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

好気的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 23 に示されている。

プロヘキサジオンカルシウム塩の土壌中における分解は極めて速やかで、処理後 96 時間で 56.7%TAR が $^{14}CO_2$ として放出された。推定半減期は 27.5 時間であった。分解物として【3】及び【4】が少量検出された。（参照 2）

表 23　好気的湛水土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

画分	処理後経過時間（hr）		
	0	12	96
$^{14}CO_2$	0	9.0	56.7
プロヘキサジオン	80.2	50.2	6.8
分解物【3】	2.2	4.0	0.3
分解物【4】	0.1	0.1	<0.1
その他	8.4	8.5	3.1
抽出残渣	5.6	14.0	19.4

（３）土壌残渣の分画

沖積土・埴壌土（静岡）及び火山灰土・砂質埴壌土（茨城）を、湛水条件（水深 1.0～1.5 cm に調整）又は畑地条件（水分含有量を最大容水量の 50%に調整）とし、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30℃の暗条件下で 29 日間インキュベートして、好気的土壌及び好気的湛水土壌における抽出残渣の分画が実施された。

好気的土壌及び好気的湛水土壌における放射能分布は表 24 に示されている。

いずれの土壌及び培養条件においても、主要分解物は $^{14}CO_2$ であった。抽出残渣の放射能性成分の多くがヒューミン画分に存在し、次いで腐植酸及びフルボ酸の水層画分に分布していた。（参照 2）

表 24　好気的土壌及び好気的湛水土壌における放射能分布（%TAR）

画分			埴壌土（静岡）		砂質埴壌土（茨城）	
			湛水条件	畑地条件	湛水条件	畑地条件
$^{14}CO_2$			49.0	62.7	49.1	70.2
揮発性成分			<0.1	-	0.1	<0.1
抽出液	クロロホルム層		1.2	1.3	3.0	1.3
	水層		1.9	2.0	2.6	1.3
抽出残渣			15.7	14.7	20.1	12.0
	ヒューミン		9.2	8.5	14.9	7.7
	腐植酸		2.5	2.6	1.9	2.1
	フルボ酸	クロロホルム層	0.3	0.2	0.6	0.2
		水層	3.7	3.4	2.7	2.0

-：分析せず

（４）土壌吸着試験

４種類の国内土壌［壌土（長野）、軽埴土（宮城）、砂質埴壌土（茨城）及び埴壌土（静岡）］を用いて土壌吸着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 16.2～475、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 920～3,800 であった。（参照 2）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験①

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、プロヘキサジオンカルシウム塩を 77.0 mg/L の濃度で添加し、50℃の暗所条件下で 5 日間インキュベートして予備試験が実施され、さらに pH 4 の緩衝液では 20℃で 264 時間、pH 7 の緩衝液では 40℃で 576 時間、60℃で 77 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各試験条件下で得られた速度定数から、20℃の緩衝液中におけるプロヘキサジ

オンカルシウム塩の推定半減期は、pH 4 で 200 時間、pH 7 で 4,350 時間、pH 9 で 1 年以上と算出された。（参照 2）

（2）加水分解試験②

pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 1.45 mg/L の濃度で添加し、20℃、50℃及び 70℃の暗所条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各試験条件下で得られた速度定数から、22℃の滅菌緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は、pH 5 で 5 日未満、pH 7 で 21 日、pH 9 で 89 日と算出された。分解物として【3】の存在が確認された。（参照 2）

（3）水中光分解試験①

滅菌自然水［河川水（静岡）、pH 7.9］に ^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 10 mg/L となるように添加し、25±2℃で 120 時間、キセノンアークランプ（光強度：54.1 W/m^2、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌自然水中における分解物の経時変化は表 25 に示されている。

プロヘキサジオンは光照射時間とともに減少し、主要分解物【4】が時間とともに増加した。ほかに分解物【3】が少量検出された。

滅菌自然水中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は 85.6 時間（3.6 日）、北緯 35° 春の太陽光換算で 25.0 日と算出された。（参照 2）

表 25　滅菌自然水中における分解物の経時変化（%TAR）

試験区	光照射区				暗対照区
経過時間（hr）	0	24	72	120	120
プロヘキサジオン	97.2	77.0	52.1	36.4	96.9
分解物【3】	1.4	2.8	3.1	3.0	1.3
分解物【4】	0.4	10.8	22.6	29.5	0.5
未同定物質	0.9	6.4	14.2	19.9	1.0

（4）水中光分解試験②

pH 5（クエン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に ^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 10 mg/L となるように添加し、25±1℃で 360 時間、キセノンアークランプ（光強度：1,700 μmol・m^{-2}・sec^{-1}、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌緩衝液中における分解物の経時変化は

表 26 に示されている。

pH 5 の緩衝液中では、プロヘキサジオンカルシウム塩は光照射により速やかに分解した。主要分解物は【4】及び【9】であった。pH 9 では分解は緩やかで、主要分解物は【4】及び【8】であった。

滅菌緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は、pH 5 で 8.67 日、pH 9 で 11.4 日と算出された。（参照 2）

表 26　滅菌緩衝液中における分解物の経時変化（%TAR）

試験区	光照射区						暗対照区	
試料	pH 5			pH 9			pH 5	pH 9
経過時間（hr）	0	169	362	0	169	362	360	360
プロヘキサジオン	97.3	13.1	4.61	98.0	48.1	42.9	14.5	85.8
分解物【3】	1.62	1.69	ND	ND	ND	ND	81.6	1.07
分解物【4】	ND	48.6	ND	ND	29.9	23.1	ND	ND
分解物【8】	ND	7.76	8.50	ND	10.2	18.3	ND	ND
分解物【9】	1.12	16.2	72.8[a]	2.03	8.27	8.40	ND	ND
未同定物質	ND	3.45	ND	ND	ND	1.41	2.53	16.4

ND：検出されず、[a]：分解物【4】及び【9】の混合物として定量。

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・埴壌土（福岡）、洪積土・埴壌土（宮城）、火山灰土・壌土（茨城）、洪積火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・砂壌土（福岡）を用いて、プロヘキサジオンカルシウム塩を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 27 に示されている。（参照 2）

表 27　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg 乾土[a]（試験温度：30℃）	火山灰土・軽埴土	1.9 日
			沖積土・埴壌土	1.2 日
	畑水分状態	0.1 mg/kg 乾土[a]（試験温度：30℃）	洪積土・埴壌土	6 時間
			火山灰土・壌土	6 時間
		5.0 mg/kg 乾土[b]（試験温度：30℃）	洪積火山灰土・軽埴土	2.2 日
			洪積土・砂壌土	13 日
ほ場試験	水田	10 g ai/ha[c]	火山灰土・軽埴土	-
			沖積土・埴壌土	-
	畑地	100 g ai/ha[d]	洪積土・埴壌土	-
			火山灰土・壌土	1.2 日

		5,000 g ai/ha [e]	洪積火山灰土・軽埴土	2 日
			洪積土・砂壌土	1 日

[a]：^{14}C-プロヘキサジオンカルシウム塩を使用、[b]：純品を使用、[c]：1%フロアブル剤を使用、
[d]：5%フロアブル剤を使用、[e]：25%フロアブル剤を使用、・：推定できず。

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稲、小麦等を用い、プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、定量はプロヘキサジオン（遊離酸）で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。結果は別紙3に示されている。

プロヘキサジオンカルシウム塩としての最大残留値は、散布1日後に収穫したいちご（果実）の0.68 mg/kgであった。（参照2）

（2）畜産物残留試験

ホルスタイン種乳牛（一群3又は5頭）に、プロヘキサジオンカルシウム塩を一日平均摂取量が0、8、24及び80 mg/kg飼料となるように、1日1回、29日間カプセル経口投与し、試料として乳汁、脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓を採取して、プロヘキサジオンカルシウム塩、プロヘキサジオン及び代謝物【3】を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。なお、定量はプロヘキサジオン（遊離酸）のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。代謝物【3】については、腎臓及び肝臓試料においてのみ測定された。結果は別紙4に示されている。

乳汁においては、80 mg/kg飼料投与群の1頭で、投与10日にのみプロヘキサジオンカルシウム塩が検出された（0.010 μg/g）が、その他の試料中に残留は認められなかった。畜産物における最大残留値は、80 mg/kg飼料投与群の最終投与後4.5時間以内に採取した腎臓で認められ、プロヘキサジオンカルシウム塩として2.65 μg/g、代謝物【3】で0.331 μg/gであった。（参照2）

7．一般薬理試験

ラット、マウス及びヒト赤血球を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表28に示されている。（参照2）

表 28　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)	最小作用量 (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、500、1,500、5,000 (経口)	−	5,000	影響なし
	運動協調性 (Rota-rod 法)	ICR マウス	雌 10	0、500、1,500、5,000 (経口)	−	5,000	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	Wistar ラット (麻酔下)	雄 2~3	0、5,000 (十二指腸内)	−	5,000	影響なし
消化器系	消化管炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、5,000 (経口)	−	5,000	影響なし
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 10	0、500、1,500、5,000 (経口)	−	5,000	影響なし
	溶血作用	ヒト赤血球	/	0.0、0.03、0.1、0.3、1.0 mg/mL (*in vitro*) [a]	−	1.0 mg/mL	影響なし

注）溶媒として、[a]は生理食塩液、それ以外は 0.5%CMC 溶液が用いられた。
−：最小作用量は設定できなかった。
/：該当なし。

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

プロヘキサジオンカルシウム塩（原体）及びプロヘキサジオン（遊離酸）の急性毒性試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 2）

表 29　急性毒性試験結果概要（原体及び遊離酸）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
プロヘキサジオンカルシウム塩	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		$B6C3F_1$ マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		眼瞼下垂、呼吸不全、うずくまり 雄：死亡例なし 雌：4.21 mg/L で死亡例
			>4.21	>4.21	
プロヘキサジオン	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	1,790	1,990	1,183 mg/kg 体重以上で自発運動低下、腹臥位、背臥位（雄のみ）、側臥位（雌のみ）、体温低下、流涙、褐色分泌物、眼瞼下垂、下痢、軟便 雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,183 mg/kg 体重以上で死亡例
		$B6C3F_1$ マウス 雌雄各 5 匹	2,630	3,120	2,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、側臥位、腹臥位、眼瞼下垂、赤色尿 雌雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例

代謝物【3】及び【4】並びに原体混在物【15】及び【16】を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 30 に示されている。（参照 2）

表 30　急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物【3】	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	2,500	2,710	自発運動低下、側臥位、腹臥位、体温低下、流涙、眼瞼下垂、タール便、下痢、軟便、流涎（雌のみ） 雌雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F_1マウス 雌雄各 5 匹	2,620	2,930	自発運動低下、腹臥位、側臥位（雌のみ）、体温低下、眼瞼下垂 雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物【4】	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,170	3,080	嗜眠、自発運動低下、失調性歩行、腹臥位、立毛、流涎 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物【15】	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物【16】	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

（2）急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与日の運動量検査（5 分間隔の連続する 12 ブロックの計 60 分のセッション）において、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄で、第 2 ブロック及びセッション全体の運動量に有意な増加がみられたが、投与開始前及び投与後の各検査時期においても同様の傾向がみられたため、偶発的な所見であると判断された。

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）

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

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

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、10,000、30,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		1,000	10,000	30,000	50,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	73.1	734	2,270	3,920
	雌	80.4	815	2,480	4,220

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃扁平上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：73.1 mg/kg 体重/日、雌：80.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 32　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・Hb、MCH 及び MCHC 減少 ・Ret 増加	
30,000 ppm 以上	・好中球百分率増加 ・リンパ球百分率減少 ・Cre 減少	
10,000 ppm 以上	・前胃扁平上皮過形成 §	・前胃扁平上皮過形成
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（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、80、400 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でカリウム減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 33　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重/日	・WBC 及び Lym 減少	・尿量増加 ・尿比重低下 ・腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張§
400 mg/kg 体重/日以上	・カリウム減少 ・腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張 §	・カリウム減少
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（３）96 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 96 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 34　96 日間亜急性神経毒性試験（ラット）平均検体摂取量

投与群（ppm）		1,000	4,000	16,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	70	285	1,150
	雌	85	330	1,350

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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 16,000 ppm（雄：1,150 mg/kg 体重/日、雌：1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 35　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・Ht 及び Hb 減少§（投与 13 及び 26 週時） ・TP 及び Alb 減少 ・カリウム減少 ・無機リン増加 ・尿量増加	・カリウム減少
200 mg/kg 体重/日以上	・RBC 減少§（投与 13 及び 26 週時） ・尿比重低下 ・尿電解質（ナトリウム、カリウム、クロール）増加（投与 13 又は 39 週時） ・腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化§	・Ht、Hb 及び RBC 減少§§（投与 13 及び 26 週時） ・TP 及び Alb 減少 ・尿比重低下 ・腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化§
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。
§§：200 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：26、52 及び 78 週の各時期一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 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 36　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）		400	2,000	10,000	20,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	18.5	93.9	469	968
	雌	22.3	114	572	1,180

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で前胃扁平上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm（雄：469 mg/kg 体重/日、雌：572 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 37-1　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
20,000 ppm	・体重増加抑制（投与 15 週以降） ・前胃扁平上皮過形成 ・前胃角化亢進 ・腺胃粘膜下異所性組織[a]	・体重増加抑制（投与 9~56 週） ・前胃扁平上皮過形成[§] ・前胃角化亢進 ・前胃基底細胞過形成 ・腺胃粘膜下異所性組織[a]
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。
[a]：胃内粘膜下部位で異常に下方方向へ再生した胃粘膜組織。

表 37-2　52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制（投与 15 週以降） ・前胃扁平上皮過形成[§§] ・前胃角化亢進[§§]	・体重増加抑制（投与 9~52 週） ・前胃扁平上皮過形成[§§] ・前胃角化亢進[§§]
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§§：統計検定は実施されていない。

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F$_1$ マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：52 及び 78 週それぞれ一群雌雄各 8～10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、20,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		400	2,000	20,000	40,000
平均検体摂取量	雄	55	279	2,850	5,910
（mg/kg 体重/日）	雌	68	351	3,490	7,330

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 以上投与群の雄及び 40,000 ppm 投与群の雌で前胃角化亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm（279 mg/kg 体重/日）、雌で 20,000 ppm（3,490 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 39　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40,000 ppm	・腺胃粘膜下異所性組織 [a]	・体重増加抑制（投与 66 週以降） ・前胃角化亢進 ・前胃扁平上皮過形成 ・膵臓外分泌腺空胞化
20,000 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 12 週以降） ・前胃角化亢進	20,000 ppm 以下 毒性所見なし
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	

[a]：胃内粘膜下部位で異常に下方方向へ再生した胃粘膜組織。

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 26 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 40　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）			500	5,000	50,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	39.0	389	4,090
		雌	41.0	405	4,240
	F_1 世代	雄	40.7	413	4,540
		雌	44.2	451	5,060

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 以上投与群の P 雄で死亡、P 雌及び F_1 雌雄で前胃の病変等が認められ、児動物では 5,000 ppm 以上投与群の F_1 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 500 ppm（P 雄：39.0 mg/kg 体重/日、P 雌：41.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：40.7 mg/kg 体重/日、F_1 雌：44.2 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）

表 41　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	50,000 ppm	・前胃：上皮肥厚、角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚§ ・腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大§	・死亡（1 例） ・体重増加抑制（妊娠期間）§ ・飲水量増加 ・前胃：上皮肥厚§ ・腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大§	・体重増加抑制（成育期間）及び摂餌量減少（成育期間初期） ・前胃：上皮肥厚、角質化 ・腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大	・摂餌量減少（成育期間初期） ・飲水量増加 ・前胃：上皮肥厚 ・腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大
	5,000 ppm 以上	・死亡（2 例）	・前胃：上皮角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚§	・前胃：境界辺縁の乳頭状上皮肥厚	・死亡（1 例）[a] ・体重増加抑制（成育期間及び哺育期間） ・前胃：上皮角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	50,000 ppm			・体重増加抑制	
	5,000 ppm 以上	・体重増加抑制		5,000 ppm 以下 毒性所見なし	
	500 ppm	毒性所見なし			

[a]：5,000 ppm 投与群のみ
§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与の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）

（3）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、100

及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、350 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産（2 例）が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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）

（4）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料[2]＞

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、40、200 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、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 42 に示されている。

200 及び 750 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 4 及び 17 例の母動物が死亡又は切迫と殺された。死亡動物の剖検では、200 及び 750 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 及び 8 例に肺のうっ血等の病変が認められたが、病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡、体重減少等が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。（参照 2）

表 42　発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	・胃粘膜のびらん/潰瘍 [a]	毒性所見なし
200 mg/kg 体重/日以上	・死亡/切迫と殺 [b] ・流産/早産 [c] ・体重減少	
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：20 匹中 7 例。
[b]：200 mg/kg 体重/日投与群で死亡 4 例、750 mg/kg 体重/日投与群では死亡 15 例のほか、早産及び誤投与（食道穿孔）による切迫と殺各 1 例。
[c]：200 mg/kg 体重/日投与群で流産 5 例、早産 1 例、750 mg/kg 体重/日投与群で早産 1 例。

（5）発生毒性試験（ウサギ）③＜参考資料[3]＞

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、30、75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

---

[2] 本試験は、使用した経口投与ゾンデの長さ不足に起因すると考えられる誤嚥性肺炎及び死亡が多数認められ、適切な毒性評価が困難であったと考えられるため、参考資料とした。
[3] 本試験は、使用した経口投与ゾンデの長さ不足に起因すると考えられる誤嚥性肺炎及び死亡が多数認められ、適切な毒性評価が困難であったと考えられるため、参考資料とした。

30、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、2 及 3 例の母動物が死亡した。150 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は誤投与（食道穿孔）、他の 1 例は肺炎によるものと判断されたが、ほかの死亡例の死因は特定されなかった。死亡動物の剖検で肺の病変が認められたが、病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験において、母動物及び児動物に検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。（参照 2）

１３．遺伝毒性試験

プロヘキサジオンカルシウム塩（原体）について、*in vitro* では細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（V79 細胞、*Hgprt* 座）、染色体異常試験（卵巣皮質由来細胞）、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が実施され、*in vivo* ではラットを用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。また、プロヘキサジオン（遊離酸）について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 43 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣皮質由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の最高濃度で 6 時間処理した場合にのみ、倍数体細胞が有意に誘発されたが、*in vivo* 染色体異常試験及び小核試験を含むほかの試験系では全て陰性であったことから、プロヘキサジオンカルシウム塩には、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、4）

表 43　遺伝毒性試験概要（原体及び遊離酸）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
プロヘキサジオンカルシウム塩	*in vitro*	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis*（H17、M45 株）	50~5,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
		復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *Escherichia coli*（WP2*uvr*A 株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞（*Hgprt* 座）	50~500 μg/mL（-S9） 50~475 μg/mL（+S9）	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣皮質由来細胞（CHO-K_1-BH_4）	125~500 μg/mL（+/-S9）（6 時間処理）	-S9 で陽性*
				125~500 μg/mL（-S9）（24 時間処理）	陰性
				62.5~250 μg/mL（-S9）（48 時間処理）	陰性
		UDS 試験	Wistar ラット初代培養肝細胞	5.00~500 μg/mL	陰性
	in vivo	染色体異常試験	SD ラット（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	0、5,000 mg/kg 体重（単回経口投与、標本作製：投与後 6、24、48 時間）	陰性
		小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重（単回経口投与、標本作製：投与後 24、48、72 時間）	陰性
プロヘキサジオン	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	40.5~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：倍数体細胞の誘発

代謝物【3】（動物、植物、土壌及び水系由来）及び【4】（植物、土壌及び水系由来）並びに原体混在物【15】及び【16】の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 44 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2）

表 44　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物【3】	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	40.5~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
代謝物【4】	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物【15】	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	8.0~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物【16】	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	8.0~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロヘキサジオンカルシウム塩」の食品健康影響評価を実施した。プロヘキサジオンカルシウム塩は体内でプロヘキサジオンとなるため、プロヘキサジオンの試験成績も用いて評価を実施した。

^{14}C で標識したプロヘキサジオンカルシウム塩を用いた動物体内運命試験の結果、ラットへ低用量での経口投与後 24 時間の体内吸収率は、少なくとも雄で 84.3%、雌で 63.4%と算出された。組織への分布及び消失は速やかで、体内蓄積性は認められなかった。排泄も速やかで、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄された。胆汁中排泄は僅かであった。尿及び糞中放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】（いずれもプロヘキサジオンの抱合体）、糞中では代謝物【3】が検出された。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）では、プロヘキサジオンが最大で 89.3%TRR（ヤギの脂肪）、加水分解により代謝物【3】が生成する物質が最大で 20.8%TRR（ヤギの腎臓）、代謝物【4】が最大で 15.5%TRR（ニワトリの腎臓）認められた。

^{14}C で標識したプロヘキサジオンカルシウム塩を用いた植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超えて認められた代謝物は【14】（りんごの果実で 11.8%TRR）のみであった。

プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを分析対象化合物として作物残留試験が実施され、プロヘキサジオンカルシウム塩としての最大残留値はいちご（果実）の 0.68 mg/kg であった。

プロヘキサジオンカルシウム塩、プロヘキサジオン及び代謝物【3】を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値はいずれも乳牛の腎臓で認められ、プロヘキサジオンカルシウム塩として 2.65 μg/g、代謝物【3】で 0.331 μg/g であった。

各種毒性試験結果から、プロヘキサジオンカルシウム塩投与による影響は、主に胃（前胃扁平上皮過形成、腺胃粘膜下異所性組織等）及び腎臓（皮質尿細管拡張等：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験で 10%TRR を超える代謝物として【14】がりんご果実で認められたものの、その残留濃度は低かった。また、プロヘキサジオンカルシウム塩は主に遊離酸であるプロヘキサジオンとして検出することから、農産物中の暴露評価対象物質をプロヘキサジオンカルシウム塩及びその遊離酸であるプロヘキサジオンと設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 46 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 20 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 0.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロヘキサジオンカルシウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、雄ラットで無毒性量は設定されなかったが、毒性徴候に大きな性差は認められなかったことから、雄の無毒性量は雌の無毒性量の近傍にあると考えられた。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、雌ラットを用いた急性毒性試験の 910 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	20 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

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

表 45　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、10,000、 30,000、50,000 ppm 雄：0、73.1、734、2,270、 3,920 雌：0、80.4、815、2,480、 4,220	雄：73.1 雌：80.4 雌雄：前胃扁平上皮過形成	73	雄：73.1 雌：80.4 雌雄：前胃扁平上皮過形成	雄：73.1 雌：80.4 雌雄：前胃扁平上皮過形成
	96 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,000、4,000、16,000 ppm 雄：0、70、285、1,150 雌：0、85、330、1,350	雄：1,148 雌：1,348 雌雄：毒性所見なし （亜急性神経毒性は認められない）	1,250 （亜急性神経毒性は認められない）	雄：1,150 雌：1,350 雌雄：毒性所見なし （亜急性神経毒性は認められない）	雄：1,150 雌：1,350 雌雄：毒性所見なし （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、400、2,000、10,000、 20,000 ppm 雄：0、18.5、93.9、469、 968 雌：0、22.3、114、572、 1,180	93.9 WBC 減少（雄） （発がん性は認められない）	94 （発がん性は認められない）	雄：469 雌：572 雌雄：前胃扁平上皮過形成等 （発がん性は認められない）	雄：93.9 雌：114 雌雄：前胃角化亢進 （発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖試験	0、500、5,000、50,000 ppm P 雄：0、39.0、389、4,090 P 雌：0、41.0、405、4,240 F_1 雄：0、40.7、413、4,540 F_1 雌：0、44.2、451、5,060 ＜米国＞ 0、35.5、385、3,850	親動物：35.5 児動物：385 繁殖能：3,850 親動物：死亡率増加 児動物：体重増加抑制 繁殖能：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物：35 児動物：35 繁殖能：350 親動物：体重増加抑制、胃の病変 児動物：体重増加抑制 繁殖能：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 P 雄：39.0 P 雌：41.0 児動物 F_1 雄：40.7 F_1 雌：44.2 親動物 雌雄：前胃の病変等 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 P 雄：39.0 P 雌：41.0 児動物 F_1 雄：40.7 F_1 雌：44.2 親動物 雌雄：前胃の病変等 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、80、389、1,990、10,200 雌：0、93、454、2,260、11,900	雄：10,200 雌：11,900 雌雄：毒性所見なし	384		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2 年間 発がん性 試験	0、400、2,000、20,000、40,000 ppm 雄：0、55、279、2,850、5,910 雌：0、68、351、3,490、7,330	279 体重増加量減少、食餌効率低下、胃の病理組織学的変化 （発がん性は認められない）	279 （発がん性は認められない）	雄：279 雌：3,490 雌雄：前胃角化亢進等 （発がん性は認められない）	雄：279 雌：351 雄：前胃角化亢進等 雌：Ht 増加 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性 試験 ①	0、30、100、350	母動物：100 胎児：350 母動物：流産 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加量及び摂餌量減少 胎児：胚/胎児毒性	母動物：100 胎児：350 母動物：流産 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：350 母動物：流産、体重増加抑制 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発生毒性 試験 ②	0、40、200、750	母動物：40 胎児：200 母動物：死亡、流産、体重増加量減少 胎児：毒性所見なし （750 mg/kg 体重/日投与群の母動物の高死亡率のため、胎児における最高用量を 200 mg/kg 体重/日とみなした）		＜参考資料＞	母動物：40 胎児：750 母動物：死亡、体重減少等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験 ③	0、30、75、150	母動物：150 胎児：150 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）		＜参考資料＞	母動物：－ 胎児：150 母動物：体重減少 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、80、400、2,000	80 腎尿細管拡張/好塩基性変化、カリウム減少		雌雄：80 雌雄：カリウム減少等	雌雄：80 雌雄：カリウム減少等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、20、200、1,000	20 腎の病理組織学的変化、尿量増加、尿中ナトリウム増加	20	雌雄：20 雌雄：腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化等	雌雄：20 雌雄：腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化等
ADI（cRfD）			NOAEL：80 UF：100 cRfD：0.8	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2
ADI 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験 イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　cRfD：慢性参照用量　UF：不確実係数
1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
/ ：参照資料に記載なし、－：無毒性量は設定されない。

表 46　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重)
プロヘキサジオンカルシウム塩	ラット	急性毒性試験	5,000	雌雄：5,000 雌雄：関連する毒性所見なし
		急性神経毒性試験	0、500、1,000、2,000	雌雄：2,000 雌雄：関連する毒性所見なし
プロヘキサジオン	ラット	急性毒性試験	雄：1,183、1,538、2,000、2,600、3,800 雌:910、1,183、1,538、2,000、2,600、3,800	雄：－ 雌：910 雄：下痢、軟便 雌：下痢、軟便、自発運動低下、流涙
	マウス	急性毒性試験	1,667、2,000、2,400、2,880、3,450	雌雄：1,667 雌雄：自発運動低下
ARfD				設定の必要なし カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上

ARfD：急性参照用量、－：無毒性量は設定されない。
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/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
—	プロヘキサジオン（解離型又は遊離酸）	3,5-dioxo-4-propionylcyclohexanecarboxylic acid
【3】	脱プロピオニル体 KI-5376	3,5-dioxo-1-cyclohexanecarboxylic acid
【4】	トリカルバリル酸	propane-1,2,3-tricarboxylic acid
【6】	プロヘキサジオンのグルクロン酸抱合体	3,5-dioxo-4-propionyl-1-cyclohexanecarbonyl β-D-glucopyranosiduronic acid
【7】	【6】のアシル転移抱合体（2、3又は4位-OH基へ転移）	
【8】	BX-112-M-10	3-carboxy-5-oxo-hexanoic acid
【9】	クエン酸	2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid
【10】	HA4 Dioxopropyl prohexadione	3-hydroxy-5-oxo-4-(2-oxopropanoyl)cyclohex-3-enecarboxylic acid
【11】	25F1-A	trihydroxy-2-(2-hydroxyacetyl)cyclohex-2-enone
【12】	27F2-A	3-hydroxy-5-oxo-3-cyclohexene 1,4-dicarboxylic acid
【13】	27F2-B	3,5-dihydroxy-4-propionoyl-3-benzoic acid
【14】	BX-112 I-5	4-acetyl-3-hydroxy-5-oxocyclohex-3-enecarboxylic acid
【15】	原体混在物【1】(I-1)	—
【16】	原体混在物【2】(I-2)	—

＜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
AUC	薬物濃度曲線下面積
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
TAR	総投与（処理）放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					プロヘキサジオンカルシウム塩[a]			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1991年度	2	10 SC	1	59	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (稲わら) 1991年度				59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				34	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 (玄米) 1992年度	2	10 SC	1	39	0.02	0.02	0.03	0.03
				35	0.02	0.02	0.03	0.03
水稲 (稲わら) 1992年度				39	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				35	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 (玄米) 1994年度	2	10 SC	1	52			<0.02	<0.02
				52			<0.02	<0.02
				34			0.02	0.02
				34			0.02	0.02
水稲 (稲わら) 1994年度				52			<0.05	<0.05
				52			<0.05	<0.05
				34			<0.05	<0.05
				34			<0.05	<0.05
水稲 (玄米) 1993年度	2	48 D	1	36	0.02	0.02	0.02	0.02
				39	0.02	0.02	0.02	0.02
水稲 (稲わら) 1993年度				36	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				39	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 (玄米) 1994、1995年度	2	12 SC	1	38	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
		10 SC		46	<0.02	<0.02	0.03	0.03
水稲 (稲わら) 1994、1995年度		12 SC		38	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		10 SC		46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (脱穀した種子) 1992年度	2	100 SC	1	44	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
小麦 (脱穀した種子) 2001年度	2	100 SC	1	50 56	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.09 0.06	0.09 0.06
				52 59	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
小麦 (脱穀した種子) 2010年度	2	100 SC	1	30 45 60	0.20 0.07 0.02	0.20 0.06 0.02	0.18 0.05 0.02	0.18 0.05 0.02
				29 43 59	0.19 0.06 0.02	0.18 0.06 0.02	0.15 0.05 0.02	0.15 0.05 0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					プロヘキサジオンカルシウム塩[a]			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (脱穀した種子) 1992 年度	2	100 SC	1	41	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				54	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
大麦 (脱穀した種子) 2001 年度	2	100 SC	1	49	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				52	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
キャベツ (葉球) 1999 年度	2	0.04 SC g ai/育苗トレイ	1	64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				67	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				86	0.05	0.05	0.02	0.02
				89	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				93	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
キャベツ (葉球) 2001 年度	2	0.04 SC g ai/育苗トレイ	1	69	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				72	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				75	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				67	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
日本なし (果実) 2007 年度	2	0.3 mg ai/1 果	1	45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				58	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				44	0.09	0.08	0.07	0.06
				51	0.05	0.05	0.03	0.03
				58	0.02	0.02	0.03	0.02
日本なし (果実) 2008 年度	1	0.3 mg ai/1 果	1	45	<0.02	<0.02	0.03	0.03
				52	0.03	0.02	0.02	0.02
				59	<0.02	<0.02	0.01	0.01
いちご (果実) 1997 年度	2	100 SC	3	1	0.05	0.05	0.12	0.12
		150 SC		1	0.54	0.52	0.68	0.66
いちご (果実) 1999 年度	2	0.83、1.25 SC mg ai/株	4	1	0.39	0.38	0.51	0.50
				3	0.47	0.46	0.46	0.44
				7	0.41	0.40	0.43	0.42
				1	0.30	0.30	0.43	0.43
				3	0.49	0.48	0.40	0.40
				7	0.45	0.44	0.34	0.34

SC：フロアブル剤、D：粉剤、無印：ペースト剤

[a]：プロヘキサジオン（遊離酸）として定量し、換算によりプロヘキサジオンカルシウム塩の残留値を算出した。

/：該当なし。

＜別紙４：畜産物残留試験成績＞

－乳汁中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の残留量[a]（μg/g）－

試料採取日	24 mg/kg 飼料投与群	80 mg/kg 飼料投与群		
	乳汁	乳汁	脱脂乳	乳脂
投与 0 日	<0.01	<0.01	NA	NA
投与 1 日	<0.01	<0.01		
投与 2 日	<0.01	<0.01		
投与 4 日	<0.01	<0.01		
投与 7 日	<0.01	<0.01		
投与 10 日	<0.01	0.010		
投与 14 日	<0.01	<0.01		
投与 17 日	<0.01	<0.01		
投与 21 日	<0.01	<0.01		
投与 24 日	<0.01	<0.01		
投与 28 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
投与 30 日	NA	<0.01	NA	NA
投与 31 日		<0.01		
投与 32 日		<0.01		
投与 33 日		<0.01		

NA：分析せず

[a]：定量はプロヘキサジオン（遊離酸）のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。

－組織中における分析対象化合物の残留量（μg/g）－

投与群	試料採取日	分析対象化合物	脂肪	腎臓	肝臓	筋肉
0 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオンカルシウム塩[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA
8 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオンカルシウム塩[a]	<0.05	0.166	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.22	<0.10	NA
24 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオンカルシウム塩[a]	<0.05	0.635	0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	0.087	<0.05	NA
		総残留量	NA	0.72	<0.10	NA
80 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオンカルシウム塩[a]	0.062	2.65	0.112	0.060
		代謝物【3】	NA	0.331	<0.05	NA
		総残留量	NA	2.98	<0.16	NA

投与群	試料採取日	分析対象化合物	脂肪	腎臓	肝臓	筋肉
	最終投与2日後	プロヘキサジオンカルシウム塩[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA
	最終投与5日後	プロヘキサジオンカルシウム塩[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA

NA：分析せず

[a]：定量はプロヘキサジオン（遊離酸）のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。

＜参照＞

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

2 農薬抄録　プロヘキサジオンカルシウム塩（植物成長調整剤）（平成 23 年 12 月 5 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表

3 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prohexadione (considered variant prohexadione-calcium). EFSA Journal 2010; 8(3): 1555

4 US EPA : PROHEXADIONE CALCIUM-Revised Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. (2000)

5 US EPA : PROHEXADIONE CALCIUM in/on peanuts and pome fruits. HED Risk Assessment. (2000)

6 US EPA : Federal Register/Vol.66, No.106, 29705-29712 (2001)

7 食品健康影響評価について（平成 24 年 3 月 23 日付け厚生労働省発食安 0323 第 2 号）

厚生労働省発生食0712第1号
平成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 28 年 8 月 22 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 28 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 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パニピリムに係る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。

メパニピリム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：メパニピリム［ Mepanipyrim(ISO) ］

（２）用途：殺菌剤

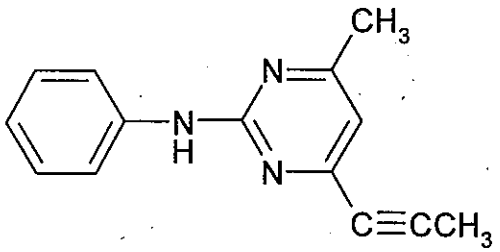
アニリノピリミジン系の殺菌剤である。病原菌体のタンパク分泌を抑制し、菌体細胞内に蓄積させる作用及びアミノ酸やグルコース等の菌体への取込み阻害により、胞子の発芽管伸長を阻害し、その後の付着器の形成、宿主への侵入に至る病原菌の感染行動を阻害して抗菌作用を示すと考えられている。

（３）化学名

N-(4-Methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)aniline (IUPAC)

4-Methyl-*N*-phenyl-6-(1-propynyl)-2-pyrimidinamine (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{13}N_3$
分子量	223.27
水溶解度	3.10 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}$Pow = 3.28 (20°C、pH 6.7)

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

（1）国内での使用方法

① 40.0%メパニピリムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
かんきつ	灰色かび病	2000～3000倍	200～700 L/10 a	開花期～幼果期ただし、収穫90日前まで	2回以内	散布	2回以内
りんご	黒星病	4000～6000倍		収穫21日前まで	5回以内		5回以内
	斑点落葉病	2000倍					
なし	黒星病						
もも	灰星病 黒星病			収穫前日まで			
ぶどう	灰色かび病	2000～3000倍		開花期～幼果期ただし、収穫30日前まで	2回以内		2回以内
	うどんこ病	2000倍					
かき	うどんこ病 灰色かび病	2000～3000倍		収穫14日前まで	5回以内		5回以内
びわ	灰色かび病			収穫7日前まで	3回以内		3回以内
あずき		2000倍	100～300 L/10 a	収穫14日前まで	5回以内		5回以内
いんげんまめ		2000～3000倍					
ねぎ	小菌核腐敗病	2000倍		収穫7日前まで	4回以内		4回以内
きゅうり	褐斑病 灰色かび病 うどんこ病	2000～3000倍		収穫前日まで			
すいか メロン かぼちゃ	うどんこ病						
ミニトマト トマト	灰色かび病	2000～3000倍					
なす	うどんこ病 灰色かび病						
ピーマン	うどんこ病	2000倍					

① 40.0%メパニピリムフロアブル（つづき）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
いちご	うどんこ病	2000～3000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
		50倍	5 L/10 a			常温煙霧	
	灰色かび病	2000～3000倍	100～300 L/10 a			散布	
マンゴー		2000倍	200～700 L/10 a	収穫14日前まで			
ラズベリー			100～300 L/10 a	収穫前日まで			

② 20.0%メパニピリム・2.0×10^{10}CFU/gバチルス ズブチリス水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
きゅうり	うどんこ病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	4回以内	散布	4回以内

③ 20.0%メパニピリム・20.0%ピリベンカルブ顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
きゅうり	うどんこ病 灰色かび病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	4回以内
ミニトマト トマト	灰色かび病						
いちご	うどんこ病 灰色かび病						3回以内

④　20.0%メパニピリム・1.8%フルチアニルフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
きゅうり なす	うどんこ病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	4回以内
いちご							3回以内

⑤　15.0%メパニピリムくん煙剤

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
きゅうり	温室、ビニールハウス等密閉できる場所	灰色かび病 うどんこ病	くん煙室容積500 m^3（床面積250 m^2×高さ2 m）当り50 g(1錠)	収穫前日まで	4回以内	くん煙（通常10～15時間）	4回以内
いちご					3回以内		3回以内
ぶどう		灰色かび病		収穫30日前まで	2回以内		2回以内
みかん				開花期～幼果期（ただし、収穫90日前まで）			

⑥　13.3%メパニピリム・56.0%チオファネートメチル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
あずき	炭疽病 灰色かび病	1000倍	—	収穫 14日前まで	4回以内	散布	5回以内
	菌核病	800～1000倍					
いんげんまめ	炭疽病 灰色かび病 菌核病	1000倍					

⑥　13.3%メパニピリム・56.0%チオファネートメチル顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを 含む農薬の 総使用回数
きゅうり トマト ミニトマト なす	灰色かび病 菌核病	1500倍	100～ 300 L /10 a	収穫 前日まで	4回 以内	散布	4回以内
レタス				収穫 7日前まで	2回 以内		2回以内

⑦　10.0%メパニピリム・43.7%ジラム・26.3%チウラム水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを 含む農薬の 総使用回数
りんご	黒星病 斑点落葉病 黒点病 赤星病 うどんこ病 すす点病 すす斑病 褐斑病 炭疽病	1000倍	200～ 700 L /10 a	収穫45日前まで	5回 以内	散布	5回以内
なし	黒星病 黒斑病 赤星病						

⑧　10.0%メパニピリム・8.0%ペンチオピラドフロアブル

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを 含む農薬の 総使用回数
きゅうり トマト ミニトマト	灰色かび病 うどんこ病	1000倍	100～ 300 L /10 a	収穫前日まで	3回 以内	散布	4回以内
いちご							3回以内

⑨　0.020%メパニピリム・0.010%フェンプロパトリン・0.0080%クロチアニジンスプレー剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
きゅうり	ｱﾌﾞﾗﾑｼ類 ｺﾅｼﾞﾗﾐ類 うどんこ病	原液	収穫前日まで	3回以内	散布	4回以内
なす	ｱﾌﾞﾗﾑｼ類 ｺﾅｼﾞﾗﾐ類 ﾊﾀﾞﾆ類 ﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ類 うどんこ病					
トマト	ｱﾌﾞﾗﾑｼ類 ｺﾅｼﾞﾗﾐ類 ﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ類 灰色かび病					

⑩　0.020%メパニピリム・0.010%フェンプロパトリンスプレー剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑを含む農薬の総使用回数
きゅうり	ｱﾌﾞﾗﾑｼ類 うどんこ病	原液	収穫前日まで	4回以内	散布	4回以内
なす	ｱﾌﾞﾗﾑｼ類					
トマト				3回以内		

3．作物残留試験

（1）分析の概要

①　分析対象の化合物

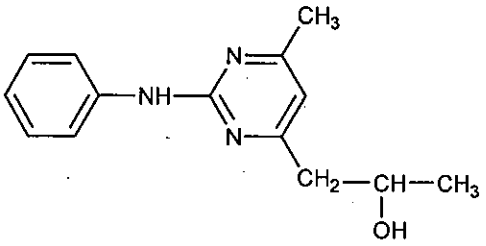
・メパニピリム

・1-(2-アニリノ-6-メチルピリミジン-4-イル)-2-プロパノール（以下、メパニピリムプロパノール体という）

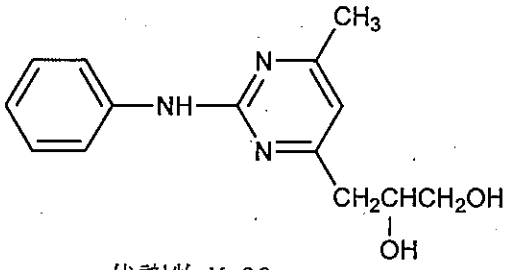
・3-(2-アニリノ-6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2-プロパンジオール（以下、代謝物M-36という）

・2-(4-メチル-6-プロパ-1-イニルピリミジン-2-イルアミノ)フェノール（以下、代謝物M-37という）

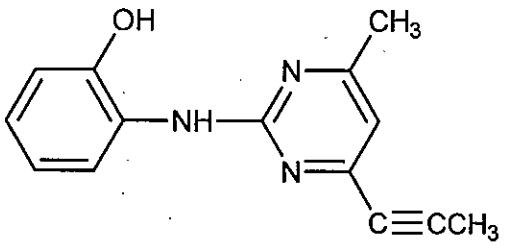
なお、メパニピリムプロパノール体、代謝物 M-36 及び M-37 にはそれぞれの抱合体を含める。



メパニピリムプロパノール体



代謝物 M-36



代謝物 M-37

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、βグルコシダーゼ及びセルラーゼを用いて酵素処理後、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-UV)又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

または、試料からアセトン又はアセトニトリルで抽出し、βグルコシダーゼ及びセルラーゼを用いて酵素処理する。C_{18} カラム、グラファイトカーボン及び NH_2 カラムで精製、又は、酢酸エチルに転溶し、グラファイトカーボン・NH_2 積層カラムで精製した後、HPLC-UV 又は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：メパニピリム　0.002～0.2 ppm
メパニピリムプロパノール体
0.005～0.2 ppm(メパニピリム換算、換算係数 0.92)
代謝物 M-36　0.004～0.01 ppm(メパニピリム換算、換算係数 0.86)
代謝物 M-37　0.005～0.01 ppm(メパニピリム換算、換算係数 0.93)

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4．ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメパニピリム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：7.34 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：0.073 mg/kg 体重/day

ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験では、雌で肝細胞腺腫の増加が認められ、マウスを用いた発がん性試験では、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍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。

（2）ARfD

無毒性量：400 mg/kg 体重
（動物種）　ラット
（投与方法）　経口
（試験の種類）急性神経毒性試験
安全係数：100
ARfD：4 mg/kg 体重

5．諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国でぶどう、いちご等に、EU においてトマト、なす等に基準値が設定されている。

6．基準値案

（1）残留の規制対象

メパニピリム及びメパニピリムプロパノール体（抱合体を含む）とする。

作物残留試験において、メパニピリム、メパニピリムプロパノール体、代謝物 M-36 及び代謝物 M-37 の分析が行われている。メパニピリムプロパノール体は、一部の作物

においてメパニピリムを上回る残留量であったことから、規制対象に含めることとする。代謝物 M-36 及び代謝物 M-37 は一部の作物で定量限界を超えて検出しているものの、メパニピリムと比較して低い残留量であることから規制対象に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は、農産物中の暴露評価対象物質としてメパニピリム（親化合物のみ）を設定している。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価

①　長期暴露評価

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

	TMDI／ADI (%) 注)
一般(1 歳以上)	17.9
幼小児（1～6 歳）	42.2
妊婦	20.2
高齢者（65 歳以上）	20.6

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

②　短期暴露評価

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

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

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

(別紙1)

メパニピリム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑ/ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ体/代謝物M-36/代謝物M-37】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
あずき (乾燥子実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 200 L/10 a	5	14, 21, 28	圃場A : 0.14	圃場A : 0.123/*0.048/-/- (*5回, 21日) 注2)
						圃場B : 0.08	圃場B : 0.076/*0.028/-/- (*5回, 21日)
いんげんまめ (乾燥子実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 200 L/10 a	5	14, 21, 27	圃場A : 0.07	圃場A : 0.066/<0.005/0.006/-
						圃場B : 0.02	圃場B : 0.020/0.005/<0.004/-
[redacted]							
葉ねぎ (茎葉)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 300, 117-200 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A : 3.50	圃場A : 3.46/0.047/-/-
						圃場B : 0.31	圃場B : 0.285/0.04/-/-
根深ねぎ (茎葉)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A : 0.48	圃場A : 0.430/0.050/-/-
						圃場B : 2.62	圃場B : 2.56/0.062/-/-
トマト (果実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A : 0.689	圃場A : 0.680/0.011/*0.024/*0.086 (*4回, 7日)
			2000倍希釈 散布 250 L/10 a			圃場B : 1.74	圃場B : 1.73/*0.006/**0.013/0.146 (*4回, 3日) (**4回, 7日)
	4		2000倍希釈 散布 400 L/10 a		1, 3, 7	圃場A : 0.21(#)	圃場A : 0.202/*0.031/-/- (*4回, 7日) (#)
						圃場B:0.21 (4回, 3日) (#)	圃場B : *0.204/0.013/-/- (*4回, 3日) (#)
						圃場C : 0.815(#)	圃場C : 0.808/0.007/*0.009/*0.022 (*4回, 3日) (#)
						圃場D : 0.51(#)	圃場D : 0.504/*0.007/*0.014/0.019 (*4回, 3日) (#)
ミニトマト (果実)	6	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 300 L/10 a	4	1, 3, 7, 14	圃場A : 2.0	圃場A : 1.97/<0.05/-/-
						圃場B : 3.5	圃場B : 3.43/<0.05/-/-
			2000倍希釈 散布 200 L/10 a		1, 7, 14	圃場C : 0.36	圃場C : 0.358/<0.005/-/-
						圃場D : 2.45	圃場D : 2.44/*0.006/-/- (*4回, 14日)
						圃場E : 2.45	圃場E : 2.44/*0.007/-/- (*4回, 7日)
						圃場F : 0.72	圃場F : 0.719/<0.005/-/-
[redacted]							
なす (果実)	5	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 110-180 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A : 0.47	圃場A : 0.451/*0.092/-/- (*4回, 3日)
			2000倍希釈 散布 300 L/10 a			圃場B : 0.93	圃場B : 0.890/0.072/-/-
						圃場C : 2.38	圃場C : 2.320/0.059/<0.004/-
						圃場D : 2.08(4回, 3日)	圃場D : *1.880/**0.231/**0.007/- (*4回, 3日) (**4回, 7日)
						圃場E : 0.91	圃場E : 0.822/*0.097/**0.007/0.005 (*4回, 3日) (**4回, 7日)
きゅうり (果実)	6	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A : 0.17(#)	圃場A : 0.160/0.012/-/- (#)
						圃場B : 0.23(#)	圃場B : 0.218/0.014/-/- (#)
						圃場C : 0.399(#)	圃場C : 0.392/0.007/0.013/- (#)
						圃場D : 0.396(#)	圃場D : 0.376/0.022/*0.018/- (*4回, 3日) (#)
						圃場E : 0.43(#)	圃場E : 0.422/*0.007/*0.011/<0.005 (*4回, 3日) (#)
						圃場F : 0.54(#)	圃場F : 0.533/<0.005/0.006/<0.005 (#)
	2	15.0% くん煙剤	製剤 くん煙 10 g/100 m^3	4	1, 3, 7	圃場A : 0.03(#)	圃場A : *0.022/<0.01/-/- (*4回, 3日)
						圃場B : 0.03(#)	圃場B : 0.020/<0.01/-/-
かぼちゃ (果実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 200, 300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A : 0.62(4回, 7日)	圃場A : 0.488/0.128/-/- (4回, 7日)
						圃場B : 0.55	圃場B : 0.512/0.097/-/-
[redacted]							
メロン (果肉)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 250, 350 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A : 0.02	圃場A : 0.008/0.015/-/-
						圃場B : <0.01	圃場B : <0.005/*0.006/-/- (*4回, 7日)
	2	15.0% くん煙剤	製剤 くん煙 10 g/100 m^3	4	1, 3, 7	圃場A<0.02 (4回, 1日) (#)	圃場A : <0.01/<0.01/-/- (4回, 1日) (#)
						圃場B : <0.02 (4回, 1日) (#)	圃場B : <0.01/<0.01/-/- (4回, 1日) (#)
温州みかん (果肉)	4	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 500 L/10 a	2	91, 122, 219	圃場A : 0.029 (2回, 91日)	圃場A : 0.024/<0.005/<0.004/- (2回, 91日)
					102, 135, 171	圃場B : <0.01 (2回, 102日)	圃場B : <0.005/<0.005/<0.004/- (2回, 102日)
			2000倍希釈 散布 700, 660 L/10 a		60, 75, 90	圃場C : <0.02	圃場C : <0.01/<0.01/-/-
						圃場D : <0.02	圃場D : <0.01/<0.01/-/-
	2	15.0% くん煙剤	製剤 くん煙 20 g/100 m^3	2	63, 77, 91	圃場A : <0.01 (2回, 91日) (#)	圃場A : <0.005/<0.005/-/- (2回, 91日) (#)
					62, 76, 89	圃場B : <0.01 (2回, 89日) (#)	圃場B : <0.005/<0.005/-/- (2回, 89日) (#)

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) 【ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑ/ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ体/代謝物M-36/代謝物M-37】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
温州みかん (果皮)	4	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 500 L/10 a	2	91, 122, 219	圃場A : 4.71 (2回, 91日)	圃場A : 4.62/0.09/0.01/- (2回, 91日)
					102, 135, 171	圃場B : 1.52 (2回, 102日)	圃場B : 1.48/0.04/<0.01/- (2回, 102日)
			2000倍希釈 散布 700, 660 L/10 a		*60*, 75, 90	圃場C : 5.7	圃場C : 5.56/0.11/-/-
						圃場D : 4.7	圃場D : 4.57/0.11/-/-
	2	15.0% くん煙剤	製剤 くん煙 *20* g/100 m^3	2	*63*, 77, 91	圃場A : 0.33 (2回, 91日) (#)	圃場A : 0.32/0.01/-/- (2回, 91日) (#)
					62, 76, 89	圃場B : 0.32 (2回, 89日) (#)	圃場B : 0.31/0.01/-/- (2回, 89日) (#)
夏みかん (果肉)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 500 L/10 a	2	92, 119, 256	圃場A : 0.029 (2回, 92日)	圃場A : 0.024/<0.005/<0.004/- (2回, 92日)
					90, 120, 293	圃場B : 0.013	圃場B : 0.008/<0.005/<0.004/-
夏みかん (果皮)	2		2000倍希釈 散布 500 L/10 a	2	92, 119, 256	圃場A : 1.55 (2回, 92日)	圃場A : 1.54/<0.01/<0.01/- (2回, 92日)
					90, 120, 293	圃場B : 0.84 (*2回, 120日)	圃場B : *0.830/<0.01/<0.01/- (*2回, 120日)
夏みかん (果実全体・計算値)	2		2000倍希釈 散布 500 L/10a	2	92, 119, 256	圃場A : 0.460 (2回, 92日)	圃場A : 0.453/<0.007/-/- (2回, 92日)
					90, 120, 293	圃場B : 0.312 (2回, 120日)	圃場B : *0.305/<0.007/-/-(*2回, 120日)
かぼす (果実)	3	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	2	120, 135	圃場A : 0.14 (2回, 120日)	圃場A : 0.136/<0.005/-/- (2回, 120日)
					119, 171	圃場B : 0.68 (2回, 119日)	圃場B : 0.672/<0.005/-/- (2回, 119日)
					90, 120, 127	圃場C : <0.04	圃場C : <0.02/<0.02/-/-
ゆず (果実)	1	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	2	90, 120	圃場A : <0.04	圃場A : <0.02/<0.02/-/-
りんご (果実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 600 L/10 a	5	21, 28, 45	圃場A : 0.589	圃場A : 0.556/*0.098/*0.045/- (*5回, 45日)
						圃場B : 0.63	圃場B : 0.562/*0.124/0.145/- (*5回, 28日)
	4	*50.0% 水和剤*	2000倍希釈 散布 600 L/10 a	5	21, 30, 45	圃場A : 0.42 (5回, 21日) (#)	圃場A : *0.384/**0.103/-/- (*5回, 21日) (**5回, 45日) (#)
					21, 30, 44	圃場B : 0.292 (5回, 44日) (#)	圃場B : 0.098/0.194/-/- (5回, 44日) (#)
					21, 30, 45	圃場C : 0.528 (5回, 21日) (#)	圃場C : *0.366/*0.162/**0.125/- (*5回, 21日) (**5回, 30日) (#)
					21, 30, 44	圃場D : 0.358 (5回, 21日) (#)	圃場D : *0.330/**0.052/**0.040/*<0.005 (*5回, 21日) (**5回, 45日) (#)
日本なし (果実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 400, 500 L/10 a	5	21, 28, 45	圃場A : 0.311	圃場A : 0.306/<0.005/<0.004/-
						圃場B : 0.04	圃場B : 0.034/<0.005/<0.004/-
	2	*50.0% 水和剤*	2000倍希釈 散布 500 L/10 a	5	21, 29, 44	圃場A : 0.04 (5回, 21日) (#)	圃場A : 0.038/0.007/-/- (5回, 21日) (#)
					21, 30, 46	圃場B : 0.14 (5回, 21日) (#)	圃場B : 0.138/<0.005/-/- (5回, 21日) (#)
びわ (果実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	3	7, 14	圃場A : <0.01	圃場A : <0.005/<0.005/-/-
						圃場B : <0.01	圃場B : <0.005/<0.005/-/-
もも (果肉)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A : 0.838 (5回, 7日)	圃場A : *0.750/**0.090/**0.046/<0.005 (*5回, 7日) (**5回, 3日)
						圃場B : 0.753 (5回, 3日)	圃場B : *0.572/*0.181/**0.050/<0.005 (*5回, 3日) (**5回, 7日)
もも (果皮)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A : 20.2	圃場A : 19.8/*0.43/*0.20/<0.01 (*5回, 7日)
						圃場B : 44.0	圃場B : 43.3/0.70/*0.21/<0.01 (*5回, 3日)
いちご (果実)	5	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A : 0.97 (3回, 3日)	圃場A : *0.912/0.140/-/- (*3回, 3日)
						圃場B : 1.73	圃場B : *1.62/0.194/-/- (*3回, 3日)
						圃場C : 1.713	圃場C : 1.52/0.193/-/-
						圃場D : 0.878	圃場D : 0.622/0.256/-/-
						圃場E : 4.06	圃場E : 3.52/*0.567/-/- (*3回, 3日)
	2		50倍希釈 常温煙霧 5 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A : 0.4	圃場A : 0.3/<0.1/-/-
						圃場B : 0.2	圃場B : 0.1/<0.1/-/-
	2	15.0% くん煙剤	製剤 くん煙 10 g/100 m^3	3	1, 3, 7	圃場A : 0.14	圃場A : 0.123/*0.026/-/- (*3回, 3日)
						圃場B : 0.20	圃場B : 0.176/*0.050/-/- (*3回, 7日)
ラズベリー (果実)	2	40.0% フロアブル	2000倍希釈 散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 1.9	圃場A : 1.84/*0.10/-/- (*3回, 7日)
						圃場B : 2.0	圃場B : 1.94/*0.23/-/- (*3回, 7日)

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）【ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑ/ﾒﾊﾟﾆﾋﾟﾘﾑﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ体/代謝物M-36/代謝物M-37】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ぶどう（果実）	6	40.0%フロアブル	2000倍希釈 散布 300 L/10 a	2	30, 45, 60, 80	圃場A：8.09	圃場A：7.150/*1.230/*0.035/<0.005（*2回, 60日）
					30, 45, 60, 67	圃場B：3.80	圃場B：*1.020/2.846/0.046/<0.005（*2回, 45日）
			2000倍希釈 散布 329-333, 317 L/10 a	2	28, 42, 56	圃場C：1.56（2回, 42日）	圃場C：0.46/1.10/-/-（2回, 42日）
					30, 40, 50	圃場D：1.52（2回, 40日）	圃場D：0.62/*0.98/-/-（*2回, 40日）
			2000倍希釈 散布 300 L/10 a	2	49, 60	圃場E：0.609（2回, 49日）	圃場E：0.465/0.144/-/-（2回, 49日）
					60, 70	圃場F：0.116（2回, 60日）	圃場F：0.008/0.108/-/-（2回, 60日）
	1	15.0%くん煙剤	製剤 くん煙 *20* g/100 m^3	2	23, 30, 37	圃場A：0.41（2回, 37日）(#)	圃場A：0.334/0.077/-/-（2回, 37日）(#)
	1			3	23, 30, 37	圃場B：0.18（3回, 23日）(#)	圃場B：0.159/0.106/-/-（3回, 37日）(#)
かき（果実）	2	40.0%フロアブル	2000倍希釈 散布 400, 600 L/10 a	5	14, 21, 28, 43	圃場A：0.58（5回, 21日）	圃場A：*0.226/**0.357/-/-（*5回, 21日）（**5回, 43日）
					13, 20, 27, 44	圃場B：0.39（5回, 20日）	圃場B：*0.298/**0.178/-/-（*5回, 13日）（**5回, 27日）
マンゴー（果実）	2	40.0%フロアブル	2000倍希釈 散布 300, 200 L/10 a	3	14, 21, 30	圃場A：<0.4	圃場A：<0.2/<0.2/-/-
						圃場B：<0.4	圃場B：<0.2/<0.2/-/-

注1）「最大残留量」欄に記載した残留値は、メパニピリム及びメパニピリムプロパノール体の合計値。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。メパニピリムプロパノール体、代謝物M-36及び代謝物M-37は、メパニピリム換算値で示した（換算係数はそれぞれ0.92、0.86及び0.93）。

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。

注3）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

(別紙2)

農薬名　メパニピリム

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
小豆類	0.5	0.5	○			0.14($),0.08(あずき)
えんどう		[illegible]				
そら豆		[illegible]				
らっかせい		[illegible]				
その他の豆類		[illegible]				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	3		申			1.05($), 0.89
ねぎ(リーキを含む。)	10	[illegible]	○			3.50($),0.31(葉ねぎ)
トマト	5	5	○			2.0,3.5($),0.36,2.45,2.45, 0.72(ミニトマト)
ピーマン	5		申			1.38,2.25
なす	5	5	○			0.47,0.93,2.38($),2.08,0.91
その他のなす科野菜		[illegible]				
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	2	○			0.17(#),0.23(#),0.399(#),0.396(#), 0.43(#),0.54(#)($)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	2	[illegible]	○			0.62,0.55
しろうり		[illegible]				
すいか	0.5	[illegible]	申			0.11,0.15($),0.11,0.13
メロン類果実	0.1	[illegible]	○			0.02,<0.01
まくわうり		[illegible]				
その他のうり科野菜		[illegible]				
未成熟えんどう		[illegible]				
未成熟いんげん		2				
えだまめ		[illegible]				
その他の野菜		[illegible]				
みかん	0.1	0.2	○			0.029($), <0.01, <0.02, <0.02
なつみかんの果実全体	1	2	○			0.460,0.312
レモン	2	2	○			(かぼす参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	2	○			(かぼす参照)
グレープフルーツ	2	2	○			(かぼす参照)
ライム	2	2	○			(かぼす参照)
その他のかんきつ類果実	2	2	○			0.68($),0.14,<0.04(かぼす) /<0.04(ゆず)
りんご	2	2	○			0.589,0.63
日本なし	1	2	○			0.311($),0.04
西洋なし	1	2	○			(日本なし参照)
マルメロ		[illegible]				
びわ	0.05	[illegible]	○			<0.01, <0.01
もも	2	2	○			0.838, 0753
ネクタリン		[illegible]				
あんず(アプリコットを含む。)		[illegible]				
すもも(プルーンを含む。)		[illegible]				
うめ		[illegible]				
おうとう(チェリーを含む。)		[illegible]				
いちご	10	10	○			0.97,1.73,1.713,0.878,4.06($)
ラズベリー	5	[illegible]	○			1.9,2.0
ブラックベリー		[illegible]				
ブルーベリー		[illegible]				
クランベリー		[illegible]				
ハックルベリー		[illegible]				
その他のベリー類果実		[illegible]				
ぶどう	15	15	○			8.09($),3.80,1.56,1.52,0.609, 0.116
かき	2	[illegible]	○			0.58($),0.39
バナナ		[illegible]				

(別紙2)

農薬名　メパニピリム

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
キウィー パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし	1	[redacted]	○			<0.4, <0.4
その他の果実		[redacted]				
その他のスパイス	10	[redacted]	○			5.7($), 4.7, 4.71, 1.52 (みかん(果皮))
その他のハーブ		[redacted]				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

（別紙３）

メパニピリム推定摂取量　（単位：μg／人／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
小豆類	0.5	1.2	0.4	0.4	2.0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	3	28.8	13.2	34.2	27.6
ねぎ（リーキを含む。）	10	94.0	37.0	68.0	107.0
トマト	5	160.5	95.0	160.0	183.0
ピーマン	5	24.0	11.0	38.0	24.5
なす	5	60.0	10.5	50.0	85.5
きゅうり（ガーキンを含む。）	1	20.7	9.6	14.2	25.6
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	2	18.6	7.4	15.8	26.0
すいか	0.5	3.8	2.8	7.2	5.7
メロン類果実	0.1	0.4	0.3	0.4	0.4
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	1	1.3	0.7	4.8	2.1
レモン	2	1.0	0.2	0.4	1.2
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	2	14.0	29.2	25.0	8.4
グレープフルーツ	2	8.4	4.6	17.8	7.0
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	11.8	5.4	5.0	19.0
りんご	2	48.4	61.8	37.6	64.8
日本なし	1	6.4	3.4	9.1	7.8
西洋なし	1	0.6	0.2	0.1	0.5
びわ	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
もも	2	6.8	7.4	10.6	8.8
いちご	10	54.0	78.0	52.0	59.0
ラズベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ぶどう	15	130.5	123.0	303.0	135.0
かき	2	19.8	3.4	7.8	36.4
マンゴー	1	0.3	0.3	0.1	0.3
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	2.0
計		718.8	508.1	863.4	842.9
ADI比（%）		17.9	42.2	20.2	20.6

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

メパニピリム推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI (μg/人/day)	ESTI/ARfD (%)
小豆類	いんげん	0.5	0.5	0.8	0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	3	3	16.9	0
	非結球レタス類	3	3	12.1	0
	レタス	3	3	17.2	0
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	10	10	38.2	1
トマト	トマト	5	5	54.7	1
ピーマン	ピーマン	5	5	12.8	0
なす	なす	5	5	32.3	1
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	1	1	6.3	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	2	2	19.6	0
	ズッキーニ	2	2	14.5	0
すいか	すいか	0.5	0.5	16.5	0
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.7	0
みかん	みかん	0.1	0.1	0.9	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	1	1	12.4	0
レモン	レモン	2	2	4.2	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	2	2	18.8	0
	オレンジ果汁	2	2	19.9	0
グレープフルーツ	グレープフルーツ	2	2	34.4	1
その他のかんきつ類果実	きんかん	2	2	4.8	0
	ぽんかん	2	2	21.0	1
	ゆず	2	2	3.2	0
	すだち	2	2	3.1	0
りんご	りんご	2	2	28.6	1
	りんご果汁	2	2	21.2	1
日本なし	日本なし	1	1	15.1	0
西洋なし	西洋なし	1	1	14.0	0
びわ	びわ	0.05	0.05	0.4	0
もも	もも	2	2	27.1	1
いちご	いちご	10	10	38.1	1
ぶどう	ぶどう	15	15	202.1	5
かき	かき	2	2	28.6	1
マンゴー	マンゴー	1	1	13.5	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

メパニピリム推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI (μg/人/体重kg)	ESTI/ARfD (%)
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	3	3	29.5	1
	非結球レタス類	3	3	41.7	1
	レタス	3	3	26.5	1
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	10	10	64.8	2
トマト	トマト	5	5	135.8	3
ピーマン	ピーマン	5	5	32.7	1
なす	なす	5	5	78.2	2
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	1	1	14.6	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	2	2	32.1	1
すいか	すいか	0.5	0.5	43.3	1
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	2.9	0
みかん	みかん	0.1	0.1	2.7	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	2	2	53.9	1
	オレンジ果汁	2	2	35.7	1
りんご	りんご	2	2	64.2	2
	りんご果汁	2	2	67.5	2
日本なし	日本なし	1	1	28.8	1
もも	もも	2	2	84.8	2
いちご	いちご	10	10	108.0	3
ぶどう	ぶどう	15	15	459.2	10
かき	かき	2	2	41.8	1

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

（参考）

これまでの経緯

平成　７年１１月２８日	農薬初回登録
平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成２２年　９月　９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年１０月２４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：レタス）
平成２５年　１月３０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　４月２４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大：ピーマン、すいか)
平成２７年１０月２０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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]

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

メパニピリム

食品名	残留基準値 ppm
小豆類[注1)]	0.5
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	3
ねぎ(リーキを含む。)	10
トマト	5
ピーマン	5
なす	5
きゅうり(ガーキンを含む。)	1
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	2
すいか	0.5
メロン類果実	0.1
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	1
レモン	2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実[注2)]	2
りんご	2
日本なし	1
西洋なし	1
びわ	0.05
もも	2
いちご	10
ラズベリー	5
ぶどう	15
かき	2
マンゴー	1
その他のスパイス[注3)]	10

※今回基準値を設定するメパニピリムとは、メパニピリム及びメパニピリムプロパノール体【1-(2-アニリノ-6-メチルピリミジン-4-イル)-2-プロパノール】(抱合体を含む)をメパニピリムに換算したものの和をいう。

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

注2)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注3)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

府 食 第 808 号
平成 27 年 10 月 20 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

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 17 号及び平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 6 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメパニピリムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メパニピリムの一日摂取許容量を 0.073 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 4 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

メパニピリム

２０１５年１０月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 7

Ⅰ．評価対象農薬の概要 8
　１．用途 8
　２．有効成分の一般名 8
　３．化学名 8
　４．分子式 8
　５．分子量 8
　６．構造式 8
　７．開発の経緯 8

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
　１．動物体内運命試験 9
　　（１）ラット① 9
　　（２）ラット② 13
　　（３）ラット③ 15
　　（４）ラット④ 17
　２．植物体内運命試験 18
　　（１）トマト① 18
　　（２）トマト② 19
　　（３）りんご 20
　　（４）ぶどう① 21
　　（５）ぶどう② 22
　　（６）いんげんまめ 22
　３．土壌中運命試験 23
　　（１）好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験 23
　　（２）好気的土壌中運命試験 24
　　（３）土壌吸着試験 24
　４．水中運命試験 24
　　（１）加水分解試験 ① 24
　　（２）加水分解試験 ② 25
　　（３）水中光分解試験（緩衝液） 25
　　（４）水中光分解試験（自然水） 25

（５）水中光分解試験　（蒸留水）＜参考資料＞ 26
（６）水中光分解試験　（自然水及び蒸留水）＜参考資料＞ 26
５．土壌残留試験 26
６．作物残留試験 26
７．一般薬理試験 27
８．急性毒性試験 28
（１）急性毒性試験 28
（２）急性神経毒性試験 31
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 31
１０．亜急性毒性試験 31
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 31
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② 32
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）① 33
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）② 33
（５）28 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 34
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 34
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 34
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 35
（３）2 年間発がん性試験（マウス） 36
１２．生殖発生毒性試験 37
（１）2 世代繁殖試験（ラット）① 37
（２）2 世代繁殖試験（ラット）② 38
（３）発生毒性試験（ラット） 39
（４）発生毒性試験（ウサギ） 39
１３．遺伝毒性試験 40
１４．その他の試験 44
（１）中期肝発がん性試験 44
（２）DNA 酸化傷害マーカー測定試験（ラット及びマウス） 45
（３）肝薬物代謝酵素活性試験（ラット及びマウス） 46
（４）肝脂質過酸化能試験（ラット及びマウス） 46
（５）肝薬物代謝酵素活性及び細胞増殖活性の検討 47
（６）チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)を用いた細胞間代謝共同阻害試験 48
（７）ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験 49
（８）肝脂肪化の発現機序 49

Ⅲ．食品健康影響評価 51

・別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称 60

・別紙 2：検査値等略称 62
・別紙 3：作物残留試験成績 64
・参照 79

＜審議の経緯＞

1995年	11月	28日	農薬初回登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	9月	9日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0909第17号）、関係書類の接受（参照2～7）
2010年	9月	16日	第348回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	10月	24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：レタス）
2013年	1月	30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0130第6号）、関係書類の接受（参照8～10）
2013年	2月	4日	第462回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	3月	6日	第25回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	4月	24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ピーマン、すいか）
2015年	6月	16日	追加資料受理（参照11～14）
2015年	7月	13日	第48回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	8月	19日	第126回農薬専門調査会幹事会
2015年	9月	8日	第576回食品安全委員会（報告）
2015年	9月	9日	から10月8日まで　国民からの意見・情報の募集
2015年	10月	14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	10月	20日	第581回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011年1月6日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009年7月9日から

（2012年6月30日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011年1月13日から

（2015年6月30日まで）
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

（2015年7月1日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑

石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

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

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

（2012年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

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

（2014年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	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

*：2015年6月30日まで

**：2015年9月30日まで

＜第25回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

林　　真	平塚　明

要　約

アニリノピリミジン系殺菌剤「メパニピリム」（CAS No. 110235-47-7）について各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（トマト、りんご等）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メパニピリム投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、肝細胞変性等）及び腎臓（腎重量増加等：ラット）に認められた。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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、雌で肝細胞腺腫の増加が認められ、マウスを用いた発がん性試験では、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、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パニピリム（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 3.62 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量は 10.9 mg/kg 体重/日であり、より長期間実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量 7.34 mg/kg 体重/日が得られていることから、ラットにおける無毒性量は 7.34 mg/kg 体重/日と判断された。したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合の無毒性量 7.34 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メパニピリムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 400 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 4 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：メパニピリム

英名：mepanipyrim（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：*N*-(4-メチル-6-プロパ-1-イニルピリミジン-2-イル)アニリン

英名：*N*-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl) aniline

CAS（No. 110235-47-7）

和名：4-メチル-*N*-フェニル-6-（1-プロピニル）-2-ピリミジンアミン

英名：4-methyl-*N*-phenyl-6-(1-propynyl)-2-pyrimidinamine

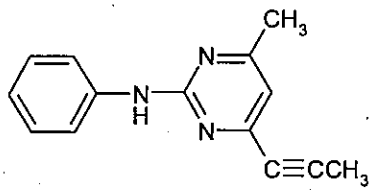
4．分子式

$C_{14}H_{13}N_3$

5．分子量

223.28

6．構造式



7．開発の経緯

メパニピリムはクミアイ化学工業株式会社によって開発されたアニリノピリミジン系抗菌剤であり、胞子の発芽管伸長を阻害し、その後の付着器の形成、宿主への侵入に至る病原菌の感染行動を阻害し、灰色かび病、りんご黒星病等に効果を示す。

国内では、1995 年に初回農薬登録されており、諸外国では米国及び EU で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：レタス、ピーマン等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．1～4］はメパニピリムのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]メパニピリム」という。）、ベンゼン環の水素を重水素 ^{2}H で標識したもの（標識位置不明。以下「^{2}H -メパニピリム」という。）及びピリミジン環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]メパニピリム」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメパニピリムの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

①吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリムを 5 mg/kg 体重（以下［1.(1)及び(2)］において「低用量」という。）又は 500 mg/kg 体重（以下［1.(1)］において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

各投与群における薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

雄は雌よりも投与後短時間で血中濃度が上昇し、その傾向は低用量群で顕著であった。（参照 7、13）

表 1　薬物動態学的パラメータ

投与量	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
試料	全血		血漿		全血		血漿	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{1/2}$ (hr)	67.8	70.5	59.1	68.6	50.4	77.9	-	-
C_{max} (μg/g)	0.526	0.511	1.04	0.796	13.3	9.94	17.7	14.1
T_{max} (hr)	1	8	1	8	8	12	8	12
AUC (hr・μg/g)	13.5	16.3	8.33	13.2	367	375	254	242

-：α相での採血ポイントが少ないため、算出できなかった。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験［1.(1)④b］における尿及び胆汁中の放射能から推定した吸収率は、87.0～97.9%であった。（参照 5、7、13）

②分布

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリムを低用量若しくは高用量で単回投与、又は非標識のメパニピリムを低用量で 15 日間反復経口投

与後に[phe-^{14}C]メパニピリム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、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

残留放射能は投与5又は8時間後には消化管、肝臓、脂肪、腎臓等で高く、その後、投与120時間後まで経時的に減少した。体内分布に顕著な雌雄差、反復投与による影響は認められなかった。（参照5、7、13）

表2　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与群	投与量	性別	5又は8時間後*	120時間後
単回	5 mg/kg 体重	雄	消化管(4.90)、肝臓(3.00)、脂肪(2.74)、腎臓(1.07)、カーカス[1](0.437)、血漿(0.411)、肺(0.28)、全血(0.271)	肝臓(0.228)、腎臓(0.063)、全血(0.034)、カーカス(0.017)、肺(0.015)、脾臓(0.010)、心臓(0.007)、血漿(0.006)
		雌	脂肪(4.69)、消化管(3.09)、肝臓(2.81)、腎臓(1.34)、卵巣(0.851)、カーカス(0.607)、血漿(0.447)、全血(0.300)	肝臓(0.359)、腎臓(0.107)、全血(0.037)、カーカス(0.017)、脾臓(0.014)、肺(0.013)、血漿(0.012)
反復	5 mg/kg 体重	雄	消化管(5.25)、肝臓(3.57)、脂肪(2.12)、腎臓(0.983)、カーカス(0.491)、血漿(0.426)、全血(0.292)	肝臓(0.273)、腎臓(0.067)、全血(0.037)、カーカス(0.016)、脾臓(0.014)、肺(0.011)、血漿(0.007)
		雌	脂肪(4.44)、消化管(4.23)、肝臓(3.94)、腎臓(1.45)、卵巣(1.00)、カーカス(0.653)、血漿(0.596)、全血(0.391)	肝臓(0.353)、腎臓(0.105)、全血(0.042)、カーカス(0.023)、脾臓(0.022)、血漿(0.012)
単回	500 mg/kg 体重	雄	脂肪(308)、消化管(212)、肝臓(92.3)、腎臓(56.3)、カーカス(39.0)、血漿(27.1)、肺(21.2)、全血(19.6)	肝臓(5.00)、腎臓(3.41)、全血(3.29)、カーカス(1.40)、脾臓(1.08)、肺(0.961)、心臓(0.627)、消化管(0.279)、脂肪(0.274)、血漿(0.231)
		雌	脂肪(492)、消化管(168)、肝臓(86.1)、卵巣(73.6)、腎臓(63.7)、カーカス(55.9)、血漿(24.6)、肺(22.0)、心臓(18.4)、全血(18.0)	肝臓(5.05)、腎臓(3.92)、全血(3.03)、カーカス(1.44)、脾臓(1.26)、肺(0.818)、脂肪(0.498)、血漿(0.481)

*：低用量群は投与5時間後、高用量群は投与8時間後

③代謝

尿及び糞中排泄試験［1.(1)④a］で得られた尿、糞及び肝臓を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後120時間の尿及び糞中代謝物は表3、投与5又は8時間後の肝臓中代謝物は表4に示されている。

尿においては、各画分の酵素処理によってアグリコンの遊離が認められた。

1　組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

未変化のメパニピリムは糞中では比較的多く認められたが、尿及び肝臓中では僅かであった。メパニピリムはラットの生体内で 10 種以上の代謝物に変換されたが、いずれも微量で 3%TAR 未満であった。性別、投与量、投与回数による顕著な違いは認められなかった。（参照 5、7、13）

表 3　投与後 120 時間の尿及び糞中代謝物（%TAR）

画分	試料	尿						糞					
	投与量	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重	
	投与回数	単回		反復		単回		単回		反復		単回	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出画分	メパニピリム	0.01	0.02	0.03	-	-	-	2.32	1.53	2.22	1.18	14.7	48.3
	M-1	0.23	0.04	-	-	-	0.04	0.27	0.34	0.28	0.40	0.14	0.44
	M-1、M-32	-	0.35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M-2	0.01	0.03	-	-	0.38	0.94	0.15	0.37	-	-	0.40	0.26
	M-3	0.05	0.07	-	-	-	0.06	-	0.22	-	-	-	<0.01
	M-5	-	0.01	-	-	-	0.05	0.30	0.62	-	0.01	-	-
	M-6	0.02	0.06	0.03	-	0.07	0.20	0.29	0.25	-	<0.01	<0.01	-
	M-7	-	-	-	0.05	-	-	0.27	0.10	0.47	0.48	-	-
	M-36、M-42、M-10	0.04	0.13	0.03	0.07	0.11	0.26	1.23	2.11	1.36	1.43	0.21	0.28
	M-11[a]	-	-	0.02	0.02	-	0.07	-	0.23	1.81	1.21	0.60	0.42
	M-11/M-25[a]	1.46	2.13	0.85	1.37	1.17	1.00	2.63	0.74	-	-	-	-
	M-25	-	-	-	-	-	-	-	0.10	-	-	-	-
	M-32	0.04	0.04	-	-	0.04	0.01	0.13	0.41	-	-	<0.01	0.02
	M-45	0.05	0.12	-	-	0.12	0.13	2.19	0.17	0.07	0.09	0.02	0.07
	M-47	-	-	-	-	-	-	-	0.41	-	-	-	-
	M-48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.61	-	-
水相画分	M-46	2.69	2.48	5.71	5.64	4.69	3.46						
	M-47	0.84	0.79	1.06	0.51	1.85	0.54						
	M-48	0.20	-	-	0.23	-	0.80						

[a]：不純物を含む　-：検出せず

表 4　投与 5 又は 8 時間後の肝臓中代謝物（%TAR）

投与量	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重	
投与回数	単回		反復		単回	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
メパニピリム	0.11	0.06	0.10	0.11	-	0.09
M-1	-	-	-	0.02	-	-
M-5	0.02	0.01	-	0.02	-	-
M-6	0.02	-	-	-	-	-
M-11/M-25[a]	0.03	0.03	0.04	0.02	-	-
M-25	0.01	<0.01	-	-	-	-
M-32	0.07	0.03	-	-	-	-
M-42/M-36/ M-10	0.16	0.05	0.06	0.05	0.08	0.05

注）低用量群では投与 5 時間後、高用量群では投与 8 時間後の肝臓が採取された。
[a]：不純物を含む　-：検出せず

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリムを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で反復経口投与し尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 120 時間で 83.4～93.9%TAR が尿及び糞中へ排泄されたが、大部分（76.9～84.1%TAR）は投与後 24 時間で排泄された。主に糞中に排泄された。（参照 5、13）

表 5　投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
投与群	単回		反復		単回	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	26.9	25.9	29.4	25.9	20.4	19.3
糞	61.6	57.5	61.0	59.5	73.5	73.3
合計	88.5	83.4	90.4	85.4	93.9	92.6

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリムを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間で 90.4～102%TAR が排泄され、尿中へ 25.5～39.3%TAR、胆汁中へ 47.7～72.4%TAR、糞中へ 3.40～4.28%TAR が排泄された。尿及び糞中排泄試験［1.（1）④a］の結果を考え合わせると、投与放射能は、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 5、13）

表 6　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

排泄率	雄	雌
尿	39.3	25.5
糞	3.40	4.28
胆汁	47.7	72.4
合計	90.4	102

（2）ラット②

①吸収率

胆汁中排泄試験［1.(2)④b］における尿及び胆汁中の放射能から推定した吸収率は、89.4～94.7%であった。（参照 5、13）

②分布

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-^{14}C]メパニピリムを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

残留放射能は投与 5 時間後で消化管、肝臓、脂肪、腎臓等で高く、その後、投与 120 時間後まで経時的に減少した。[phe-^{14}C]メパニピリムを用いた体内分布試験［1.(1)②］の結果と顕著な差が認められなかったことから、標識体の違いによる分布の差はほとんどないと考えられた。（参照 5、13）

表 7　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

性別	5 時間後	120 時間後
雄	消化管(4.34)、脂肪(3.44)、肝臓(2.55)、腎臓(0.950)、カーカス（0.498)、血漿(0.318)、全血(0.284)	全血(0.026)、肝臓(0.190)、腎臓(0.050)、カーカス(0.017)、脾臓(0.010)、心臓(0.007)、血漿(0.005)、脂肪(0.005)
雌	消化管(4.46)、脂肪(4.03)、肝臓(2.78)、腎臓(1.23)、卵巣(0.900)、カーカス(0.639)、血漿(0.398)、子宮(0.287)、全血(0.282)	肝臓(0.281)、腎臓(0.071)、全血(0.029)、カーカス(0.016)、脾臓(0.013)、脂肪(0.008)、心臓(0.008)、血漿(0.007) 、肺(0.007)

③代謝

体内分布試験及び排泄試験［1.(2)②、④a 及び b］で得られた尿、糞、胆汁血液及び肝臓を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料の抽出画分中の代謝物は表 8 に示されている。

未変化のメパニピリムは糞中では比較的多く認められたが、尿及び肝臓中では僅かであった。尿においては、各画分の酵素処理によってアグリコンの遊離が認められた。胆汁においては、TLC の原点部位に相当量（66.3～71.2%TAR）の放射能が認められ、酵素処理によって代謝物 M-1、M-2 等の遊

離が認められた。メパニピリムはラット生体内で 10 種以上の代謝物に変換された。

本試験で認められた代謝物は、[phe-^{14}C]メパニピリムを用いた代謝物同定・定量試験 [1. (1)③] で検出された代謝物とほぼ同様であったことから、メパニピリムはベンゼン環とピリミジン環間の結合の開裂は生じていないと推察された。（参照 5、13）

表 8　各試料の抽出画分中の代謝物（%TAR）

画分	試料	尿		糞		胆汁		血液		肝臓	
	投与後時間(hr)	0-120		0-120		0-48		5		5	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出画分	メパニピリム	-	0.01	2.42	2.10	-	-	-	-	0.06	0.01
	M-1	-	<0.01	0.10	0.16	-	-	-	-	-	-
	M-2	-	0.30	0.15	0.11	-	-	-	-	-	-
	M-3	-	0.07	-	0.05	-	-	-	-	-	-
	M-5	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-
	M-6	0.03	0.12	0.10	0.05	-	-	-	-	-	-
	M-7	-	<0.01	-	-	-	-	-	-	-	-
	M-36、M-42、M-10	0.03	0.17	1.63	1.05	-	-	0.03	-	0.13	0.07
	M-11 /M-25[a]	2.00	2.43	2.12	1.16	-	-	-	-	0.03	0..03
	M-32	0.15	0.25	0.15	0.11	-	-	-	-	-	-
	M-45	-	0.02	-	0.11	-	-	-	-	-	-
	M-46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
水相画分	M-46	1.07	0.83	-	-	1.85	1.19	-	-	-	-
	M-47	1.25	1.21	-	-	-	-	-	-	-	-
	M-48	0.20	0.33	0.40	0.79	-	-	-	-	-	-

[a]：不純物を含む　　-：検出せず

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験 [1. (2)②] で得られた尿及び糞を試料とし排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

投与後 120 時間で 87.1～90.0%TAR が尿及び糞中へ排泄されたが、大部分の

78.4～82.2%TAR は投与後 24 時間で排泄された。主に糞中に排泄された。（参照 5、13）

表 9　投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄	雌
尿	30.4	31.2
糞	56.7	58.8
合計	87.1	90.0

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr-^{14}C]メパニピリムを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 48 時間で 91.0～96.8%TAR が排泄され、尿中へ 18.2～28.4%TAR、胆汁中へ 66.3～71.2%TAR、糞中へ 1.64～2.14%TAR が排泄された。尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④a] の結果を考え合わせると、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 5、13）

表 10　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

排泄率	雄	雌
尿	18.2	28.4
糞	1.64	2.14
胆汁	71.2	66.3[a]
合計	91.0	96.8

[a]：1 匹で異常値を示したため、3 匹の平均値が記載された。

（3）ラット③

①代謝-1

Fischer ラット（雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリム又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間の尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の抽出画分中の尿及び糞中代謝物は表 11 に示されている。

尿の水相画分の酵素処理によって、抽出画分中のアグリコンと同様な代謝物（14.3～28.0%TAR）が検出された。糞中の主な成分は未変化のメパニピリムであった。（参照 13）

表 11　各投与群の抽出画分中の尿及び糞中代謝物（%TAR）

標識化合物	性別	試料	メパニピリム	代謝物	水相画分	抽出残渣
[phe-^{14}C]メパニピリム	雄	尿	0.11	M-11(0.85)、M-36(0.26)[1]、M-25(0.20)、M-2(0.08)、M-45(0.05)、M-1(0.02)、M-5(0.01)、M-6(0.01)、M-3(0.01)、M-7(0.01)	22.6	-
	雌		0.19	M-11(0.84)、M-36(0.49)[1]、M-25(0.27)、M-2(0.13)、M-45(0.11)、M-1(0.04)、M-3(0.03)、M-5(0.02)、M-6(0.02)、M-7(0.02)	28.0	-
	雄	糞	19.9	M-11(1.10)、M-2(0.98)、M-36(0.72)、M-1(0.35)、M-45(0.29)、M-6(0.21)、M-3(0.15)、M-7(0.14)、M-5(0.09)	26.4	8.2
	雌		21.9	M-1(0.71)、M-36(0.71)、M-11(0.70)、M-2(0.47)、M-45(0.47)、M-6(0.18)、M-3(0.12)、M-7(0.12)、M-5(0.06)	25.5	7.6
[pyr-^{14}C]メパニピリム	雄	尿	0.02	M-11(1.26)、M-25(0.47)、M-2(0.21)、M-45(0.12)、M-5(0.09)、M-3(0.09)、M-7(0.08)、M-36(0.06)、M-6(0.02)、M-1(0.02)	20.4	-
	雌		0.02	M-11(1.48)、M-45(1.33)、M-2(0.91)、M-25(0.39)、M-36(0.21)、M-5(0.17)、M-3(0.15)、M-7(0.09)、M-6(0.05)、M-1(0.03)	24.9	-
	雄	糞	15.9	M-2(0.93)、M-11(0.87)、M-36(0.42)、M-42(0.26)、M-6(0.23)、M-5(0.16)、M-1(0.14)、M-45(0.11)	19.3	10.6
	雌		18.0	M-2(3.4)、M-11(0.73)、M-1(0.55)、M-36(0.46)、M-42(0.39)、M-6(0.22)、M-5(0.16)、M-45(0.14)	14.8	12.8

[1]：未同定物質を含む
-：なし

②代謝-2

Fischer ラット（雄 10 匹）に ^{2}H -メパニピリムを 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 48 時間の尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には未変化のメパニピリム及び 22 種の代謝物が、糞中には未変化のメパニピリム及び 10 種の代謝物が認められた。（参照 13）

③肝 S9（肝ホモジネートの 9,000 x g 上清）*in vitro* 試験

ラットにおける代謝経路を推測するため、ラット（詳細不明）の肝 S9 にメパニピリムを 50 ppm の濃度で添加後、37℃、20 分間インキュベーションし、代謝物の同定が実施された。

メパニピリムのラット肝 S9 によって生成する主な代謝物は、ベンゼン環 *p* 位が水酸化された M-1、ピリミジン環 6 位のプロピニル基が酸化された M-4 であり、ピリミジン環 4 位のメチル基の酸化体並びにピリミジン環 6 位のプロピニ

ル基の三重結合の酸化体は検出されなかった。（参照 13）

動物体内運命試験［1.（1）～（3）］より、メパニピリムのラット体内における主な代謝経路は、①ベンゼン環 *p* 位の水酸化反応又はピリミジン環 6 位のプロピニル基の酸化反応の後、②プロパノイル基の酸化、③ピリミジン環 4 位のメチル基の水酸化、③ベンゼン環の水酸基の抱合化であると考えられた。

（4）ラット④

①血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリムを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

雌雄ともに投与 6 時間後に C_{max} に達し、血中濃度の推移に雌雄差は認められなかった。（参照 13）

②分布

Fischer ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリムを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

投与 6 時間後に白色脂肪、褐色脂肪、肝臓及び大腸で残留放射能濃度が高かったが、その後、経時的に減少し、投与 168 時間後では肝臓、腎臓、肺、皮膚及び副腎を除く組織で定量限界未満であった。（参照 13）

表 12　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

性別	6 時間後	168 時間後
雄	白色脂肪(69.9)、褐色脂肪(66.1)、肝臓(45.9)、大腸(39.9)、皮膚(30.1)、小腸(26.8)、腎臓(26.5)、副腎(22.4)、ハーダー腺(22.3)、甲状腺(18.1)、骨髄(16.2)、胃(14.3)、腸間膜リンパ節(13.0)、膵臓(9.92)、精巣上体(9.60)、血漿(8.59)、大脳(8.02)、肺(7.98)、胸腺(7.76)、心臓(7.65)、小脳(7.26)、全血(7.15)	肺(1.07)、皮膚(0.56)、腎臓(0.55)、副腎(0.45)、全血(0.44)、血漿(<0.15)
雌	白色脂肪(104)、褐色脂肪(48.2)、腸間膜リンパ節(43.3)、大腸(39.9)、肝臓(31.7)、骨髄(22.9)、腎臓(22.7)、皮膚(20.8)、副腎(18.5)、ハーダー腺(16.2)、小腸(16.0)、甲状腺(12.8)、卵巣(11.9)、胃(8.31)、膵臓(6.11)、肺(5.90)、心臓(5.78)、血漿(5.59)、顎下腺(5.29)、下垂体(5.05)、大脳(4.81)、全血(4.78)	肝臓(1.29)、腎臓(1.07)、全血(0.70)、皮膚(0.65)、副腎(0.37)、肺(0.18)、血漿(<0.15)

③排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]メパニピリムを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿、糞及び呼気中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 13 に示されている。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は 96.1～102%TAR であり、主に糞中に排泄された。投与後 168 時間の呼気中への排泄率は雌雄とも 0.1%TAR 未満と僅かであった。（参照 13）

表 13　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄	雌
尿	24.5	32.0
糞	71.3	69.2
カーカス	0.3	0.4
合計	96.1	102

2．植物体内運命試験

（1）トマト①

トマト（品種：ACE）に、[phe-^{14}C]メパニピリム又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを、開花期の初期、その 7 及び 14 日後の合計 3 回、それぞれ 500 g ai/ha で散布し、第 3 回処理 26 及び 62 日後に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

果実中の残留放射能の分布は、果皮で 47.2～69.4%TRR、果肉で 30.6～52.8%TRR であった。

果実中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

残留放射能中の主な成分は、未変化のメパニピリムであった。代謝物は 4 種認められたが、いずれも 3%TRR 未満と僅かであり、また、代謝物 M-31 及び M-36 は酵素処理で遊離されたことから、抱合体として存在していると考えられた。（参照 13）

表 14　果実中の総残留放射能及び代謝物

標識体	収穫時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	メパニピリム (%TRR)	代謝物 (%TRR)	水相画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe-^{14}C]メパニピリム	第 3 回処理 26 日後	1.65	69.7	n.d.	16.5	15.5
	第 3 回処理 62 日後	0.350	37.8	M-36(1.4)、M-39(0.9)、M-31(0.7)、M-6(0.4)	18.1	8.9
[pyr-^{14}C]メパニピリム	第 3 回処理 26 日後	1.43	89.3	n.d.	5.0	7.9
	第 3 回処理 62 日後	0.150	22.7	M-36(2.9)、M-31(0.7)、M-39(0.4)、M-6(0.2)	22.3	10.1

注）第 3 回処理 62 日後の試料は、水相画分及び抽出残渣を酵素処理後に遊離したアグリコンを含んだ値が記載されている。
n.d.：検出されず

（2）トマト②

水耕栽培のトマト（品種：TVR-2）の第 4～5 本葉期の苗に[phe-^{14}C]メパニピリムを 5.65 若しくは 28.3 μg ai/cm^2、又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを 4.93 若しくは 16.5 μg ai/cm^2 で第 3 本葉の頂葉表面に塗布し、処理 1、3 及び 5 日後に採取した培養液及び植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理 1、3 及び 5 日後の植物体全体の定量オートラジオグラフィーによる各試料中の放射能分布は表 15、処理 5 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されている。

処理 5 日後の残留放射能の 70.2～81.8%TAR が処理葉に存在し、大部分が未変化のメパニピリムであった。植物体中に代謝物は 6 種認められたが、いずれも 0.3%TRR 以下と僅かであった。水相画分の酵素処理によって、代謝物 M-4 及び M-6 が新たに遊離され、抱合体として存在していると考えられた。（参照 13）

表 15　各試料中の放射能分布（%TAR）

標識体	[phe-^{14}C]メパニピリム			[pyr-^{14}C]メパニピリム		
採取時期（処理後日数）	1	3	5	1	3	5
表面洗浄液（処理葉）	49.6	48.9	37.9	64.7	44.6	17.0
洗浄後処理葉	19.6	23.7	32.3	28.8	40.3	64.8
培養液	0.34	0.10	0.12	0.01	0.09	0.03
合計	69.5	72.7	70.3	93.6	85.0	81.8

表 16　処理 5 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物

標識体	試料	メパニピリム (%TRR)	代謝物 (%TRR)	水相画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe-^{14}C]メパニピリム	表面洗浄液（処理葉）	53.2	M-1(0.05)、M-6(0.05)		
	洗浄後処理葉	1.16	M-1(0.11)、M-31(0.09)、M-39(0.08)、M-37(0.03)、M-36(0.03)	69.6	22.3
[pyr-^{14}C]メパニピリム	表面洗浄液（処理葉）	19.1	M-37(0.10)、M-41(0.10)、M-1(0.04)		
	洗浄後処理葉	2.03	M-41(0.09)、M-31(0.08)、M-37(0.07)、M-1(0.05)	76.3	15..4

注）水相画分を酵素処理後に遊離したアグリコンを含んだ値が記載されている。
/：なし

（3）りんご

りんご（品種：グラニー・スミス）に、[phe-^{14}C]メパニピリム又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを、開花直前、落花 30 日後及び収穫 31 日前の合計 3 回、それぞれ 500 g ai/ha で散布し、第 3 回処理前、直後、処理 15 及び 31 日後に収穫した茎葉及び果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 17、第 3 回処理 15 及び 31 日後の果実中の総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されている。

果実中の残留放射能中の主な成分は、未変化のメパニピリムであった。代謝物は 6 種認められたが、いずれも 1%TRR 以下と僅かであった。また、代謝物 M-31、M-33、M-36 及び M-37 は酵素処理で遊離されたことから、抱合体として存在していると考えられた。（参照 13）

表 17　各試料中の放射能分布（mg/kg）

標識体	試料	第 3 回処理前	第 3 回処理直後	第 3 回処理 15 日後	第 3 回処理 31 日後
[phe-^{14}C]メパニピリム	茎葉	9.05	122	116	66.4
	果実	0.64	1.97	1.97	1.39
[pyr-^{14}C]メパニピリム	茎葉	6.35	105	99.9	43.6
	果実	0.40	1.59	1.45	0.767

表 18　第 3 回処理 15 及び 31 日後の果実中の総残留放射能及び代謝物

標識体	収穫時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	メパニピリム (%TRR)	代謝物 (%TRR)	水相画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe-^{14}C]メパニピリム	第 3 回処理 15 日後	1.97	75.1	M-31(0.2)、M-36(0.1)、M-4(<0.1)、M-37(<0.1)	3.9	13.2
	第 3 回処理 31 日後	1.39	69.6	M-31(0.9)、M-36(0.5)、M-4(<0.1)	5.4	8.2
[pyr-^{14}C]メパニピリム	第 3 回処理 15 日後	1.45	80.7	M-4(<0.1)、M-31(<0.1)、M-36(<0.1)	2.5	9.1
	第 3 回処理 31 日後	0.767	55.9	M-31(1.0)、M-36(0.8)、M-39(0.4)、M-33(<0.1)、M-37(<0.1)	8.7	12.0

注）第 3 回処理 31 日後の試料は水相画分及び抽出残渣を酵素処理後に遊離したアグリコンを含んだ値が記載されている。

（4）ぶどう①

ぶどう（品種：トンプソン）に[phe-^{14}C]メパニピリムを、収穫 106、62 及び 32 日前の合計 3 回、それぞれ 500 g ai/ha で茎葉散布し、処理前及び第 1 回処理直後の葉、第 2 及び 3 回処理直後並びに第 3 回処理 31 日後に収穫した果実及び葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

試験期間を通じて、放射能の残留は、果実よりも葉で高く、第 3 回処理 31 日後に葉で 77.9～116 mg/kg であったのに対し、果実では 3.09～4.73 mg/kg であった。

第 3 回処理 31 日後の果実中の総残留放射能及び代謝物は表 19 に示されている。

第 3 回処理 31 日後の果実中の主要成分は、44.3%TRR が未変化のメパニピリムであり、ほかに代謝物 M-31、M-36 及び M-5 が認められ、このうち代謝物 M-31 が最高で 30.1%TRR 認められたほかには 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。代謝物 M-31 の大部分が TLC の原点部位、水相画分及び抽出残渣の酵素処理、代謝物 M-36 は、水相画分の抽出残渣の酵素処理で遊離されたことから、代謝物 M-31 及び M-36 は抱合体として存在していると考えられた。（参照 13）

表 19　第 3 回処理 31 日後の果実中の総残留放射能及び代謝物

総残留放射能濃度 (mg/kg)	画分 (%TRR)		メパニピリム (%TRR)	代謝物 (%TRR)
3.76	抽出画分	61.9	44.3	M-31(30.1)、M-36(2.6)、M-5(0.4)
	水相画分	35.2		
	抽出残渣	11.3		

注）TLC 原点、水相画分及び抽出残渣を酵素処理後に遊離したアグリコンを含んだ値が記載されている。

（5）ぶどう②

ぶどう（品種：トンプソン）に[pyr-^{14}C]メパニピリムを、収穫 107、60 及び 30 日前の合計 3 回、それぞれ 500 g ai/ha で茎葉散布し、第 3 回処理直後及び 30 日後に収穫した果実及び葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

第 3 回処理 31 日後の果実中の総残留放射能及び代謝物は表 20 に示されている。

残留放射能の主要成分は、未変化のメパニピリムであり、ほかに 6 種の代謝物が認められ、このうち代謝物 M-31 が 10%TRR を超えて検出された。また、代謝物 M-31、M-33、M-36 及び M-37 は、水相画分、原点部位及び抽出残渣の酵素処理で遊離されたことから、抱合体として存在していると考えられた。（参照 13）

表 20　第 3 回処理 31 日後の果実中の総残留放射能及び代謝物

総残留放射能濃度 (mg/kg)	画分 (%TRR)		メパニピリム (%TRR)	代謝物 (%TRR)
5.94	抽出画分	53.6	39.4	M-31(20.2)、M-36(2.1)、M-33(0.7)、M-39(0.5)、M-5(0.3)、M-37(0.1)
	水相画分	28.2		
	抽出残渣	18.6		

注）TLC 原点、水相画分及び抽出残渣を酵素処理後に遊離したアグリコンを含んだ値が記載されている。

（6）いんげんまめ

いんげんまめ（品種：Red Hawk）の発芽した苗をポットに移植して [phe-^{14}C]メパニピリムを 60 g ai/ha の用量で、2 週間間隔で収穫期まで計 5 回（第 4 回及び 5 回の間隔は 1 週間）散布し、第 2 回散布 1 週間後及び第 5 回散布 2 週間後に収穫した試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 21 に示されている。

残留放射能の主要成分は、未変化のメパニピリムであり、ほかに代謝物 M-31、M-36 及び M-39 が認められ、M-31 は 10%TRR を超えて認められた。また、代謝物の一部は抱合体として存在していると考えられた。（参照 13）

表 21　各試料中の総残留放射能及び代謝物

収穫時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	メパニピリム (%TRR)	代謝物 (%TRR)	水相画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
第 2 回散布 1 週間後	子実/さや	0.811	51.2	M-31(18.8)、M-36(0.4)、M-36/M-39[a] (8.3)	1.8	4.8
	茎葉/根部	7.68	72.3	M-31(20.5)、M-36/M-39[a] (0.2)	1.5	2.5
第 5 回散布 2 週間後	子実	0.262	54.1	M-31(5.1)、M-36/M-39[a] (8.4)	10.6	6.4
	さや/茎葉	9.44	53.6	M-31(26.1)、M-36/M-39[a] (1.7)	2.4	2.9
	根部	0.214	28.8	M-31(25.7)、M-36/M-39[a] (2.6)	7.6	23.7

注）水相画分を酵素処理後に遊離したアグリコンを含んだ値が記載されている。
[a]：M-36 又は M-39 の抱合体

メパニピリムの植物体内における主な代謝経路は、①ベンゼン環 *p* 位の水酸化反応又は②ピリミジン環 6 位のプロピニル基の酸化反応の後、水酸基の抱合反応であると考えられた。

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験

埴壌土（静岡）及び砂質埴壌土（茨城）の土壌水分を最大容水量の 50%に調整した畑地条件、又は湛水（水深 1.2 又は 1.5 cm）条件で、それぞれ 28℃の暗湿室で 7 日間プレインキュベートした後、[phe-^{14}C]メパニピリムを 2.64 mg/kg 乾土又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを 0.41 mg/kg 乾土となるように処理した後、120 日間インキュベートする好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験が実施された。なお、[pyr-^{14}C]-メパニピリム処理区の埴壌土については非滅菌及び滅菌、それ以外は全て非滅菌土壌が用いられた。

推定半減期は、好気的土壌条件の場合、埴壌土で約 2 週間、砂質埴壌土で約 3 か月、好気的湛水条件の場合はいずれの土壌でも約 2 週間、また、滅菌土壌ではいずれの条件下においても 3 か月以上であった。残留放射能の抽出画分中の主要成分はいずれの土壌においても未変化のメパニピリムであった。ほかに 9 種の分解物として、畑地条件では分解物 M-1、M-4、M-5、M-6、M-29、M-30、M-31、M-39 及び M-41 が、湛水条件では分解物 M-1、M-4、M-5、M-6、M-15、M-31、M-37、M-39 及び M-41 が検出された。また、抽出残渣中の放射能は経時的に増加した。（参照 13）

（２）好気的土壌中運命試験

埴壌土（福島及び静岡）及びシルト質埴壌土（茨城）の土壌水分を最大容水量の 50%に調整し、30℃の暗所下で 14 日間プレインキュベーションした後、[phe-^{14}C]メパニピリム又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを 0.5 mg/kg 乾土となるように処理し、182 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。なお、非滅菌及び滅菌土壌が用いられ、滅菌土壌はプレインキュベーション後に滅菌処理された。

推定半減期は表 22 に示されている。

いずれの土壌においても残留放射能の抽出画分中の主要成分は未変化のメパニピリムであった。分解物として、M-41 が最大で 4.3%TAR 認められ、ほかに分解物 M-1、M-4、M-5、M-6、M-15、M-29、M-30、M-31 及び M-39 が検出されたが、いずれも 0.3%TAR 以下と僅かであった。抽出残渣中の放射能は経時的に増加した。（参照 13）

表 22　推定半減期（日）

標識体	非滅菌土壌			滅菌土壌		
	埴壌土		シルト質埴壌土	埴壌土		シルト質埴壌土
	福島	静岡	茨城	福島	静岡	茨城
[phe-^{14}C]メパニピリム	65.6	51.2	131	390	310	340
[pyr-^{14}C]メパニピリム	54.2	56.5	121	/	/	/

/：実施せず

（３）土壌吸着試験

[phe-^{14}C]メパニピリムを用いて、4 種の国内土壌［壌土（長野）、埴壌土（静岡及び福島）、軽埴土（茨城）及び砂質埴壌土（岡山）］における土壌吸着試験が実施された。

メパニピリムの土壌吸着試験結果は表 23 に示されている。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 12.9～427、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,090～5,210 で、移動性は低いと考えられた。（参照 13）

表 23　メパニピリムの土壌吸着試験概要

土性	壌土	埴壌土		軽埴土	砂質埴壌土
採取場所	長野	静岡	福島	茨城	岡山
K^{ads}	427	22.4	14.5	35.5	12.9
K_{oc}	3,420	5,210	1,340	1,090	1,630

４．水中運命試験

（１）加水分解試験 ①

メパニピリムの飽和水溶液を調製し、pH 4（フタル酸）、pH 7（リン酸）及

び pH 9（ホウ酸）の各緩衝液と 1：1 に混合し、50℃で 5 日間インキュベートする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分解は認められなかった。（参照 13）

（2）加水分解試験 ②

[phe-^{14}C]メパニピリムを pH 5（酢酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の各滅菌緩衝液に 2.7 mg/L となるように添加し、22、50 及び 70℃で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

22 及び 50℃の各 pH 及び 70℃の pH 5 及び pH 7 では、試験開始 30 日後に未変化のメパニピリムが 90%TAR 以上認められた。一方、70℃、pH 9 においては、未変化のメパニピリムは 68.2%TAR であり、半減期は 57.0 日と算出された。（参照 13）

（3）水中光分解試験（緩衝液）

[phe-^{14}C]メパニピリム又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 2.01 mg/L となるように添加し、20±0.9℃で最長 7 日間キセノン光（光強度：33.0 W/m^2、波長：280～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

光照射区では開始 7 日後に未変化のメパニピリムが 85.8～86.0%TAR 検出された。メパニピリムの半減期は、35.3 日と算出され、北緯 35 度の春季太陽光（東京、4～6 月）に換算すると 150 日であった。一方、暗所対照区ではメパニピリムの分解は認められなかった。（参照 13）

（4）水中光分解試験（自然水）

[phe-^{14}C]メパニピリム又は[pyr-^{14}C]メパニピリムを滅菌した自然水（河川水、静岡）に 1.5 mg/L となるように添加し、25±2℃で最長 75 時間キセノン光（光強度：50.7 W/m^2、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

光照射区では開始 75 時間後に未変化のメパニピリムが 9.9～10.0%TAR 検出され、分解物は M-29 及び M-30 がそれぞれ最大で 0.2 及び 2.7%TAR 認められた。暗所対照区での分解は僅かで、75 時間後にメパニピリムが 94.0～97.7%TAR 認められた。光照射区でのメパニピリムの半減期は、23.2～23.7 時間と算出され、北緯 35 度の春季太陽光（東京、4～6 月）に換算すると 6.5 日であった。（参照 13）

（５）水中光分解試験 （蒸留水）＜参考資料[2]＞

メパニピリムの 2.1、4.2 及び 6.3 mg/L 水溶液に高圧水銀灯を 120 日間照射、又は 1.0、2.0、3.0、4.0 及び 7.0 mg/L 水溶液を屋外で太陽光に 50 日間照射して水中光分解試験が実施された。

高圧水銀灯照射区において、68 時間後のメパニピリム残存量は 7.4%であり、分解物として M-1（0.8%）、M-41（0.6%）及び M-49（0.6%）が検出された。

高圧水銀灯照射区でのメパニピリムの半減期は 26～100 時間、太陽光照射区では 7～25 日であった。（参照 13）

（６）水中光分解試験 （自然水及び蒸留水）＜参考資料[3]＞

メパニピリムを自然水（河川水、静岡）又は滅菌蒸留水に 1.1 mg/L で添加し、最長 29 日間ブラックライト（光強度：8.24 W/m^2）を照射して水中光分解試験が実施された。

メパニピリムの半減期は滅菌蒸留水で 12.9 日、自然水で 18.8 日であった。（参照 13）

５．土壌残留試験

沖積土・埴壌土（福島及び静岡）、火山灰土・シルト質埴壌土（茨城）及び火山灰土・埴壌土（茨城）を用いてメパニピリム及び分解物 M-41 を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 13）

表 24　土壌残留試験成績

試験	濃度	土性	推定半減期（日）	
			メパニピリム	メパニピリム＋分解物 M-41
容器内試験	0.523 mg/kg[1)]	沖積土・埴壌土	54	62
		火山灰土・シルト質埴壌土	121	121
		沖積土・埴壌土	57	61
ほ場試験	800 g ai/ha[2)]	沖積土・埴壌土	4.0	5
		火山灰土・埴壌土	83	88

1) 原体　2) フロアブル剤

６．作物残留試験

野菜、果実等を用いて、メパニピリム、代謝物 M-31、M-36 及び M-37 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。

---

2 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

3 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

メパニピリムの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたもも（果皮）の 44.6 mg/kg であり、可食部では、最終散布 30 日後に収穫されたぶどう（果実）の 7.50 mg/kg であった。代謝物 M-31 の最大残留値は、最終散布 30 日後のぶどう（果実）の 3.05 mg/kg、代謝物 M-36 の最大残留値は、最終散布 30 日後のぶどう（果実）の 0.047 mg/kg、代謝物 M-37 の最大残留値は、最終散布 1 日後のトマト（果実）の 0.149 mg/kg であった。（参照 10、13）

7．一般薬理試験

メパニピリムを用い、ラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 13）

表 25　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、300、1,000 3,000 （経口）	1,000	3,000	3,000 mg/kg 体重投与群で自発運動の軽度低下（投与 30～60 分後）、軽度の散瞳（投与 30～120 分後）及び毛づくろい行動の減少（投与 60 分後）
	自発運動量	ICR マウス	雄 6	0、300、1,000、3,000 （経口）	1,000	3,000	3,000 mg/kg 体重で自発運動の低下（投与 30～90 分後）
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 10	0、300、1,000、3,000 （経口）	3,000	－	影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6	0、300、1,000、3,000 （経口）	3,000	－	影響なし
循環器系	血圧、心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、300、1,000、3,000 （経口）	3,000	－	影響なし
自律神経系及び平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	3×10^{-8}、3×10^{-7}、3×10^{-6} g/ml (*in vitro*)	3×10^{-6} g/ml	－	影響なし
	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、300、1,000、3,000 （経口）	3,000	－	影響なし

消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、300、1,000、3,000（経口）	3,000	－	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、300、1,000、3,000（経口）	3,000	－	影響なし

注）経口投与に用いた検体は 0.5%CMC に懸濁した。
-：設定せず

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

①急性毒性試験（原体）

メパニピリム（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 6、13）

表 26　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動の低下（投与 4～8 時間後） 死亡例なし
	B6C3F1 マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動の低下（投与 1 時間～3 日後）及び眼瞼下垂（投与 1 時間～2 日後）、雄で腹臥位及び体温低下（投与 2 時間～2 日後） 死亡例なし
経皮	Fischer ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	毒性所見なし 死亡例なし
吸入	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		0.59 mg/L 暴露群で運動量減少（暴露 15 分後～暴露終了）、閉眼（暴露 3 時間後～暴露終了）、肛門周囲の黄色着色（暴露終了後以降）、体毛上の黄褐色物質（暴露 45 分後～暴露終了）、流涙（暴露 4 時間～暴露終了 2 日後）、鼻汁分泌（暴露終了 1 日後）、顔面の赤色乾燥物質（暴露終了後以降） 死亡例なし
		>0.59	>0.59	

②急性毒性試験（代謝物/分解物）

メパニピリムの代謝物/分解物 M-1、M-4、M-5、M-6、M-11、M-29、M-30、M-31、M-36、M-37、M-39 及び M-41 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 27 に示されている。（参照 6、13）

表 27　急性毒性試験概要（代謝物/分解物 M-1、M-4、M-5、M-6、M-11、M-29、M-30、M-31、M-36、M-37、M-39 及び M-41）

代謝物/分解物	投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
M-1	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
M-4	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雄で円背位、嗜眠、立毛及び運動失調（投与 5～6 日後）、雌で円背位及び立毛（投与 1 日後） 雌で死亡（1 例、投与 3 日後）
M-5	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	3,940	4,010	4,000 mg/kg 体重投与群の雄で昏睡（投与 4 時間後）
					3,363 mg/kg 体重以上の雌で死亡例（投与 1 日後）
					2,378 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で呼吸数減少、運動失調、正反射の喪失、鼻吻周囲の赤褐色の着色（投与 30 分～1 日後） 雄で死亡例（投与 1 日後）
					2,000 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で円背位、嗜眠、立毛及び眼瞼下垂（投与 30 分～4 時間後）、体重増加抑制
M-6	経口	SD ラット 一群雌雄 各 8 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で円背位、嗜眠、立毛（投与 30 分～4 時間後） 雌で眼瞼下垂、呼吸数減少、及び正反射の喪失（投与 4 時間後） 死亡例なし
M-11	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
M-29	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
M-30	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
M-31	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で円背位、嗜眠、立毛、運動失調、眼瞼下垂及び正反射の喪失（投与 30 分～1 日後）、雄で呼吸数減少（投与 4 時間後） 死亡例なし

M-36	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で円背位、嗜眠、運動失調及び呼吸数減少（投与 2 時間～2 日後）、雄で立毛（投与 2 時間～1 日後） 死亡例なし
M-37	経口	Fischer ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
M-39	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	1,414 mg/kg 体重投与群の雌雄で正反射の喪失、昏睡（投与 30 分～1 日後） 雌でよろめき歩行(投与 4 時間後)
					1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で運動失調、円背位、嗜眠、呼吸困難、呼吸数減少、努力性呼吸及び眼瞼下垂（投与 30 分～1 日後） 死亡例なし
M-41	経口	SD ラット 一群雌雄 各 5 匹	955	1,120	2,519 mg/kg 体重投与群の雌でよろめき歩行、四肢の蒼白、活動性増加、衰弱（投与 30 分～11 日後）
					1,587 mg/kg 体重以上投与群の雄で活動性増加（投与 30 分～7 日後）
					1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄で肛門周囲の血液による汚れ、流涎（投与 30 分～2 日後）
					794 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で眼、口又は鼻吻周囲の着色（投与 30 分～4 時間後）
					630 mg/kg 体重以上雌で死亡例（投与 4 時間～2 日後）
					500 mg/kg 体重以上投与群の雄で円背位、嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、努力性呼吸、呼吸数減少（投与 30 分～1 日後）、死亡例（投与 4 時間～3 日後） 雌で運動失調、努力性呼吸、呼吸数減少、振戦（投与 30 分～4 日後）
					397 mg/kg 体重以上投与群の雌で円背位、嗜眠、眼瞼下垂、口又は鼻吻周囲の着色（投与 2 時間～1 日後）

③急性毒性試験（原体混在物）

メパニピリムの原体混在物 I-3 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 28 に示されている。（参照 6、13）

表 28　急性毒性試験概要（原体混在物 I-3）

原体混在物	投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
I-3	経口	SD ラット一群雌雄各 5 匹	977	522	円背位、立毛、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、運動失調、痩衰、四肢の蒼白、昏睡、鼻吻又は眼周囲の赤褐色の着色、振戦、体重減少及び体重増加抑制 雌雄：1,143 mg/kg 体重以上で死亡例

（２）急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（原体：0、80、400 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で振戦等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、急性神経毒性に関する無毒性量は、雄で 400 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 13）

表 29　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
2,000 mg/kg 体重	・立ち上がり回数減少（投与 4 時間後）及び振戦[a]（投与 4 時間後）、覚醒状態の低下[a]（投与 4 時間及び 7 日後）	2,000 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
400 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して軽度な刺激性が認められたが洗眼で症状の軽減がみられた。皮膚刺激性試験においては、検体投与 1 時間後に非常に軽度の紅斑が認められたが、24 時間後には消失した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 6、13）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30　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		50 ppm	100 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.47	6.95	13.8	55.9
	雌	3.79	7.52	15.3	61.3

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、800 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 200 ppm（雄：13.8 mg/kg 体重/日、雌：15.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5、6、13）

表 31　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
800 ppm	・肝及び腎絶対及び比重量増加	・PLT 減少 ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,600 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された[4]。

表 32　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		1,600 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	109	278
	雌	120	305

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雌雄で肝脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,600 ppm 未満（雄：109 mg/kg 体重/日未満、雌：120 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 4、5、6、13）

[4] 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①［10.（1）］にて病理組織学的変化が認められなかったことから、高用量を投与する試験が実施された。

表 33　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・体重増加抑制 ・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞変性、肝臓の小肉芽巣	・体重増加抑制 ・Ht、Hb、MCV、MCH 及び Eos 減少 ・FFA 減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞変性
1,600 ppm 以上	・PL、FFA 及び T.Bil 増加 ・副腎絶対及び比重量減少 ・肝脂肪化	・PLT 減少、網状赤血球増加 ・TG、PL 及び T.Bil 減少、Alb 及び A/G 比増加 ・肝脂肪化

注）病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

90 日間亜急性毒性試験（ラット）①及び② [10. (1)及び(2)] より、90 日間亜急性毒性試験（ラット）の無毒性量は、雌雄とも 200 ppm（雄：13.8 mg/kg 体重/日、雌：15.3 mg/kg 体重/日）と考えられた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝のリポフスチン沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 4、5、6、13）

表 34　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	・ALT 増加 ・副腎及び肝絶対及び比重量増加	・嘔吐（1 例）[a]、削痩（2 例）[a] ・体重増加抑制[a]及び摂餌量低下[a] ・ALP 増加 ・肝比重量増加、子宮絶対及び比重量減少
50 mg/kg 体重/日以上		・脱毛[a] ・ALT 増加
15 mg/kg 体重/日以上	・肝のリポフスチン沈着	・肝のリポフスチン沈着

注）病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

[a]：統計検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、7.5 及び 15 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、15 mg/kg 体重/日の雌雄で肝のリポフスチン沈着、同群の雌

で胆管増生が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、5、6、13）

90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①及び② [10. (3)及び(4)] より 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の無毒性量は、雌雄で 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（５）28 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で落屑及び紅斑（各 1 例）、雌でカリウム低下並びに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 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、13）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2.5、7.5 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝のリポフスチン沈着、ALT 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、5、6、7、13）

表 35　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
50 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制[a]及び摂餌量低下[b] ・WBC、Neu 及び Lym 増加 ・ALP 及び ALT 増加 ・肝細胞肥大及び炎症性細胞浸潤 ・肝のリポフスチン沈着[a]	・削痩（1 例） ・体重増加抑制[a]及び摂餌量低下[b] ・WBC 及び Lym 増加 ・ALP 及び ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び炎症性細胞浸潤 ・肝のリポフスチン沈着[a]
7.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注）肝のリポフスチン沈着については、発生数は Fisher の正確確率検定、程度は Wilcoxon の順位和検定が実施された。他の病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

[b]：統計検定が実施されていないが、投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、投与 26、52 及び 78 週後と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、50、150、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）が実施された。

表 36　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量	雄	2.45	7.34	100	212
(mg/kg 体重/日)	雌	3.07	9.29	125	264

各投与群で認められた毒性所見は表 37、投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 38 に示されている。

肝臓では 4,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の有意な増加が認められた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄雌で体重増加抑制及び肝脂肪化（小葉周辺性）等が認められたので、無毒性量は雄雌とも 150 ppm（雄：7.34 mg/kg 体重/日、雌：9.29 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5、6、7、13）

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(8)]を参照。）

表 37　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
4,000 ppm	・MCV 及び Mon 減少 ・T.Chol 及び TG 減少、ALT 増加 ・尿量増加 ・腎臓、心臓、動脈、肺及び胃の石灰沈着 1) ・肝卵円形細胞増生及び変異肝細胞巣 b ・腎の嚢胞 ・上皮小体の過形成 1) ・盲腸の結節性動脈周囲炎	・摂餌量低下 ・Ht、MCV、MCH 及び Hb 減少 ・BUN 増加、PL 減少 ・肝リンパ球浸潤及び変異肝細胞巣 ・腎の線維化
2,000 ppm 以上	・削痩 a、耳介等の蒼白 a、自発運動低下 a 及び呼吸促迫 a ・死亡率増加 b ・体重増加抑制 ・Ht 及び Hb 減少 ・BUN 及び Cre 増加、FFA 減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・膵臓の萎縮 ・肝のマクロファージ集簇、リンパ球浸潤、脂肪化（小葉周辺性）、	・体重増加抑制 ・Mon 減少 ・TG 及び FFA 減少、Cre、AST 及び ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・膵臓の萎縮及び空胞化 ・肝のマクロファージ集簇、肉芽腫、脂肪化（小葉周辺性）及び卵円形細胞増生

	肉芽腫 ・慢性腎症 2)	・下垂体の嚢胞
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。
b：有意差はないが、投与の影響と判断した。
1)：慢性腎症の二次的変化である可能性。
2)：腎臓の移行上皮増生、尿細管拡張、梗塞、糸球体硬化が関連する所見として認められた。

表 38　肝臓の腫瘍性病変発生頻度

性別	雄					雌				
投与群(ppm)	0	50	150	2,000	4,000	0	50	150	2,000	4,000
検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞腺腫	1	1	0	2	4	1	1	1	4	13**

**：p< 0.01(Fisher 確率検定)

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 50 匹、投与 52 及び 78 週後と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、70、350、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 39　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	350 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.3	56.0	578	1,220
	雌	13.7	68.0	681	1,390

各投与群で認められた毒性所見は表 40、投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 41 に示されている。

3,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められた。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm（雄：56.0 mg/kg 体重/日、雌：68.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5、6、7、13）

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(8)]を参照。）

表 40　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制 ・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・心絶対及び比重量減少 ・甲状腺の色素沈着 a ・肝単細胞壊死 a 及び変異肝細胞巣増加	・体重増加抑制 ・MCV 及び MCH 減少 ・心絶対及び比重量減少 ・甲状腺の肉芽腫 ・肝細胞肥大 a

3,500 ppm 以上	・PLT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・十二指腸の形質細胞増加	・PLT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺の色素沈着 ・唾液腺のリンパ浸潤 ・変異肝細胞巣増加 ・十二指腸の形質細胞増加
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。

表 41　肝臓の腫瘍性病変発生頻度

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	70	350	3,500	7,000	0	70	350	3,500	7,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	20	11*	15	30*	39**	8	6	10	32**	38**
肝細胞癌	12	18	14	23*	23*	3	2	3	14**	30**

*：$p < 0.05$　　**：$p < 0.01$（Fisher 確率検定）

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄 28 匹）を用いた混餌（原体：0、150、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 42　2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			150 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.85	67.0	134
		雌	11.5	79.3	156
	F_1 世代	雄	11.1	72.6	149
		雌	12.5	85.6	175

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

親動物では F_1 世代の 150 ppm 及び 2,000 ppm 投与群のそれぞれ第 1 回及び第 2 回の交配で受胎率の低下が認められたが、2 回実施された交配で一貫して観察されておらず、また用量相関性がなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化等が認められ、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重増加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 150 ppm（P 雄：9.85mg/kg 体重/日、P 雌：11.5 mg/kg 体重/日、F_1 雄：11.1 mg/kg 体重/日、F_1 雌：12.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対

する影響は認められなかった。（参照 4、5、13）

表 43　2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・背部脱毛(1 例) ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化	・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
	1,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞空胞化	・体重増加抑制(妊娠 0～13 日)	・小葉中心性肝細胞空胞化	・小葉中心性肝細胞空胞化
	150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・肝の巣状壊死[a]	・肝の巣状壊死[a]
	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 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化[a]	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化[a]
	150 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。

（2）2 世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄 32 匹）を用いた混餌（原体：0、50 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 44 を参照）投与による 2 世代繁殖試験[5]が実施された。

表 44　2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	3.62	10.9
		雌	4.05	12.1
	F_1 世代	雄	3.77	11.4
		雌	4.32	13.2

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

親動物では F_1 世代の 50 ppm 及び 150 ppm 投与群の雌各 1 例が異常分娩により切迫と殺され、150 ppm 投与群の別の 1 例では分娩中の死亡が認められたが、本試験よりも高い用量で実施された 2 世代繁殖試験①［12.（1）］では認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物では 150 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞空胞化、雌では検体投与の影響は認められず、児動物では雄では検体投与による影響は

[5] 2 世代繁殖試験①［12.（1）］の追加試験として実施された。

認められず、雌では 150 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm（P 雄：3.62 mg/kg 体重/日、F_1 雄：3.77 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量である 150 ppm（P 雌：12.1 mg/kg 体重/日、F_1 雌：13.2 mg/kg 体重/日）、児動物の雄で本試験の最高用量である 150 ppm（P 雄：10.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：11.4 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（P 雌：4.05 mg/kg 体重/日、F_1 雌：4.32 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4、5、6、13）

表 45　2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	150 ppm	・小葉中心性肝細胞空胞化	150 ppm 以下毒性所見なし	・小葉中心性肝細胞空胞化	150 ppm 以下毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	150 ppm	150 ppm 以下毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加	150 ppm 以下毒性所見なし	・肝比重量増加 ・び漫性肝細胞空胞化[a]
	50 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。

2 世代繁殖試験（ラット）①及び② [12. (1)及び(2)] より、2 世代繁殖試験（ラット）の無毒性量は、親動物の雄で 50 ppm（P 雄：3.62 mg/kg 体重/日、F_1 雄：3.77 mg/kg 体重/日）、雌で 150 ppm（P 雌：11.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：12.5 mg/kg 体重/日）、児動物の雄で 150 ppm（P 雄：9.85 mg/kg 体重/日、F_1 雄：11.1 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（P 雌：4.05 mg/kg 体重/日、F_1 雌：4.32 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。

（3）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、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 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 750 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、5、6、13）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

本試験において、母動物では 90 mg/kg 体重/日投与群で流産及び全吸収胚（各 1 例）等が認められ、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 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 90 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお、90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた流産及び全吸収胚は各 1 例での変化であったこと、摂餌量及び糞量減少を含めこれらの変化は妊娠後期の影響であったことから単回投与による影響とは判断されなかった。催奇形性は認められなかった。（参照 4、5、6、13）

表 46　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
90 mg/kg 体重/日	・流産[a]及び全吸収胚[a]（各1例） ・摂餌量減少 ・糞量減少[a]	90 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

[a]：統計検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

１３．遺伝毒性試験

メパニピリム（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒト子宮頸癌由来細胞（HeLaS3）を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 47 に示されているとおり、全て陰性であったことから、メパニピリム（原体）に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4、5、6、7、13）

表 47　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Escherichia coli* ［WP2、WP67（*uvrA*、*polA*）、CM871（*uvrA*、*recA*、*lexA*）株］	100～10,000 μg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	5～500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		E. coli (WP2 *uvrA* 株)	25～2,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト子宮頸癌由来細胞 (HeLaS3)	0.0234～23.4 μg/mL (-S9) 0.0469～46.9 μg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験（*Hprt* 遺伝子座）	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	10～120 μg/mL (-S9) 10～160 μg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)	4～100 μg/mL (-S9) 4～150 μg/mL (+S9)	陰性 [a]
in vivo	染色体異常試験	SD ラット（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	200、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性 [b]
	小核試験	CD マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	200、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：代謝活性化系非存在下 100 μg/mL 処理については、再現性の確認がされなかったことから、陰性と判断された。

[b]：処理 6 及び 24 時間後に雄ラットの骨髄細胞で染色体異常細胞が増加したが、対照群にばらつきがあったこと、雌では認められなかったこと等を総合的に検討し、陰性と判断された。

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物/分解物 M-1、M-4、M-5、M-6 並びに植物及び土壌由来の代謝物/分解物 M-31、M-36、M-39、M-41、植物由来の代謝物 M-37 の細菌を用いた復帰突然変異試験、動物由来の代謝物 M-11 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細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いたコメット試験及び UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験、土壌由来の分解物 M-29 及び M-30 の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 48 に示されている。代謝物/分解物 M-1、M-4、M-5、M-6、M-31、M-36、M-37、M-39 及び M-41 については、陰性の結果が得られている。代謝物

M-11 の代謝活性化系存在下の復帰突然変異試験及び *in vitro* の染色体異常試験において陽性であった。*In vivo* の小核試験は、2 試験実施されており、375～1,500 mg/kg 体重投与群では陰性、最高用量の 2,600 mg/kg 体重投与群で陽性の結果が得られたが、2,600 mg/kg 体重は腹腔内投与における最大耐量であったことから、*in vivo* の小核試験は、陰性と判断された。また、*in vivo* の UDS 試験及びコメット試験では陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

分解物 M-29 及び M-30 の細菌を用いた復帰突然変異試験では代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性であった。（参照 6、7、9）

表 48　遺伝毒性試験概要（代謝物/分解物 M-1、M-4、M-5、M-6、M-11、M-29、M-30、M-31、M-36、M-37、M-39 及び M-41）

代謝物/分解物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
M-1	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
			E. coli（WP2 *uvrA* 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-4		復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
			E. coli（WP2 *uvrA* 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-5		復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	3.5～2,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
			E. coli（WP2 *uvrA* 株）	3.5～2,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-6		復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
			E. coli（WP2 *uvrA* 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-11		復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性（-S9） 陽性（TA98 株）（+S9）
			E. coli（WP2 *uvrA* 株）	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）	6 時間処理：344～1,380 μg/mL（+/-S9） 24 時間処理：	陽性

				85.9～258 μg/mL (-S9) 48 時間処理： 85.9～344 μg/mL (-S9)	
	in vivo /*in vitro*	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	500、2,000 mg/kg 体重 (1 回強制経口投与)	陰性
	in vivo	コメット試験	F344 ラット (肝細胞) (一群雌 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回強制経口投与)	陰性
		小核試験	BDF1 マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	375、750、1,500 mg/kg 体重/日 (2 回腹腔内投与)	陰性
			BDF1 マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	650、1,300、2,600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陽性
M-29	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陽性 (TA98、TA100、TA1537 株)
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	16～64 μg/mL (+/-S9)	陰性
M-30		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陽性 (TA98、TA100、TA1537 株)
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	8～32 μg/mL (+/-S9)	陰性
M-31		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
M-36		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	
M-37		復帰突然変異	*S. typhimurium* (TA98、TA100、	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

		試験	TA1535、TA1537 株)		
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
M-39		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
M-41		復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

注) +/ - S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

メパニピリムの原体混在物 I-3 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 49 に示されているとおり、陰性であった。(参照 13)

表 49　遺伝毒性試験概要（原体混在物 I-3）

原体混在物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
I-3	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
			E. coli (WP2 *uvrA* 株)	8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

１４．その他の試験

（１）中期肝発がん性試験

①ラット

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用い、N-ニトロソジエチルアミン（DEN）200 mg/kg 体重を腹腔内投与し、投与 2 週間後からメパニピリムの混餌（原体：0、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与を 6 週間実施し、肝臓の前癌病変の発生を検討する中期肝発がん性試験が検討された。なお、メパニピリム投与 1 週間後に肝臓の 2/3 が部分切除された。

表 50　ラット中期肝発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	68.9	332
	雌	72.6	332

5,000 ppm 投与群の雌で肝臓切片の単位面積当たりの GGT 陽性病巣数及び面

積が対照群に対して有意に増加した。また、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、同群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

検体投与による GGT 陽性巣誘発能は雄よりも雌で顕著であり、雌ではプロモーション作用があると考えられた。（参照 5、7、13）

②マウス

B6C3F1 マウス（一群雄 10 匹）を用い、メパニピリムのイニシエーション及びプロモーションを検討する中期肝発がん性試験が検討された。

各群の概要は表 51 に示されている。

表 51 各群の概要

試験群	イニシエーション	プロモーション
1	DEN 90 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	無処理飼料
2	DEN 90 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	メパニピリム 350 ppm（混餌投与）
3	DEN 90 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	メパニピリム 7,000 ppm（混餌投与）
4	0.5%CMC 2 mL/kg （単回腹腔内投与）	PB 500 ppm（飲水投与）
5	メパニピリム 5,000 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	PB 500 ppm（飲水投与）
6	DEN 90 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	PB 500 ppm（飲水投与）

試験群 1、2 及び 4 では検体投与による影響は認められなかった。最終投与終了後の肝臓中 GGT 陽性病巣数は、試験群 6 で有意な増加を示し、試験群 3 では統計学的有意差はないが増加傾向を示した。P450 含量は試験群 3、5 及び 6 で増加が認められた。

本試験の結果から、メパニピリムはプロモーション活性及び肝薬物代謝酵素誘導活性を有すると考えられた。（参照 4、5、7、13）

（2）DNA 酸化傷害マーカー測定試験（ラット及びマウス）

Fischer ラット及び B6C3F1 マウスにメパニピリムを単回経口投与、又は 3 週間若しくは 6 か月間の混餌投与（平均検体摂取量不明）後、肝臓から抽出された DNA 中の 8-ヒドロキシグアニンを定量する DNA 酸化傷害マーカー測定試験が実施された。

各群の概要は表 52 に示されている。

表 52　各群の概要

動物種	性別	匹/群	投与方法	投与量	肝臓の採取時期
ラット	雌	3	単回経口投与	5,000 mg/kg/体重	投与 1、3 及び 5 日後
		5	混餌投与	0、150、4,000 ppm	投与 3 週間後
		3		0、150、4,000 ppm	投与 6 か月間後
マウス	雌	3	単回経口投与	5,000 mg/kg/体重	投与 1、3 及び 5 日後
		5	混餌投与	0、350、7,000 ppm	投与 3 週間後
		3		0、350、7,000 ppm	投与 6 か月間後

対照群に対するデオキシグアニン当たりの 8-ヒドロキシグアニンは、いずれの投与群においてもラットでは差が認められなかった。マウスでは、単回投与 3 日後で対照群に対して有意な増加が認められたほかに差は認められなかった。（参照 4、5、13）

（3）肝薬物代謝酵素活性試験（ラット及びマウス）

Fischer ラット（一群雌 5 匹）及び B6C3F1 マウス（一群雌 10 匹）に 3 週間混餌［原体：0、150 及び 4,000 ppm（ラット）、0、350 及び 7,000 ppm（マウス）：平均検体摂取量は表 53 参照］投与を実施し、最終投与後の肝ミクロソーム中 P450 含量並びに APDM 及び AH 活性が測定された。

表 53　肝薬物代謝酵素活性試験（ラット及びマウス）の平均検体摂取量

動物種	ラット		マウス	
投与群	150 ppm	4,000 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	15.9	407	67.1	1,490

ラットでは 4,000 ppm 投与群で P450 が増加し、APDM 活性が上昇した。マウスでは 7,000 ppm 投与群で APDM 活性の上昇が認められた。これらのことから、検体の投与により肝薬物代謝酵素が誘導されると考えられた。（参照 4、5、13）

（4）肝脂質過酸化能試験（ラット及びマウス）

Fischer ラット及び B6C3F1 マウスにメパニピリムを単回経口投与、3 又は 26 週間混餌投与（平均検体摂取量不明）後、肝臓中の過酸化脂質量等が測定された。

各群の概要は表 54 に示されている。

表 54　各群の概要

動物種	性別	匹/群	投与方法	投与量	肝臓の採取時期
ラット	雌	3	単回経口投与	5,000 mg/kg/体重	投与 1、3 及び 5 日後
		5	混餌投与	0、150、4,000 ppm	投与 3 週間後
		3		0、150、4,000 ppm	投与 26 週間後
マウス	雌	3	単回経口投与	5,000 mg/kg/体重	投与 1、3 及び 5 日後
		5	混餌投与	0、350、7,000 ppm	投与 3 週間後
		3		0、350、7,000 ppm	投与 26 週間後

ラット及びマウスのいずれの投与群においても過酸化脂質量には対照群との間に差が認められなかったことから、検体投与による脂質過酸化への影響は低いと考えられた。（参照 5、13）

（5）肝薬物代謝酵素活性及び細胞増殖活性の検討

①ラット

Fischer ラット（一群雌雄各 8 匹）にメパニピリムを 5,000 mg/kg 体重で単回経口投与又は 2,000 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与し、単回経口投与 1 及び 3 日後並びに 7 日間反復経口投与後に肝臓の免疫組織学的染色（P450 及び PCNA）、P450 の測定等が実施された。なお、陽性対照として PB が 150 mg/kg 体重で単回経口投与された。

試験結果の概要は、表 55 に示されている。

検体投与により、ラットの雌雄で肝薬物代謝酵素の誘導が認められた。病理組織学的には、小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化、電子顕微鏡検査では滑面小胞体の増加に加え、肝細胞質内の小脂肪滴が増加しており、脂肪化は雄よりも雌で顕著に認められた。

PCNA 標識率増加が雌で認められたことと考え併せ、肝細胞の増殖活性が雌でより亢進していることが推察された。（参照 5、7、13）

表 55　試験結果の概要

試験群 / 試験項目	単回経口投与		反復経口投与	
	雄	雌	雄	雌
体重	増加抑制	増加抑制	増加抑制	増加抑制
血液生化学	AST 及び ALT 増加	AST 及び ALT 増加	変化なし	AST 増加
肝重量	絶対及び比重量増加	絶対及び比重量増加	絶対及び比重量増加	絶対及び比重量増加
病理組織学的検査	・肝細胞肥大、細胞浸潤、好酸性化及び脂肪化	・肝細胞肥大及び脂肪化 ・肝細胞質内小脂肪滴増加	・肝細胞肥大及び脂肪化 ・肝細胞質内小脂肪滴増加	・肝細胞肥大及び脂肪化 ・肝細胞質内小脂肪滴増加

	・滑面小胞体の増加 ・肝細胞質内小脂肪滴増加			
免疫染色 [P450(3A2)]	・P450 陽性 （小葉中間帯）	・P450 陽性 （小葉中心域から中間帯）	変化なし	・P450 陽性 （肝全域）
PCNA 標識率[a]	増加	増加	変化なし	増加
P450 含量	増加傾向	増加傾向	増加	変化なし

[a]：肝細胞 1,000 個当たりの PCNA 陽性細胞の割合

②マウス［1995 年、GLP］

B6C3F1 マウス（一群雄 8 匹）にメパニピリムを 5,000 mg/kg 体重で単回経口投与又は 3,000 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与し、単回経口投与 1 及び 3 日後並びに 7 日間反復経口投与後に肝臓の免疫組織学的染色（P450 及び PCNA）、P450 の測定等が実施された。なお、陽性対照として PB が 150 mg/kg 体重で単回経口投与された。

試験結果の概要は、表 56 に示されている。

検体投与により、マウスの肝薬物代謝酵素の誘導及び肝細胞の増殖活性が亢進していることが示された。（参照 5、7、13）

表 56　試験結果の概要

試験群	単回経口投与	反復経口投与
体重	変化なし	変化なし
血液生化学	変化なし	変化なし
病理組織学的検査	・肝細胞肥大 ・滑面小胞体の増加	・肝細胞肥大 ・滑面小胞体の増加
免疫染色 [P450(3A2)]	・P450 陽性（小葉中心域から中間帯）	・P450 陽性（小葉中心域から中間帯）
PCNA 標識率[a]	増加	増加
P450 含量	増加	増加

[a]：単位面積当たりの肝細胞核数に対する PCNA 陽性細胞核数

（6）チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた細胞間代謝共同阻害試験

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）の 6TG 感受性及び耐性株を用いて、野田[6]のマイクロアッセイ法に準じた *in vitro* 細胞間代謝共同阻害作用が検討された（処理濃度：0.6、1.3、2.5、5 及び 10 μg/mL）。陽性対照として TPA が用いられた。

0.6 μg/mL 処理群から 6TG 耐性株細胞の回収率が上昇し、1.3～2.5 μg/mL で最高値を示した。無処理区との回収率の差は、検体投与群では 13%、陽性対照

[6] 野田浩一：発がんプロモーターおよび各種化学物質の細胞間代謝協同に及ぼす影響、横浜医学、35、407-420、1984

の TPA では 36%と算出され、検体には軽度な細胞間代謝共同阻害作用があると考えられた。（参照 13）

（7）ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験

ギャップ結合を介する細胞間連絡に及ぼす影響を明らかにするために、Fischer ラット（雌）の初代培養肝細胞を用いて、Enomoto ら[7]の色素移行法に準じた色素移行法により細胞間連絡阻害作用が検討された（処理濃度：3.1、6.3、12.5、25.0 及び 50.0 μg/mL）。陽性対照として TPA が用いられた。

6.3 μg/mL 処理群から色素移行細胞数の減少が認められ、細胞間連絡阻害率は 6.3、12.5、25.0、50.0 μg/mL でそれぞれ 58、75、92 及び 100%であった。また、細胞間の連絡阻害作用はいずれの濃度においても処理後 5 分以内に最大であった。細胞間代謝共同阻害作用が認められた。（参照 13）

（8）肝脂肪化の発現機序

Fischer ラット（一群雄 3 又は 5 匹）にメパニピリムを 3 週間混餌（原体：0 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与し、投与終了後に①～⑥の測定が実施された。

①肝脂質及び TG 合成能

検体投与により、肝臓中の総脂質及び TG 合成が有意に減少していることが認められた。

②肝臓及び血清中の各種脂質量

検体投与により、肝臓中では T.Chol、エステル型コレステロール、TG、FFA 及び PL が増加し、血清中では T.Chol、エステル型コレステロール、TG、FFA 及び PL の減少が認められた。

③血清中 VLDL

検体投与により、血清中 VLDL の減少が認められた。血清中の VLDL の構成成分については、エステル型コレステロールの含有率が増加していた以外の変化は認められなかった。

④血清中 LDL

検体投与により、血清中 LDL 量の減少が認められた。

---

[7] Enomoto, T. *et al.*: Inhibition of cell communication between balb/c 3T3 cells by tumor promoters and protection by cAMP., J. Cell Physiol., 121,323-333,1984.

⑤血清 HDL-TG 及び HDL-コレステロール

検体投与により、血清 HDL-TG に減少が認められ、血清 HDL-コレステロールには減少傾向が認められた。

⑥精巣上体周辺における脂肪組織重量

検体投与により、精巣上体周辺の脂肪重量に減少が認められた。

①～⑥の検討により、TG 合成の減少は、血清中 LDL 及び HDL が減少していたことから、血清中 VLDL の異化が促進されたものではなく、肝臓外への分泌阻害であると考えられた。（参照 5、13）

その他の試験［14.(1)～(8)］結果より、本剤の投与により、マウス肝臓中で DNA の酸化傷害マーカーの増加が僅かに認められたものの、ラット肝臓中に DNA の酸化傷害マーカーは検出されず、ラット及びマウスの脂質過酸化への影響は認められなかった。ラット及びマウスでは、プロモーション活性及び肝薬物代謝酵素の誘導が認められ、特にラットの雌においては、肝細胞の増殖活性が雄よりも亢進していることが推察された。ラットで認められた肝脂肪化の原因として VLDL の肝細胞から血中への移行障害が示唆された。その障害は肝細胞壊死・肉芽腫増加・肝細胞増殖活性亢進・再生をもたらし、肝臓腫瘍発生を増加させたと推察された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メパニピリム」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたメパニピリムのラットを用いた動物体内運命試験において、胆汁中排泄率から推定された消化管からの吸収率は、87.0～97.9%であった。投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は 83.4～93.9%TAR であり、大部分（76.9～84.1%TAR）が投与後 24 時間で排泄された。投与放射能は主に胆汁を介し糞中に排泄された。

^{14}C で標識されたメパニピリムを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のメパニピリムであり、10%TRR を超える代謝物としてぶどう（果実）及びいんげんまめで M-31 が認められた。

野菜、果実等を用いて、メパニピリム、代謝物 M-31、M-36 及び M-37 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、可食部におけるメパニピリムの最大残留値は、ぶどう（果実）の 7.50 mg/kg、M-31 の最大残留値は、ぶどう（果実）の 3.05 mg/kg、M-36 の最大残留値は、ぶどう（果実）の 0.047 mg/kg 及び M-37 の最大残留値は、トマト（果実）の 0.149 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メパニピリム投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、肝細胞変性等）及び腎臓（腎重量増加等：ラット）に認められた。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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、雌で肝細胞腺腫の増加が認められ、マウスを用いた発がん性試験では、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍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。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M-31 が認められた。代謝物 M-31 はラットで認められていないが、ラットにおける代謝物 M-6 から M-36 への代謝過程で生成しうると考えられることから、農産物中の暴露評価対象物質をメパニピリム（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 57 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 58 にそれぞれ示されている。

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 世代繁殖試験の 3.62 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量は 10.9 mg/kg 体重/日であり、より長期間実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量 7.34 mg/kg 体重/日が得られていることから、ラットにおける無毒性量は 7.34 mg/kg 体重/日と判断された。したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合の無毒性量 7.34 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メパニピリムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対

する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 400 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 4 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.073 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）	7.34 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	4 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	経口
（無毒性量）	400 mg/kg 体重
（安全係数）	100

参考

＜米国（2004 年）＞

cRfD	0.073 mg/kg 体重/日
（cRfD 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）	7.34 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
aRfD	設定せず

＜EU（2004 年）＞

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2.45 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.3 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(参照 4～7)

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

表 57　各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、50、100、200、800 ppm 雄：0、3.47、6.95、13.8、55.9 雌：0、3.79、7.52、15.3、61.3	雄：55.9 雌：61.3 雄：－ 雌：－		雄：13.8 雌：15.3 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：6.95 雌：7.52 雌雄：血液学検査値の変化等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、1,600、4,000 ppm 雄：0、109、278 雌：0、120、305	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝脂肪化等		雄：－ 雌：－ 雌雄：肝脂肪化等	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝脂肪化等
	90 日間 亜急性 毒性試験①及び②の総合評価			雌雄：7 雌雄：肝毒性	雄：13.8 雌：15.3	
	2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	0、50、150、2,000、4,000 ppm 雄：0、2.45、7.34、100、212 雌：0、3.07、9.29、125、264	雄：7.34 雌：9.29 雌雄：体重増加抑制等 （雌で肝細胞腺腫が増加）	雌雄：2.45 雌雄：肝毒性及び腎症 （雌雄で肝細胞腺腫が増加）	雄：7.34 雌：9.29 雄雌：体重増加抑制及び肝脂肪化等 （雌で肝細胞腺腫が増加）	雄：2.45 雌：3.07 雌雄：血液学検査値の変化等 （雌で肝細胞腺腫が増加）

	2世代 繁殖試験①	0、150、1,000、2,000 ppm P雄：0、9.85、67.0、134 P雌：0、11.5、79.3、156 F_1雄：0、11.1、72.6、149 F_1雌：0、12.5、85.6、175	親動物及び児動物 P雄：－ P雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 親動物及び児動物： 雌雄：肝臓の病理組織学的変化等 （繁殖能に対する影響は認められない）		親動物及び児動物 P雄：9.85 P雌：11.5 F_1雄：11.1 F_1雌：12.5 親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞空胞化等 児動物： 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物及び児動物 P雄：－ P雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 親動物及び児動物： 雌雄：肝臓の病理組織学的変化等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	2世代 繁殖試験②	0、50、150 ppm P雄：0、3.62、10.9 P雌：0、4.05、12.1 F_1雄：0、3.77、11.4 F_1雌：0、4.32、13.2	親動物：3.7 児動物 雄：3.7 雌：4.2 親動物： 小葉中心性肝細胞空胞化 児動物： 雄：肝空胞化等 雌：小葉中心性肝細胞空胞化等	親動物及び児動物：3.6 親動物及び児動物：体重増加抑制及び肝臓への影響	親動物 P雄：3.62 P雌：12.1 F_1雄：3.77 F_1雌：13.2 児動物 P雄：10.9 P雌：4.05 F_1雄：11.4 F_1雌：4.32 親動物 雄：小葉中心性肝細胞空胞化 雌：毒性所見なし	親動物及び児動物 P雄：3.62 P雌：4.05 F_1雄：3.77 F_1雌：4.32 親動物及び児動物： 毒性所見なし 親動物： 細葉周辺性肝細胞空胞化等 児動物 雌雄：肝重量増加等

			（繁殖能に対する影響は認められない）		児動物： 雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量増加等 （繁殖能に対する影響は認められない）	（繁殖能に対する影響は認められない）
	2 世代繁殖試験①及び②の総合評価		親動物：3.7 児動物 雄：3.7 雌：4.2 （繁殖能に対する影響は認められない）		親動物 P 雄：3.62 P 雌：11.5 F_1雄：3.77 F_1雌：12.5 児動物 P 雄：9.85 P 雌：4.05 F_1雄：11.1 F_1雌：4.32 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 P 雄：3.62 P 雌：4.05 F_1雄：3.77 F_1雌：4.32 児動物 P 雄：3.62 P 雌：4.05 F_1雄：3.77 F_1雌：4.32 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	0、30、150、750	母動物及び胎児：750 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：詳細不明 母動物及び胎児：後期吸収胚/流産	母動物：30 胎児：750 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：30 胎児：750 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）

マウス	2年間 発がん性 試験	0、70、350、3,500、 7,000 ppm --- 雄：0、11.3、56.0、 578、1,220 雌：0、13.7、68.0、 681、1,390	雄：56 雌：68 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 （雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が増加）	雌雄：詳細不明 雌雄：肝毒性及び腎症 （肝細胞腺腫及び肝細胞癌が増加）	雄：56.0 雌：68.0 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 （雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が増加）	雄：56.0 雌：68.0 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 （雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が増加）
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、90	母動物及び胎児：90 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：30 母動物及び胎児： 後期吸収胚/流産	母動物：30 胎児：90 母動物：流産等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：30 胎児：90 母動物：流産等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	0、15、50、150	雌雄：－ 雌雄：クッパー細胞色素沈着等		雌雄：－ 雌雄：肝リポフスチン沈着	雌雄：－ 雌雄：クッパー細胞色素沈着（リポフスチン）
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、7.5、15	雌雄：7.5 雌雄：肝リポフスチン沈着		雌雄：7.5 雌雄：肝リポフスチン沈着等	雌雄：7.5 雌雄：クッパー細胞リポフスチン沈着
	90日間 亜急性 毒性試験①及び②の総合評価			雌雄：7.5 雌雄：肝毒性	雌雄：7.5	

	1年間 慢性毒性 試験	0、2.5、7.5、50	雌雄：7.5 雌雄：ALP 及び ALT 増加等	雌雄：7.5 雌雄：肝毒性	雌雄：7.5 雌雄：肝リポフスチン沈着及び ALT 増加等	雌雄：7.5 雌雄：クッパー細胞リポフスチン沈着等
ADI（cRfD）			NOAEL：7.3 UF：100 cRfD：0.073	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：7.34 SF：100 ADI：0.073	NOAEL：2.45 SF：100 ADI：0.024
ADI（cRfD）設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量　cRfD：慢性参照用量　UF：不確実係数　SF：安全係数
NOAEL：無毒性量　LOAEL：最小毒性量　－：無毒性量又は最小毒性量は設定できない。　/：記載なし
1）無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 58　単回経口投与により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	5,000	雄：－ 雌：5,000 雄：5,000 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動の減少（投与 4～8 時間後） 雌：関連する所見なし
	急性神経毒性試験	0、80、400、2,000	雄：400 雌：2,000 雄：立ち上がり回数減少（投与 4 時間後）及び振戦（投与 4 時間後）、覚醒状態の低下（投与 4 時間及び 7 日後） 雌：関連する所見なし
マウス	一般薬理試験 （一般状態）	0、300、1,000、 3,000	雄：1,000 雄：3,000 mg/kg 体重投与群で自発運動の軽度低下（投与 30～60 分後）
	一般薬理試験 （自発運動量）	0、300、1,000、 3,000	雄：1,000 雄：3,000 mg/kg 体重投与群で自発運動の低下（投与 30～90 分後）
	急性毒性試験	5,000	雄：－ 雌：－ 雌雄：自発運動の減少（投与 1 時間～3 日後）等
ARfD			NOAEL：400 SF：100 ARfD：4
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量　　SF：安全係数　　NOAEL：無毒性量

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できない。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化 学 名
M-1	4-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-ylamino)phenol 又は、2-(4-hydroxyanilino)-4-methyl-6-(1-propynyl)pyrimidine
M-2	1-(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)-3-hydoxy-2-propanone 又は、2-anilino-4-(3-hydroxy-2-propanon-1-yl)-6-methylpyrimidine
M-3	4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-ylamino)phenol 又は、2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
M-4	3-(2-anilino-6-methlylpyrimidin-4-yl)-2-propyn-1-ol 又は、2-anilino-4-(3-hydroxy-1-propynyl)-6-methylpyrimidine
M-5	N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline 又は、2-anilino-4,6-dimethylpyrimidine
M-6	1-(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)-2-propanone 又は、2-anilino-4-methyl-6-(2-propanon-1-yl)pyrimidine
M-7	1-[2-(4-hydroxyanilino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-propanone 又は、(2-(4-hydroxyanilino)-4-methyl-6-(2-propanon-1-yl)pyrimidine
M-10	3-(2-anilino-6-hydroxymethylpyrimidin-4-yl)propanol 又は、2-anilino-4-hydroxymethyl-6-(3-hydroxypropyl)pyrimidine
M-11	3-[2-(4-hydroxyanilino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-1,2-propanediol 又は、4-(2,3-dihydroxypropyl)-2-(4-hydroxyanilino)-6-methylpyrimidine
M-15	(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)methanol 又は、2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
M-25	3-(2-anilino-6-hydoxymethylpyrimidin-4-yl)-1,2-propanediol 又は、2-anilino-4-(2,3-dihydroxypropyl)-6- hydroxymethylpyrimidine
M-29	N-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)-4-nitroaniline 又は、4-methyl-2-(4-nitroanilino)-6-(1-propynyl)pyrimidine
M-30	N-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)-2-nitroaniline 又は、4-methyl-2-(2-nitroanilino)-6-(1-propynyl)pyrimidine
M-31	1-(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)-2-propanol 又は、2-anilino-4-(2-hydroxypropyl)-6-methylpyrimidine
M-32	(2-anilino-6-prop-1-ynylpyrimidin-4-yl)methanol 又は、2-anilino-4-hydroxymethyl-6-(1-propynyl)pyrimidine
M-33	3-(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)-2-propen-1-ol 又は、2-anilino-4-(3-hydroxy-1-propenyl)-6-methylpyrimidine)
M-36	3-(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)-1,2-propanediol 又は、2-anilino-4-(2,3-dihydroxypropyl)-6-methylpyrimidine
M-37	2-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-ylamino)phenol 又は、2-(2-hydroxyanilino)-4-methyl-6-(1-propynyl)pyrimidine
M-39	1-(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)-1,2-propanediol 又は、2-anilino-4-(1,2-dihydroxypropyl)-6-methylpyrimidine
M-41	4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-ylamine 又は、2-anilino-4-methyl-6-(1-propynyl)pyrimidine
M-42	1-hydroxy-3-[2-(4-hydroxyanilino)-6-methypyrimidin-4-yl]-2-propanone 又は、2-(4-hydroxyanilino)-4-(3-hydroxy-2-propanon-1-yl)-6-methylpyrimidine

M-45	1-[2-(4-hydroxyanilino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-propanol 又は、2-(4-hydroxyanilino-4-(2-hydroxypropyl)-6-methylpyrimidine
M-46	4-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-ylamino)phenyl hydrogen sulfate 又は、4-[4-methyl-6-(1-propynyl)-2-pyrimidylamino]phenyl hydrogen sulfate
M-47	4-[4-(2-hydroxypropyl)-6-methylpyrimidin-2-ylamino]phenyl hydrogen sulfate 又は、 4-[4-(2-hydroxypropyl)-6-methyl-2-pyrimidylamino]phenyl hydrogen sulfate
M-48	3-(2-anilino-6-methylpyrimidin-4-yl)-2-hydroxypropionic acid 又は、3-(2-anilino-6-methyl-4-pyrimidinyl)-2-hydroxypropionic acid
I-3 (原体混在物)	—

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APDM	アミノピリン *N*-デメチラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
FFA	遊離脂肪酸
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HDL	高比重リポタンパク
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDL	低比重リポタンパク
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
PCNA	増殖性細胞核抗原
PL	リン脂質
PLT	血小板数
$T_{1/2}$	消失半減期

TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
6-TG	6-チオグアニン
TLC	薄層クロマトグラフ
T_{max}	最高濃度到達時間
TPA	12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
VLDL	超低比重リポタンパク
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 [栽培形態] (分析部位) 年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関					私的分析機関				
					メパニピリム		代謝物 M-31		合計	メパニピリム		代謝物 M-31		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
あずき [露地] (乾燥子実) 平成７年度	1	400SC	5	14	0.094	0.094	0.034	0.033	0.13	0.124	0.123	0.022	0.022	0.14
				21	0.078	0.078	0.049	0.048	0.13	0.093	0.093	0.033	0.033	0.13
				28	0.023	0.022	0.049	0.048	0.07	0.021	0.020	0.031	0.031	0.05
	1		5	14	0.064	0.064	0.014	0.014	0.08	0.078	0.076	0.010	0.009	0.08
				21	0.050	0.050	0.029	0.028	0.08	0.068	0.066	0.016	0.015	0.08
				28	0.040	0.038	0.026	0.026	0.06	0.045	0.044	0.020	0.020	0.06
いんげんまめ [露地] (乾燥子実) 平成４年度	1	400SC	5	14	0.067	0.066	<0.005	<0.005	0.07	0.013	0.013	<0.005	<0.005	0.018
				21	0.066	0.066	<0.005	<0.005	0.07	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.019
				27	0.060	0.058	<0.005	<0.005	0.06	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.017
	1		5	14	0.021	0.020	0.005	0.005	0.02	0.011	0.011	0.006	0.006	0.017
				21	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.02	0.013	0.013	<0.005	<0.005	0.018
				28	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.01	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.013
結球レタス [施設] (茎葉) 平成 22 年度	1	197～ 235WDG	2	7	1.04	1.04	<0.01	<0.01	1.05	—	—	—	—	—
				14	1.00	0.99	<0.01	<0.01	1.00	—	—	—	—	—
				21	0.21	0.20	<0.01	<0.01	0.21	—	—	—	—	—
	1	227WDG	2	7	0.90	0.88	<0.01	<0.01	0.89	—	—	—	—	—
				14	0.13	0.12	<0.01	<0.01	0.13	—	—	—	—	—
				21	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.06	—	—	—	—	—
葉ねぎ [施設] (茎葉) 平成 10 年度	1	234～ 600SC	2	1*	4.74	4.64	0.03	0.02	4.66	3.71	3.47	0.026	0.024	3.49
				3*	3.47	3.47	0.04	0.04	3.51	3.78	3.64	0.031	0.030	3.67
				7	3.57	3.46	0.04	0.04	3.50	3.34	3.27	0.049	0.047	3.32
	1		2	1*	5.54	5.50	0.05	0.04	5.54	6.88	6.56	0.036	0.034	6.59
				3*	4.54	4.53	0.07	0.06	4.59	5.33	5.20	0.053	0.051	5.25
				7	0.27	0.26	0.05	0.04	0.30	0.320	0.285	0.028	0.028	0.31

根深ねぎ [露地] (茎葉) 平成10年度	1	600SC	4	1*	—	—	—	—	—	0.950	0.934	0.040	0.039	0.97
				3*	—	—	—	—	—	0.633	0.612	0.054	0.051	0.66
				7	—	—	—	—	—	0.445	0.430	0.052	0.050	0.48
	1		4	1*	—	—	—	—	—	4.80	4.68	0.070	0.069	4.75
				3*	—	—	—	—	—	4.75	4.75	0.079	0.079	4.83
				7	—	—	—	—	—	2.58	2.56	0.063	0.062	2.62
トマト [施設] (果実) 平成3年度	1	800SC*	4	1	0.207	0.202	0.010	0.010	0.21	0.090	0.088	0.021	0.020	0.108
				3	0.188	0.179	0.023	0.022	0.20	0.052	0.051	0.017	0.017	0.068
				7	0.162	0.158	0.029	0.028	0.19	0.083	0.081	0.033	0.031	0.112
	1		4	1	0.184	0.178	<0.005	<0.005	0.18	0.150	0.150	0.014	0.013	0.163
				3	0.212	0.204	<0.005	<0.005	0.21	0.130	0.125	0.010	0.010	0.135
				7	0.167	0.162	<0.005	<0.005	0.17	0.090	0.088	0.010	0.009	0.097
トマト [施設] (果実) 平成5年度	1	600SC	4	1	0.538	0.530	0.011	0.011	0.54	0.685	0.680	0.010	0.009	0.689
				3	0.377	0.370	0.010	0.010	0.38	0.630	0.600	0.010	0.009	0.609
				7	0.329	0.320	0.009	0.009	0.33	0.513	0.506	0.009	0.009	0.515
	1	800SC*	4	1	0.259	0.249	<0.005	<0.005	0.25	0.810	0.808	0.007	0.007	0.815
				3	0.486	0.467	<0.005	<0.005	0.47	0.805	0.780	0.007	0.007	0.787
				7	0.228	0.218	<0.005	<0.005	0.22	0.543	0.539	0.006	0.006	0.545
トマト [施設] (果実) 平成5年度	1	500SC	4	1	1.180	1.180	<0.005	<0.005	1.18	1.74	1.73	<0.005	<0.005	1.74
				3	1.120	1.120	<0.005	<0.005	1.12	1.08	1.08	0.006	0.006	1.09
				7	1.340	1.280	<0.005	<0.005	1.28	1.64	1.61	<0.005	<0.005	1.62
	1	600SC	4	1	0.483	0.480	0.007	0.006	0.49	0.520	0.504	<0.005	<0.005	0.51
				3	0.264	0.256	<0.005	<0.005	0.26	0.272	0.266	0.008	0.007	0.27
				7	0.205	0.198	0.006	0.006	0.20	0.232	0.229	0.006	0.006	0.24
ミニトマト [施設] (果実) 平成15年度	1	600SC	4	1	2.00	1.97	<0.05	<0.05	2.0	1.14	1.12	<0.01	<0.01	1.13
				3	1.00	1.00	<0.05	<0.05	1.0	1.40	1.40	<0.01	<0.01	1.41
				7	0.38	0.38	<0.05	<0.05	0.4	1.06	1.05	<0.01	<0.01	1.06
				14	0.50	0.50	<0.05	<0.05	0.6	0.42	0.42	<0.01	<0.01	0.43
	1		4	1	3.45	3.43	<0.05	<0.05	3.5	3.06	3.03	0.01	0.01	3.04
				3	3.00	2.88	<0.05	<0.05	2.9	2.79	2.76	<0.01	<0.01	2.77
				7	2.38	2.34	<0.05	<0.05	2.4	2.21	2.20	0.01	0.01	2.21
				14	2.10	2.00	<0.05	<0.05	2.0	2.05	2.04	0.01	0.01	2.05

ミニトマト [施設] (果実) 平成16年度	1	400SC	4	1	—	—	—	—	—	0.358	0.358	<0.005	<0.005	0.36
				7	—	—	—	—	—	0.329	0.322	<0.005	<0.005	0.33
				14	—	—	—	—	—	0.141	0.137	<0.005	<0.005	0.14
	1		4	1	—	—	—	—	—	2.45	2.44	<0.005	<0.005	2.45
				7	—	—	—	—	—	1.92	1.90	<0.005	<0.005	1.91
				14	—	—	—	—	—	1.16	1.16	0.006	0.006	1.17
	1		4	1	—	—	—	—	—	2.46	2.44	<0.005	<0.005	2.45
				7	—	—	—	—	—	1.99	1.91	0.007	0.007	1.92
				14	—	—	—	—	—	1.19	1.16	0.006	0.006	1.17
	1		4	1	—	—	—	—	—	0.734	0.719	<0.005	<0.005	0.72
				7	—	—	—	—	—	0.686	0.670	<0.005	<0.005	0.68
				14	—	—	—	—	—	0.528	0.524	<0.005	<0.005	0.53
ピーマン [施設] (果実) 平成24年度	1	380～526 SC	4	1	—	—	—	—	—	1.31	1.27	0.11	0.11	1.38
				3	—	—	—	—	—	0.94	0.93	0.09	0.09	1.02
				7	—	—	—	—	—	0.33	0.32	0.09	0.09	0.41
				14	—	—	—	—	—	0.06	0.06	0.07	0.07	0.13
	1	404 SC	4	1	—	—	—	—	—	2.19	2.12	0.13	0.13	2.25
				3	—	—	—	—	—	1.53	1.48	0.10	0.09	1.57
				7	—	—	—	—	—	0.90	0.88	0.11	0.11	0.99
				14	—	—	—	—	—	0.14	0.14	0.06	0.06	0.20
なす [施設] (果実) 平成3年度	1	220～360 SC	4	1	0.462	0.451	0.024	0.022	0.47	0.290	0.285	0.073	0.072	0.357
				3	0.258	0.250	0.028	0.028	0.28	0.136	0.130	0.095	0.092	0.222
				7	0.051	0.051	0.026	0.026	0.08	0.046	0.045	0.087	0.075	0.120
	1	600 SC	4	1	0.902	0.890	0.039	0.039	0.93	0.595	0.592	0.073	0.072	0.664
				3	0.766	0.742	0.027	0.027	0.77	0.445	0.444	0.054	0.054	0.498
				7	0.440	0.434	0.029	0.029	0.46	0.265	0.265	0.051	0.051	0.316

なす [施設] (果実) 平成４年度	1	600 SC	4	1	1.52	1.50	0.034	0.033	1.53	2.45	2.32	0.061	0.059	2.38
				3	0.767	0.752	0.035	0.035	0.79	1.20	1.18	0.047	0.046	1.23
				7	0.907	0.874	0.022	0.022	0.90	0.405	0.402	0.050	0.046	0.448
	1		4	1	0.858	0.846	0.134	0.130	0.98	1.45	1.40	0.161	0.158	1.56
				3	1.29	1.28	0.143	0.138	1.42	1.90	1.88	0.199	0.195	2.08
				7	0.245	0.240	0.140	0.139	0.38	1.25	1.22	0.234	0.231	1.45
なす [施設] (果実) 平成５年度	1	600 SC	4	1	—	—	—	—	—	0.840	0.822	0.084	0.084	0.91
				3	—	—	—	—	—	0.640	0.628	0.097	0.097	0.72
				7	—	—	—	—	—	0.480	0.466	0.082	0.082	0.55
きゅうり [施設] (果実) 平成３年度	1	800 SC*	4	1	0.163	0.160	0.013	0.012	0.17	0.036	0.035	0.009	0.009	0.044
				3	0.037	0.036	0.006	0.006	0.04	0.054	0.053	0.005	0.005	0.058
				7	0.021	0.020	0.008	0.007	0.03	0.016	0.016	0.006	0.006	0.022
	1		4	1	0.226	0.218	0.012	0.011	0.23	0.124	0.116	0.014	0.014	0.130
				3	0.128	0.124	0.007	0.007	0.13	0.064	0.056	0.009	0.009	0.065
				7	0.085	0.082	0.011	0.009	0.09	0.026	0.024	0.008	0.007	0.031
きゅうり [施設] (果実) 平成５年度	1	800 SC*	4	1	0.242	0.234	0.006	0.006	0.24	0.400	0.392	0.008	0.007	0.399
				3	0.102	0.100	<0.005	<0.005	0.11	0.080	0.080	0.006	0.006	0.086
				7	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.02	0.024	0.022	0.005	0.005	0.027
	1		4	1	0.384	0.370	0.022	0.022	0.39	0.388	0.376	0.020	0.020	0.396
				3	0.167	0.160	0.013	0.012	0.17	0.288	0.286	0.020	0.020	0.306
				7	0.037	0.036	0.012	0.011	0.05	0.074	0.070	0.010	0.009	0.079
きゅうり [施設] (果実) 平成５年度	1	800 SC*	4	1	—	—	—	—	—	0.438	0.422	0.006	0.006	0.43
				3	—	—	—	—	—	0.208	0.206	0.007	0.007	0.21
				7	—	—	—	—	—	0.051	0.050	0.005	0.005	0.06
	1		4	1	—	—	—	—	—	0.558	0.533	<0.005	<0.005	0.54
				3	—	—	—	—	—	0.213	0.208	<0.005	<0.005	0.21
				7	—	—	—	—	—	0.045	0.044	<0.005	<0.005	0.05
きゅうり [施設] (果実)	1	0.015 mg/L くん煙	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				3	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.023	0.022	<0.005	<0.005	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01

平成8年度	1		4	1	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.022	0.020	<0.005	<0.005	0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
かぼちゃ [施設] (果実) 平成10年度	1	400～600sc	4	1	0.241	0.240	0.048	0.047	0.29	0.252	0.251	0.028	0.026	0.28
				3	0.397	0.390	0.047	0.046	0.44	0.300	0.297	0.081	0.078	0.38
				7	0.489	0.488	0.129	0.128	0.62	0.225	0.219	0.060	0.060	0.28
	1		4	1	0.446	0.430	0.097	0.097	0.53	0.515	0.512	0.039	0.039	0.55
				3	0.265	0.254	0.078	0.075	0.33	0.228	0.221	0.019	0.018	0.24
				7	0.025	0.025	0.012	0.012	0.04	0.018	0.018	0.010	0.010	0.03
すいか [施設] (果肉) 平成24年度	1	500sc	4	1	—	—	—	—	—	0.05	0.05	0.05	0.04	0.09
				3	—	—	—	—	—	0.06	0.06	0.05	0.05	0.11
				7	—	—	—	—	—	0.05	0.05	0.06	0.06	0.11
	1	440～546sc	4	1	—	—	—	—	—	0.09	0.09	0.06	0.06	0.15
				3	—	—	—	—	—	0.07	0.07	0.06	0.06	0.13
				7	—	—	—	—	—	0.05	0.05	0.06	0.06	0.11
すいか [施設] (果皮) 平成24年度	1	500sc	4	1	—	—	—	—	—	0.32	0.32	0.04	0.04	0.36
				3	—	—	—	—	—	0.28	0.28	0.04	0.04	0.32
				7	—	—	—	—	—	0.17	0.17	0.03	0.03	0.20
	1	440～546sc	4	1	—	—	—	—	—	0.84	0.84	0.09	0.09	0.93
				3	—	—	—	—	—	0.68	0.67	0.08	0.08	0.75
				7	—	—	—	—	—	0.50	0.50	0.10	0.10	0.60
メロン [施設] (果肉) 平成10年度	1	500～700sc	4	1	0.008	0.008	0.005	0.005	0.01	0.005	0.005	0.015	0.015	0.02
				3	0.007	0.007	0.006	0.006	0.01	0.009	0.008	0.016	0.015	0.02
				7	0.006	0.006	0.006	0.006	0.01	0.006	0.006	0.015	0.013	0.02
	1		4	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	0.005	0.005	0.01
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.01
メロン* [施設] (果肉)	1	0.015 mg/L くん煙	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

平成 20 年度	1		4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
温州みかん [施設] (果肉) 平成 4 年度	1	1,000sc	2	91	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.01	0.025	0.024	<0.005	<0.005	0.029
				122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.016
				219	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.007
	1		2	102	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.005	0.004	<0.005	<0.005	0.009
				135	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.004	0.004	<0.005	<0.005	0.009
				171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.007
温州みかん [施設] (果皮) 平成 4 年度	1	1,000sc	2	91	3.70	3.54	0.05	0.04	3.58	4.68	4.62	0.09	0.09	4.71
				122	3.71	3.58	0.06	0.06	3.64	2.12	1.98	0.04	0.04	2.02
				219	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.07	0.148	0.138	<0.01	<0.01	0.15
	1		2	102	1.45	1.44	0.03	0.02	1.46	1.49	1.48	0.04	0.04	1.52
				135	0.75	0.74	0.01	0.01	0.75	0.680	0.675	0.02	0.02	0.70
				171	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05	0.104	0.104	<0.01	<0.01	0.11
温州みかん [施設] (果肉) 平成 19 年度	1	1,400sc	2	60*	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				75*	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1	1,200sc	2	60*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				75*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				90*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
温州みかん [施設] (果皮) 平成 19 年度	1	1,400sc	2	60*	7.75	7.57	0.11	0.11	7.7	6.85	6.45	0.14	0.13	6.6
				75*	4.99	4.90	0.08	0.08	5.0	6.30	6.15	0.14	0.13	6.3
				90	5.58	5.56	0.10	0.10	5.7	4.47	4.43	0.12	0.11	4.5
	1	1,200sc	2	60*	4.11	4.02	0.07	0.07	4.1	3.33	3.20	0.09	0.09	3.3
				75*	4.35	4.34	0.08	0.08	4.4	3.85	3.76	0.10	0.09	3.8
				90	3.97	3.88	0.08	0.08	4.0	4.60	4.57	0.11	0.11	4.7
温州みかん [施設] (果肉)	1	0.03 mg/L くん煙	2	63*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				77*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01

平成10・12年度	1		2	62*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				76*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				89*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
温州みかん [施設] (果皮) 平成10・12年度	1	0.03 mg/L くん煙	2	63*	0.48	0.47	0.01	0.01	0.48	0.236	0.231	<0.005	<0.005	0.24
				77*	0.47	0.45	0.01	0.01	0.46	0.236	0.226	<0.005	<0.005	0.23
				91	0.33	0.32	0.01	0.01	0.33	0.183	0.176	<0.005	<0.005	0.18
	1		2	62*	0.57	0.56	<0.01	<0.01	0.57	0.523	0.498	<0.005	<0.005	0.50
				76*	0.38	0.38	<0.01	<0.01	0.39	0.425	0.422	<0.005	<0.005	0.43
				89*	0.32	0.31	0.01	0.01	0.32	0.249	0.248	<0.005	<0.005	0.25
夏みかん [露地] (果肉) 平成4年度	1	1,000sc	2	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.025	0.024	<0.005	<0.005	0.029
				119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.007	0.006	<0.005	<0.005	0.011
				256	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.007
	1		2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.013
				120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005	0.010
				293	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.007
夏みかん [露地] (果皮) 平成4年度	1	1,000sc	2	92	1.38	1.35	<0.01	<0.01	1.36	1.60	1.54	<0.01	<0.01	1.55
				119	0.79	0.76	<0.01	<0.01	0.77	0.835	0.830	<0.01	<0.01	0.84
				256	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04	0.065	0.062	<0.01	<0.01	0.07
	1		2	90	0.39	0.37	<0.01	<0.01	0.38	0.700	0.688	<0.01	<0.01	0.70
				120	0.71	0.70	<0.01	<0.01	0.71	0.845	0.830	<0.01	<0.01	0.84
				293	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	0.031	0.030	<0.01	<0.01	0.04
夏みかん [施設] (果実全体) 平成4年度	1	1,000sc	2	92	—	0.408	—	<0.007	0.42	—	0.453	—	<0.007	0.460
				119	—	0.232	—	<0.007	0.24	—	0.270	—	<0.007	0.277
				256	—	0.012	—	<0.007	0.020	—	0.021	—	<0.007	0.028
	1		2	90	—	0.136	—	<0.007	0.14	—	0.003	—	<0.007	0.010
				120	—	0.255	—	<0.007	0.26	—	0.273	—	<0.007	0.280
				293	—	<0.007	—	<0.007	<0.02	—	0.305	—	<0.007	0.312
かぼす [露地] (果実) 平成7年度	1	800sc	2	120	0.076	0.073	<0.005	<0.005	0.08	0.140	0.136	<0.005	<0.005	0.14
				135	0.015	0.015	<0.005	<0.005	0.02	0.021	0.020	<0.005	<0.005	0.02
	1		2	119	0.697	0.672	<0.005	<0.005	0.68	0.458	0.455	<0.005	<0.005	0.46
				171	0.021	0.020	<0.005	<0.005	0.02	0.024	0.024	<0.005	<0.005	0.03

ゆず・かぼす [露地] (果実) 平成8年度	1	800sc	2	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	0.016	0.015	<0.005	<0.005	0.02
				120	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01
	1		2	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01
				120	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				127	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
りんご [露地・無袋] (果実) 平成4年度	1	1,200sc	5	21	0.450	0.432	0.021	0.020	0.45	0.575	0.556	0.033	0.033	0.589
				28	0.372	0.364	0.019	0.018	0.38	0.445	0.442	0.035	0.033	0.475
				45	0.224	0.223	0.039	0.039	0.26	0.167	0.166	0.100	0.097	0.263
	1		5	21	0.571	0.562	0.067	0.066	0.63	0.474	0.472	0.125	0.123	0.595
				28	0.395	0.392	0.078	0.077	0.47	0.304	0.303	0.125	0.124	0.427
				45	0.100	0.097	0.047	0.046	0.14	0.091	0.089	0.086	0.086	0.175
りんご [露地・無袋] (果実) 平成3年度	1	1,500wp	5	21	0.385	0.384	0.041	0.040	0.42	0.149	0.138	0.055	0.055	0.193
				30	0.164	0.164	0.025	0.024	0.19	0.078	0.076	0.039	0.037	0.113
				45	0.250	0.246	0.055	0.053	0.30	0.066	0.062	0.106	0.103	0.165
	1		5	21	—	—	—	—	—	0.027	0.026	0.055	0.053	0.079
				30	—	—	—	—	—	0.007	0.007	0.090	0.088	0.095
				44	—	—	—	—	—	0.105	0.098	0.202	0.194	0.292
りんご [露地・無袋] (果実) 平成4年度	1	1,500wp	5	21	0.344	0.338	0.100	0.099	0.44	0.380	0.366	0.164	0.162	0.528
				30	0.164	0.164	0.071	0.070	0.23	0.285	0.275	0.155	0.151	0.426
				45	0.016	0.016	0.041	0.040	0.06	0.019	0.018	0.067	0.065	0.083
りんご [露地・無袋] (果実) 平成5年度	1	1,500wp	5	21	0.226	0.220	0.028	0.028	0.25	0.345	0.330	0.031	0.028	0.358
				30	0.250	0.246	0.020	0.020	0.27	0.325	0.318	0.042	0.039	0.357
				44	0.158	0.155	0.048	0.048	0.20	0.192	0.188	0.052	0.051	0.239
日本なし [露地] (果実) 平成3年度	1	800sc	5	21	0.213	0.210	<0.005	<0.005	0.22	0.307	0.306	<0.005	<0.005	0.311
				28	0.267	0.254	<0.005	<0.005	0.26	0.205	0.200	<0.005	<0.005	0.205
				45	0.024	0.024	<0.005	<0.005	0.03	0.026	0.025	<0.005	<0.005	0.030
	1	1,000sc	5	21	0.030	0.030	<0.005	<0.005	0.04	0.035	0.034	<0.005	<0.005	0.039
				28	0.026	0.025	<0.005	<0.005	0.03	0.028	0.027	<0.005	<0.005	0.032
				45	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.02	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.017

日本なし [露地] (果実) 平成3年度	1	1,250wp	5	21	0.041	0.038	0.008	0.007	0.04	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.021
				29	0.032	0.032	0.007	0.006	0.04	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.014
				44	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.008
	1		5	21	0.143	0.138	<0.005	<0.005	0.14	0.068	0.066	<0.005	<0.005	0.071
				30	0.108	0.106	<0.005	<0.005	0.11	0.028	0.027	<0.005	<0.005	0.032
				46	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.008
びわ [施設・有袋] (果実) 平成9年度	1	800sc	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
	1		3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
もも [露地] (果肉) 平成4年度	1	800sc	5	1	0.268	0.258	0.066	0.064	0.32	0.375	0.374	0.067	0.066	0.440
				3	0.225	0.217	0.062	0.062	0.28	0.338	0.332	0.091	0.090	0.422
				7	0.185	0.182	0.080	0.079	0.26	0.800	0.750	0.090	0.088	0.838
	1		5	1	0.193	0.191	0.083	0.083	0.27	0.543	0.519	0.179	0.179	0.698
				3	0.244	0.240	0.106	0.106	0.35	0.590	0.572	0.184	0.181	0.753
				7	0.184	0.178	0.108	0.108	0.29	0.553	0.526	0.182	0.178	0.704
もも [露地] (果皮) 平成4年度	1	800sc	5	1	0.268	0.258	0.066	0.064	0.32	0.375	0.374	0.067	0.066	0.440
				3	0.225	0.217	0.062	0.062	0.28	0.338	0.332	0.091	0.090	0.422
				7	0.185	0.182	0.080	0.079	0.26	0.800	0.750	0.090	0.088	0.838
	1		5	1	0.193	0.191	0.083	0.083	0.27	0.543	0.519	0.179	0.179	0.698
				3	0.244	0.240	0.106	0.106	0.35	0.590	0.572	0.184	0.181	0.753
				7	0.184	0.178	0.108	0.108	0.29	0.553	0.526	0.182	0.178	0.704
いちご [施設] (果実) 平成3年度	1	400sc	3	1	0.866	0.846	0.039	0.039	0.89	0.483	0.480	0.140	0.140	0.620
				3	0.927	0.912	0.057	0.055	0.97	0.625	0.616	0.142	0.140	0.756
				7	0.695	0.690	0.070	0.066	0.76	0.317	0.302	0.089	0.085	0.387
	1		3	1	1.66	1.59	0.139	0.138	1.73	0.730	0.719	0.196	0.194	0.913
				3	1.63	1.62	0.109	0.106	1.73	0.688	0.679	0.118	0.118	0.797
				7	0.946	0.922	0.121	0.121	1.04	0.538	0.538	0.101	0.096	0.634
いちご [施設] (果実)	1	0.015 mg/L くん煙	3	1	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.124	0.123	0.017	0.017	0.14
				3	0.08	0.08	0.03	0.02	0.10	0.098	0.096	0.026	0.026	0.12
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.035	0.034	0.014	0.013	0.05

平成８年度	1		3	1	0.14	0.14	0.03	0.03	0.17	0.177	0.176	0.021	0.020	0.20
				3	0.08	0.08	0.04	0.04	0.12	0.093	0.092	0.029	0.029	0.12
				7	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.059	0.058	0.051	0.050	0.11
いちご [施設] (果実) 平成６年度	1	400㎡	3	1	—	—	—	—	—	3.52	3.52	0.537	0.537	4.06
				3	—	—	—	—	—	2.12	2.08	0.569	0.567	2.65
				7	—	—	—	—	—	0.750	0.750	0.395	0.393	1.14
いちご [施設] (果実) 平成 14・15 年度	1	400㎡	3	1	0.3	0.3	<0.1	<0.1	0.4	—	—	—	—	—
				3	0.2	0.2	<0.1	<0.1	0.3	—	—	—	—	—
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.2	—	—	—	—	—
	1		3	1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.2	—	—	—	—	—
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.2	—	—	—	—	—
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.2	—	—	—	—	—
ラズベリー [施設] (果実) 平成 19/20 年度	1	600㎡	3	1	—	—	—	—	—	1.88	1.84	0.08	0.08	1.9
				3	—	—	—	—	—	1.49	1.46	0.06	0.06	1.5
				7	—	—	—	—	—	0.87	0.84	0.10	0.10	0.9
				14	—	—	—	—	—	0.44	0.44	0.09	0.09	0.5
	1		3	1	—	—	—	—	—	1.97	1.94	0.10	0.10	2.0
				3	—	—	—	—	—	1.79	1.72	0.14	0.14	1.9
				7	—	—	—	—	—	0.87	0.82	0.24	0.23	1.0
				14	—	—	—	—	—	0.39	0.36	0.22	0.20	0.5
ぶどう [施設] (果実) 平成４年度	1	600㎡	2	30	5.94	5.82	0.320	0.320	6.14	7.50	7.15	0.964	0.936	8.09
				45	4.49	4.46	0.384	0.369	4.83	4.90	4.87	1.16	1.14	6.01
				60	2.25	2.17	0.403	0.387	2.56	2.52	2.41	1.29	1.23	3.64
				80	0.385	0.385	0.120	0.118	0.50	0.384	0.382	0.306	0.306	0.688
	1		2	30	1.02	0.979	1.89	1.87	2.85	0.955	0.952	3.05	2.85	3.80
				45	0.762	0.752	0.982	0.973	1.72	1.06	1.02	2.24	2.22	3.24
				60	0.443	0.433	0.603	0.602	1.04	0.291	0.288	0.785	0.762	1.05
				67	0.076	0.076	0.194	0.193	0.27	0.076	0.075	0.384	0.382	0.457

ぶどう [施設] (果実) 平成 10 年度	1	0.03 mg/L くん煙	2	23*	0.230	0.226	0.018	0.018	0.24	0.265	0.252	0.046	0.044	0.30
				30	0.210	0.207	0.019	0.018	0.22	0.256	0.215	0.042	0.040	0.26
				37	0.273	0.272	0.033	0.032	0.30	0.350	0.334	0.084	0.077	0.41
	1		2	23*	0.012	0.011	0.114	0.108	0.12	0.171	0.171	0.006	0.006	0.18
				30	<0.005	<0.005	0.094	0.091	0.10	0.141	0.135	0.006	0.006	0.14
				37	<0.005	<0.005	0.109	0.106	0.11	0.165	0.159	<0.005	<0.005	0.16
かき [露地・無袋] (果実) 平成 8 年度	1	800～ 1,200sc	5	14	0.208	0.200	0.198	0.41	0.209	0.194	0.188	0.200	0.197	0.38
				21	0.226	0.372	0.356	0.58	0.227	0.188	0.182	0.306	0.303	0.48
				28	0.156	0.307	0.301	0.46	0.161	0.200	0.194	0.350	0.347	0.54
				43	0.080	0.357	0.357	0.44	0.082	0.058	0.056	0.313	0.307	0.36
	1		5	13*	0.298	0.081	0.080	0.38	0.301	0.156	0.155	0.109	0.109	0.26
				20	0.141	0.071	0.068	0.21	0.146	0.219	0.216	0.175	0.175	0.39
				27	0.122	0.067	0.066	0.19	0.129	0.194	0.191	0.181	0.178	0.37
				44	0.012	0.024	0.023	0.04	0.013	0.035	0.034	0.106	0.103	0.14
マンゴー [施設] (果実) 平成 16 年度	1	600sc	3	14	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.4	—	—	—	—	—
				21	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.4	—	—	—	—	—
				30	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.4	—	—	—	—	—
	1	400sc	3	14	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.4	—	—	—	—	—
				21	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.4	—	—	—	—	—
				30	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.4	—	—	—	—	—

注）試験には SC：フロアブル剤、WDG：顆粒水和剤、WP：水和剤、無印：くん煙剤を用いた。—：データなし

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

・農薬の使用量及び使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量又は PHI に*を付した。

作物名 [栽培形態] (分析部位) 年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	分析結果(ppm)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メパニピリム		M-31		M-36		M-37		メパニピリム		M-31		M-36		M-37	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 平成4年度	1	400SC	5	14	0.067	0.066	<0.005	<0.005	0.006	0.006	—	—	0.013	0.013	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
				21	0.066	0.066	<0.005	<0.005	0.006	0.006	—	—	0.014	0.014	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
				27	0.060	0.058	<0.005	<0.005	0.006	0.006	—	—	0.013	0.012	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
	1		5	14	0.021	0.020	0.005	0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.011	0.011	0.005	0.005	<0.004	<0.004	—	—
				21	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.013	0.013	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
				27	0.009	0.008	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
トマト (施設) (果実) 平成5年度	1	600SC	4	1	0.538	0.530	0.011	0.011	0.018	0.018	—	—	0.685	0.680	0.010	0.009	0.023	0.022	0.077	0.075
				3	0.377	0.370	0.010	0.010	0.019	0.019	—	—	0.630	0.600	0.010	0.009	0.027	0.023	0.074	0.073
				7	0.329	0.320	0.009	0.009	0.021	0.021	—	—	0.513	0.506	0.009	0.009	0.025	0.024	0.086	0.086
	1	800SC	4	1	0.259	0.249	<0.005	<0.005	0.004	0.004	—	—	0.810	0.808	0.007	0.007	<0.005	0.005	0.014	0.013
				3	0.486	0.467	<0.005	<0.005	0.006	0.006	—	—	0.805	0.780	0.007	0.007	0.009	0.009	0.022	0.022
				7	0.228	0.218	<0.005	<0.005	0.007	0.007	—	—	0.543	0.539	0.006	0.006	0.007	0.007	0.020	0.020
トマト (施設) (果実) 平成6年度	1	500SC	4	1	1.180	1.180	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	—	—	1.740	1.730	<0.005	<0.005	0.010	0.010	0.149	0.146
				3	1.120	1.120	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	—	—	1.080	1.080	0.006	0.006	0.014	0.012	0.093	0.091
				7	1.340	1.280	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	—	—	1.640	1.610	<0.005	<0.005	0.013	0.013	0.071	0.067
	1	800SC	4	1	0.483	0.480	0.007	0.006	<0.01	<0.01	—	—	0.520	0.504	<0.005	<0.005	0.007	0.007	0.020	0.019
				3	0.264	0.256	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	—	—	0.272	0.266	0.008	0.007	0.015	0.014	0.011	0.009
				7	0.205	0.198	0.006	0.006	<0.01	<0.01	—	—	0.232	0.229	0.006	0.006	0.015	0.014	0.009	0.008
なす (施設) (果実) 平成4年度	1	600SC	4	1	1.520	1.500	0.034	0.033	<0.004	<0.004	—	—	2.450	2.320	0.061	0.059	<0.004	<0.004	—	—
				3	0.767	0.752	0.035	0.035	<0.004	<0.004	—	—	1.200	1.180	0.047	0.046	<0.004	<0.004	—	—
				7	0.907	0.874	0.022	0.022	<0.004	<0.004	—	—	0.405	0.402	0.050	0.046	<0.004	<0.004	—	—
	1		4	1	0.858	0.846	0.134	0.130	0.005	0.005	—	—	1.450	1.400	0.161	0.158	<0.004	<0.004	—	—
				3	1.290	1.280	0.143	0.138	0.005	0.005	—	—	1.900	1.880	0.199	0.195	<0.004	<0.004	—	—
				7	0.245	0.240	0.140	0.139	0.007	0.007	—	—	1.250	1.220	0.234	0.231	<0.004	<0.004	—	—

なす (施設) (果実) 平成5年度	1	600gC	4	1 3 7	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	0.840 0.640 0.480	0.822 0.628 0.466	0.084 0.097 0.082	0.084 0.097 0.082	0.004 0.006 0.008	0.004 0.005 0.007	0.005 0.005 <0.005	0.005 0.005 <0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成5年度	1	800gC	4	1 3 7	0.242 0.102 0.012	0.234 0.100 0.012	0.006 <0.005 <0.005	0.006 <0.005 <0.005	0.010 0.006 0.005	0.010 0.005 0.005	— — —	— — —	0.400 0.080 0.024	0.392 0.080 0.022	0.008 0.006 0.005	0.007 0.006 0.005	0.015 0.009 0.006	0.013 0.008 0.005	— — —	— — —
	1		4	1 3 7	0.384 0.167 0.037	0.370 0.160 0.036	0.022 0.013 0.012	0.022 0.012 0.011	0.012 0.018 0.009	0.012 0.018 0.009	— — —	— — —	0.388 0.288 0.074	0.376 0.286 0.070	0.020 0.020 0.010	0.020 0.020 0.009	0.017 0.019 0.011	0.017 0.018 0.010	— — —	— — —
きゅうり (施設) (果実) 平成5年度	1	800gC	4	1 3 7	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	0.438 0.208 0.051	0.422 0.206 0.050	0.006 0.007 0.005	0.006 0.007 0.005	0.009 0.011 0.009	0.009 0.011 0.009	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		4	1 3 7	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	0.558 0.213 0.045	0.533 0.208 0.044	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.006 0.006 0.004	0.006 0.006 0.004	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
温州みかん (施設) (果実) 平成4年度	1	100gC	2	91 122 219	0.006 <0.005 <0.005	0.006 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —	0.025 0.011 <0.002	0.024 0.011 <0.002	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —
	1		2	102 135 171	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —	0.005 0.004 <0.002	0.004 0.004 <0.002	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —
温州みかん (施設) (果皮) 平成4年度	1		2	91 122 219	3.70 3.71 0.07	3.54 3.58 0.06	0.05 0.06 <0.01	0.04 0.06 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —	4.68 2.12 0.148	4.62 1.98 0.138	0.09 0.04 <0.01	0.08 0.03 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —
	1		2	102 135 171	1.45 0.75 0.04	1.44 0.74 0.04	0.03 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —	1.49 0.680 0.104	1.48 0.675 0.104	0.04 0.02 <0.01	0.04 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —

夏みかん (露地) (果実) 平成4年度	1	100[SC]	2	92 119 256	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —	0.025 0.007 <0.002	0.024 0.006 <0.002	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —
	1		2	90 120 293	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —	0.008 0.005 <0.002	0.008 0.005 <0.002	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.004 <0.004 <0.004	<0.004 <0.004 <0.004	— — —	— — —
夏みかん (露地) (果皮) 平成4年度	1		2	92 119 256	1.38 0.79 0.03	1.35 0.76 0.03	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —	1.60 0.835 0.065	1.54 0.830 0.062	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —
	1		2	90 120 293	0.39 0.71 0.01	0.37 0.70 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —	0.700 0.845 0.031	0.688 0.830 0.030	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — —	— — —
りんご (露地) (果実) 平成4年度	1	1,200[SC]	5	21 28 45	0.450 0.372 0.224	0.432 0.364 0.223	0.021 0.019 0.040	0.020 0.018 0.039	0.012 0.013 0.045	0.012 0.013 0.045	— — —	— — —	0.575 0.445 0.167	0.556 0.442 0.166	0.033 0.035 0.100	0.033 0.033 0.098	0.014 0.011 0.043	0.014 0.010 0.042	— — —	— — —
	1		5	21 28 45	0.571 0.395 0.100	0.562 0.392 0.097	0.067 0.078 0.047	0.066 0.077 0.046	0.102 0.105 0.062	0.100 0.103 0.062	— — —	— — —	0.474 0.304 0.091	0.472 0.303 0.089	0.125 0.125 0.086	0.123 0.124 0.086	0.146 0.108 0.107	0.145 0.103 0.104	— — —	— — —
りんご (露地) (果実) 平成4年度	1	1,500[WP]	5	21 30 45	0.344 0.164 0.016	0.338 0.164 0.016	0.100 0.071 0.041	0.099 0.070 0.040	0.048 0.050 0.043	0.048 0.050 0.043	— — —	— — —	0.380 0.285 0.019	0.366 0.275 0.018	0.165 0.155 0.067	0.162 0.151 0.065	0.119 0.129 0.059	0.119 0.125 0.055	— — —	— — —
りんご (露地・無袋) (果実) 平成5年度	1		5	21 30 45	0.226 0.250 0.158	0.220 0.246 0.155	0.028 0.020 0.046	0.028 0.020 0.046	0.025 0.022 0.040	0.025 0.021 0.040	— — —	— — —	0.345 0.325 0.192	0.330 0.318 0.188	0.031 0.042 0.052	0.029 0.039 0.052	0.020 0.028 0.037	0.019 0.026 0.036	<0.005 — —	<0.005 — —

日本梨 (露地) (果実) 平成4年度	1	800SC	5	21	0.213	0.210	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.307	0.306	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
				28	0.267	0.254	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.205	0.200	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
				45	0.024	0.024	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.026	0.025	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
	1	1,000SC	5	21	0.030	0.030	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.035	0.034	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
				28	0.026	0.025	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.028	0.027	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
				45	0.014	0.014	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—	0.013	0.012	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	—	—
もも (露地) (果肉) 平成4年度	1	800SC	5	1	0.268	0.258	0.066	0.064	0.040	0.040	—	—	0.375	0.374	0.067	0.066	0.037	0.034	<0.005	<0.005
				3	0.225	0.217	0.063	0.063	0.038	0.038	—	—	0.338	0.332	0.091	0.090	0.046	0.046	—	—
				7	0.185	0.182	0.080	0.079	0.040	0.040	—	—	0.800	0.750	0.090	0.088	0.041	0.041	—	—
	1		5	1	0.193	0.191	0.083	0.083	0.023	0.023	—	—	0.543	0.519	0.179	0.179	0.040	0.040	<0.005	<0.005
				3	0.244	0.240	0.107	0.107	0.038	0.036	—	—	0.590	0.572	0.184	0.181	0.044	0.044	—	—
				7	0.184	0.178	0.109	0.109	0.036	0.035	—	—	0.553	0.526	0.182	0.178	0.050	0.050	—	—
もも (露地) (果皮) 平成4年度	1		5	1	20.8	19.8	0.40	0.40	0.20	0.19	—	—	13.3	12.9	0.19	0.18	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				3	18.3	18.0	0.38	0.37	0.18	0.18	—	—	11.0	10.8	0.25	0.24	0.12	0.12	—	—
				7	13.3	13.1	0.43	0.43	0.20	0.20	—	—	5.90	5.82	0.19	0.18	0.08	0.08	—	—
	1		5	1	27.5	26.8	0.35	0.35	0.15	0.15	—	—	44.6	43.3	0.72	0.70	0.19	0.19	<0.01	<0.01
				3	27.0	26.8	0.48	0.48	0.22	0.21	—	—	34.2	33.9	0.63	0.61	0.18	0.17	—	—
				7	20.0	19.7	0.48	0.48	0.18	0.18	—	—	21.1	20.0	0.50	0.48	0.14	0.14	—	—
ぶどう (施設) (果実) 平成4年度	1	600SC	2	30	5.94	5.82	0.320	0.320	0.017	0.017	—	—	7.500	7.150	0.964	0.936	0.025	0.024	<0.005	<0.005
				45	4.49	4.46	0.384	0.369	0.018	0.018	—	—	4.900	4.870	1.157	1.138	0.030	0.030	—	—
				60	2.25	2.17	0.403	0.387	0.016	0.015	—	—	2.520	2.410	1.285	1.230	0.038	0.035	—	—
				80	0.385	0.385	0.120	0.118	0.011	0.010	—	—	0.384	0.382	0.306	0.306	0.022	0.021	—	—
	1		2	30	1.02	0.979	1.891	1.873	0.028	0.028	—	—	0.955	0.952	3.048	2.846	0.047	0.046	<0.005	<0.005
				45	0.762	0.752	0.982	0.973	0.028	0.028	—	—	1.060	1.020	2.240	2.222	0.046	0.045	—	—
				60	0.443	0.433	0.603	0.602	0.023	0.022	—	—	0.291	0.288	0.785	0.762	0.030	0.029	—	—
				67	0.076	0.076	0.194	0.193	0.010	0.010	—	—	0.076	0.075	0.384	0.382	0.020	0.019	—	—

注）試験にはSC：フロアブル剤、WP：水和剤を用いた。—：データなし。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

・農薬の使用量が、登録された使用方法から逸脱している場合は、使用量に*を付した。

＜参照＞

1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 17 号）
3 農薬抄録　メパニピリム（殺菌剤）（平成 22 年 3 月 19 日）：クミアイ化学工業株式会社、未公表
4 Federal Register Vol.69,No.102（2004）
5 Federal Register Vol.69,No.197（2004）
6 EFSA：Review report for the active substance mepanipyrim（2004）
7 The EFSA Journal (2003) 4,1-14
8 食品健康影響評価について（平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 6 号）
9 農薬抄録　メパニピリム（殺菌剤）（平成 24 年 9 月 25 日）：クミアイ化学工業株式会社、未公表
10 メパニピリムの作物残留試験成績：クミアイ化学工業株式会社、未公表
11 食品健康影響評価に係る追加資料等の提出依頼について（厚生労働省発食安 0616 第 1 号）
12 メパニピリム　食品健康影響評価に係る追加資料（平成 26 年 12 月 17 日）：クミアイ化学工業株式会社、未公表
13 農薬抄録　メパニピリム（殺菌剤）（平成 27 年 1 月 8 日）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
14 メパニピリムの作物残留試験成績（ピーマン、すいか）：クミアイ化学工業株式会社、未公表

厚生労働省発生食 0712 第 1 号
平 成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋 田 充 殿

厚生労働大臣 塩 崎 恭 久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 28 年 8 月 22 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 28 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくアバメクチンに係る食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アバメクチン

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

１．概要

（１）品目名：アバメクチン[Abamectin(ISO)]

（アバメクチンはアベルメクチンB_{1a}及びアベルメクチンB_{1b}の混合物である。）

（２）用途：殺虫剤／寄生虫駆除剤

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。グルタミン酸を伝達物質とする塩素チャネルの塩素イオンの透過性を高め、神経や筋細胞の細胞膜を過分極させて機能を抑制することにより、殺虫効果を示すと考えられている。

また、動物用医薬品として、海外において、牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。

日本では動物用及びヒト用の医薬品として承認されていない。

（３）化学名

アベルメクチン B_{1a}

(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5'*S*, 6*S*, 6'*R*, 8*R*, 12*S*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-Butyl]-21, 24-dihydroxy-5', 11, 13, 22-tetramethyl-2-oxo-3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. $1^{4,8}$. $0^{20,24}$]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-2'-(5', 6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2, 6-dideoxy-4-*O*-(2, 6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranoside (IUPAC)

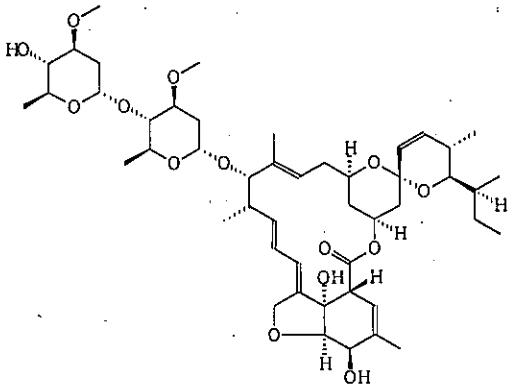
Avermectin B_{1a} (CAS)

アベルメクチン B_{1b}

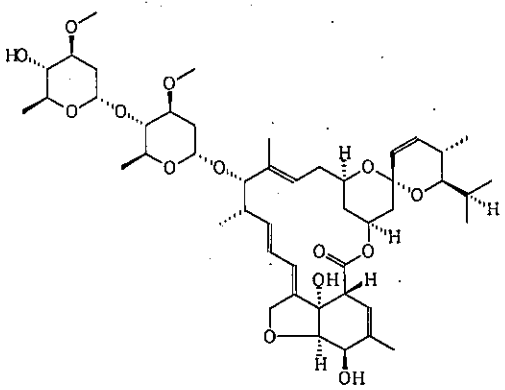
(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5'*S*, 6*S*, 6'*R*, 8*R*, 12*S*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-21, 24-Dihydroxy-6'-isopropyl-5', 11, 13, 22-tetramethyl-2-oxo-3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. $1^{4,8}$. $0^{20,24}$]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-2'-(5', 6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2, 6-dideoxy-4-*O*-(2, 6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-

α-L-*arabino*-hexopyranoside (IUPAC)
Avermectin B_{1b} (CAS)

（4）構造式及び物性



アベルメクチン B_{1a}



アベルメクチン B_{1b}

（存在比はアベルメクチン B_{1a}≧80%、アベルメクチン B_{1b}≦20%）

分子式	アベルメクチン B_{1a}：$C_{48}H_{72}O_{14}$
	アベルメクチン B_{1b}：$C_{47}H_{70}O_{14}$
分子量	アベルメクチン B_{1a}：873.07
	アベルメクチン B_{1b}：859.05
水溶解度	1.21±0.15 mg/L (25℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow = 4.4±0.3 (pH 7.2±0.1)

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

また、レタス、いちご及びぶどう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）農薬としての国内での使用方法

① 1.8%アバメクチン乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾊﾞﾒｸﾁﾝを含む農薬の総使用回数
なす	ｱｻﾞﾐｳﾏ類 ﾊﾀﾞﾆ類 ﾀﾊﾞｺｺﾅｼﾞﾗﾐ類 (ｼﾙﾊﾞｰﾘｰﾌｺﾅｼﾞﾗﾐを含む)	500～1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
メロン ピーマン							
すいか	ｱｻﾞﾐｳﾏ類 ﾊﾀﾞﾆ類						
ねぎ	ﾈｷﾞｱｻﾞﾐｳﾏ ﾈｷﾞﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ			収穫3日前まで			
茶	ﾁｬﾉｷｲﾛｱｻﾞﾐｳﾏ ﾁｬﾉﾅｶﾞｻﾋﾞﾀﾞﾆ ﾁｬﾉﾎｿｶﾞ ｶﾝｻﾞﾜﾊﾀﾞﾆ ﾁｬﾉﾎｺﾘﾀﾞﾆ ﾁｬﾉｺｶｸﾓﾝﾊﾏｷ	1000倍	200～400 L/10 a	摘採7日前まで	1回		1回
かんきつ	ﾁｬﾉｷｲﾛｱｻﾞﾐｳﾏ	1000～2000倍	200～700 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内		3回以内
	ﾁｬﾉﾎｺﾘﾀﾞﾆ ﾐｶﾝﾊﾓｸﾞﾘｶﾞ ﾐｶﾝｻﾋﾞﾀﾞﾆ	2000倍					
トマト	ｱｻﾞﾐｳﾏ類 ﾄﾏﾄｻﾋﾞﾀﾞﾆ ｺﾅｼﾞﾗﾐ類	500～1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで			
きゅうり	ｱｻﾞﾐｳﾏ類 ｺﾅｼﾞﾗﾐ類 ﾊﾀﾞﾆ類				2回以内		2回以内

② 1.8%アバメクチン・7.5%エトキサゾールフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾊﾞﾒｸﾁﾝを含む農薬の総使用回数
かんきつ（みかんを除く）	ﾐｶﾝﾊﾀﾞﾆ ﾐｶﾝｻﾋﾞﾀﾞﾆ ﾁｬﾉﾎｺﾘﾀﾞﾆ ﾁｬﾉｷｲﾛｱｻﾞﾐｳﾏ ﾐｶﾝﾊﾓｸﾞﾘｶﾞ	2000～3000倍	200～700 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内	散布	3回以内
みかん				収穫7日前まで			

（２）農薬としての海外での使用方法

① 2.0%アバメクチン乳剤（米国）

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	栽培期間中の総使用量
いも類、根茎・球茎野菜類	Colorado potato beetle Spider mites	8.0～16.0 fl oz/A（約0.009～0.019 lb ai/A）	収穫14日前まで	2回以内	散布	32 fl oz/A（0.038 lb ai/A）
	Liriomyza leafminers					48 fl oz/A（0.056 lb ai/A）
	Potato psyllid					-
セルリアック	Twospotted spider mite	16.0 fl oz/A（約0.019 lb ai/A）	収穫7日前まで			48 fl oz/A（0.056 lb ai/A）
ナッツ類、ピスタチオ	European red mite Pacific spider mite Strawberry spider mite Twospotted spider mite	10～20 fl oz/A（約0.011～0.023 lb ai/A）	収穫21日前まで			40 fl oz/A（0.047 lb ai/A）

ai:active ingredient（有効成分）

① 2.0%アバメクチン乳剤（米国）（つづき）

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	栽培期間中の総使用量
ホップ	Twospotted spider mite	8.0～16.0 fl oz/A (約 0.009～ 0.019 lb ai/A)	収穫 28 日前まで	2 回以内	散布	-
ハーブ類（チャイブを除く）	*Liriomyza* leafminers Spider Mites	8.0～16.0 fl oz/A (約 0.009～ 0.019 lb ai/A)	収穫 14 日前まで			48 fl oz/A (0.056 lb ai/A)
核果類	European red mite Pacific spider mite Twospotted spider mite	2.5～5.0 fl oz/100 gal 10～20 fl oz/A (0.012～ 0.023 lb ai/A)	収穫 21 日前まで			40 fl oz/A (0.047 lb ai/A)
ぶどう	Pacific spider mite Twospotted spider mite Variegated leafhopper Western grape leafhopper Western grapeleaf skeletonizer Willamette spider mite	8.0～16.0 fl oz/A (約 0.009～ 0.019 lb ai/A)	収穫 28 日前まで	2 回以内	散布	32 fl oz/A (0.038 lb ai/A)
葉菜類（アブラナ属を除く）	Carmine spider mite *Liriomyza* leafminers Twospotted spider mite	8.0～16.0 fl oz/A (約 0.009～ 0.019 lb ai/A)	収穫 7 日前まで	2 回以内	散布	48 fl oz/A (0.056 lb ai/A)

② 1.56%アバメクチン・3.9%クロラントラニリプロール水和剤（韓国）

作物名	希釈倍数	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	栽培期間中の総使用量
とうがらし	2000倍	200 L/10 a (0.00156 kg ai/10a)	収穫2日前まで	3回以内	散布	600 L/10 a (0.00468 kg ai/10 a)

③ 1.9%アバメクチン乳剤（ポルトガル）

作物名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	栽培期間中の総使用量
いちご	14.4～21.6 g ai/ha	収穫3日前まで	4回以内	散布	86.4 g ai/ha

（3）動物用医薬品としての海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
アバメクチンを有効成分とする注射剤	牛	0.2 mg/kg体重を単回皮下投与する。	豪州	35日 輸出用：42日
アバメクチンを有効成分とする外皮塗布剤	牛	0.5 mg/kg体重を外皮塗布する。	豪州	35日 輸出用:42日 (乳：0日)
アバメクチンを有効成分とする注射剤	豚	0.3 mg/kg体重を単回皮下投与する。	豪州	21日

3．作物残留試験

（1）分析の概要

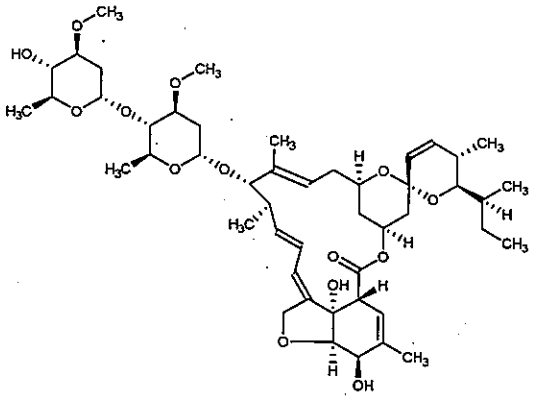
【国内】

① 分析対象の化合物

・アベルメクチン B_{1a}

・アベルメクチン B_{1b}

・8,9-*Z*アベルメクチン B_{1a}（以下、代謝物[b]という）



代謝物[b]

② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、C_{18}カラム、又はHLBカラム、グラファイトカーボン・NH_2・シリカゲル積層カラム及びグリセリルプロピルシリル化シリカゲル（20H）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。

または、試料からメタノールで抽出し、C_{18}カラム及びNH_2カラムを用いて精製した後、カラムスイッチングシステム付きLC-MS/MSで定量する。代謝物[b]については、換算係数1.00を用いてアベルメクチンB_{1a}に換算した値で示す。

あるいは、試料からメタノールで抽出し、酢酸エチルに転溶する。グラファイトカーボン・SAX・PSA積層カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

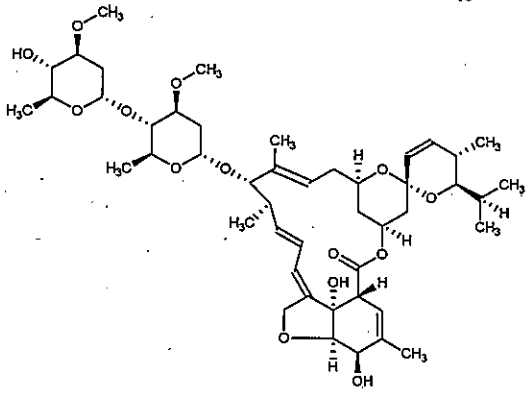
定量限界 アベルメクチンB_{1a}：0.0005～0.003 ppm
アベルメクチンB_{1b}：0.0005～0.003 ppm
代謝物[b]：0.0005～0.003 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

ｉ）米国及びEU

・アベルメクチンB_{1a}＋代謝物[b]
・アベルメクチンB_{1b}＋8,9-*Z*アベルメクチンB_{1b}（以下、代謝物[s]という）



代謝物[s]

ii）韓国

・アベルメクチン B_{1a}

・アベルメクチン B_{1b}

② 分析法の概要

i）アベルメクチン B_{1a}、アベルメクチン B_{1b}、代謝物[b]及び代謝物[s]（米国及びEU）

試料からアセトニトリルで抽出し、C_8 カラムを用いて精製した後、アセトニトリル・水（1：4）混液／ヘキサン分配し、ヘキサン層を NH_2 カラムで精製する。*N,N*-ジメチルホルムアミド、無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾール、次いで、メタノール・アンモニア水を用いて蛍光誘導体化し、シリカゲルカラムで精製した後、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-FL）で定量する。なお、アベルメクチン B_{1a} と代謝物[b]、アベルメクチン B_{1b} と代謝物[s]は同一ピークとして測定される。

または、試料からアセトニトリル・水・ヘキサン（1：1：5）混液で抽出し、ヘキサンに転溶する。NH_2 カラムで精製した後、無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾールを用いて蛍光誘導体化し、HPLC-FLで定量する。

定量限界 アベルメクチン B_{1a}+代謝物[b]：0.002～0.005 ppm
アベルメクチン B_{1b}+代謝物[s]：0.002～0.005 ppm

ii）アベルメクチン B_{1a}、B_{1b}（韓国）

試料からメタノールで抽出し、酢酸エチルに転溶した後、無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾールを用いて蛍光誘導体化し、HPLC-FLで定量する。

定量限界 アベルメクチン B_{1a}：0.001 ppm
アベルメクチン B_{1b}：0.001 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2、1-3及び1-4を参照。

4．畜産物への推定残留量

家畜残留試験（動物飼養試験）

乳牛における残留試験

乳牛に対して、アバメクチンが0.01、0.03及び0.1 ppm含有する飼料を28日間にわたり摂食させ、最終投与1日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるアバメクチン含量を測定した。なお、アベルメクチン B_{1a}、アベルメクチン B_{1b}、代謝物[b]をアベルメクチン B_{1a} に換算した値の和を測定した。その結果、0.1 ppm投与群で

0.002 ppm（筋肉）、0.013 ppm（脂肪）、0.018 ppm（肝臓）、0.004 ppm（腎臓）となり、肝臓及び脂肪中の残留濃度は他の組織よりも高かった。また、投与開始1、2、3、5、7、14及び28日後の乳汁中残留濃度を測定したところ、高用量群の投与開始2、3及び5日後（1頭、0.001 mg/L）、7日後（0.001、0.002及び0.001 mg/L）、14日後（0.001、0.002及び0.004 mg/L）、28日後（3頭、0.001 mg/L）並びに中用量群の投与5日後（1頭、0.001 mg/L）で検出されたが、それ以外の投与量及び採取時間ではほとんど検出されなかった（<0.0005 mg/L）。

上記の結果に関連して、豪州では乳牛における飼料由来のアバメクチンの摂取による推定残留濃度は最大で0.1 ppmと評価している。飼料由来の残留量は少ないことから、基準値設定において、農薬由来の推定残留量を考慮しないこととした。

5．動物用医薬品の対象動物における残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

・アベルメクチン B_{1a}
・アベルメクチン B_{1b}
・代謝物[b]
・代謝物[s]

② 分析法の概要

ⅰ）脂肪

試料からヘキサン・アセトニトリル混液で抽出し、アセトニトリルに転溶した後、トリエチルアミン及び無水トリフルオロ酢酸で蛍光誘導体化し、HPLC-FLで定量する。

ⅱ）筋肉、肝臓又は腎臓

試料からアセトニトリルで抽出し、C_8カラムで精製した後、トリエチルアミン及び無水トリフルオロ酢酸で蛍光誘導体化し、HPLC-FLで定量する。

ⅲ）乳

試料からアセトニトリル・イソオクタン混液で抽出した後、無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾールを用いて蛍光誘導体化し、HPLC-FLで定量する。

（2）残留試験結果

① 牛に耳標タイプのアバメクチンを1.44 g（1個/片耳）投与し、耳標装着1、3、7、14、21及び42日後に筋肉、脂肪（背部及び腎周囲）、肝臓及び腎臓におけるアベルメクチン B_{1a}、代謝物[b]、アベルメクチン B_{1b}及び代謝物[s]の総和を測定した。

表 1. 牛における耳標タイプのアバメクチン投与後の各組織中アベルメクチン B_{1a}、代謝物[b]、アベルメクチン B_{1b} 及び代謝物[s]の 残留濃度 (mg/kg)

組織	耳標装着日数					
	1	3	7	14	21	42
筋肉	<0.002	<0.002	<0.002 ～<0.005	<0.002 ～<0.005	<0.002	-
脂肪 (背部)	<0.002	<0.002	<0.002 ～<0.005	<0.002 ～0.006	<0.002 ～0.007	<0.002 ～<0.005
脂肪 (腎周囲)	<0.002	<0.002 ～<0.005	<0.005 ～0.0018	<0.002 ～0.0017	0.005 ～0.011	<0.002 ～<0.005
肝臓	<0.002	<0.002 ～0.007	0.012 ～0.031	<0.005 ～0.043	<0.002 ～0.007	<0.002 ～<0.005
腎臓	<0.002	<0.002 ～0.006	<0.002 ～0.017	<0.002 ～0.010	<0.005	<0.002 ～<0.005

定量限界：0.005 ppm　　検出限界：0.002 ppm
-：分析せず。

② 泌乳牛（ジャージー種、6 頭/時点）の背部に、アバメクチン（ポアオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布（ポアオン）投与し、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108、120 及び 168 時間後に乳汁中におけるアバメクチンの残留濃度を HPLC-FL により測定した。

表 2:乳牛にｱﾊﾞﾒｸﾁﾝをポアオン投与した時の乳中のｱﾊﾞﾒｸﾁﾝの濃度 (mg/kg)

最終投与後時間数	乳汁
12	<0.001, 0.0011, 0.0018, 0.0023, 0.0032, 0.0047
24	<0.001, 0.001, 0.0015, 0.0022, 0.0028, 0.013
36	0.0014, 0.0022, 0.0028, 0.0036, 0.0053, 0.023
48	<0.001, 0.0011, 0.0015, 0.0024, 0.0033, 0.0061
60	0.0021, 0.0036, 0.0051, 0.0063, 0.0069, 0.0082
72	0.0016, 0.0024, 0.0026, 0.0028, 0.0032, 0.0059
84	0.0017, 0.0023, 0.0024, 0.0050(2), 0.0069
96	0.0014(2), 0.0021, 0.0027, 0.0030, 0.0031
108	0.0022, 0.0025, 0.0039(2), 0.0048, 0.0057
120	<0.001, 0.0011, 0.0014, 0.0019, 0.0032, 0.0053
168	<0.001(6)

検出限界：0.001 mg/kg
数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

③ 泌乳牛（ジャージー種、6頭/時点）の背部に、アバメクチン（ポアオン製剤）を0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布（ポアオン）投与し、最終投与0、12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に乳汁中におけるアバメクチンの残留濃度をHPLC-FLにより測定した。

表3：乳牛にｱﾊﾞﾒｸﾁﾝをポアオン投与した時の乳中のｱﾊﾞﾒｸﾁﾝの濃度（mg/kg）

最終投与後時間数	乳汁
0	0.0021, 0.0026, 0.0034, 0.0044, 0.0046, 0.0048
12	0.0022, 0.0025, 0.0034, 0.0052, 0.0061, 0.0081
24	0.0036, 0.0043, 0.0049, 0.0054, 0.0059, 0.014
36	0.0043, 0.0046, 0.0055, 0.0069, 0.0074, 0.011
48	0.0048, 0.0053, 0.0054, 0.0086, 0.010(2)
60	0.0041, 0.0043, 0.0050, 0.0059, 0.0083, 0.011
72	0.0046, 0.0048, 0.0049, 0.0062, 0.0085, 0.011
84	0.0027, 0.0033, 0.0044, 0.0047, 0.0056, 0.0099
96	0.0021, 0.0030, 0.0034, 0.0038, 0.0048, 0.0055

検出限界：0.001 mg/kg
数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

④ 離乳豚（0.3 mg/kg 体重投与群：5頭/時点、0.6 mg/kg 体重投与群：3頭/時点）に、アバメクチンを単回皮下投与（0.3又は0.6 mg/kg 体重）し、投与14、21、28及び35日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアベルメクチン B_{1a} の残留濃度をHPLC-FLにより測定した。

表4．豚にｱﾊﾞﾒｸﾁﾝを単回皮下投与した時の食用組織中のｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝB_{1a}濃度（mg/kg）

投与量	組織	最終投与後日数			
		14	21	28	35
0.3 mg/kg 体重	筋肉	<0.002(4), 0.0026	<0.002(4), 0.002	<0.002(5)	<0.002(5)
	脂肪	<0.003(2), 0.0033, 0.0051, 0.0052	<0.003(3), 0.0032, 0.0055	<0.003(5)	<0.003(5)
	肝臓	<0.003(3), 0.0035, 0.0061	<0.003(2), 0.003, 0.0033, 0.0054	<0.003(5)	0.003(5)
	腎臓	<0.002(3), 0.0021, 0.0056	<0.002(4), 0.0021	<0.002(5)	<0.002(5)

表 4. 豚にｱﾊﾞﾒｸﾁﾝを単回皮下投与した時の食用組織中のｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B_{1a} 濃度（mg/kg）（つづき）

投与量	組織	最終投与後日数			
		14	21	28	35
0.6 mg/kg 体重	筋肉	-	-	<0.002(3)	-
	脂肪	-	-	<0.003(3)	-
	肝臓	-	-	<0.003(3)	-
	腎臓	-	-	<0.002(3)	-

定量限界：筋肉及び腎臓 0.002 mg/kg、脂肪及び肝臓 0.003 mg/kg
数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。
-：分析せず。

6．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アバメクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

（1）ADI

最小毒性量：0.12 mg/kg 体重/day
（動物種）　ラット
（投与方法）　強制経口投与
（試験の種類）　発達神経毒性試験
（期間）　妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日
安全係数：200（最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）
ADI：0.0006 mg/kg 体重/day

（2）ARfD

無毒性量：0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（投与方法）　強制経口

（ARfD 設定根拠資料②）　亜急性毒性試験
（動物種）　イヌ
（投与方法）　強制経口

（ARfD 設定根拠資料③）　亜急性毒性試験
（動物種）　イヌ
（投与方法）　混餌

(ARfD 設定根拠資料④) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌
安全係数：100
ARfD：0.005 mg/kg 体重

7．諸外国における状況

1995 年に JECFA における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。2015 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI 及び ARfD が設定されている。国際基準はばれいしょ、トマト、牛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、米国においてかんきつ、核果類、牛等に、カナダにおいてレタス、りんご等に、EU においてなす、いちご、牛等に、豪州においてりんご、なし、牛等に、ニュージーランドにおいてトマト、アボカド、牛等に基準値が設定されている。

8．基準値案

（1）残留の規制対象

アベルメクチンB_{1a}、アベルメクチンB_{1b}及び代謝物[b]とする。

国際基準においては、アバメクチンの主成分（80%以上）がアベルメクチンB_{1a}であり、作物残留試験の結果ではアベルメクチンB_{1b}の残留が定量限界未満又は検出された場合であってもアベルメクチンB_{1a}と比べて十分に小さいことから、アベルメクチンB_{1a}を規制対象としており、暴露評価対象もアベルメクチンB_{1a}としている。

一方、国内で行われた作物残留試験の結果においては、一部の作物で、アベルメクチンB_{1b}及び代謝物[b]の残留が確認されていることから、残留の規制対象をアベルメクチンB_{1a}、アベルメクチンB_{1b}及び代謝物[b]とすることとする。

なお、食品安全委員会により食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質をアベルメクチンB_{1a}、アベルメクチンB_{1b}及び代謝物[b]と設定している。

（2）基準値案

別紙2のとおりである。

（3）暴露評価

① 長期暴露評価

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

なお、国際基準の規制対象にアベルメクチンB_{1b}及び代謝物[b]が含まれていないことから、いちご及びレタスについては、国際基準の設定根拠となった作物残留試験の中央値（STMR：Supervised Trials Median Residue）に、米国又はEUの作物残留試験の結果を参照してアベルメクチンB_{1b}と代謝物の残留を考慮した値を追加して暴露評価を行った。

	EDI／ADI（%）注)
一般（1歳以上）	37.4
幼小児（1～6歳）	75.7
妊婦	34.5
高齢者（65歳以上）	39.6

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
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

(別紙1-1)

アバメクチン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）[注1]	各化合物の残留量（ppm）【アベルメクチンB1a/アベルメクチンB1b/代謝物[b]】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ねぎ（茎葉）	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：0.017	圃場A：0.0148/0.0008/0.0012
			500倍散布 70～130 L/10 a			圃場B：0.005	圃場B：0.0036/<0.0005/0.0006 (#)[注2]
なす（果実）	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10a	3	1, 7, 14	圃場A：0.027	圃場A：0.022/0.003/<0.003
						圃場B：0.044	圃場B：0.038/0.004/<0.003
ピーマン（果実）	2	1.8%乳剤	500倍散布 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A：0.076	圃場A：0.060/0.006/0.010
			500倍散布 300 L/10 a			圃場B：0.104	圃場B：0.088/0.009/*0.008 (*3回, 7日)
すいか（果実）	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：<0.009	圃場A：<0.003/<0.003/<0.003
						圃場B：<0.009	圃場B：*0.003/<0.003/<0.003 (*3回, 7日)
メロン（果実）	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：<0.009	圃場A：<0.003/<0.003/<0.003
						圃場B：<0.009	圃場B：<0.003/<0.003/<0.003
茶（荒茶）	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A：0.477	圃場A：0.349/0.042/0.102 (1回, 7日) (#)
						圃場B：0.072	圃場B：0.050/0.006/0.016 (1回, 7日) (#)
[redacted]							

注1）「最大残留量」欄に記載した残留値は、アベルメクチンB1a、アベルメクチンB1b及び代謝物[b]をアベルメクチンB1aに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

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。
注3）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。
注4）1.8%フロアブル（アバメクチン・エトキサゾール配合剤）のかんきつ（みかんを除く）に対する登録上の使用時期は収穫14日前となっているが、これは配合されているエトキサゾールによるものであり、基準値設定には乳剤の最大使用条件下と同じである経過日数7日の結果を使用した。

アバメクチ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[注1] (ppm)	各化合物の残留量（ppm）【アベルメクチンB1a+代謝物[b]/アベルメクチンB1b+代謝物[s]】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ばれいしょ（塊茎）	3	2.0%乳剤	*0.10 lb ai/A* 散布	6	*0, 3, 7*	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#) 注2)
						圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#)
						圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#)
		2.0%乳剤	*0.10 lb ai/A*+1 gal oil/A 散布	6	*0, 3, 7*	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#)
						圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#)
						圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#)
	1	2.0%乳剤	0.019 lb ai/A+1 gal oil/A 散布	6	*0,* 14	圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
	1	2.0%乳剤	*0.10 lb ai/A* 散布	6	*0, 3, 7*	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#)
		2.0%乳剤	*0.10 lb ai/A*+1 gal oil/A 散布	6	*0, 3, 7*	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002（6回, 7日）(#)
	1	2.0%乳剤	*0.10 lb ai/A* 散布	6	*0,* 14	圃場L：<0.004	圃場L：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
	10	2.0%乳剤	0.019 lb ai/A+1 gal oil/A 散布	6	*0,* 14	圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場E：<0.004	圃場E：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場F：<0.004	圃場F：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場G：<0.004	圃場G：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場H：<0.004	圃場H：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場I：<0.004	圃場I：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場J：<0.004	圃場J：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
						圃場K：<0.004	圃場K：<0.002/<0.002（6回, 14日）(#)
	2	2.0%乳剤	8.6 g ai/A(0.019 lb ai/A) 散布	3	14	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002 (#)
					15	圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002 (#)
セルリアック（葉）	2	2.0%乳剤	0.02 lb ai/A 散布	3	7	圃場A：0.007	圃場A：0.00491/<0.002 (#)
						圃場B：0.017	圃場B：0.0153/<0.002 (#)
セルリアック（根）	2	2.0%乳剤	0.02 lb ai/A 散布	3	7	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002 (#)
						圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002 (#)
アーモンド（果実）	6	2.0%乳剤	0.025 lb ai/A 散布	3	*0, 1, 3*	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002（3回, 3日）(#)
					0, 1, 3	圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002（3回, 3日）(#)
					0, 1, 3, 7, 14	圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002（3回, 14日）(#)
					0, 1, 3	圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002（3回, 3日）(#)
					0, 14, 21	圃場E：<0.004	圃場E：<0.002/<0.002（3回, 21日）(#)
				4	*0, 14,* 21	圃場F：<0.004	圃場F：<0.002/<0.002（4回, 21日）(#)
		2.0%乳剤	*0.05* lb ai/A 散布	*3*	*0, 1, 3*	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002（3回, 3日）(#)
					0, 1, 3	圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002（3回, 3日）(#)
					0, 1, 3, 7, 14	圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002（3回, 14日）(#)
					0, 1, 3, 7, 14, 21	圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002（3回, 21日）(#)
ペカン（果実）	6	2.0%乳剤	0.025 lb ai/A 散布	3	14	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002 (#)
					18	圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002 (#)
					14	圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002 (#)
					14	圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002 (#)
					14	圃場E：<0.004	圃場E：<0.002/<0.002 (#)
					14	圃場F：<0.004	圃場F：<0.002/<0.002 (#)
	1			5	14	圃場G：<0.004	圃場G：<0.002/<0.002 (#)

(別紙1-2)

アバメクチ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[注1] (ppm)	各化合物の残留量（ppm） 【アベルメクチンB1a+代謝物[b]/ アベルメクチンB1b+代謝物[s]】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ペカン（果実）	5	2.0%乳剤	*0.05* lb ai/A 散布	3	14	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002 (#)
					18	圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002 (#)
					14	圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002 (#)
					14	圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002 (#)
					14	圃場E：<0.004	圃場E：<0.002/<0.002 (#)
くるみ（果実）	6	2.0%乳剤	0.025 lb ai/A 散布	3	14	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002 (#)
						圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002 (#)
						圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002 (#)
						圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002 (#)
						圃場E：<0.004	圃場E：<0.002/<0.002 (#)
						圃場F：<0.004	圃場F：<0.002/<0.002 (#)
	4	2.0%乳剤	*0.05* lb ai/A 散布	3	14	圃場A：<0.004	圃場A：<0.002/<0.002 (#)
						圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002 (#)
						圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002 (#)
						圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002 (#)
ホップ（乾燥）	4	2.0%乳剤	0.019 lb ai/A 散布	2	*0*, 27	圃場A：0.086	圃場A：0.078/0.008 (2回, 27日)
					0, 28	圃場B：0.025	圃場B：0.023/<0.002
					0, 28	圃場C：0.062	圃場C：0.057/<0.005
					0, 28	圃場D：0.017	圃場D：0.015/<0.002
バジル（茎葉）	3	2.0%乳剤	0.02 lb ai/A 散布	3	14	圃場A：0.010	圃場A：0.00803/<0.002 (#)
					13	圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002 (#)
					6, 13	圃場C：0.005	圃場C：0.00257/<0.002 (3回, 13日) (#)
もも（果実）	9	2.0%乳剤	10.6 g ai/A(約0.023 lb ai/A) 散布	2	*14*	圃場A：0.008	圃場A：0.006/<0.002 (#)
					0, 2, 6, 9, 15, 19, 22, 29	圃場B：0.005	圃場B：0.003/<0.002 (2回, 22日)
					21	圃場C：<0.004	圃場C：<0.002/<0.002
					21	圃場D：0.005	圃場D：0.003/<0.002
					21	圃場E：<0.004	圃場E：<0.002/<0.002
					21	圃場F：0.007	圃場F：0.005/<0.002
					22	圃場G：0.007	圃場G：0.005/<0.002
					14, 21	圃場H：0.026	圃場H：0.024/0.002
					21	圃場I：0.011	圃場I：0.009/<0.002
スイートチェリー（果実）	7	2.0%乳剤	10.6 g ai/A(約0.023 lb ai/A) 散布	2	21	圃場A：0.011	圃場A：0.009/<0.002
					21	圃場B：0.013	圃場B：0.011/<0.002
					0, 2, 6, 9, 14, 18, 21, 28	圃場C：0.008	圃場C：0.006/<0.002
					21	圃場D：0.006	圃場D：0.004/<0.002
					21	圃場E：0.020	圃場E：0.018/<0.002
					21	圃場F：0.022	圃場F：0.020/<0.002
					21	圃場A：0.006	圃場A：0.004/<0.002
タルトチェリー（果実）	5	2.0%乳剤	10.6 g ai/A(約0.023 lb ai/A) 散布	2	21	圃場A：0.065	圃場A：0.058/0.007
					0, 2, 6, 10, 14, 18, 21, 28	圃場B：0.031	圃場B：0.028/0.003
					21	圃場C：0.026	圃場C：0.024/0.002
					21	圃場D：0.012	圃場D：0.010/<0.002
					21	圃場E：0.017	圃場E：0.015/<0.002

アバメクチ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[注1] (ppm)	各化合物の残留量（ppm） [アベルメクチンB_{1a}+代謝物[b]/ アベルメクチンB_{1b}+代謝物[s]]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
プラム（果実）	9	2.0%乳剤	0.024 lb ai/A+1 gal oil/A 散布	2	0, 14, 21	圃場A：0.008	圃場A：0.006/<0.002
						圃場B：<0.004	圃場B：<0.002/<0.002
						圃場C：0.005	圃場C：0.003/<0.002
						圃場D：<0.004	圃場D：<0.002/<0.002
						圃場E：0.007	圃場E：0.005/<0.002
						圃場F：0.007	圃場F：0.005/<0.002
						圃場G：0.007	圃場G：0.005/<0.002
						圃場H：<0.004	圃場H：<0.002/<0.002
						圃場I：<0.004	圃場I：<0.002/<0.002

(別紙1-2)

アバメクチ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[注1)] (ppm)	各化合物の残留量（ppm） 【アベルメクチンB_{1a}+代謝物[b]/ アベルメクチンB_{1b}+代謝物[s]】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		

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

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。

注3）今回新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

アバメクチン海外作物残留試験一覧表（韓国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注1)] (ppm)	各化合物の残留量（ppm） 【アベルメクチンB_{1a}/アベルメクチンB_{1b}】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
とうがらし	1	1.56% 水和剤	2000倍散布 200 L/10 a (0.00156 kg ai/10 a)	*2*	*0*, 3, 7	圃場A：0.021	圃場A：0.020/<0.001（2回, 3日）(#)[注2)]
	1			3	*1*, 3, 5, 7	圃場A：0.023	圃場A：0.022/<0.001（3回, 3日）

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

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。

(別紙1-4)

アバメクチ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)	各化合物の残留量（ppm） 【アベルメクチンB_{1a}+代謝物[b]/ アベルメクチンB_{1a}+代謝物[s]】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		

農薬名　アバメクチン　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
大豆	0.005			0.005			
小豆類	0.005			0.005			
らっかせい	0.005			0.005			
その他の豆類	0.005			0.005			
ばれいしょ	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=22)(米国)】
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしょ参照】
かんしょ	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国ばれいしょ参照】
やまいも(長いもをいう。)	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国ばれいしょ参照】
その他のいも類	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしょ参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.2	0.05	IT	0.15	0.1	米国	
たまねぎ	0.005			0.005			
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	0.1	○	0.005			0.017($),0.005
にんにく	0.005			0.005			
セロリ	0.03			0.03			
その他のせり科野菜	0.05	0.05			0.05	米国	【0.00524, 0.0173(セルリアック葉),<0.004(#)(n=2)(セルリアック根)(米国)】
トマト	0.3	0.02	申	0.05			0.041-0.097($)(n=4)
ピーマン	0.5	0.5	○	0.09			0.076,0.104($)
なす	0.2	0.2	○	0.05			0.027,0.044
その他のなす科野菜	0.2	0.2		0.005	0.2	韓国	【0.020(とうがらし)(韓国)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.01	申	0.03			0.028,0.039
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.01					
すいか	0.05	0.05	○				<0.009,<0.009
メロン類果実	0.05	0.05	○				<0.009,<0.009
その他のうり科野菜	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしょ参照】
しょうが	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしょ参照】
未成熟いんげん	0.08			0.08			
その他の野菜	0.08	0.01		0.08			
みかん	0.02		申				<0.002-<0.009(n=4)
なつみかんの果実全体	0.1	0.01	申	0.02			<0.06-0.029(n=4)
レモン	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
グレープフルーツ	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
ライム	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
その他のかんきつ類果実	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
りんご	0.01	0.02		0.01			
日本なし	0.01	0.02		0.01			
西洋なし	0.01	0.02		0.01			
マルメロ	0.01			0.01			
ネクタリン	0.09	0.09		0.03	0.09	米国	【米国の核果果実参照】
あんず(アプリコットを含む。)	0.09	0.09		0.03	0.09	米国	【米国の核果果実参照】
すもも(プルーンを含む。)	0.09	0.09		0.005	0.09	米国	【<0.004-0.008(n=9)(米国)】
おうとう(チェリーを含む。)	0.09	0.09		0.07	0.09	米国	【0.006-0.022(n=7)(スイートチェリー), 0.012-0.065(n=5)(タルトチェリー)(米国)】
いちご	0.2	0.02	IT	0.15	0.15	EU	
ラズベリー	0.05			0.05			
ブラックベリー	0.05			0.05			
ぶどう	0.02		IT	0.01	0.02	米国	【<0.004-0.0079(n=13)(米国)】
パパイヤ	0.02			0.015			
アボカド	0.02			0.015			
マンゴー	0.01			0.01			

農薬名　アバメクチン　　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
その他の果実	0.005			0.005			
綿実	0.02	0.01		0.015			
ぎんなん	0.005			0.005			
くり	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国 ペカン、アーモンド、クルミ参照】
ペカン	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=7)(米国)】
アーモンド	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=6)(米国)】
くるみ	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=6)(米国)】
その他のナッツ類	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国 ペカン、アーモンド、クルミ参照】
茶	1	1	○				0.477($),0.072
ホップ	0.2	0.2		0.15			
その他のスパイス	1		申	0.02			0.0374-0.410($)(n=4)
その他のハーブ	0.03	0.03		0.005	0.03	米国	【<0.004-0.010(n=3)(バジル)(米国)】
牛の筋肉	0.02	0.01			0.02	米国	【<0.002(動物用医薬品由来)(米国)】
豚の筋肉	0.02				0.02	豪州	【豚の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01					
牛の脂肪	0.1	0.1		0.1			
豚の脂肪	0.02	0.02			0.02	豪州	【<0.003-0.0055(n=5)(投与後21日)(動物用医薬品由来)(豪州)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01					
牛の肝臓	0.1	0.1		0.1			
豚の肝臓	0.02	0.02			0.02	豪州	【<0.003-0.0054(n=5)(投与後21日)(動物用医薬品由来)(豪州)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1					
牛の腎臓	0.06	0.06		0.05	0.06	米国	(牛の食用部分参照)
豚の腎臓	0.01	0.01			0.01	豪州	【<0.002-0.0021(n=5)(投与後21日)(動物用医薬品由来)(豪州)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1					
牛の食用部分	0.06	0.06			0.06	米国	【0.007(動物用医薬品由来)(米国)】
豚の食用部分	0.02	0.02			0.02	米国	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1					
乳	0.02	0.02			0.02	豪州	【<0.001-0.023(n=66), 0.0021-0.014(n=54)(動物用医薬品由来)(豪州)】
とうがらし(乾燥させたもの)	0.5	0.2		0.5			

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

（別紙３）

アバメクチン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
大豆	0.005	● 0.005	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
小豆類	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.01	0.004	0.4	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2	0.4	0.1
さといも類（やつがしらを含む。）	0.01	0.004	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
かんしょ	0.01	0.004	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
やまいも（長いもをいう。）	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のいも類	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	0.2	0.0325	1.9	0.3	0.9	0.1	2.3	0.4	1.8	0.3
たまねぎ	0.005	● 0.005	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1
ねぎ（リーキを含む。）	0.1	0.011	0.9	0.1	0.4	0.0	0.7	0.1	1.1	0.1
にんにく	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.03	● 0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.05	0.008	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	0.3	0.0593	9.6	1.9	5.7	1.1	9.6	1.9	11.0	2.2
ピーマン	0.5	0.09	2.4	0.4	1.1	0.2	3.8	0.7	2.5	0.4
なす	0.2	0.036	2.4	0.4	0.4	0.1	2.0	0.4	3.4	0.6
その他のなす科野菜	0.2	● 0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2	0.2
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.2	0.0335	4.1	0.7	1.9	0.3	2.8	0.5	5.1	0.9
すいか	0.05	0.009	0.4	0.1	0.3	0.0	0.7	0.1	0.6	0.1
メロン類果実	0.05	0.009	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
その他のうり科野菜	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.08	● 0.08	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.3	0.3
その他の野菜	0.08	● 0.08	1.1	1.1	0.5	0.5	0.8	0.8	1.1	1.1
みかん	0.02	0.0055	0.4	0.1	0.3	0.1	0.0	0.0	0.5	0.1
なつみかんの果実全体	0.1	0.0185	0.1	0.0	0.1	0.0	0.5	0.1	0.2	0.0
レモン	0.1	0.0185	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.1	0.0185	0.7	0.1	1.5	0.3	1.3	0.2	0.4	0.1
グレープフルーツ	0.1	0.0185	0.4	0.1	0.2	0.0	0.9	0.2	0.4	0.1
ライム	0.1	0.0185	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.1	0.0185	0.6	0.1	0.3	0.0	0.3	0.0	1.0	0.2
りんご	0.01	● 0.01	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3
日本なし	0.01	● 0.01	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
西洋なし	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
マルメロ	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	0.09	● 0.09	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず（アプリコットを含む。）	0.09	● 0.09	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも（プルーンを含む。）	0.09	● 0.09	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
おうとう（チェリーを含む。）	0.09	● 0.09	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.2	0.029	1.1	0.2	1.6	0.2	1.0	0.2	1.2	0.2
ラズベリー	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.02	0.0026	0.2	0.0	0.2	0.0	0.4	0.1	0.2	0.0
パパイヤ	0.02	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.02	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.02	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ぎんなん	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	1	0.275	6.6	1.8	1.0	0.3	3.7	1.0	9.4	2.6
ホップ	0.2	0.048	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	1	0.1414	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
その他のハーブ	0.03	0.006	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	筋肉 0.02 脂肪 0.1	5.8	2.1	4.3	1.6	6.4	2.3	4.1	1.5
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.1	● 0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.5	0.1	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.02	0.004	5.3	1.1	6.6	1.3	7.3	1.5	4.3	0.9
とうがらし（乾燥させたもの）	0.5	● 0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
計			46.6	12.4	29.0	7.5	47.4	12.1	51.1	13.3
ADI比（%）			140.9	37.4	292.6	75.7	135.1	34.5	151.9	39.6

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定１日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。

アバメクチン推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた残留値 (ppm)	ESTI (μg/人/体重kg)	ESTI/ARfD (%)
大豆	大豆	0.005	0.005	0.0	0
小豆類	いんげん	0.005	0.005	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.01	0.01	0.1	2
さといも類（やつがしらを含む。）	さといも	0.01	0.01	0.1	2
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.1	2
やまいも（長いもをいう。）	やまいも	0.01	0.01	0.1	2
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	0.1	0.1	0.6	10
	非結球レタス類	0.1	0.1	0.4	8
	レタス	0.1	0.1	0.6	10
たまねぎ	たまねぎ	0.005	0.005	0.0	0
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	0.1	0.1	0.4	8
にんにく	にんにく	0.005	0.005	0.0	0
セロリ	セロリ	0.03	0.03	0.2	4
その他のせり科野菜	せり	0.05	0.05	0.1	2
トマト	トマト	0.3	○ 0.097	1.1	20
ピーマン	ピーマン	0.5	0.5	1.3	30
なす	なす	0.2	0.2	1.3	30
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	0.2	0.2	0.3	6
	ししとう	0.2	0.2	0.2	4
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.2	0.2	1.3	30
すいか	すいか	0.05	0.05	1.6	30
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	0.8	20
その他のうり科野菜	とうがん	0.01	0.01	0.2	4
	にがうり	0.01	0.01	0.1	2
しょうが	しょうが	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.08	0.08	0.2	4
その他の野菜	ずいき	0.08	0.08	0.8	20
	もやし	0.08	0.08	0.2	4
	れんこん	0.08	0.08	0.5	10
	そら豆（生）	0.08	0.08	0.2	4
みかん	みかん	0.02	0.02	0.2	4
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.1	0.1	1.2	20
レモン	レモン	0.1	0.1	0.2	4
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.1	0.1	0.9	20
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.0	20
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.1	0.1	1.7	30
その他のかんきつ類果実	きんかん	0.1	0.1	0.2	4
	ぽんかん	0.1	0.1	1.1	20
	ゆず	0.1	0.1	0.2	4
	すだち	0.1	0.1	0.2	4
りんご	りんご	0.01	0.01	0.1	2
	りんご果汁	0.01	0.01	0.1	2
日本なし	日本なし	0.01	0.01	0.2	4
西洋なし	西洋なし	0.01	0.01	0.1	2
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	0.09	0.09	0.5	10
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	0.09	0.09	0.2	4
いちご	いちご	0.2	0.2	0.8	20
ぶどう	ぶどう	0.02	0.02	0.3	6
アボカド	アボカド	0.02	0.02	0.1	2
マンゴー	マンゴー	0.01	0.01	0.1	2
その他の果実	いちじく	0.005	0.005	0.0	0
ぎんなん	ぎんなん	0.005	0.005	0.0	0
くり	くり	0.01	0.01	0.0	0
アーモンド	アーモンド	0.01	0.01	0.0	0
くるみ	くるみ	0.01	0.01	0.0	0
茶	緑茶類	1	1	0.6	10
ホップ	ホップ	0.2	0.2	0.0	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：基準値を用いて試算した場合にいずれかの集団においてARfDを超えた食品について、作物残留試験の結果が4例以上ある場合は、最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

アバメクチン推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名（基準値設定対象）	食品名（ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた値 (ppm)	ESTI (μg/人)	ESTI/ARfD (%)
大豆	大豆	0.005	0.005	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.01	0.01	0.2	4
さといも類（やつがしらを含む。）	さといも	0.01	0.01	0.1	2
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.3	6
やまいも（長いもをいう。）	やまいも	0.01	0.01	0.1	2
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	0.1	0.1	1.0	20
	非結球レタス類	0.1	0.1	1.4	30
	レタス	0.1	0.1	0.9	20
たまねぎ	たまねぎ	0.005	0.005	0.1	2
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	0.1	0.1	0.6	10
にんにく	にんにく	0.005	0.005	0.0	0
トマト	トマト	0.3	○ 0.097	2.6	50
ピーマン	ピーマン	0.5	0.5	3.3	70
なす	なす	0.2	0.2	3.1	60
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.2	0.2	2.9	60
すいか	すいか	0.05	0.05	4.3	90
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	1.5	30
しょうが	しょうが	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.08	0.08	0.3	6
その他の野菜	もやし	0.08	0.08	0.3	6
	れんこん	0.08	0.08	0.8	20
みかん	みかん	0.02	0.02	0.5	10
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.1	0.1	2.7	50
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.8	40
りんご	りんご	0.01	0.01	0.3	6
	りんご果汁	0.01	0.01	0.3	6
日本なし	日本なし	0.01	0.01	0.3	6
いちご	いちご	0.2	0.2	2.2	40
ぶどう	ぶどう	0.02	0.02	0.6	10
茶	緑茶類	1	1	1.0	20

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：基準値を用いて試算した場合にいずれかの集団においてARfDを超えた食品について、作物残留試験の結果が4例以上ある場合は、最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成１９年　４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２０年　４月　４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか等）
平成２４年　２月　９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年　３月１２日	残留農薬基準告示
平成２６年　１月１６日	インポートトレランス申請（レタス、いちご、ぶどう）
平成２７年　２月　５日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大：かんきつ、きゅうり、トマト)
平成２７年　６月２３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１２月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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］

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

アバメクチン

食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.005
小豆類[注1)]	0.005
らっかせい	0.005
その他の豆類[注2)]	0.005
ばれいしょ	0.01
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01
かんしょ	0.01
やまいも(長いもをいう。)	0.01
その他のいも類[注3)]	0.01
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.2
たまねぎ	0.005
ねぎ(リーキを含む。)	0.1
にんにく	0.005
セロリ	0.03
その他のせり科野菜[注4)]	0.05
トマト	0.3
ピーマン	0.5
なす	0.2
その他のなす科野菜[注5)]	0.2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2
すいか	0.05
メロン類果実	0.05
その他のうり科野菜[注6)]	0.01
しょうが	0.01
未成熟いんげん	0.08
その他の野菜[注7)]	0.08
みかん	0.02
なつみかんの果実全体	0.1
レモン	0.1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1
グレープフルーツ	0.1
ライム	0.1
その他のかんきつ類果実[注8)]	0.1
りんご	0.01
日本なし	0.01
西洋なし	0.01
マルメロ	0.01
ネクタリン	0.09
あんず(アプリコットを含む。)	0.09
すもも(プルーンを含む。)	0.09
おうとう(チェリーを含む。)	0.09
いちご	0.2
ラズベリー	0.05
ブラックベリー	0.05
ぶどう	0.02

※今回基準値を設定するアバメクチンとは、アベルメクチンB_{1a}、アベルメクチンB_{1b}及び代謝物[b]【8,9-*Z*-アベルメクチンB_{1a}】の総和をいう。

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

注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注3)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。

注4)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他のなす科野菜」とは，なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注6)「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、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注7)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注8)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

食品名	残留基準値 ppm
パパイヤ	0.02
アボカド	0.02
マンゴー	0.01
その他の果実[注9)]	0.005
綿実	0.02
ぎんなん	0.005
くり	0.01
ペカン	0.01
アーモンド	0.01
くるみ	0.01
その他のナッツ類[注10)]	0.01
茶	1
ホップ	0.2
その他のスパイス[注11)]	1
その他のハーブ[注12)]	0.03
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.06
豚の腎臓	0.01
牛の食用部分[注13)]	0.06
豚の食用部分	0.02
乳	0.02
とうがらし(乾燥させたもの)	0.5

注9)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注10)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注11)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

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

注13)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府食第933号
平成27年12月22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6月23日付け厚生労働省発食安0623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アバメクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アバメクチンの一日摂取許容量を0.0006 mg/kg体重/日、急性参照用量を0.005 mg/kg体重と設定する。

別 添

農薬・動物用医薬品評価書

アバメクチン

（第２版）

２０１５年１２月

食品安全委員会

目　次

頁

○ 審議の経緯 …… 4
○ 食品安全委員会委員名簿 …… 5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 …… 5
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 …… 8
○ 要　約 …… 10

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 …… 11
　１．用途 …… 11
　２．有効成分の一般名 …… 11
　３．化学名 …… 11
　４．分子式 …… 12
　５．分子量 …… 12
　６．構造式 …… 12
　７．開発の経緯 …… 12

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 …… 13
　１．動物体内運命試験（ラット） …… 13
　　（１）吸収 …… 13
　　（２）分布 …… 14
　　（３）代謝 …… 16
　　（４）排泄 …… 18
　２．植物体内運命試験 …… 20
　　（１）トマト …… 20
　　（２）セルリー …… 21
　　（３）わた（葉面塗布） …… 22
　　（４）わた（植物体散布） …… 23
　　（５）かんきつ …… 24
　３．土壌中運命試験 …… 25
　　（１）好気的土壌中運命試験 …… 25
　　（２）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 …… 26
　　（３）土壌吸脱着試験① …… 26
　　（４）土壌吸脱着試験② …… 27
　４．水中運命試験 …… 27
　　（１）加水分解試験 …… 27
　　（２）水中光分解試験（緩衝液） …… 27
　　（３）水中光分解試験（自然水） …… 28

５．土壌残留試験 …… 28
６．作物残留試験 …… 28
７．家畜体内薬物動態試験及び残留試験 …… 29
（１）薬物動態試験（牛、皮下投与） …… 29
（２）残留試験（牛） …… 30
（３）薬物動態試験（山羊） …… 32
（４）薬物動態試験及び残留試験（羊） …… 32
（５）残留試験（豚） …… 34
８．一般薬理試験 …… 34
９．急性毒性試験 …… 35
（１）急性毒性試験（原体） …… 35
（２）急性毒性試験（アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]） …… 37
（３）急性神経毒性試験（ラット） …… 38
１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 …… 38
１１．亜急性毒性試験 …… 38
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） …… 38
（２）18 週間亜急性毒性試験（イヌ） …… 39
（３）85 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ …… 40
１２．慢性毒性試験及び発がん性試験 …… 41
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） …… 41
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） …… 41
（３）21 か月間発がん性試験（マウス） …… 42
１３．生殖発生毒性試験 …… 43
（１）2 世代繁殖試験（ラット） …… 43
（２）発生毒性試験（ラット） …… 44
（３）発生毒性試験（ウサギ） …… 44
（４）発達神経毒性試験（ラット）① …… 44
（５）発達神経毒性試験（ラット）② …… 45
１４．遺伝毒性試験 …… 45
１５．その他の試験 …… 46
（１）毒性発現に関するメカニズム試験 …… 46
（２）発生毒性試験（CF-1 マウス） …… 56

Ⅲ．食品健康影響評価 …… 60

・別紙 1：代謝物/分解物略称 …… 68
・別紙 2：検査値等略称 …… 69
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） …… 70

・別紙 4：作物残留試験成績（海外） ····· 74
・別紙 5：推定摂取量 ····· 77
・参照 ····· 78

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

2005年　11月　29日　残留農薬基準告示（参照1）

2007年　4月　9日　厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0409004号）

2007年　4月　10日　関係書類の接受（参照2、85～88）

2007年　4月　12日　第186回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年　4月　4日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか等）

2008年　5月　7日　追加資料受理（参照3～53）

2009年　3月　10日　追加資料受理（参照54）

2009年　3月　13日　第29回農薬専門調査会総合評価第二部会

2010年　2月　18日　追加資料受理（参照55～56）

2010年　9月　22日　追加資料受理（参照57～76）

2010年　10月　1日　第3回農薬専門調査会評価第二部会

2010年　11月　29日　第4回農薬専門調査会評価第二部会

2011年　2月　1日　第70回農薬専門調査会幹事会

2011年　5月　27日　第131回動物用医薬品専門調査会

2011年　10月　6日　第402回食品安全委員会（報告）

2011年　10月　6日　から11月4日まで　国民からの御意見・情報の募集

2012年　1月　13日　第79回農薬専門調査会幹事会

2012年　2月　7日　農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2012年　2月　9日　第418回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照89）

2013年　3月　12日　残留農薬基準告示（参照90）

－第２版関係－

2014年　1月　16日　インポートトレランス設定の要請（レタス、いちご等）

2015年　2月　5日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：トマト、きゅうり等）

2015年　6月　23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0623第5号）、関係書類の接受（参照91～108）

2015年　6月　30日 第567回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年　9月　2日 第46回農薬専門調査会評価第二部会
2015年　10月　22日 第128回農薬専門調査会幹事会
2015年　11月　10日 第583回食品安全委員会（報告）
2015年　11月　11日 から12月10日まで　国民からの意見・情報の募集
2015年　12月　16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年　12月　22日 第589回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2011年1月6日まで)
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)
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

(2015年7月1日から)
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明
泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明

上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗　忍

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

(2010年3月31日まで)

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

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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清

浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2014年3月31日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

井上　薫**

*：2013年9月30日まで
**：2013年10月1日から

（2014年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	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

*：2015年6月30日まで
**：2015年9月30日まで

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2011年9月30日まで）

三森国敏（座長）	天間恭介	山口成夫

寺本昭二（座長代理）	頭金正博	山崎浩史
石川さと子	能美健彦	山手丈至
石川　整	福所秋雄	渡邊敏明
小川久美子	舞田正志	
寺岡宏樹	松尾三郎	

（2012年6月30日まで）

三森国敏（座長）	寺本昭二	舞田正志
山手丈至（座長代理）	天間恭介	松尾三郎
石川さと子	頭金正博	山口成夫
石川　整	能美健彦	山崎浩史
小川久美子	福所秋雄	渡邊敏明

要　約

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「アバメクチン」［CAS No. 71751-41-2 (アベルメクチン B1a：CAS No.65195-55-3 及びアベルメクチン B1b：CAS No.65195-56-4 の混合物)］について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物残留試験（ぶどう、セロリ等）の成績が新たに提出された。

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

各種毒性試験結果から、アバメクチン投与による影響は、主に神経症状（振戦、散瞳等）に認められた。アバメクチンは、GABA アゴニストとして作用し、その結果、塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋細胞に過分極を生じることにより、振戦、痙攣等を発現すると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められたが、これらの変化は母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であると考えられ、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと判断された。

イヌを用いた 18 週間亜急性毒性及び 1 年間慢性毒性試験において検体投与直後に観察された死亡は、投与に起因するものである。これらの個体に報告されているような遺伝的変異が関連している可能性も否定できないが、死亡に至る機序については明らかにはならなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアバメクチン及びアベルメクチン B1a から光異性化により生成される代謝物[b]と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験②の最小毒性量である 0.12 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 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.0006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、アバメクチ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に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験、85 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.5 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 0.005 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1．用途

殺虫剤・寄生虫駆除剤

2．有効成分の一般名

和名：アバメクチン（アベルメクチン B1a 及びアベルメクチン B1b の混合物）
英名：abamectin（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

アベルメクチン B1a

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-ブチル]-21, 24-ジヒドロキシ-5', 11, 13, 22-テトラメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル-α-L- *arabino*-ヘキソピラノシル)-3-*O*-メチル-α-L-*arabino*- ヘキソピラノシド

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranoside

アベルメクチン B1b

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21, 24-ジヒドロキシ-6'-イソプロピル-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル-α-L- *arabino* -ヘキソピラノシル)-3-*O*-メチル-α-L- *arabino* -ヘキソピラノシド

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-6'-isopropyl-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methy l-α-L-*arabino*-hexopyranoside

CAS(アバメクチン：No.71751-41-2)

和名：アベルメクチン B_1

英名：avermectin B_1

※CAS No.　アベルメクチン B1a：65195-55-3

アベルメクチン B1b：65195-56-4

4．分子式

アベルメクチン B1a：$C_{48}H_{72}O_{14}$

アベルメクチン B1b：$C_{47}H_{70}O_{14}$

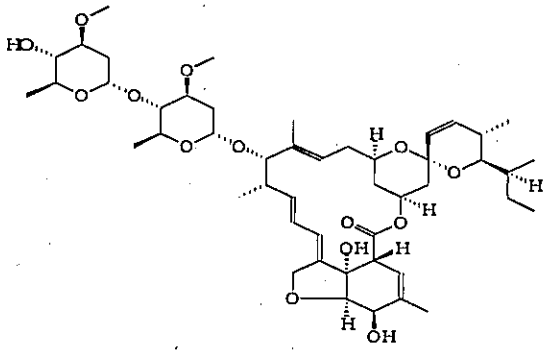
5．分子量

アベルメクチン B1a：873.1

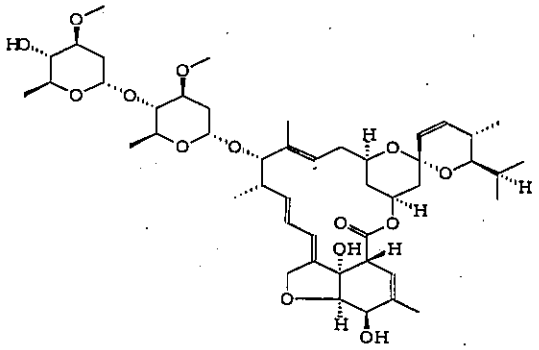
アベルメクチン B1b：859.1

6．構造式

アベルメクチン B1a



アベルメクチン B1b



存在比は B1a≧80%、B1b≦20%

7．開発の経緯

アバメクチンは、16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。北里大学と米国メルク社の共同開発の中で、幅広い殺虫、殺ダニ、殺線虫活性を有するマクロライド系の化合物が見いだされ、アバメクチンが開発された。マクロライド系化合物は GABA（γ-アミノ酪酸）アゴニストとして働き、昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して神経シグナルを阻害し、最終的には死に至らしめる。

アバメクチンは、日本では 2013 年に農薬登録され、海外では米国、カナダを始め 90 か国以上で農薬として登録されている。また、動物用医薬品として、海外において牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。日本では動物用及びヒト用医薬品として承認されていない。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：トマト、きゅうり等）及びインポートトレランス設定（レタス、いちご等）の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

アバメクチンはアベルメクチン B1a とアベルメクチン B1b の混合物であり、以下「アバメクチン」と表した場合は、これらの混合物を指す。

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、アベルメクチン B1a のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを ^{14}C で標識したもの（以下「[abe-23-^{14}C]B1a」という。）、アベルメクチン骨格の 3、7、11、13 又は 23 位のいずれか 1 か所の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[abe-^{14}C]B1a」という。）、C5 位の水素を ^{3}H で標識したもの（以下「^{3}H-B1a」という）及びアベルメクチン B1b のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを ^{14}C で標識したもの（以下「[abe-23-^{14}C]B1b」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアバメクチンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物略称、検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験（ラット）

（1）吸収

①　血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a 又は[abe-23-^{14}C]B1b を 0.5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 5 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与[1]し、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。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず投与 4～8 時間後までに C_{max} に達した。$T_{1/2}$ は[abe-23-^{14}C]B1b より[abe-23-^{14}C]B1a で、また雄より雌でやや長くなる傾向が認められた。

また、Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回、連続 14 日間投与）した際の血中濃度推移についても検討された。血中濃度は投与開始 3 日後からほぼ一定（約 0.045 μg/g）となり、投与終了後には急速に減少し、投与終了から 1 日後には 0.02 μg/g 以下となった。（参照 4～6）

[1] 動物体内運命試験の溶媒は、アベルメクチン B1a についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 3/2(v/v)になる溶媒、また、アベルメクチン B1b についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 4/2(v/v)になる溶媒を用いた。

表 1　血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[abe-23-^{14}C]B1a				[abe-23-^{14}C]B1b			
投与量（mg/kg 体重）	0.5		5		0.5		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	4	8	8	8	8	4	4	8
C_{max} (μg/g)	0.057	0.049	0.62	0.52	0.044	0.048	0.49	0.42
$T_{1/2}$ (hr)	19	24	26	35	9	13	14	21
AUC (hr·μg/g)	1.2	1.3	17.0	18.0	0.72	0.86	9.0	11.5

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)④]より得られた尿（ケージ洗浄液を含む）、胆汁及びカーカス[2]中の放射能の合計から算出された見かけの吸収率は、雄及び雌でそれぞれ 11.7 及び 23.0%であった。一方、吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経由せずに消化管及び糞中に排泄されることが確認されたこと、静脈内投与時の T_{max} 時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであることから、経口投与後に急速に吸収されることが示唆され、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測された。（参照 4）

（2）分布

① 単回経口投与

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず T_{max} 付近では副腎、肝臓、膵臓及び脂肪で放射能濃度が高く、投与 72 時間後には脂肪及び副腎の放射能濃度が高かった。

血中濃度推移検討試験[1. (1)①]の単回投与群において、投与 7 日後の主要組織中の残留放射能濃度を測定したところ、低用量群では、脂肪（0.065～0.164 μg/g）、膵臓（0.007～0.033 μg/g）及び副腎（0.006～0.012 μg/g）で、高用量群でも、脂肪（0.95～1.56 μg/g）、膵臓（0.061～0.309 μg/g）及び副腎（0.066～0.160 μg/g）で、放射能濃度が高かった。（参照 4、5）

[2] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 2　主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与量	性別	T_{max}付近 1)	投与 72 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	副腎(1.05)、肝臓(0.879)、脂肪(0.777)、膵臓(0.677)、腎臓(0.566)、甲状腺(0.472)、心臓(0.437)、脾臓(0.363)、肺(0.302)、骨格筋(0.253)、胸腺(0.248)、血漿(0.124)、血液(0.075)	脂肪(0.114)、副腎(0.025)、甲状腺(0.024)、肝臓(0.021)、膵臓(0.019)、腎臓(0.018)、心臓(0.010)、胸腺(0.010)、肺(0.009)、血漿(0.009)、血液(0.002)
	雌	副腎(1.05)、膵臓(0.854)、肝臓(0.850)、脂肪(0.730)、腎臓(0.534)、甲状腺(0.479)、心臓(0.447)、脾臓(0.416)、胸腺(0.325)、肺(0.319)、卵巣(0.318)、骨格筋(0.247)、子宮(0.160)、血漿(0.089)、血液(0.055)	脂肪(0.395)、副腎(0.118)、肝臓(0.088)、膵臓(0.079)、甲状腺(0.058)、腎臓(0.056)、卵巣(0.055)、脾臓(0.046)、心臓(0.045)、肺(0.039)、胸腺(0.036)、骨格筋(0.024)、子宮(0.024)、骨(0.010)、血液(0.005)、血漿(0.002)
5 mg/kg 体重	雄	副腎(10.3)、肝臓(9.42)、脂肪(9.40)、膵臓(6.29)、甲状腺(4.98)、腎臓(4.96)、心臓(4.37)、リンパ節(4.22)、肺(3.62)、脾臓(3.29)、骨格筋(2.75)、胸腺(2.30)、骨(1.16)、血漿(1.02)、血液(0.63)	脂肪(1.58)、副腎(0.330)、リンパ節(0.286)、肝臓(0.264)、膵臓(0.232)、腎臓(0.196)、甲状腺(0.152)、心臓(0.130)、脾臓(0.103)肺(0.097)、胸腺(0.088)、骨格筋(0.088)、精巣(0.046)、骨(0.041)、血漿(0.031)、血液(0.021)
	雌	副腎(10.9)、肝臓(10.6)、脂肪(9.27)、膵臓(7.59)、腎臓(5.30)、甲状腺(5.16)、心臓(4.92)、リンパ節(4.86)、卵巣(4.39)、脾臓(4.28)、肺(3.60)、胸腺(3.31)、骨格筋(2.51)、子宮(1.89)、血漿(1.01)、血液(0.62)	脂肪(5.25)、副腎(1.37)、肝臓(1.15)、膵臓(1.12)、リンパ節(0.836)、卵巣(0.759)、腎臓(0.689)、甲状腺(0.681)、心臓(0.596)、胸腺(0.514)、脾臓(0.466)、肺(0.453)、骨格筋(0.333)、子宮(0.269)、骨(0.131)、血漿(0.108)、血液(0.067)

1) T_{max}付近：低用量群は投与 6 時間後、高用量群は投与 8 時間後

② 反復経口投与

Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回、連続 14 日間投与）し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与開始 14 日後の放射能分布は、低用量単回投与時と類似していたが、2～4 倍高い濃度であった。（参照 6）

表 3　主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与開始 1 日後	投与開始 14 日後	投与終了 7 日後
脂肪(1.24)、副腎(0.40)、肝臓(0.35)、膵臓(0.32)、腎臓(0.22)、甲状腺(0.21)、心臓(0.18)、脾臓(0.17)、卵巣(0.17)、肺(0.13)、胸腺(0.13)、筋肉(0.11)、子宮(0.07)、血漿(0.04)、血液(0.025)	脂肪(2.64)、副腎(0.78)、膵臓(0.66)、肝臓(0.63)、甲状腺(0.60)、心臓(0.33)、腎臓(0.42)、脾臓(0.31)、卵巣(0.31)、胸腺(0.26)、肺(0.24)、筋肉(0.18)、子宮(0.12)、血漿(0.07)、血液(0.043)	脂肪(0.473)、膵臓(0.044)、甲状腺(0.038)、副腎(0.037)、肝臓(0.024)、卵巣(0.023)、脾臓(0.014)、腎臓(0.013)、胸腺(0.012)、肺(0.010)、心臓(0.008)、骨(0.006)、筋肉(0.006)、子宮(0.004)、血漿(0.001)、血液(0.0014)

③　単回静脈内投与

Wistar ラット（一群雄 1 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で単回静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 6 及び 24 時間後の放射能濃度は、経口投与と同様であり、経口投与後の吸収が速やかであることが示唆された。（参照 4）

表 4　主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与 6 時間後	投与 24 時間後
大腸*(3.03)、盲腸*(2.84)、小腸*(1.82)、皮下脂肪(0.96)、腹腔内脂肪(0.89)、ハーダー腺(0.82)、肝臓(0.68)、膵臓(0.51)、唾液腺(0.49)、心臓(0.40)、腎臓(0.39)、胃(0.38)、脾臓(0.32)、骨髄(0.24)、胸腺(0.24)、筋肉(0.23)、肺(0.23)、血液(0.07)	大腸*(4.37)、盲腸*(2.11)、小腸*(1.08)、ハーダー腺(0.85)、腹腔内脂肪(0.81)、皮下脂肪(0.72)、肝臓(0.34)、腎臓(0.30)、膵臓(0.28)、唾液腺(0.25)、脾臓(0.23)、胃(0.23)、心臓(0.21)、骨髄(0.15)、胸腺(0.14)、肺(0.13)、筋肉(0.12)、血液(0.04)

注）ラジオルミノグラフィーによって測定した
*：内容物を含む

（3）代謝

[abe-23-^{14}C]B1a 又は[abe-23-^{14}C]B1b の単回経口投与による排泄試験[1. (4)①]で得られた投与後 168 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (4)④]で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (2)①]で得られた高用量群の投与 8～72 時間後の脂肪及び筋肉を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物は表 5 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の代謝物パターンに、雌雄及び投与量による差は認められなかった。また、アベルメクチン B1a 及び B1b の代謝パターンも同じであると考えられた。

また、[abe-23-^{14}C]B1a の反復経口投与による排泄試験[1. (4)②]の投与開始 20 日後までの尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には 10 種類、糞中には 8 種類以上の成分が存在した。糞中では未変化の

アベルメクチン B1a が一日投与量の約 40%存在したが、尿中にはアベルメクチン B1a は存在しなかった。そのほかに同定された代謝物はなかった。

ラットにおけるアベルメクチン B1a 及び B1b の主要代謝経路は、脱メチル化、水酸化、オレアンドロシル環の開裂及び酸化反応を経て進行するものと考えられた。（参照 5～7）

表 5　尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物（単回経口投与、%TAR）

標識体	投与量[1]	性別	試料	アベルメクチン B1a 又は B1b	代謝物
[abe-23-^{14}C] B1a	0.5	雄	尿	—	[i](0.39)、[j](0.27)、[g](0.11)、[k](0.09)、[n](0.08)、[m](0.01)
			糞	27.3	[h](19.3)、[j](12.5)、[i](7.5)、[k](6.6)、[g](5.7)[n](1.7)、[m](1.6)、[l](0.99)
		雌	尿	—	[i](0.17)、[g](0.09)、[j](0.06)、[n](0.05)、[k](0.02)、[m](<0.01)
			糞	44.9	[h](23.1)、[g](4.8)、[i](4.6)、[j](4.2)、[k](2.2)、[m](0.8)、[l](0.5)、[n](0.5)
	5	雄	尿	—	[i](0.41)、[j](0.37)、[k](0.17)、[g](0.15)、[n](0.12)、[m](0.01)
			糞	24.9	[h](21.8)、[j](13.4)、[i](7.6)、[g](4.2)、[m](1.2)、[l](0.95)
		雌	尿	—	[i](0.31)、[j](0.15)、[g](0.11)、[n](0.10)、[k](0.06)、[m](0.01)
			糞	28.1	[h](27.0)、[j](9.1)、[k](5.8)、[i](4.8)、[g](2.8)、[m](1.3)、[n](1.2)、[l](1.0)
[abe-23-^{14}C] B1b	0.5	雄	尿	—	[g](2.6)、[j](0.49)、 9 種類の未同定成分（それぞれ 0.02～0.51）
			糞	14.1	[j](27.9)、[g](21.3)、[h](9.5)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.2～3.0）
		雌	尿	—	[g](2.58)、[j](0.28)、 9 種類の未同定成分（それぞれ 0.01～0.13）
			糞	16.2	[j](21.2)、[g](18.7)、[h](14.2)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.3～2.7）
	5	雄	尿	—	[g](2.24)、[j](0.70)、 8 種類の未同定成分（それぞれ 0.04～0.39）
			糞	9.2	[j](32.3)、[g](13.6)、[h](6.8)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.2～5.2）
		雌	尿	—	[g](2.57)、[j](0.23)、 8 種類の未同定成分（それぞれ 0.02～0.37）
			糞	17.4	[j](21.0)、[g](20.6)、[h](14.1)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.3～2.9）
[abe-23-^{14}C] B1a	0.5	雄	尿	0.07[2]	[j](0.37)、[k](0.14)、[i](0.06)、[h](0.05)[2]、[g](0.02)、[m](0.01)、[n](0.01)

			糞	57.2	[h](2.2)、[i](0.71)、[j](0.66)、[g](0.49)、[k](0.22)、[n](0.13)、[l](0.06)、[m](0.06)
			胆汁	0.12	[k](1.20)、[j](0.78)、[h](0.38)、[m](0.20)、[i](0.08)
		雌	尿	0.06[2)]	[j](0.11)、[k](0.04)、[i](0.03)、[g](0.01)、[h](0.01)[2)]、[m](0.01)、[n](0.01)
			糞	22.9	[h](1.07)、[i](0.16)、[j](0.16)、[g](0.12)、[k](0.11)、[m](0.05)、[n](0.05)、[l](0.04)
			胆汁	0.17	[k](0.56)、[j](0.38)、[h](0.27)、[m](0.15)、[i](0.03)
[abe-23-^{14}C]B1a	5	雄＋雌	脂肪[3)]	91.6	[h](1.7)、[g](0.55)、[i](0.54)、[m](0.33)
			筋肉[3)]	71.8	[h](19.2)、[i](3.2)、[g](1.6)、[m](0.57)

－：検出されず
1) mg/kg 体重
2) 糞由来のアベルメクチン B1a 又は代謝物[h]が混入したと考えられる。
3) 組織中総残留放射能（TRR）に対する割合(%)

（4）排泄

① 尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a 又は[abe-23-^{14}C]B1b を低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず、投与放射能は投与後 168 時間で 93%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、そのうち糞中に 88.7～95.1%TAR が排泄された。（参照 4、5）

表 6　尿及び糞中排泄率（単回経口投与、%TAR）

化合物	[abe-23-^{14}C]B1a							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48 時間	0.97	79.7	0.37	68.2	1.27	72.7	0.74	46.7
168 時間	1.37	92.8	0.72	93.9	1.88	94.5	1.22	95.1
化合物	[abe-23-^{14}C]B1b							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48 時間	4.57	89.5	3.59	78.6	4.11	84.6	3.15	66.7
168 時間	4.86	93.2	3.91	90.8	4.34	88.7	4.09	92.5

注）投与後 168 時間の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

② 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回連続 14 日間投与）し、排泄試験が実施された。

投与開始後 1～14 日及び投与終了後 1～6 日（投与開始後 15～20 日）の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能は投与終了 6 日後までに、尿及び糞中に 97.2%TAR が排泄された。主に糞中に排泄され、尿中への排泄は 1%TAR 未満であった。（参照 6）

表 7　尿及び糞中排泄率（反復経口投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23-^{14}C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日	
試料	尿	糞
投与開始後 1～14 日	0.72	90.2
投与終了後 1～6 日	0.07	6.2
合計	0.79	96.4

注）投与終了後 1～6 日の尿試料にはケージ洗浄液を含む。

③ 尿及び糞中排泄（単回静脈内投与）

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 4）

表 8　投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率（単回静脈内投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23-^{14}C]B1a、0.5 mg/kg 体重	
試料	尿	糞
6 時間	0.12	0.01
24 時間	0.73	33.7

④ 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率は表 9 に示されている。

胆汁中排泄率が雄及び雌でそれぞれ 4.39 及び 2.94%TAR と低いにもかかわらず、糞中に 90%以上が排泄されたことから、胆汁を経由しない消化管中への排泄、すなわち吸収された検体が血液により消化管へ運ばれ、膜輸送タンパクである P-糖タンパク（以下「ABCB1」という。）によりエネルギー依存的に排泄される経路が示唆され、主要排泄経路であると考えられた。（参照 4）

表 9　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率（%TAR）

標識体、投与量	[abe-23-^{14}C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日							
性別	雄				雌			
試料	尿	糞	胆汁	ｶｰｶｽ	尿	糞	胆汁	ｶｰｶｽ
48 時間	1.01*	66.0	4.39	6.31	0.70*	26.4	2.94	19.3

*：ケージ洗浄液を含む

2．植物体内運命試験

（1）トマト

温室栽培のトマト（品種：Marmande）に、[abe-23-^{14}C]B1a を 25.4～27.1 g ai/ha の用量で、第 3 花序開花期から 7 日間隔で 5 回散布（標準処理区：総散布量 132 g ai/ha）、又は 275～286 g ai/ha の用量で、第 3 花序開花期から 14 日間隔で 3 回散布（過剰処理区：総散布量 842 g ai/ha）し、植物体内運命試験が実施された。

両処理区とも、最終散布（標準処理区では 5 回目、過剰処理区では 3 回目）1、3、7、14 及び 28 日後に採取した葉及び果実を試料とした。標準処理区では 3 回目散布 1 時間後にも葉及び果実を採取した。

トマト試料中の放射能分布は表 10 に示されている。

果実表面洗浄液中の放射能は、最終散布 1 時間後には果実全体の 84.5～90.8%TRR 存在したが、最終散布 28 日後には 76.6～85.8%TRR となった。

両処理区で、いずれの試料中も未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]（アベルメクチン B1a の 8,9-Z 異性体）を含む画分が主要成分であった。標準処理区では、最終散布 1 時間後の果実及び葉において、同画分がそれぞれ 68.7 及び 75.2%TRR（0.14 及び 2.64 mg/kg）存在したが、最終散布 28 日後にはそれぞれ 51.4 及び 33.6%TRR（0.07 及び 2.16 mg/kg）となった。過剰処理区では、最終散布 1 時間後の果実及び葉の画分は、それぞれ 83.1 及び 84.4%TRR（1.29 及び 26.1 mg/kg）存在したが、最終散布 28 日後にはそれぞれ 72.6 及び 50.5%TRR（0.42 及び 37.5 mg/kg）となった。

両処理区の果実及び葉で、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]が同定された。最終散布 28 日後の標準処理区において、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]は、果実中にはそれぞれ 5.5、2.0、0.7 及び 1.0%TRR、葉中にはそれぞれ 4.9、2.8、1.2 及び 2.1%TRR であった。葉では、10%TRR を超える成分が 2 種類（それぞれ 20.5 及び 14.8%TRR）存在したが、同定されなかった。

最終散布 28 日後の過剰処理区の果実及び葉においても、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]は、いずれも 4%TRR 未満であった。葉では、10.3%TRR を占める成分が存在したが、同定されなかった。（参照 8）

表 10　トマト試料中の放射能分布（mg/kg）

処理区：総散布量	標準処理区：132 g ai/ha				過剰処理区：842 g ai/ha			
試料	果実			葉	果実			葉
	全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)	(mg/kg)	全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)	(mg/kg)
3回目散布1時間後	0.314	95.3	5.7	3.87				
最終散布1時間後	0.205	84.5	14.5	3.50	1.56	90.8	9.2	31.0
7日後	0.195	81.0	18.4	6.59	1.72	93.7	6.3	23.8
28日後	0.127	76.6	21.1	6.42	0.57	85.8	14.3	74.2

注）残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度
果実表面：表面洗浄液中の放射能（%TRR）
果実内部：洗浄後の果実における抽出性＋非抽出性放射能（%TRR）
／：試料採取せず

（2）セルリー

セルリー（品種不明、移植時草丈約 15 cm）に、^{3}H-B1a 又は[abe-^{14}C]B1a を、移植 3 週間後から 7 日間隔で 4 回（未成熟区）、又は移植 5 週間後から 7 日間隔で 10 回（成熟区）散布し、植物体内運命試験が実施された。

散布量、処理時期及び試料採取時期は表 11 に示されている。それぞれの採取時期に採取した茎及び葉を試料とした。

表 11　散布量、処理時期及び試料採取時期

処理区及び処理時期	標識体、処理量	試料採取時期
未成熟区： 移植 3 週間後から 4 回	^{3}H-B1a：11 g ai/ha	最終処理直後、 最終処理 7、14、29、43 日後
	^{3}H-B1a：112 g ai/ha	
	[abe-^{14}C]B1a：17 g ai/ha	最終処理直後、14 日後
成熟区： 移植 5 週間後から 10 回	^{3}H-B1a：11 g ai/ha	最終処理直後、 最終処理 1、3、7、15、22 日後
	^{3}H-B1a：112 g ai/ha	
	[abe-^{14}C]B1a：17 g ai/ha	最終処理直後、7 日後

セルリー試料中の放射能分布は表 12 に示されている。

いずれの試料中においても、放射能は 4%TAR 未満であった。他の植物を用いた植物体内運命試験においても同様の傾向が認められ、散布したアベルメクチン B1a が急速に代謝を受け、生成した揮発性成分が消失したためと考えられた。いずれの処理区でも、葉及び茎試料中の放射能は経時的に減少した。

各試料中には未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]が存在した。

未成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉で 63.4～72.4%TRR、茎で 53.1～76.8%TRR 存在したが、処理 14 日後の葉及び茎ではそれぞれ 11.0～17.5 及び 21.7～30.5%TRR と減少した。代謝物[b]は、処理直後の

葉及び茎で、それぞれ 5.1～10.5 及び 0.7～10.9%TRR、処理 14 日後の葉及び茎で、それぞれ 3.1～3.8 及び 3.7～4.6%TRR であった。処理 14 日後の葉及び茎では、それぞれ 34.1～43.3 及び 27.4～37.8%TRR の放射能が、極性画分に存在した。

成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉及び茎で 10.8～28.4 及び 23.9～48.2%TRR 存在したが、処理 7 日後の葉及び茎ではそれぞれ 5.7～9.5 及び 11.5～35.8%TRR であった。処理 7 日後の葉及び茎では、それぞれ 40.9～45.4 及び 25.5～44.7%TRR の放射能が極性画分に存在した。未成熟区と同様、茎より葉で極性画分の存在比が多いのは、葉における光暴露量が多いため、アベルメクチン B1a が光分解されたことによるものと考えられた。成熟区においては、代謝物[b]は処理直後の葉及び茎でそれぞれ 2.8～3.8 及び 2.3～5.4%TRR、処理 7 日後の葉及び茎でそれぞれ 1.2～1.8 及び 2.3～4.4%TRR であった。

成熟処理区の ^{3}H-B1a：112 g ai/ha 処理区で、茎及び葉の中極性画分をさらに分析した結果、代謝物[d]及び未同定成分の少なくとも 6 種類が存在したが、代謝物[d]は 10%TRR 以下であった。（参照 9）

表 12　セルリー試料中の放射能分布（mg/kg）

処理区	未成熟区					
標識体	^{3}H-B1a				[abe-^{14}C]B1a	
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	2.74(1.3)	0.550(0.3)	26.8(1.4)	6.44(0.3)	9.57(1.7)	1.15(0.2)
14 日後	0.200(0.4)	0.061(0.1)	2.69(0.3)	0.851(0.1)	0.519(0.5)	0.142(0.1)
43 日後	0.012(0.2)	0.004(0.1)	0.097(0.2)	0.022(0.1)	／	／
処理区	成熟区					
標識体	^{3}H-B1a				[abe-^{14}C]B1a	
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	0.196(1.9)	0.029(0.6)	2.14(2.6)	0.400(1.0)	0.514(3.55)	0.037(0.6)
7 日後	0.096(1.6)	0.008(0.3)	1.13(1.4)	0.238(0.7)	0.197(1.5)	0.020(0.3)
22 日後	0.045(0.8)	0.005(0.2)	0.458(0.7)	0.051(0.2)	／	／

注）残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度
（ ）内は%TAR　／：試料採取せず

（3）わた（葉面塗布）

わた（品種：Deltapin213）に、[abe-^{14}C]B1a を 100 μg/葉の処理量で葉面塗布し、塗布直後、1/4、1、2、4 及び 8 日後に採取した葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

わたの葉における放射能分布は表 13 に示されている。

表 13　わたの葉における放射能分布（%TAR）

試料	表面洗浄液		抽出液		非抽出性放射能
	全放射能	ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a	全放射能	ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a	
処理直後	99.7	99.2/99.4	0.6	0.4/0.6	0.1
1 日後	82.7	36.4/41.0	8.6	4.6/5.7	6.3
8 日後	19.3	1.0/1.7	15.9	2.6/3.0	23.1

注）アベルメクチン B1a は分析方法の異なる 2 種類の値があるため、その両方を/で区切って示した。

表面洗浄液及び抽出液中では表 13 に示されている未変化のアベルメクチン B1a のほか、代謝物[b]が存在した。代謝物[b]は、表面洗浄液中では処理 1/4 日後に 7.0%TAR 存在したが、処理 8 日後には 0.1%TAR に減少した。抽出液中では 0.3～0.8%TAR 存在した。（参照 10）

（4）わた（植物体散布）

わた（品種：試験①では Deltapin213、試験②では Deltapin41）に、[abe-^{14}C]B1a を散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理濃度、散布量及び試料採取時期は表 14 に示されている。それぞれの時期に採取した根、幹、葉、包葉/萼、種子全体及び綿毛を試料とした。

表 14　処理濃度、散布量及び試料採取時期

試験	処理量	処理時期	試料採取時期
①	20 g ai/ha	結実期から 7 日間隔で 2 回	成熟期
②	22.4 g ai/ha	発芽から 40、90 及び 140 日後	最終処理 20 日後
	224 g ai/ha		

わた試料中の残留放射能濃度は表 15 に示されている。

各試料から放射能が検出され、散布後の移行が認められた。種子の放射能濃度は、試験①で 50 μg/kg、試験②の 22.4 g ai/ha 処理区及び 224 g ai/ha 処理区でそれぞれ 10.0 及び 85 μg/kg であった。

いずれの処理区の種子中にも、未変化のアベルメクチン B1a は検出されなかった。また、種子中のパルミチン酸、リノール酸等の脂肪酸から放射能が検出され、アベルメクチン B1a の代謝によって生じた炭素が脂肪酸に取り込まれることが示唆された。（参照 10）

表 15　わた試料中の残留放射能濃度（μg/kg）

試験	処理量	根	幹	葉	包葉/萼	種子	綿毛
①	20 g ai/ha×2 回	25	70	396	228	50	37
②	22.4 g ai/ha×3 回	5.5	12.5	46.4	11.9	10.0	43.5
	224 g ai/ha×3 回	107	169	404	97	85	750

（5）かんきつ

ネーブルオレンジ、レモン及びグレープフルーツの果実表面に[abe-^{14}C]B1a[3]を1回塗布し、塗布当日並びに1、2、4、8及び12週後に採取した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

塗布量及び処理果実の状況は表16に示されている。

表 16　塗布量及び処理果実の状況

試験対象	塗布量	処理果実の状況
ネーブルオレンジ	4 μg/果実	成熟
	40 μg/果実	
レモン	4 μg/果実	緑色（採取時成熟）
グレープフルーツ	4 μg/果実	未成熟

かんきつ試料中の放射能分布は表17に示されている。塗布当日は98%TRR以上の放射能が果実表面洗浄液中に存在したが、時間の経過とともに果皮中の放射能が増加した。果肉への移行は少量であった。

いずれの処理区でも、果実表面洗浄液中及び果皮の抽出物中には、未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]のみが同定された。塗布直後の果実表面洗浄液中には、未変化のアベルメクチンB1aが82.5～88.7%TRR存在したが、処理12週後には0.2～6.7%TRRであった。果皮抽出物中の未変化のアベルメクチンB1aは最大で8.1%TRRであった。代謝物[b]は、いずれの試料中も10%TRR未満であった。（参照11）

[3] 本試験では、アベルメクチン骨格の3、7、11、13及び23位の炭素を^{14}Cで標識したものを用いた。

表 17　かんきつ試料中の放射能分布（%TRR）

試料	ネーブルオレンジ（4 μg/果実）			レモン（4 μg/果実）		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.6	1.3	0	100	0	0
4 週後	52.3	40.6	7.1	28.8	58.1	13.1
12 週後	36.3	55.2	8.5	6.7	84.1	9.3
試料	グレープフルーツ（4 μg/果実）			ネーブルオレンジ（40 μg/果実）		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.4	1.7	0	98.6	1.4	0
4 週後	43.7	43.8	12.5	73.9	23.0	3.0
12 週後	32.7	58.8	8.6	40.9	54.7	4.3

注）果実表面：果実表面洗浄液中の放射能
%TRR：果実表面、果皮及び果肉の残留放射能の合計を 100%としたときの割合

植物中での主要代謝経路としては、トマトではアベルメクチン B1a から異性化により代謝物[b]、ヒドロキシル化により代謝物[d]、脱メチル化により代謝物[h]がそれぞれ生じ、さらに代謝物[d]から酸化により代謝物[c]が生成され、また、マクロライド骨格が開裂し、スピロ環含有化合物の代謝物[o]も生成された。セルリーでは異性体[b]及びヒドロキシル体[d]の生成後、わた及びかんきつでは異性体[b]の生成後に、それぞれ低分子化合物になり、最終的には植物中の成分に同化する経路が考えられた。

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験

[abe-23-^{14}C]B1a を、壌土（スイス）に 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃、暗条件で 365 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は経時的に減少し、処理 365 日後（試験終了時）には 30.6%TAR となった。試験終了時の非抽出性放射能は、33.9%TAR であり、また $^{14}CO_2$ が試験終了時までに 27.6%TAR 発生した。

未変化のアベルメクチン B1a は、処理直後の 97.9%TAR から、試験終了時には 1.4%TAR まで減少した。分解物としては[c]、[d]、[e]及び[f]が同定され、分解物[c]及び[d]は処理 28 日後にそれぞれ最大 10.3 及び 15.7%TAR となった。分解物[e]は処理 168 日後に最大 8.5%TAR、分解物[f]は処理 90 日後に最大 9.3%TAR 存在した。そのほか多くの成分が存在したが、いずれも 4.1%TAR 以下であった。

アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期は表 18 に示されている。（参照 12）

表 18　アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期

	アベルメクチン B1a	分解物			
		[c]	[d]	[e]	[f]
推定半減期（日）	18.0	32.5	35.4	83.3	105

（2）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

壌土（スイス）に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃、暗条件で好気的に 27 日間インキュベートし、水を加えて湛水した後、窒素を通気して嫌気的条件とし、さらに 120 日間インキュベートして、好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、湛水状態開始直後は 83.5%TAR であったが、試験終了時（湛水状態開始 120 日後）には 67.2%TAR まで減少した。土壌の非抽出性放射能は湛水状態開始直後に 12.4%TAR であったが、試験終了時には 28.4%TAR であった。試験終了時の水層中放射能は 4.3%TAR であった。$^{14}CO_2$ は、好気条件終了時に 2.0%TAR 発生しており、嫌気条件下ではほとんど発生量は増えなかった。

未変化のアベルメクチン B1a は、湛水状態開始直後には水層及び土壌中でそれぞれ 1.5 及び 30.6%TAR であったが、緩慢に減少し、試験終了時には水層及び土壌中でそれぞれ 0.2 及び 15.4%TAR であった。分解物は[c]、[d]、[e]及び[f]が存在し、分解物[c]は湛水 14 日後に土壌で最大 9.9%TAR 存在したが、試験終了時には土壌中で 4.9%TAR であった。分解物[d]、[e]及び[f]は湛水状態開始直後に土壌中での最大値を示し、それぞれ 14.2、2.8 及び 4.4%TAR であった。そのほか未同定の成分が多数存在したが、いずれも 5%TAR 未満であった。

嫌気的湛水土壌中におけるアベルメクチン B1a、分解物[c]及び[d]の推定半減期は、それぞれ 276、122 及び 270 日と算出された。（参照 12）

土壌中における主要分解経路としては、好気的条件下では、アベルメクチン B1a は速やかに分解し、ヒドロキシル化により分解物[d]、酸化により分解物[c]が生じる。さらにヒドロキシル化して、最終的には CO_2 及び結合残留物になった。嫌気的条件下ではゆっくり分解し、最終的には結合残留物になる経路が考えられた。

（3）土壌吸脱着試験①

5 種類の海外土壌［壌質砂土（ドイツ及びスイス）、砂壌土、壌土/シルト質壌土及びシルト質壌土（いずれもスイス）］を用いて、アベルメクチン B1a の土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 76.8～334 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 5,700～7,890 であった。また、脱着係数 K^{des} は、第 1 回

脱着試験で 72.1～380、第 2 回試験で 87.0～362、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des}oc$ は、第 1 回試験で 5,640～7,590、第 2 回試験で 6,670～8,880 であった。（参照 13）

（4）土壌吸脱着試験②

砂壌土（群馬）を用いて、アベルメクチン B1a の土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 36.5、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 1,670 であった。また、脱着係数 K^{des} は 92.7、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des}oc$ は、4,250 であった。（参照 14）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.11 mg/L となるように添加し、50℃、暗条件で 7 日間インキュベートし、加水分解試験（予備試験）が実施された。

pH 4、5 及び 7 では、[abe-23-^{14}C]B1a の分解は認められなかったため、25℃に換算した場合 1 年以上安定であると推定された。pH 9 では、試験開始時に[abe-23-^{14}C]B1a が 95.2%TAR 存在したが、7 日後には 58.9%TAR となった。

pH 9 の滅菌緩衝液に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.11 mg/L となるように添加し、25℃で 36 日、50℃で 25 日、60℃で 11 日間、暗条件でインキュベートする加水分解試験（本試験）が実施された。

pH 9、25℃で、試験開始 32 日後に[abe-23-^{14}C]B1a は 89.3%TAR となり、推定半減期は 213 日と算出された。

分解物として、[p]、[q]及び[r]が検出された。分解物[p]は、25、50 及び 60℃でそれぞれ最大 6.7、24.6 及び 25.4%TAR 存在した。分解物[q]及び[r]は、25 及び 50℃では 1.5%TAR 以下であったが、60℃では分解物[q]が最大 17.5%TAR、分解物[r]が最大 15.6%TAR 存在した。（参照 15）

（2）水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.1 mg/L となるように添加し、24.7±0.7℃でキセノン光（光強度：38.8 W/m^2、測定波長：290 nm 未満をカット）を 37.5 日間照射（12 時間ごとに明暗を切り替え）し、水中光分解試験が実施された。

[abe-23-^{14}C]B1a は、試験終了時に 1.6%TAR に減少した。分解物として、[b]が照射 13 時間後に最大 8.2%TAR 存在したが、その後減少し、照射 12 日後には検出されなくなった。分解物[c]は照射 18 日後に最大で 5.6%TAR 存在した。暗所では[abe-23-^{14}C]B1a は安定であった。

アベルメクチン B1a の推定半減期は 24 時間、東京における春の太陽光換算で 5.0 日と算出された。また分解物[b]の推定半減期は 41.4 時間、東京における春の太陽光換算で 8.6 日と算出された。（参照 16）

（3）水中光分解試験（自然水）

滅菌自然水（池水、採取地：英国、pH 7.37）に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.53～0.55 mg/L となるように添加し、25.2℃でキセノン光（光強度：21.0～21.2 W/m^2、測定波長：290 nm 未満をカット）を 41.5 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

[abe-23-^{14}C]B1a は、試験終了時には 17.3%TAR に減少していた。分解物として[b]が、照射 14 日後に最大 9.2%TAR 存在し、試験終了時に 3.0%TAR となった。

アベルメクチン B1a の推定半減期は、東京における春の太陽光換算で 39.8 日と算出された。（参照 17）

水中分解経路としては、アベルメクチン B1a がエピメリ化し異性体[p]、又はマクロライド骨格が開裂して生成したジヒドロキシ化合物[q]を経て分解物[r]が生成された。光分解においては、酸化物[c]又は異性体[b]を経て、多くのマイナー化合物に分解され、最終的には無機化される経路が考えられた。

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、アバメクチン、分解物[b]、[c]、[d]、[e]及び[f]を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 18）

表 19　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			アバメクチン	アバメクチン＋分解物合計
容器内試験	0.25 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21	24
		沖積土・埴壌土	45	64
ほ場試験	252 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	7	8
		沖積土・埴壌土	5	5

*：容器内試験で標準品、ほ場試験で乳剤を使用

6．作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代

謝物[b]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙3に示されている。アベルメクチンB1a及びB1b並びに代謝物[b]の合量の最大残留値は、最終散布7日後に収穫した茶（荒茶）の0.481 mg/kgであった。（参照19）

海外において、野菜、果物等を用いてアベルメクチンB1a及びB1b並びに代謝物[b]及び[s]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4に示されている。アベルメクチンB1a及びB1b並びに代謝物[b]及び[s]の合計の最大残留値は、最終散布3日後に収穫したいちごの0.076 mg/kgであった。（参照89～102）

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、アバメクチン（アベルメクチンB1a及びB1b）並びに代謝物[b]を暴露評価対象物質として、食品中より摂取される推定摂取量が表20に示されている（別紙5参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からアバメクチン（アベルメクチンB1a及びB1b）並びに代謝物[b]の合量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表20　食品中より摂取されるアバメクチン（アベルメクチンB1a及びB1b）並びに代謝物[b]（合量）の推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1kg)	小児（1～6歳） (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者(65歳以上) (体重:56.1kg)
摂取量 (μg/人/日)	6.92	2.30	5.54	9.01

7．家畜体内薬物動態試験及び残留試験

（1）薬物動態試験（牛、皮下投与）

牛（12頭）に、^{3}H標識アバメクチンを0.3 mg/kg体重で単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。C_{max}は投与1及び2日後に見られ、約0.09 mg/Lであった。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血漿における$T_{1/2}$はそれぞれ、4.6、5.7、5.6、8.1及び4.7日であった。約50%TARが投与後7日以内の糞中に、1～2%TARが尿中に排泄された。

肝臓では、親化合物であるアベルメクチンB1aが、と殺時点にかかわらず34～61%TRRを占めた。脂肪では、アベルメクチンB1aの濃度は投与7日後の52%TRRから21日後の25%TRRへと減少した。アベルメクチンB1bは、肝臓では1～5%TRR、脂肪では0.5～5%TRRを占めた。

親化合物に加え、肝臓中及びコレステロールエステラーゼ処理した脂肪中の主要非極性代謝画分から代謝物[g]が同定された。（参照85、86）

牛に、^{3}H 標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、総残留放射能及びアバメクチンの消失が調べられた。

投与後いずれの時点においても、肝臓及び脂肪中の総残留物は、腎臓及び筋肉中よりも有意に高かった。親化合物であるアベルメクチン B1a が、調べた全ての組織中総残留物における主要なものであった。従って、肝臓及び脂肪が標的組織と考えられ、アベルメクチン B1a が残留マーカーになると考えられた。投与 7～21 日後の間、総残留物に対する残留マーカーの割合は、肝臓で 0.55～0.36、脂肪で 0.65～0.20、筋肉で 0.74～0.51、腎臓で 0.48～0.24 の範囲であった。（参照 86）

（２）残留試験（牛）

①　経口投与（乳汁）

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）に、アバメクチンを 0.01、0.03 及び 0.1 ppm の混餌濃度相当の用量でゼラチンカプセルにより 28 日間経口投与し、残留試験が実施された。試験期間中を通じて乳汁を採取し、最終投与 1 日後に組織を採取した。

肝臓及び脂肪中の残留濃度は他の組織よりも高かった。投与開始 1、2、3、5、7、14 及び 28 日後の乳汁中残留濃度を測定したところ、高用量群の投与開始 2、3 及び 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）、7 日後（0.001、0.002 及び 0.001 mg/L）、14 日後（0.001、0.002 及び 0.004 mg/L）、28 日後（3 頭、0.001 mg/L）並びに中用量群の投与 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）で検出されたが、それ以外の投与量及び採取時間ではほとんど検出されなかった（<0.0005 mg/L）。（参照 87）

②　皮下投与

牛（12 頭）に、^{3}H 標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 7、14、21 及び 35 日後の組織中の総放射能を測定した。

結果は表 21 に示されている。投与 7～35 日後の腎臓、肝臓及び筋肉中の残留物の消失速度は全て類似していた。投与部位筋肉以外では、肝臓で投与 7 及び 14 日後に最高残留濃度を示した。投与 21 日後までに肝臓の平均残留濃度は、脂肪よりも低くなった。投与部位筋肉では、投与 7 日後に最高残留濃度となり、最も早い消失速度を示した。（参照 85）

表 21　牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度（μg/kg）

投与量	0.3 mg/kg 体重			
投与後日数	7	14	21	35
肝臓	619±190	168±95	61±33	9±6
脂肪	444±110	130±76	63±22	35±10
筋肉	42±10	10±8	4±1	1±1
腎臓	143±37	36±8	11±5	2±1
投与部位筋肉	2,022±1,720	537±61	59±87	<4

検出限界：0.3 μg/kg（肝臓）、3 μg/kg（脂肪）、0.7 μg/kg（筋肉）、1 μg/kg（腎臓）、4 μg/kg（投与部位）

雄の子牛（一群 5 頭及び対照群 1 頭）に、アバメクチンを 0.2 又は 0.4 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。0.2 mg/kg 体重投与群は投与 42 及び 49 日後、0.4 mg/kg 体重投与群は投与 49 日後の大網脂肪及び肝臓中におけるアバメクチン濃度を測定した。

いずれの時点においても、定量限界（0.02 mg/kg）未満であった。（参照 87）

去勢牛及び雌牛（一群雌雄各 6 頭及び対照群雌雄各 3 頭）に、アバメクチンを 0.2 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 21、28、35、42、49 及び 56 日後に組織を採取した。

結果は表 22 に示されている。肝臓及び投与部位の平均残留濃度は、投与 49 日後までに検出限界未満に低下した。（参照 85）

表 22　牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度（μg/kg）

投与量	0.2 mg/kg 体重				
投与後日数	21	28	35	42	49
肝臓	53	14	9	2	<1
脂肪	78	13	5	2	NA
筋肉	6	2	1	<1	NA
腎臓	13	4	2	1	NA
投与部位筋肉	5,200	2,000	550	2	<1

検出限界：1 μg/kg
NA：分析せず

牛（一群 5 頭）に、アバメクチンを約 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 5、10、15、20、25 及び 35 日後の各組織中アベルメクチン B1a 濃度を測定した。

結果は表 23 に示されている。（参照 85）

表 23　牛における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度（μg/kg）

投与量	約 0.3 mg/kg 体重					
投与後日数	5	10	15	20	25	35
肝臓	310	210	110	30	7	16
脂肪	320	130	73	30	4	12
筋肉	27	NA	8	3	<1	2
腎臓	NA	NA	36	9	2	6
投与部位筋肉	21,000	3,300	5,400	800	1,600	570

検出限界：1 μg/kg
NA：分析せず

③　外皮塗布（ポアオン）投与（乳汁）

牛（フリージアン種、一群 6 頭及び対照群 1 頭）の背部に、アバメクチン（ポアオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布（ポアオン）投与し、乳汁中の残留試験が実施された。

投与 2 日後の乳汁から、最大 0.023 mg/kg のアバメクチン残留が見られたが、投与 14 日後では検出限界（0.001 mg/kg）未満まで低下した。（参照 90）

泌乳牛（ジャージー種、一群 6 頭及び対照群 1 頭）の背部に、アバメクチン（ポアオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重でポアオン投与し、乳汁中の残留試験が実施された。

投与 1 日後の乳汁から、最大 0.014 mg/kg のアバメクチン残留が見られ、その後投与 4 日後には定量限界（0.003 mg/kg）近傍まで低下した。（参照 87）

（3）薬物動態試験（山羊）

山羊（動物数不明）に、^{3}H 標識アベルメクチンを 0.005、0.05 及び 1.0 mg/kg 体重/日でゼラチンカプセルにより 10 日間経口投与し、薬物動態試験が実施された。

糞中から 80～99%TAR、尿中から 0.1～0.6%TAR が回収された。

1.0 mg/kg 体重/日投与群では、残留が肝臓で最も高く（最大 98 μg/kg）、次に脂肪（最大 50 μg/kg）、腎臓及び心臓（最大 23 μg/kg）並びに乳腺（最大 13 μg/kg）であった。乳汁中の残留は、投与 4 日後で定常状態となり、1.0 mg/kg 体重/日投与群で約 2.3 μg/kg であった。

アベルメクチン B1a の割合は、肝臓で 76%、腎臓、筋肉及び脂肪で 99%であった。主な代謝物は[g]で、親化合物に反比例して存在していた。（参照 87）

（4）薬物動態試験及び残留試験（羊）

羊（雌雄各 1 頭）に、^{3}H 標識アベルメクチン B1a を 286 μg/kg 体重で単回経

口投与し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を投与 14 日後まで採取した。

また、別の 2 頭（雌雄各 1 頭）に ^{3}H 標識アバメクチンを 286 μg/kg 体重で単回経口投与し、血液、尿及び糞を投与 7 日後まで採取した。

両試験の結果は表 24 に示されている。両試験では、排泄はほぼ完全に糞中を介して行われ、0.5%TAR 未満が尿から回収された。（参照 88）

表 24　羊における単回経口投与後の各パラメータ

投与物質	^{3}H 標識アベルメクチン B1a		^{3}H 標識アバメクチン	
投与量	286 μg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
C_{max} (μg/kg)	34	28	47	67
T_{max} (hr)	24	12	36	24
$T_{1/2}$ (hr)	53	57	88	49

羊（雌雄）に、^{3}H 標識アバメクチンを 286 μg/kg 体重で単回経口投与し、残留試験が実施された。投与 3、7、10 及び 14 日後における肝臓、脂肪、筋肉及び腎臓中濃度を測定した。

結果は表 25 に示されている。（参照 88）

表 25　羊における単回経口投与後の各組織中残留濃度（μg/kg）

投与量	286 μg/kg 体重			
投与後日数	3	7	10	14
肝臓	374	116	33	19
脂肪	354	141	41	35
筋肉	42	14	ND	ND
腎臓	105	41	11	7

ND：検出されず

本試験において、組織中残留物について代謝物を調べた。

筋肉及び脂肪中では、残留物のほとんど全てがアベルメクチン B1a として存在しており、代謝物の存在を示す証明はなかった。しかしながら、肝臓及び腎臓では、同定されていない極性代謝物の存在が示された。投与 3 及び 7 日後の肝臓及び腎臓中の残留物の主要な化合物は、アベルメクチン B1a であることが示された。（参照 88）

さらに、各試料について、アベルメクチン B1a の残留濃度を分析した。

結果は表 26 に示されている。（参照 88）

表 26　羊における単回経口投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度（μg/kg）

投与量	286 μg/kg 体重			
投与後日数	3	7	10	14
肝臓	226（60）	56（50）	<LOQ~31（58）	
脂肪	307（88）	116（93）	27	
筋肉	37（88）	<LOQ~21(93)		
腎臓	74（71）	<LOQ~50（75）		

（ ）は TRR%
定量限界（LOQ）：10 μg/kg（肝臓、筋肉及び腎臓）、5 μg/kg（脂肪）

（5）残留試験（豚）

離乳豚（一群 5 頭）に、アバメクチン（市販製剤）を常用量（0.3 mg/kg 体重）で、別の離乳豚（一群 3 頭）に 2 倍量（0.6 mg/kg 体重）で単回皮下投与し、残留試験が実施された。常用量投与群は投与 14、21、28 及び 35 日後に、2 倍量投与群は投与 28 日後に組織を採取し、アベルメクチン B1a 濃度を分析した。

結果は表 27 に示されている。（参照 87）

表 27　豚における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度（mg/kg）

投与量	常用量				2 倍量
投与後日数	14	21	28	35	28
頭数	5	5	5	5	3
肝臓	<LOQ (3)、0.0061、0.0035	<LOQ (2)、LOQ、0.0033、0.0054	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
脂肪	<LOQ (2)、0.0052、0.0051、0.0033	<LOQ (3)、0.0032、0.0055	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
筋肉	<LOQ (4)、0.0026	<LOQ (4)、LOQ	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
腎臓	<LOQ (3)、0.0056、0.0021	<LOQ (4)、0.0021	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)

定量限界（LOQ）：0.003 mg/kg（脂肪及び肝臓）、0.002 mg/kg（腎臓及び筋肉）
（ ）内は頭数

8．一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されている。（参照 20）

表 28　一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 [Irwin 法]	Wistar Hannover ラット	雄 5	0、0.5、1.5、 4、6 (経口)	1.5	4	投与後 1～24 時間： 6 mg/kg 体重 ・脊椎の上方彎曲 4 mg/kg 体重以上 ・開脚反射の低下
	体温				6	−	影響なし
呼吸器系	呼吸数 一回換気量 分時拍出量	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	−	影響なし
循環器系	血圧 心拍数 心電図	ビーグル犬	雄 4	0、0.25、0.5、 1.0 (カプセル経口)	6	−	影響なし
腎機能	尿量、 ナトリウム、 カリウム、 Cre、pH	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	−	影響なし

注）・検体はアバメクチン原体をゴマ油に懸濁したものを経口投与した。
・−：最小作用量が設定できない

9．急性毒性試験

（1）急性毒性試験（原体）

アバメクチン原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 29 に示されている。

アバメクチンは脂溶性が高く、水にほとんど溶けないため、ゴマ油に溶解して投与した場合と、蒸留水又はメチルセルロース水溶液に懸濁して投与した場合とでは、投与後の吸収量が異なり、これが毒性発現の程度に大きく影響するものと推測された。（参照 21～29）

表 29　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重) 雄	LD_{50} (mg/kg 体重) 雌	観察された症状
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹 1)	232	214	投与量：20～500 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重 ・雄： 呼吸困難、口の周囲の赤色汚れ、強直性痙攣、冷感 ・雌：円背位、過敏 275 mg/kg 体重以上 ・雄：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、、泌尿生殖器周囲の湿潤、口の周囲の湿潤、削痩、虚脱、円背位 ・雌：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、呼吸困難、削痩、虚脱、冷感、散瞳、口の周囲の湿潤 100 mg/kg 体重以下 ・雌雄とも影響なし 雌雄：275 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹 2)	8.7	12.8	投与量：6.67～33.8 mg/kg 体重 6.67 mg/kg 体重以上 ・雌雄：歩行失調、振戦 雄：6.67 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌 10 匹 妊娠雌 12 匹 2)		非妊娠：41.3 妊娠：19.0	投与量：5～80 mg/kg 体重 10 mg/kg 体重以上 ・妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失 非妊娠マウス：5 mg/kg 体重以上で死亡例 妊娠マウス：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌及び妊娠雌各 20 匹 2)		非妊娠：15.0 妊娠：11.8	投与量：5～80 mg/kg 体重 20 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：活動性低下、失調性歩行 ・妊娠：立ち直り反射消失、活動性低下 10 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 ・妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐 非妊娠マウス及び妊娠マウス： 5 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雄雌各 5 匹	>330	>330	軽度の振戦、歩行失調、活動性低下 死亡例なし

	NZW ウサギ 雌雄計 40 匹	>1,600		体重増加抑制、活動性低下、緩徐呼吸、食欲低下、歩行失調、振戦、立ち直り反射消失 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重増加抑制、嗜眠、緩徐呼吸、振戦、歩行失調、頭部の異常な動き、食欲不振、流涎、嚥下困難 死亡例なし
吸入（鼻部暴露）		LC_{50}（mg/L）		
	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	<0.21	<0.21	振戦、活動性低下、尾の硬直、歩行失調、呼吸の変化、着色涙、円背位、流涎、斜視、尾を振る動作、発生、立毛、鎮静化、チアノーゼ 雌雄：0.21 mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>0.051	0.034～0.051	鼻口部の汚れ、異常呼吸音、呼吸深大、呼吸数の増減、あえぎ、開脚反射の低下、軽微な振戦 雄：死亡例なし 雌：0.051 mg/L で死亡例

1) 溶媒：蒸留水又は 0.5%MC 水溶液　2) 溶媒：ゴマ油

（2）急性毒性試験（アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]）

アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]のマウス及びラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。（参照 30～32）

表 30　急性経口毒性試験結果概要（アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
アベルメクチン B1a	CF-1 マウス 雌 10 匹		22.2	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射消失 10.0 mg/kg 体重/日以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹		23.8	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 5.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹		13.6	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹		18.3	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹		17.4	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹		18.7	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄 各 10 匹	10.6	11.3	振戦、活動性低下、歩行失調、着色涙、着色鼻汁、立ち直り反射の消失、緩徐呼吸

				雌雄：8.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 新生児 10 匹	1.52		振戦 1.0 mg/kg 体重以上で死亡例
アベルメクチン B1b	CF-1 マウス 雌雄各 10 匹	11.4	19.8	歩行失調、振戦、緩徐呼吸、間代性痙攣、眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物[b]	CF-1 マウス	>80	>80	活動低下、緩徐呼吸、歩行失調、眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例

溶媒：ゴマ油

（3）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.5、1.5 及び 6.0 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

6.0 mg/kg 体重投与群の雌で、開脚歩行及び爪先歩行（いずれも投与 1 日）が、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で開脚反射の低下（雄：1.5 及び 6 mg/kg 体重投与群：投与 1 日、雌：1.5 mg/kg 体重投与群：投与 1 日、6 mg/kg 体重投与群：投与 1～3 日）が認められた。神経組織の病理組織学的検査では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 33）

１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、アバメクチンは皮膚刺激性を示さなかった。眼に対する刺激性はない、又は軽微であると考えられた。皮膚刺激性試験において、1 例が投与 8 日後に死亡し、検体投与（380 mg/kg 体重）が原因と考えられた。

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）及び CBA/Ca/Ola/Hsd マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節法）が実施された。いずれの試験でも、皮膚感作性は認められなかった。（参照 34～38）

１１．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.4、1.6 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄は、投与開始 7 週後に急激に体重が低下し、一般状態が悪化したため、全例を切迫と殺した。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が一般状態の悪化のため切迫と殺されたが、これらは誤投与によるものであった。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が事故により切迫と殺された。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽微な振戦、爪先歩行等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39)

表 31　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4.0 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（投与 7 週、全例） ・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、円背位、削痩（腹部）、鎮静化、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱弯曲、立毛 ・胃の炎症性変化（前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症）	・切迫と殺（投与 7 週、全例） ・体重増加抑制 ・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、安定性の減少、円背位、削痩（腹部）、鎮静化、不規則呼吸、活動性低下、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱弯曲、立毛 ・胃の炎症性変化（前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症）
1.6 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）18 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.25、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 18 週間（126 日間）亜急性毒性試験が実施された。

8.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始直後に死亡例が認められたので、それぞれ 1 及び 3 回で投与を打ち切った。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

各投与群の死亡例では、死亡前に全身の筋肉振戦、歩行失調、散瞳及び流涎が認められ、病理組織学的検査では肝細胞び漫性空胞化及び胆のう浮腫が認められた。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で全身筋肉振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

表 32　18 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8.0 mg/kg 体重/日（投与 1 回）	・死亡（2 例）§(2 例とも投与 1 日) ・徐脈	・死亡（1 例）§(投与 1 日) ・徐脈
2.0 mg/kg 体重/日（投与 3 回）	・死亡（2 例）§(2 例とも投与 3 日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与 3 日)	・死亡（1 例）§(投与 3 日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与 3 日)
0.5 mg/kg 体重/日	・全身筋肉振戦(投与 2～3 週)、歩行失調(投与 2 週)、流涎(投与 2～3 週)、散瞳、瞳孔の対光反射遅延§(投与 1 週以降)	・死亡（1 例）§(投与 19 日) ・全身筋肉振戦(投与 2～3 週)、歩行失調(投与 3 週)、流涎(投与 3 週)、散瞳、瞳孔の対光反射遅延§§(投与 1 週以降) ・体重増加抑制
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性と判断した。

§§：散瞳又は瞳孔の対光反射遅延が雌雄計 6 例中 4 例で認められたが、性別は不明であった。

（3）85 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.50、1.0 及び 4.0/2.0[4] mg/kg 体重/日）投与による 85 日間亜急性毒性試験が、1 年間慢性毒性試験[12. (1)]の用量設定試験として実施された。本試験では病理組織学的検査等が実施されていないことから、食品安全委員会では参考資料として取り扱ったが、一般状態の観察結果については急性参照用量の設定に利用可能と判断した。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

4.0/2.0 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与に起因する一般状態の悪化、体重及び摂餌量減少、活動性低下が認められたため、投与開始 6 週後に全例が切迫と殺された。また、同群の雌 1 例では、4.0 mg/kg 体重/日投与期間中、振戦、衰弱、運動失調、軽度の見当識障害等が認められたが、投与量が 2.0 mg/kg 体重/日に引き下げられた後は、症状は認められなかった。（参照 41）

表 33　85 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4.0/2.0 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1～3 週）及び摂餌量減少	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1～3 週）及び摂餌量減少
1.0 mg/kg 体重/日以上	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）
0.50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[4] 検体は、試験開始時は 0、0.25、0.50、1.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日の摂取量で混餌投与されたが、4.0mg/kg 体重/日投与群では顕著な摂餌量減少及び毒性所見が認められたため、試験開始 20 日後に検体投与を中断して基礎飼料を給餌し、試験開始 29 日後から、最高用量を 2.0 mg/kg 体重/日 として検体を摂取させた。また、0.25、0.50 及び 1.0 mg/kg 体重/日投与群では、摂餌量の減少が認められたため、投与開始 9 週後以降、混餌濃度を 6、13 及び 25 ppm からそれぞれ 8、17 及び 32 ppm として検体摂取量を維持した。

１２．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		0.25 mg/kg 体重/日	0.5 mg/kg 体重/日	1.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.24	0.49	0.94
	雌	0.24	0.48	0.95

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で瞳孔の対光反射消失等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日（雌雄：0.24 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42）

表 35　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
1.0 mg/kg 体重/日	・死亡又は切迫と殺§(1 例死亡：投与 38 週、2 例切迫と殺：投与 33 及び 38 週) ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・BUN、Cre、TP 減少、ALP 増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・BUN 及び Cre 減少
0.5 mg/kg 体重/日以上	・瞳孔対光反射消失又は遅延(0.5 mg/kg 体重/日投与群：投与 1 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降) ・Alb 減少	・瞳孔対光反射消失又は遅延(0.5 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群：投与 1 週以降) ・Alb 減少
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性と判断した。

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0、0.75、1.5 及び 2.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 36 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 36　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		0.75 mg/kg 体重/日	1.5 mg/kg 体重/日	2.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量	雄	0.7	1.5	2.0

(mg/kg 体重/日)	雌	0.8	1.5	2.1

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められなかった。

ラットの代謝試験において、雌の脂肪組織における消失半減期が他の組織より長く、雄の脂肪組織よりも長い傾向がみられたことから、PBPK (Physiologically-based pharmacokinetic) モデリング手法を用いて雌雄ラットの脂肪組織中濃度のシミュレーションを実施した結果、血液中濃度は雄で、脂肪中濃度は雌で高く推移する傾向が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で振戦及び体重減少が、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で振戦とその後の死亡が認められたので、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.75 mg/kg 体重/日 (0.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 43)

表 37　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
2.0 mg/kg 体重/日	・振戦(投与 12 週以降)、体重減少による切迫と殺 (2 例) [§]	・振戦(投与 9 週以降)、体重減少による死亡又は切迫と殺 (3 例) [§] ・ALP 増加
1.5 mg/kg 体重/日以上	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・振戦(投与 62 週以降)、体重減少による死亡 (1 例) [§、a]
0.75 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが毒性と判断した。

[a] : 100 週目に死亡した。

(3) 21 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 74 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2.0、4.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 38　21 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		2.0 mg/kg 体重/日	4.0 mg/kg 体重/日	8.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	4.1	8.1
	雌	2.1	4.2	8.3

8.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡率の増加が認められた。死亡又は切迫動物ではリンパ腫及びアミロイド沈着が認められたが、最終解剖時に増加しなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、8.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4.0 mg/kg 体重/日（雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.2 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 44）

表 39　21 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
8.0 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・皮膚炎、脾髄外造血、骨髄増生 ・体重増加抑制(投与 94 週)	・振戦(投与 89 及び 90 週) ・体重増加抑制(投与 94 週)
4.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１３．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.05、0.12 及び 0.40 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代親動物は 2 回交配、出産させ（児動物：F_{1a}、F_{1b}）、F_{1b} を F_1 世代の親動物とし、2 回交配、出産させた（児動物：F_{2a}、F_{2b}）。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

親動物では、検体投与の影響は認められなかった。児動物では、0.40 mg/kg 体重/日投与群で出生日の死亡児数増加等が認められた。乳汁中濃度測定試験[15. (1)⑦]において、アバメクチンが乳汁に高濃度で認められたことから、児動物は乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露されたと考えられた。また、アバメクチンの毒性発現は ABCB1 との関連があり、出生直後の ABCB1 量の違いによって、親動物より児動物でアバメクチンに対する感受性が高くなっていると考えられた。

また、0.40 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 7、14 及び 21 日生存率減少が認められ、乳汁を介した高濃度のアバメクチンの暴露による児動物への影響の可能性が考えられたが、ABCB1 の発現量や分布等がヒトとラットで異なることから、ヒトに外挿されない変化である可能性が高く、単回投与による影響とは考え難いと考えられた。

本試験における無毒性量は、親動物で雌雄とも本試験の最高用量 0.40 mg/kg 体重/日、児動物で雌雄とも 0.12 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。

（アバメクチンの毒性発現と ABCB1 との関連については、[15.]参照）（参照 45）

表 40　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_{1a}、F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a}、F_{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	0.40 mg/kg 体重/日	・出生日の死亡児数増加 ・生後 7、14 及び 21 日生存率減少 ・同腹児数減少/同腹児死亡率増加 ・同腹児体重減少 ・削痩、吸乳しない児動物増加		・出生日の死亡児数増加 ・生後 7、14 及び 21 日生存率減少 ・同腹児体重減少 ・削痩、吸乳しない児動物増加、衰弱 ・網膜皺壁の形成（雌）	
	0.12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.4、0.8 及び 1.6 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

なお、用量設定試験では、最高用量の 2.0 mg/kg 体重/日において体重減少、振戦等を呈して死亡する例が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 46）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 6～18 日の累積）、摂餌量及び飲水量の減少（いずれも妊娠 7～28 日）が認められた。

胎児では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められた。これらの変化は、母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であり、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 47）

（4）発達神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日に強制経口（原体：0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

親動物では、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増

加が認められたが、毒性所見とは考えられなかった。

児動物では、全投与群の雄並びに 0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で生後 5～22 日に体重増加が、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で生後 28～62 日に低体重が認められた。また、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で膣開口遅延が認められたが、低体重に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、母動物で検体投与に関連した毒性所見が認められず、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 0.4 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 62）

（5）発達神経毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日に強制経口（原体：0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

母動物では、全投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増加が認められたが、毒性所見とは考えられなかった。0.4 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び雄の同腹児重量の減少が認められた。

児動物では、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で矮小児、脱水、振戦等が認められ、これらの個体は離乳前に切迫と殺された。その結果、0.4 mg/kg 体重/日投与群では試験動物数が不足し、生後 37 日で試験を打ち切った。0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生後 4 日に体重増加が、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生後 28～62 日、0.4 mg/kg/日投与群の雌雄で生後 7～35 日に低体重が認められた。また、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で膣開口遅延が認められたが、低体重に伴った二次的変化であると考えられた。

本試験において、0.4 mg/kg 体重/日投与群の母動物で雄の同腹児重量減少等が、0.12 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 63）

１４．遺伝毒性試験

アバメクチン（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 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-WBL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であったことから、アバメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 48～52）

表 41　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvrA* 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞（*Hgprt* 遺伝子座）	①25.4～42.3 μg/mL（+S9） 2.54～5.1 μg/mL（-S9） ②25.4～42.3 μg/mL（+S9） 0.254～5.1 μg/mL（-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-WBL）	4.23～21.2 μg/mL（+S9） 8.45～30 μg/mL（-S9）	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	4、8、16 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 8～12 匹）	1.2、4.0、12.0 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

植物及び水中由来の代謝物[b]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 42 に示されているとおり陰性であった。（参照 53）

表 42　復帰突然変異試験結果概要（代謝物[b]）

被験物質	対象	処理濃度	結果
代謝物[b]	*S. typhimurium*（TA97a、TA98、TA100、TA1535 株） *E. coli*（WP2、WP2 *uvrA*、WP2 *uvrA*/pKM101 株）	10～3,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１５．その他の試験

（１）毒性発現に関するメカニズム試験

1970 年代に実施した CF-1 マウスを用いたアバメクチンの発生毒性試験（後述）[15.（2）①及び②] においては、

① 死亡した母動物で、死亡前に全身性の振戦、昏睡が観察されたが、生存個体では高用量群でも検体投与の影響は見られず、また、死亡率の用量相関性について、再現性が見られない。

② 胎児に口蓋裂が誘発される。

といった特徴が認められたとして、1980 年代に、開発者らによって動物実験が繰り返され、8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）においても、CF-1 マウスに対するアバメクチンの毒性影響の特徴が再現された。

その後、1990 年代に、Schinkel[5]らによって、アバメクチンの類縁化合物であるイベルメクチンが多薬剤抵抗性（MDR）に関与する ABCB1 の基質になること及び遺伝的に ABCB1 が欠損した個体はイベルメクチンに高感受性を示すことが確認された。これらのことから、CF-1 マウス及びその他の生物種を用いて、ABCB1 とアバメクチンの毒性発現の関係を検討する試験が実施された。

① アバメクチンの毒性の比較（CF-1 マウス及び ICR マウス）

CF-1 マウス及び ICR マウスにアバメクチンを 5 日間連続強制経口（原体：0 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与し、神経毒性症状の発現を観察する試験が実施された。

試験群は表 43 に示されている。

表 43　試験群構成

試験群	①	②	③	④
マウス系統	CF-1		ICR	
アバメクチン投与量（mg/kg 体重/日）	0	0.8	0	0.8
匹/群	雌雄各 5 匹	雄：49 匹 雌：50 匹	雌雄各 5 匹	雌雄各 5 匹

投与後瀕死状態の個体は切迫と殺し、生存個体は最終投与 4 日後に一部をと殺した。いずれの個体も大脳皮質、小脳及び空腸を摘出し、免疫組織化学的染色及びウエスタンブロット法で ABCB1 を検出した。

瀕死個体は、試験群②の雄 12 例及び雌 5 例で認められた。瀕死個体は、雄 1 例を除き ABCB1 の発現がいずれの組織でも認められなかった。雄 1 例では ABCB1 は検出されたが発現程度は低かった。

その他の試験群では、瀕死個体は認められず、調べたいずれの個体でも ABCB1 が検出された。検出された ABCB1 は CF-1 マウスより ICR マウスで発現の程度が高い傾向が認められた。

また、試験群②の生存個体のうちと殺されなかった個体（一群雌雄各 5 匹／アバメクチン低感受性個体）並びに試験群③及び④とは別の ICR マウス（一群雌雄各 5 匹又は雌 10 匹）を用い、アバメクチンを単回経口（原体：1.0、2.5、5.0 及び 10.0 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）投与する試験が実施された。

アバメクチン低感受性個体の CF-1 マウスでは、5.0 mg/kg 体重以上投与群では、軽度の振戦及び失調性歩行が認められたが、死亡や瀕死状態は認められなかった。ICR マウスでは検体投与の影響は認められなかった。

CF-1 マウスと ICR マウスの毒性発現の差は、ABCB1 の発現の差と一致する

[5] Schinkel et al., Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs, Cell Vol.77, 491-502, May 20. 1994

と考えられた。（参照 57）

② 発生毒性試験（アバメクチン感受性又は非感受性の CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体）

CF-1 マウスの個体ごとのアバメクチン投与に対する感受性の違いと、胎児における口蓋裂発生の関係を検討するために、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験が実施された。

雌の CF-1 マウスにアバメクチン 0.4 mg/kg 体重を単回経口投与後、痙攣などの神経症状を示した個体は感受性亜群、示さなかった個体は非感受性亜群と分類された。

非感受性亜群の CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に、アベルメクチン B1a の 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]：アバメクチンと同等の毒性を有する）を強制経口（0、0.5、1.0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する試験が実施された。また、感受性亜群の CF-1 マウス（18 匹、対照群 4 匹）にも、妊娠 6～15 日に代謝物[b]を強制経口（0.2～1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する発生毒性試験が実施された。いずれの投与群も、生存個体は妊娠 18 日にと殺された。

感受性亜群の投与量は、投与開始時に 0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始 4 日目より 0.3、0.5、1.0 mg/kg 体重/日と徐々に増加させた。1.0 mg/kg 体重/日投与後に臥位、活動低下等が認められたため、2 日間投与を中止した。症状の悪化により、18 匹中 12 例が切迫と殺されたが、生存個体はその後試験終了時まで 0.75 mg/kg 体重/日で投与された。

非感受性亜群の母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

感受性亜群の母動物では、投与終了時（妊娠 15 日）まで生存した個体が 6 例であったが、うち 2 例は妊娠 17 日に死亡又は瀕死状態で切迫と殺された。また、感受性亜群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

母動物の大脳及び小脳の免疫組織化学的染色の結果から、感受性亜群では大脳及び小脳に ABCB1 の発現は認められなかった。非感受性亜群ではいずれの個体も大脳及び小脳に ABCB1 の発現が認められた。

児動物では、感受性亜群で胎児死亡の増加が認められ、妊娠 18 日に生存の妊娠動物 4 例中、生存胎児が観察されたのは 1 例であった。非感受性及び感受性いずれの亜群でも、口蓋裂の発生が増加した。口蓋裂の発生頻度は表 44 に示されている。その他、検体投与に関連した外表、内臓及び骨格の変異増加は認められなかった。

脳において ABCB1 が発現しない CF-1 マウスでは、アバメクチン及び代謝物[b]の毒性が強く現れることが示された。また、脳で ABCB1 が発現している母動物であっても、胎児の口蓋裂は代謝物[b]の投与量に依存して増加することが示された。（参照 58）

表 44　口蓋裂発生頻度

	対照群		投与群			
感受性	非感受性	感受性	非感受性			感受性
投与量	0	0	0.5	1.0	1.5	0.2～1.0*
投与開始時の母動物数	25	4	25	25	25	18
妊娠 18 日生存母動物数	22	4	24	23	25	4
総胎児数	273	43	295	294	307	11
口蓋裂　発生数	7	0	13	21	61	5
発生率（%）	2.4	0	4.4	6.9	20	45

*：投与開始時は、0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始 4 日目より 0.3、0.5、1.0 mg/kg 体重/日と徐々に増加させた。

③　ABCB1 遺伝子型と口蓋裂発生の関連性の検討（CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体）

CF-1 マウスは、*mdr1a* の発現が均一でなく、ABCB1 欠損（遺伝子型：-/-型）の個体と、それ以外の発現型（遺伝子型：+/+型、+/-型）の個体が存在する。

胎児の遺伝子型と 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）の毒性発現の程度の関連を検討するために、ABCB1 遺伝子の遺伝子型を確認した CF-1 マウスを交配し、妊娠した雌マウス（一群 12 匹）の妊娠 6～15 日に代謝物[b]を強制経口（0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡例はなく、検体投与の影響は認められなかった。

胎児に対する検体投与の影響としては、口蓋裂のみが認められた。各群の口蓋裂発生頻度は表 45 に示されている。

表 45　交配に用いたマウスの遺伝子型及び期待される胎児の遺伝子型の割合

期待する胎児の遺伝子型	対照群(+/-)		対照群(-/-)		投与群(+/+)		投与群(+/-)		投与群(-/-)	
交配ペアの遺伝子	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-	♀+/+	♂+/+	♀+/-	♂+/+	♀+/-	♂-/-
胎児の遺伝子型の理論上の割合	+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-	
	25 : 50 : 25		0 : 0 : 100		100 : 0 : 0		50 : 50 : 0		0 : 50 : 50	
代謝物[b]の投与量（mg/kg 体重/日）	0				1.5					
検査胎児数	108		105		141		125		127	
口蓋裂発生数（発生率（%））	1 (0.83)		0 (0)		0 (0)		18 (12)		80 (58)	

注）　代謝物[b]は交配雌の妊娠 6～15 日に投与。
遺伝子型 -/- の個体に対する代謝物[b]の毒性は極めて強いことから、投与群の雌は+/+型又は+/-型のみを用いた。

また、各群 4～6 腹について胎児の遺伝子型を解析し、口蓋裂の有無を確認した。胎児の遺伝子型の解析結果及び胎児遺伝子型ごとの口蓋裂発生率は表 46 に示されている。

胎児の遺伝子型が+/+では口蓋裂の発生は認められず、遺伝子型が-/-の場合、口蓋裂の発生率は 100%近かった。

表 46　胎児遺伝子型の解析結果及び胎児遺伝子型ごとの口蓋裂発生率（%）

群	対照群(+/-)			対照群(-/-)			投与群(+/+)			投与群(+/-)			投与群(-/-)		
交配ペアの遺伝子	♀+/-		♂+/-	♀-/-		♂-/-	♀+/+		♂+/+	♀+/-		♂+/+	♀+/-		♂-/-
胎児の遺伝子型の理論上の割合	+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-		
	25 : 50 : 25			0 : 0 : 100			100 : 0 : 0			50 : 50 : 0			0 : 50 : 50		
遺伝子検査した胎児数(腹数)	66 (5)			50 (4)			39 (4)			72 (6)			60 (5)		
胎児の遺伝子型ごとの匹数	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-
	15	32	19	0	0	50	39	0	0	31	41	0	0	29	31
口蓋裂発生数*	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	16	-	-	13	30
（発生率（%））	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	39.0	-	-	44.8	96.8

*：発生率=（口蓋裂が認められた胎児数）/（胎児の遺伝子型ごとの匹数）×100（%）で示した。

さらに、対照群(+/-)及び投与群(-/-)の 4 母動物の胎児各 10 匹（各群胎児 10 匹）について頭部及び胎盤の免疫組織化学的検査が実施され、遺伝子型+/+及び+/-の胎児のほとんどで脳及び胎盤組織中に ABCB1 の発現が認められた。一方、遺伝子型-/-の個体では、ABCB1 が検出された（免疫染色で染色された）個体も認められたが、明らかに少なかった。いずれの個体も、口蓋組織における ABCB1 の

発現は認められなかった。

本試験の結果、遺伝子型+/+又は+/-の母動物に代謝物[b]を投与した場合、母動物に投与の影響は認められなかった。胎児への影響がみられたのは、口蓋裂の発生増加のみであった。このことから、口蓋裂の発生率と胎児の *mdr1a* の遺伝子型には関連があることが示された。ABCB1 は口蓋では発現せず、胎盤での発現が認められたため、胎盤に発現した ABCB1 により、代謝物[b]の胎児への暴露量が調整され、口蓋裂の発生と関連している可能性が示唆された。（参照 59）

④ ABCB1 遺伝子型と口蓋裂発生の関連性の検討（ICR マウス：8, 9-Z 異性体）

mdr1a の欠損がないことが知られている ICR マウスにおける 8, 9-Z 異性体(代謝物[b]）の影響を検討するために、ICR マウス（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に代謝物[b]を強制経口（0、0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物に死亡例はなく、他の検体投与の影響も認められなかった。

胎児に検体投与の影響は認められなかった。口蓋裂は、0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2、1 及び 4 例認められたが（発生率はそれぞれ 0.73、0.31 及び 1.4%）、明確な用量相関性は認められず、いずれも背景データの範囲内（0～3.7%）であったことから、発生頻度に検体投与の影響はないと考えられた。

母動物及び交配した雄動物の遺伝子解析の結果、ABCB1 遺伝子型は全ての個体で+/+であった。

以上より、CF-1 マウスで認められた代謝物[b]投与による口蓋裂は ICR マウスでは再現されず、ABCB1 の遺伝的な発現の有無が発生毒性の発現に影響することが示された。（参照 60）

⑤ 動物体内運命試験（CF-1 マウス：アバメクチン及び関連化合物）

CF-1 マウスにおけるアバメクチン及び関連化合物[6]について、CF-1 マウスの遺伝子型による体内運命の違いを検討するための試験が実施された。

アベルメクチン骨格の 5 位の水素を ^{3}H で標識したアバメクチン B1a 及びエマメクチン B1a 並びにアベルメクチン骨格の 22 及び 23 位の炭素を ^{3}H で標識したイベルメクチン B1a を、それぞれ所定量の非標識化合物（アバメクチン、エマメクチン安息香酸塩及びイベルメクチン）で希釈して CF-1 マウス（一群雌 4 匹）に単回強制経口投与する体内運命試験が実施された。投与量は、アバメクチンは 0.1 及び 0.2 mg/kg 体重、エマメクチンは 0.1 mg/kg 体重、イベルメクチンは 0.2 mg/kg 体重とされた。（溶媒：ゴマ油）

---

[6] エマメクチン（4"-デオキシ-4"-（エピメチルアミノ）アベルメクチン B1a 安息香酸塩）は農薬、イベルメクチン（22,23-ジヒドロアベルメクチン B1a）は、動物用医薬品（寄生虫駆除剤等）又は医薬品（駆虫剤）として用いられる。

CF-1 マウスは、ABCB1 遺伝子型に関して+/+又は-/-型の個体を用いた。

それぞれの投与群における血中及び血漿中濃度推移は表 47 及び表 48 に示されている。-/-型における血中 C_{max} は、+/+型の 1.4～2.3 倍であった。

また、投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率について表 49 に示されている。いずれも主に糞中に排泄され、-/-型では+/+型よりも糞中排泄率が低下した。いずれの化合物も、ほぼ同様の体内動態を示すと考えられた。（参照 61）

表 47　血中放射能濃度推移

投与化合物	アバメクチン				エマメクチン		イベルメクチン	
投与量（mg/kg 体重）	0.1		0.2		0.1		0.2	
遺伝子型	+/+	-/-	+/+	-/-*	+/+	-/-	+/+	-/-
T_{max}(hr)	4	12	4	—	8	12	8	8
C_{max}(μg/g)	0.010	0.023	0.28	—	0.013	0.019	0.015	0.030
$T_{1/2}$(hr)	—	—	—	—	18.6	37.6	—	—

注）　放射能濃度は、それぞれの未変化体換算（標識及び非標識未変化体を含む）
—：データなし、又は計算されず
*：毒性のため途中で試験を中止した。

表 48　血漿中放射能濃度推移

投与化合物	アバメクチン				エマメクチン		イベルメクチン	
投与量（mg/kg 体重）	0.1*		0.2		0.1		0.2	
遺伝子型	+/+	-/-	+/+	-/-**	+/+	-/-	+/+	-/-
T_{max}(hr)	—	—	4	—	8	12	8	8
C_{max}(μg/g)	—	—	0.050	—	0.026	0.034	0.032	0.056
$T_{1/2}$(hr)	—	—	—	—	19.5	—	—	—

注）放射能濃度は、それぞれの未変化体換算濃度（標識及び非標識未変化体を含む）
—：データなし、又は計算されず
*：試料調整ミスのためデータ得られず。
**：毒性のため途中で試験を中止した。

表 49　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR：未変化体換算値#）

投与化合物	アバメクチン		エマメクチン		イベルメクチン	
投与量（mg/kg 体重）	0.2		0.1		0.2	
遺伝子型	+/+	-/-*	+/+	-/-	+/+	-/-
尿	0.57	—	0.56	2.06	0.17	1.16
糞	95.0	—	89.5	62.6	95.0	69.3
ケージ洗浄液	0.14	—	0.18	1.38	0.23	0.61
合計	95.7	—	90.3	66.0	95.4	71.0

注）#：標識及び非標識未変化体を含む
*：毒性のため途中で試験を中止した。
—：データなし

⑥ 胎児及び新生児における ABCB1 の発現（ラット）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[13. (1)]において、新生児の死亡率の増加が認められた。ラット新生児へのアバメクチンの毒性発現と ABCB1 の発現との関係を検討するために、SD ラット（妊娠雌 36 匹、非妊娠雌 4 匹）を用いた ABCB1 発現確認試験が実施された。

妊娠 20 日の妊娠雌 4 例をと殺し、各雌及び各腹の胎児雌雄各 1 例の脳及び空腸が試料として採取された。母動物については、子宮も採取された。非妊娠雌 2 例からも子宮が採取された。

残りの妊娠雌は自然分娩させ、生後 2～20 日の新生児の脳及び空腸が試料として採取された。

妊娠 20 日の母動物では、子宮、脳及び空腸で ABCB1 の発現が確認されたが、非妊娠雌では ABCB1 の発現は認められなかった。

胎児・新生児では、空腸での ABCB1 の発現は生後 8 日より前では認められなかった。生後 8 日で発現が確認され、以後日齢に伴い発現量が増したが、生後 20 日においても、成熟動物に比べ空腸における発現量は少ないと考えられた。脳では、胎児期～生後 20 日のいずれの時期でも ABCB1 の発現が認められたが、成熟動物での発現量を 100%とすると、生後 11 日以前では 10%以下であり、生後 14 日で 19.1%、離乳する生後 20 日では 89.0%と日齢に伴って ABCB1 の増加が認められた。

母動物にアバメクチンを投与した場合、新生児は乳汁を介してアバメクチンに暴露される。本試験の結果より、ラット胎児及び新生児において ABCB1 発現量が少ないことが、新生児への重篤な毒性影響につながった可能性が示唆された。特に、新生児では空腸の ABCB1 の発現が未完成であることから、アバメクチンの吸収が促進され、血液中に多量のアバメクチンが存在することになると考えられた。（参照 64）

⑦ 乳汁中のアベルメクチン B1a 濃度測定試験（ラット）

母動物にアベルメクチン B1a を経口投与した際の乳汁中のアベルメクチン B1a 濃度を検討するために、ラット（系統不明、一群雌 3 匹）の妊娠 7 日～哺育（分娩後）18 日に ^{14}C で標識したアベルメクチン B1a（標識位置不明）を混餌（2、5 及び 10 ppm、検体摂取量：0.19、0.45 及び 0.79 mg/kg 体重/日）投与又は強制経口（0.16、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する試験が実施された。なお、10 ppm 混餌投与群及び 0.8 mg/kg 体重/日強制経口投与群のみ、哺育（分娩後）11 日で投与終了とされた。

10 ppm 混餌投与群の児動物で死亡数が増加し、死亡例の多くは生後 6～11 日に認められた。混餌投与群及び強制経口投与群いずれも児動物で体重増加抑制が認められ、投与量が多いほど顕著であった。

各投与群の母動物及び児動物体内放射能濃度は表 50 に示されている。母動物

では放射能濃度は血漿中より乳汁中で高かった。脳中の放射能濃度は血漿中より低く、脳への移行は少ないと考えられた。児動物の血漿中放射能濃度はいずれの時期も母動物の血漿中濃度より高く、放射能濃度の高い乳汁に暴露されたためと考えられた。児動物の脳中放射能濃度は親動物の脳における濃度の約 5～7 倍であった。これは、児動物が高濃度の乳汁に暴露されただけでなく、体内における ABCB1 の発現が未熟なため、検体が脳中に容易に達したためと考えられた。（参照 65）

表 50　母動物及び児動物体内放射能濃度

投与経路	投与量	分娩後日数	母動物（μg/g）			児動物（μg/g）	
			血漿	乳汁	脳	血漿	脳
混餌	2 ppm	4	0.025	0.085	－	－	0.018
		18	0.033	0.183	0.006	0.067	0.033
	5 ppm	4	0.079	0.303	－	－	0.055
		18	0.085	0.348	0.013	0.204	0.093
	10 ppm	4	0.109	0.525	－	－	0.104
		11	0.067	－	－	－	－
強制経口	0.16 mg/kg 体重/日	4	0.033	0.083	－	0.050	0.022
		18	0.028	0.097	0.005	0.050	0.023
	0.4 mg/kg 体重/日	4	0.088	0.556	－	0.126	0.080
		18	0.087	0.512	0.015	0.193	0.085
	0.8 mg/kg 体重/日	4	0.177	0.683	－	0.228	0.110
		11	0.155	0.709	0.023	0.274	0.135

－：試料採取せず

⑧　哺育児における血漿中濃度測定（ラット）

ラット哺育児にアバメクチンを投与した際の血漿中濃度推移を検討するため、7～41 日齢の Wistar ラット（雌、匹数不明）にアバメクチンを単回強制経口投与（原体：0.16 及び 0.4 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）する試験が実施された。

血漿中濃度推移は表 51 に示されている。

7 日齢のラットに投与した際の血漿中濃度は、離乳後（21 及び 41 日齢）の 2 倍程度高くなった。21 日齢と 41 日齢の血漿中濃度推移には差は認められなかった。（参照 66）

表 51　血漿中濃度推移

動物の日齢（日）	8		22		42	
投与量（mg/kg 体重）	0.16	0.4	0.16	0.4	0.16	0.4
T_{max}(hr)	12	12	6	6	6	8
C_{max}(ng/g)	39.1	78.6	17.4	37.5	16.6	34.6
AUC(ng/mL)	1,160	2,380	103	852	218	690

⑨ ABCB1 の免疫組織化学的染色（サル）①

霊長類における ABCB1 の発現を検討するために、幼若アカゲザル（1～2 歳、雌雄各 4 匹）の脳、肝臓及び空腸を用いて免疫組織化学的染色が実施され、ABCB1 の発現について検討された。

雌雄ともいずれの組織でも ABCB1 が検出された。染色の濃さは、肝臓の毛細胆管が最も濃く、次いで大脳及び小脳毛細血管の内皮細胞並びに空腸刷子縁の順であった。

幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いことが知られているが、その理由として ABCB1 が関与していることが示唆された。（参照 67）

⑩ ABCB1 の免疫組織化学的染色（サル）②

霊長類における ABCB1 の発現を検討するために、妊娠アカゲザル（雌 9 匹）の胎盤、子宮内膜、胎児の脳及び小腸を用いて免疫組織化学的染色が実施され、ABCB1 の発現について検討された。

母動物の胎盤及び子宮内膜では ABCB1 の発現が認められ、胎児でも小腸には発現は認められなかったものの、大脳、小脳及び橋/小脳脚で ABCB1 の発現が認められた。

幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いことが知られているが、その理由として胎児期から脳に ABCB1 が十分発現していることが関与していることが示唆された。（参照 68）

⑪ アベルメクチン類の強制経口毒性及び血中濃度測定試験（サル）

霊長類におけるアベルメクチン類の毒性量を検討するために、アカゲザル（一群雌雄各 2 匹）にアバメクチン原体及びイベルメクチン原体を強制経口投与する試験が実施された。投与は 2～3 週おきに 1 回ずつ計 13 回行われ、投与回ごとに投与量を 0.2 mg/kg 体重から増加し、最終投与時には 24.0 mg/kg 体重とされた（溶媒：ゴマ油）。また、投与 17、24 及び 29 週の投与後に、経時的に血中濃度が測定された。

死亡例はなかった。アカゲザルにおけるアベルメクチン類の急性経口 LD_{50} 値は 24 mg/kg を上回ると考えられ、ラットやマウスと比較して高い値であった。

投与による症状が認められた最低投与量は表 52 に示されている。

最も感受性の高い所見は嘔吐であり、最小毒性量は 2.0 mg/kg 体重と考えられた。

表 52　アバメクチン又はイベルメクチン投与による症状が認められた最低投与量

投与化合物 (mg/kg 体重)	アバメクチン	イベルメクチン
24	・鎮静化	・鎮静化
12		・散瞳
8		
6	・散瞳	
4		
2	・嘔吐	・嘔吐
1	毒性所見なし	毒性所見なし

また、本試験結果とイベルメクチン（医薬品）をヒトに投与した際の臨床所見を比較した結果は、表 53 に示されている。（参照 69）

表 53　アカゲザル及びヒトの血漿中濃度と臨床所見の比較

投与量 (mg/kg 体重)	血漿中濃度及び臨床所見		
	アカゲザル		ヒト
	アバメクチン	イベルメクチン	イベルメクチン (医薬品)
24	・嘔吐、散瞳、鎮静化 (390 ng/mL)	・嘔吐、散瞳、鎮静化 (680 ng/mL)	
8	・嘔吐 (150 ng/mL)	・嘔吐 (270 ng/mL)	
6.6～8.6*			・嘔吐、散瞳、鎮静化 (不明)
2	・嘔吐 (76 ng/mL)	・嘔吐 (110 ng/mL)	
0.2**	毒性所見なし (未測定)	毒性所見なし (未測定)	中毒所見なし (20 ng/mL)

*：ヒトでの中毒症状が報告された用量
**：イベルメクチン（医薬品）のヒトにおける臨床処方量
（ ）：血漿中濃度、／：試験結果又は報告なし

（2）発生毒性試験（CF-1 マウス）

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において胎児に口蓋裂がみられた原因は、胎児の一部に、ABCB1 遺伝子欠損個体[mdr1a (-/-) 個体]が存在したためと考えられた。

欠損個体では、アベルメクチン類を基質とする薬物トランスポーターである ABCB1 が、体内の諸臓器（脳、腸管、胎盤等）に発現しないため、このような個体では、投与されたアベルメクチン類は速やかに吸収され、胎盤を介して胎児に異常を誘発すると考えられた。このことから、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験［15.（2）①～⑥］は参考資料とした。

① 発生毒性試験（CF-1 マウス：アベルメクチン B1a）①<参考資料>

CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 5～14 日にアベルメクチン B1a を強制経口（0、0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、いずれの投与群でも死亡例が認められ、例数は 0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、3、6 及び 8 例であった。死亡個体はいずれも死亡前に振戦及び昏睡が観察された。生存個体に検体投与の影響は認められなかった。アベルメクチン B1a の胚致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。

口蓋裂の発生頻度は、表 54 に示されている。（参照 70）

表 54　口蓋裂発生頻度

投与群(mg/kg 体重/日)	0	0	0.1	0.2	0.4	0.8
検査生存胎児数/腹数	292/23	270/23	261/22	227/19	244/19	199/16
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	0	0	0	5/2	10/4

② 発生毒性試験（CF-1 マウス：アベルメクチン B1a）②<参考資料>

CF-1 マウス（一群雌 20 匹）の妊娠 5～14 日にアベルメクチン B1a を強制経口（0、0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.2 mg/kg 体重/日投与群を除く投与群に死亡例が認められ、例数は 0.1、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、3 及び 2 例であった。死亡個体はいずれも死亡前に振戦及び昏睡が観察された。生存個体に検体投与の影響は認められなかった。アベルメクチン B1a の胚致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。

口蓋裂の発生頻度は、表 55 に示されている。（参照 71）

表 55　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	0	0.1	0.2	0.4	0.8
検査生存胎児数/腹数	184/16	234/19	195/16	242/20	165/14	199/16
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	1/1	1/1	0	4/2	5/4

③ 妊娠動物毒性試験（CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体）①<参考資料>

CF-1 マウス（一群雌 11～13 匹）の妊娠 6～15 日に 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

試験開始時は、投与量は 0、1.5、3.0、6.25、12.5、25.0 及び 50.0 mg/kg 体重/日とされたが、初回投与後、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で各群 2～3 例の死亡が認められたため、最終的に投与群は 1.5 mg/kg 体重/日投与群のみとなった。

母動物では、投与群で死亡例が妊娠 8 日に 1 例認められた。また、同群で一過性の体重増加抑制が認められた。

口蓋裂の発生頻度は、表 56 に示されている。（参照 72）

表 56　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	1.5
検査生存胎児数/腹数	163/13	83/7
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	24/4

④　妊娠動物毒性試験（CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体）②＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 11～13 匹）の妊娠 6～15 日に 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0、0.05、0.10、0.50 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1.0 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が死亡し、0.5 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が振戦及び昏睡が認められたため切迫と殺された。

胎児では、いずれの投与群でも対照群より着床後胚死亡率が高かったが、用量相関性は認められなかった。0.10 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂の発生が認められた。発生頻度は表 57 に示されているが、用量相関性が明確でなく、検体投与の影響によるものか判断されなかった。（参照 73）

表 57　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	0.05	0.10	0.50	1.0
検査生存胎児数/腹数	136/12	104/12	115/11	90/9	91/11
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	0	13/3	1/1	7/4

⑤　発生毒性試験（CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体）①＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0、0.015、0.03 及び 0.06 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡例は認められず、各検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、0.015 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で口蓋裂が認められた。その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。（参照 74）

⑥ 発生毒性試験（CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体）②＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0、0.015、0.03、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に活動性の低下及び着色流涙が認められ、瀕死状態となったため切迫と殺された。それ以外に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、全投与群で口蓋裂の発生が認められた。発生頻度は表 58 に示されている。

0.015 及び 0.03 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例認められた口蓋裂は、高用量群において同型の奇形が高頻度に観察されていることから、投与の影響であると考えられた。（参照 75）

表 58　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	0.015	0.03	0.1	0.5
検査生存胎児数/腹数	261/23	283/24	238/23	279/24	233/23
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	1/1	1/1	6/1	24/6

以上より、CF-1 マウスの胎児で認められた口蓋裂増加は本系統マウスに ABCB1 が遺伝子的に低いマウスが含まれていることが、重篤な毒性影響につながっていると考えられた。ABCB1 の発現が認められている ICR マウスでは、アベルメクチンの毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。また、ラット新生児及び胎児では ABCB1 の発現量が低いことが、ラット新生児の死亡率増加等重篤な毒性発現影響に関連していると考えられた。一方、サルでは、幼若時から脳での ABCB1 の発現が認められた。

ヒトの成人では、脳毛細血管、肝臓、腎臓、腸管、副腎及び胎盤に ABCB1 が発現し、多くの薬物を基質とする多薬剤抵抗性の役割を担っており、胎盤ではステロイドホルモンの輸送にも関与していることが知られている（参照 77 及び 78）。また、造血系の幹細胞にも発現し、この場合は幹細胞を毒物から守っていると考えられている（参照 79）。妊娠中は、妊娠前期に胎盤の合胞体性栄養膜細胞に ABCB1 が発現し、胎児を保護している（参照 78 及び 80）。妊娠中期からは胎児の脳、腎臓、肝臓、副腎、肺、心臓等に ABCB1／mRNA が発現し、その程度は胎児の成長とともに増し、出生後は成人期を通して認められる（参照 77、81～84）。また、最新の知見では、胎生初期に ABCB1 が側脳室の神経上皮細胞及び脳室帯／脳室下帯の神経幹／前駆細胞に発現したという報告もある（参照 79）。

なお、現在のところ、ヒトにおいて ABCB1 の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていない。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物残留試験（ぶどう、セロリ等）の試験成績が新たに提出された。

^{14}C で標識されたアバメクチンを用いたラットの動物体内運命試験において、アバメクチンの主要成分であるアベルメクチン B1a 及びアベルメクチン B1b は、いずれも単回経口投与 4～8 時間後に C_{max} に達した。$T_{1/2}$ はアベルメクチン B1a で 19～35 時間、アベルメクチン B1b で 9～21 時間であった。吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経由せずに消化管に排泄及び糞中に排泄されることが確認されたこと、静脈内投与時の T_{max} 時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであることから、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測された。アベルメクチン B1a 及び B1b のいずれも単回経口投与後 168 時間に 93%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。ABCB1 を欠損している CF-1 マウスの実験から、その発現レベルが本剤の体内動態に関連していることが示された。アベルメクチン B1a は、体内では副腎、脂肪、肝臓及び膵臓に比較的高濃度に分布した。主な代謝物として[g]、[h]、[i]、[j]及び[k]が認められた。

^{14}C で標識したアバメクチンを用いた植物体内運命試験の結果、代謝物として[b]、[c]、[d]、[h]及び[o]が認められ、このうち代謝物[b]が 10%TRR を超えて認められた。

野菜及び茶を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]の合計の最大残留値は、茶（荒茶）の 0.481 mg/kg であった。海外における試験では、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]及び[s]の合計の最大残留値は、いちごの 0.076 mg/kg であった。

牛、山羊及び羊を用いた家畜体内薬物動態試験及び残留試験並びに豚を用いた残留試験が実施された。牛（皮下投与）、山羊（経口投与）及び羊（経口投与）の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中においては、アベルメクチン B1a が主要な残留物であると考えられた。

各種毒性試験結果から、アバメクチン投与による影響は主に神経症状（振戦、散瞳等）に認められた。アバメクチンは、GABA アゴニストとして作用し、その結果、塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋細胞に過分極を生じることにより、振戦、痙攣等を発現すると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められたが、これらの変化は母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であると考えられ、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと判断された。

イヌを用いた 18 週間亜急性毒性及び 1 年間慢性毒性試験において検体投与直後

に観察された死亡は、投与に起因するものである。これらの個体に報告されているような遺伝的変異が関連している可能性も否定できないが、死亡に至る機序については明らかにはならなかった。

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において胎児に口蓋裂がみられたが、その原因は胎児の一部に ABCB1 遺伝子欠損個体が存在したためと考えられ、評価の対象とはしなかった。ラットを用いた 2 世代繁殖試験において新生児の死亡率の増加がみられたが、その原因は胎児及び新生児において ABCB1 発現量が少ないことが新生児への重篤な毒性影響につながったと考えられた。

ABCB1 の発現が認められた ICR マウスでは、アベルメクチン類の毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。また、サルでも ABCB1 の発現が認められた。

ヒトでは妊娠前期には胎盤、妊娠中期以降は胎児体内及び出生後は成人期を通して ABCB1 の発現が認められる。また、現在のところ、ヒトにおいて ABCB1 の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていない。

代謝物[b]は、アベルメクチン B1a から異性化により生成され、植物体内運命試験及び水中光分解試験のみで認められた。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をアバメクチン及び代謝物[b]と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 59 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 60 にそれぞれ示されている。

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 世代繁殖試験［13. (1)］の 0.12 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた発達神経毒性試験②［13. (5)］においては、無毒性量が得られず、最小毒性量は 0.12 mg/kg 体重/日であった。発達神経毒性試験①［13. (4)］においては、0.12 mg/kg 体重/日で無毒性量が得られたこと、より長期間実施されたラットを用いた 2 世代繁殖試験［13. (1)］においても 0.12 mg/kg 体重/日で体重に影響は認められず無毒性量が得られたことから、発達神経毒性試験②の最小毒性量 0.12 mg/kg 体重/日は無毒性量に近いと考えられた。また、これらの試験の用量設定も考慮すれば、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数は 2 とすることが妥当と考えられた。

したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた発達神経毒性試験②の最小毒性量である 0.12 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.0006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、イヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験[11. (2)]の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において散瞳又は瞳孔の対光反射遅延、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[12. (1)]の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において瞳孔の対光反射消失又は遅延がそれぞれ認められたが、これらの所見の発現の時期及び程度等を総合的に考慮して、いずれも単回経口投与による影響と判断しなかった。

また、アバメクチ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に対す

る無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた18 週間亜急性毒性試験、85 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.5 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 0.005 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発達神経毒性試験②
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	0.12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200
ARfD	0.005 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(ARfD 設定根拠資料②)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	18 週間
(投与方法)	強制経口
(ARfD 設定根拠資料③)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	85 日間
(投与方法)	混餌
(ARfD 設定根拠資料④)	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)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

＜JMPR＞（1997 年）

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.12 mg/kg 体重/日
（安全係数）	50

＜米国＞（2011 年）

cRfD	0.0004 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	発達神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 7 日～哺育（分娩後）22 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.12 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	300
	（児動物体重の用量反応曲線が急勾配のため）
aRfD	0.005 mg/kg 体重
（幼児及び小児を含む）	
（aRfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（aRfD 設定根拠資料②）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	12 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重
（不確実係数）	100

＜EU＞（2008 年）

ADI	0.0025 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	18 週間
（投与方法）	強制経口
（ADI 設定根拠資料②）	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）	0.25 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.005 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重
（安全係数）	100

（参照 105～107）

表 59　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.4、1.6、4.0	雌雄：1.6	雌雄：4.0	雌雄：軽微な振戦、爪先歩行等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.75、1.5、2.0	雄：1.5 雌：0.8	雄：2.0 雌：1.5	雄：振戦及び体重減少 雌：死亡及び振戦 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、0.05、0.12、0.40	親動物 P 雌雄：0.4 F_1 雌雄：0.4 児動物 F_1 雌雄：0.12 F_2 雌雄：0.12	親動物 P 雌雄：－ F_1 雌雄：－ 児動物 F_1 雌雄：0.4 F_2 雌雄：0.4	親動物：毒性所見なし 児動物：出生日の死亡児数増加等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験	0、0.4、0.8、1.6	母動物及び胎児： 1.6	母動物及び胎児： －	母動物及び胎児： 毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発達神経 毒性試験 ①	0、0.12、0.2、0.4	母動物：0.4 児動物：0.12	母動物：－ 児動物：0.2	母動物：毒性所見なし 児動物：低体重等 （発達神経毒性は認められない）
	発達神経 毒性試験 ②	0、0.12、0.2、0.4	母動物：0.2 児動物：0.12 未満	母動物：0.4 児動物：0.12	母動物：同腹児重量減少等 児動物：低体重等 （発達神経毒性は認められない）
マウス	21 か月間 発がん性 試験	0、2.0、4.0、8.0	雄：4.1 雌：4.2	雄：8.1 雌：8.3	雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.5、1.0、2.0	母動物及び胎児： 1.0	母動物及び胎児： 2.0	母動物：体重増加抑制等 胎児：口蓋裂等
イヌ	18 週間 亜急性	0、0.25、0.5、2.0、 8.0	雌雄：0.25	雌雄：0.5	雌雄：全身筋肉振戦等

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)
	毒性試験				
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.25、0.5、1.0	雌雄：0.24	雄：0.49 雌：0.48	雌雄：瞳孔対光反射消失等
ADI			NOAEL：0.12 SF：200 ADI：0.0006		
ADI 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験②		

注) ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
－：最小毒性量が設定できなかった。
1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 60　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験② (強制経口)	6.67、10、15、22.5、 33.8	雌雄：－ 雌雄：歩行失調、振戦
	急性神経毒性試験 (強制経口)	0、0.5、1.5、6.0	雌雄：0.5 雌雄：開脚反射の低下
マウス	急性毒性試験① (強制経口)	0、5、10、20、40、80	非妊娠：－ 妊娠：5 非妊娠及び妊娠：振戦、呼吸呼吸緩徐、 立ち直り反射消失
	急性毒性試験② (強制経口)	0、5、10、20、40、80	非妊娠及び妊娠：－ 非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐
イヌ	18 週間亜急性毒性 試験 (強制経口)	0、0.25、0.5、2.0、8.0	雌雄：0.5 雌雄：強直性痙攣、瞳孔対光反射消失、 流涎、歩行失調、嘔吐、食欲不振
	85 日間亜急性毒性 試験 (混餌)	0、0.25、0.50、1.0、 4.0/2.0	雌雄：0.50 雌雄：瞳孔対光反射消失
	1 年間慢性毒性試験 (混餌)	0、0.25、0.5 及び 1.0	雌雄：0.5 雄雌：瞳孔対光反射消失
ARfD			NOAEL: 0.5 SF: 100 ARfD: 0.005
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験、イヌ 18 週間 亜急性毒性試験、イヌ 85 日間亜急性毒 性試験及びイヌ 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
－：無毒性量が設定できなかった。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
[b]	NOA 427011 8,9-Z 異性体	8,9-*Z*アベルメクチン B1a
[c]	NOA 448111	8a-オキソ-アベルメクチン B1a
[d]	NOA 448112	8a ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[e]	NOA 457465	4-ヒドロキシ,8a-オキソ-アベルメクチン B1a
[f]	NOA 457464	4,8a-ジヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[g]	24aOH NOA 439245	24a-ヒドロキシメチルアベルメクチン B1a
[h]	3"DM	3"-*O*-デスメチル-アベルメクチン B1a
[i]	27OH	27-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[j]	3"DM,24aOH	3"- *O*-デスメチル, 24a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[k]	3"DM,27OH	3"- *O*-デスメチル, 27-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[l]	3"DM,4aOH	3"- *O*-デスメチル, 4a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[m]	DO,3"DM,4aOH	デスオレアンドロシル, 3"-*O*-デスメチル, 4a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[n]	28OH	28-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[o]		((2S,4S,6S,8R,9S)-8-sec-ブチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-1,7-ジオキサ-スピロ[5.5]ウンデカ-10-エン-2-イル)-酢酸
[p]	2-Epi-NOA422601 DT1	2-エピ-アベルメクチン B1a
[q]	DT4	1,18-ジヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[r]	DT3	アベルメクチン B1a の誘導体
[s]	NOA 421704 8,9-Z 異性体	8,9-*Z*アベルメクチン B1b

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B member 1
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
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	血漿及び血漿中放射能最高濃度
Cre	クレアチニン
GABA	γ-アミノ酪酸
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫までの日数
$T_{1/2}$	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (茎葉) 2005年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	3 7 14	0.0098 0.0040 0.0006	0.0096 0.0040 0.0006	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0008 0.0005 <0.0005	0.0008 0.0005 <0.0005	0.011 0.005 0.002	0.011 0.005 0.002
	1	25.2～ 46.8 EC	3	3 7 14	0.0029 <0.0005 <0.0005	0.0028 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0005 <0.0005 <0.0005	0.004 <0.002 <0.002	0.004 <0.002 <0.002
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	3 7 14	0.0160 0.0143 0.0006	0.0148 0.0128 0.0006	0.0008 0.0007 <0.0005	0.0008 0.0007 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.018 0.016 0.002	0.017 0.014 0.002
	1	25.2～ 46.8 EC	3	3 7 14	0.0036 <0.0005 <0.0005	0.0036 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.005 <0.002 <0.002	0.005 <0.002 <0.002
トマト (果実) 2012年度	公的分析機関											
	1	80 EC	3	1 3 7	0.031 0.021 0.016	0.030 0.019 0.015	0.008 0.006 0.005	0.008 0.006 0.004	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.042 0.030 0.024	0.041 0.028 0.022
	1	90 EC	3	1 3 7	0.035 0.038 0.020	0.032 0.036 0.020	0.010 0.011 0.006	0.010 0.010 0.006	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.048 0.052 0.029	0.045 0.049 0.029
ピーマン (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	72 EC	3	1 7 14	0.044 0.009 <0.003	0.044 0.009 <0.003	0.004 <0.003 <0.003	0.004 <0.003 <0.003	0.005 <0.003 <0.003	0.005 <0.003 <0.003	0.053 0.015 <0.009	0.053 0.015 <0.009
	1	108 EC	3	1 7 14	0.076 0.038 0.008	0.075 0.037 0.008	0.006 0.003 <0.003	0.006 0.003 <0.003	0.004 0.004 <0.003	0.004 0.004 <0.003	0.086 0.045 0.014	0.085 0.044 0.014
	社内分析機関											
	1	72 EC	3	1 7 14	0.062 0.018 <0.003	0.060 0.018 <0.003	0.006 <0.003 <0.003	0.006 <0.003 <0.003	0.010 0.005 <0.003	0.010 0.005 <0.003	0.078 0.026 <0.009	0.076 0.026 <0.009
	1	108 EC	3	1 7 14	0.089 0.044 0.010	0.088 0.044 0.010	0.009 0.004 <0.003	0.009 0.004 <0.003	0.007 0.008 <0.003	0.007 0.008 <0.003	0.105 0.056 0.016	0.104 0.056 0.016
なす (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	1 7 14	0.014 <0.003 <0.003	0.014 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.020 <0.009 <0.009	0.020 <0.009 <0.009
	1			1 7 14	0.038 0.009 <0.003	0.038 0.008 <0.003	0.003 <0.003 <0.003	0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.044 0.015 <0.009	0.044 0.014 <0.009
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	1 7 14	0.023 <0.002 <0.002	0.022 <0.002 <0.002	0.003 <0.002 <0.002	0.003 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	0.028 <0.006 <0.006	0.027 <0.006 <0.006
	1			1 7 14	0.031 0.008 0.002	0.030 0.008 0.002	0.004 <0.002 <0.002	0.004 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	0.037 0.012 0.006	0.036 0.012 0.006

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実) 2009年度	公的分析機関											
	1	90 EC	2	1 3 7	0.023 0.005 <0.003	0.022 0.005 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.029 0.011 <0.009	0.028 0.011 <0.009
	1	89 EC	2	1 3 7	0.032 0.013 0.005	0.032 0.013 0.004	0.004 <0.003 <0.003	0.004 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.039 0.019 0.011	0.039 0.019 0.010
すいか (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.002 0.003 <0.002	<0.002 0.003 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 0.007 <0.006	<0.006 0.007 <0.006
メロン (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
みかん (果肉) 2005年度	公的分析機関											
	1	22 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
	1	90 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
	社内分析機関											
	1	22 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
	1	90 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果皮) 2005年度	公的分析機関											
	1	22 EC	3	7	0.314	0.312	0.013	0.013	0.049	0.049	0.376	0.374
				14	0.116	0.114	0.005	0.005	0.017	0.017	0.138	0.136
				21	0.089	0.088	0.004	0.004	0.015	0.014	0.108	0.106
	1	90 EC	3	7	0.052	0.052	0.003	0.003	0.017	0.016	0.072	0.071
				14	0.023	0.022	0.001	0.001	0.009	0.008	0.033	0.031
				21	0.018	0.018	0.001	0.001	0.006	0.006	0.025	0.025
	社内分析機関											
	1	22 EC	3	7	0.206	0.202	0.009	0.009	0.031	0.030	0.246	0.241
				14	0.138	0.136	0.006	0.006	0.023	0.020	0.167	0.162
				21	0.101	0.100	0.005	0.004	0.017	0.016	0.123	0.120
	1	90 EC	3	7	0.043	0.040	0.002	0.002	0.011	0.010	0.056	0.052
				14	0.023	0.023	0.001	0.001	0.006	0.006	0.030	0.030
				21	0.013	0.012	0.001	0.001	0.004	0.004	0.018	0.017
みかん (果肉) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	55 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	社内分析機関											
	1	58 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	55 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
みかん (果皮) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7	0.030	0.030	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.036	0.036
				14	0.021	0.021	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.027	0.027
				21	0.012	0.012	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.018	0.018
	1	55 SC	3	7	0.283	0.283	0.028	0.028	0.006	0.006	0.317	0.317
				14	0.258	0.258	0.024	0.024	0.005	0.005	0.287	0.287
				21	0.209	0.204	0.019	0.018	0.004	0.004	0.232	0.226
	社内分析機関											
	1	58 SC	3	7	0.042	0.041	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.048	0.047
				14	0.019	0.019	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.025	0.025
				21	0.012	0.012	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.018	0.018
	1	55 SC	3	7	0.388	0.381	0.023	0.022	0.007	0.007	0.418	0.410
				14	0.234	0.228	0.015	0.014	0.005	0.005	0.254	0.247
				21	0.198	0.194	0.014	0.014	0.005	0.005	0.217	0.213
なつみかん (果実全体) 2005年度	公的分析機関											
	1	36 EC	3	7	0.0030	0.0028	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.004	0.004
				14	0.0040	0.0038	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.005	0.005
				21	0.0014	0.0014	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
	1	36 EC	3	7	0.0009	0.0009	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
				14	0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
				21	0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
	社内分析機関											
	1	36 EC	3	7	0.009	0.009	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.013	0.013
				14	0.007	0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.011	0.010
				21	0.003	0.003	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.007	0.007
	1	36 EC	3	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
				14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
				21	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実全体) 2010 年度	公的分析機関											
	1	60 SC	3	7 14 21	0.017 0.015 0.012	0.017 0.015 0.012	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.023 0.021 0.018	0.023 0.021 0.018
	1	52 SC	3	7 14 21	0.018 0.007 0.003	0.018 0.007 0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.024 0.013 0.009	0.024 0.013 0.009
	社内分析機関											
	1	60 SC	3	7 14 21	0.021 0.015 0.015	0.020 0.015 0.015	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.027 0.021 0.021	0.026 0.021 0.021
	1	53 SC	3	7 14 21	0.024 0.007 0.004	0.023 0.007 0.004	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.030 0.013 0.010	0.029 0.013 0.010
すだち (果実) 2005 年度	社内分析機関											
	1	90 EC	3	7 14 21	0.0024 0.0015 0.0012	0.0024 0.0014 0.0011	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0012 0.0010 0.0007	0.0012 0.0008 0.0007	0.004 0.003 0.002	0.004 0.003 0.002
かぼす (果実) 2005 年度	社内分析機関											
	1	108 EC	3	7 14 21	0.0053 0.0046 0.0029	0.0052 0.0044 0.0028	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0032 0.0029 0.0020	0.0029 0.0028 0.0020	0.009 0.008 0.005	0.009 0.008 0.005
すだち (果実) 2010 年度	社内分析機関											
	1	45 SC	3	7 14 21	0.007 0.005 <0.003	0.006 0.004 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.013 0.011 <0.009	0.012 0.010 <0.009
かぼす (果実) 2010 年度	社内分析機関											
	1	56 SC	3	7 14 21	0.007 <0.003 <0.003	0.006 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.013 <0.009 <0.009	0.012 <0.009 <0.009
茶 (荒茶) 2006 年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	7 14	0.351 0.057	0.349 0.056	0.033 0.006	0.033 0.006	0.089 0.014	0.088 0.014	0.473 0.077	0.470 0.076
	1			7 14	0.043 0.011	0.042 0.011	0.005 <0.003	0.004 <0.003	0.015 0.005	0.015 0.005	0.063 0.019	0.061 0.019
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	7 14	0.335 0.051	0.333 0.050	0.043 0.008	0.042 0.008	0.103 0.015	0.102 0.014	0.481 0.074	0.477 0.072
	1			7 14	0.052 0.015	0.050 0.014	0.007 <0.003	0.006 <0.003	0.016 0.009	0.016 0.009	0.075 0.027	0.072 0.026

注) ・EC：乳剤、SC：フロアブル剤
・一部に定量限界未満を含むデータの合計、平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (実施国) 報告年	試験ほ場数	使用量・使用方法	回数(回)	PHI (日)	最大残留量[注1] (mg/kg)	各化合物の残留量 (mg/kg)[注2] 【ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a+代謝物 8,9-Z ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a / ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1b+代謝物 8,9-Z ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1b】
ぶどう (米国) 1996 年	6	21.3 g ai/ha 散布 EC	2	7、14、28、42	ほ場 A:0.0068 ほ場 B:<0.004 ほ場 C:<0.004 ほ場 D:<0.004 ほ場 E:0.0079 ほ場 F:0.0044	ほ場 A : 0.0048 / <0.002 ほ場 B : <0.002 / <0.002 ほ場 C : <0.002 / <0.002 ほ場 D : <0.002 / <0.002 ほ場 E : 0.0059 / <0.002 ほ場 F : 0.0024 / <0.002
	7		2	28	ほ場 A:<0.004 ほ場 B:<0.004 ほ場 C:<0.004 ほ場 D:<0.004 ほ場 E:0.0045 ほ場 F:<0.004 ほ場 G:<0.004	ほ場 A : <0.002 / <0.002 ほ場 B : <0.002 / <0.002 ほ場 C : <0.002 / <0.002 ほ場 D : <0.002 / <0.002 ほ場 E : 0.0025 / <0.002 ほ場 F : <0.002 / <0.002 ほ場 G : <0.002 / <0.002
セロリ (米国) 1988 年	2	22.4 g ai/ha 散布 EC	10	1、3、5、7、14	ほ場 A:<0.010	ほ場 A : <0.005 / <0.005 (#) [注2]
		44.8 g ai/ha 散布 EC			ほ場 B:0.0175	ほ場 B : 0.0125 / 0.005 (#)
レタス (米国) 1993 年、 2000 年	1	21.3 g ai/ha 散布 EC	3	7	<0.004	<0.002 / <0.002
	11	22.4 g ai/ha 散布 EC	10 7 8 8 8 9 9 8 8 9 6	5 5、7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	ほ場 A : 0.026 ほ場 B : 0.010 ほ場 C:<0.010 ほ場 D:<0.010 ほ場 E:<0.010 ほ場 F:<0.010 ほ場 G : 0.020 ほ場 H : <0.010 ほ場 I:<0.010 ほ場 J : 0.010 ほ場 K:<0.010	ほ場 A : 0.021 / <0.005 (#) ほ場 B : 0.005 / <0.005 (#) ほ場 C : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 D : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 E : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 F : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 G : 0.015 / <0.005 (#) ほ場 H : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 I : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 J : 0.005 / <0.005 (#) ほ場 K : <0.005 / <0.005 (#)
	11		10 7 8 8 8 9 9 8	5 5、7 7 7 7 7 7 7	ほ場 A : 0.022 ほ場 B:<0.010 ほ場 C:<0.010 ほ場 D:<0.010 ほ場 E:<0.010 ほ場 F:<0.010 ほ場 G : 0.025 ほ場 H :	ほ場 A : 0.017 / <0.005 (#) ほ場 B : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 C : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 D : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 E : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 F : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 G : 0.020 / <0.005 (#) ほ場 H : <0.005 / <0.005 (#)

作物名 (実施国) 報告年	試験ほ場数	使用量・使用方法	回数(回)	PHI(日)	最大残留量[注1] (mg/kg)	各化合物の残留量(mg/kg)[注2] 【ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a+代謝物 8,9-Z ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a / ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1b+代謝物 8,9-Z ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1b】
			8 *9* *6*	7 7 7	<0.010 ほ場 I : <0.010 ほ場 J : 0.019 ほ場 K: <0.010	ほ場 I : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 J : 0.014 / <0.005 (#) ほ場 K : <0.005 / <0.005 (#)
リーフレタス (米国) 1998 年	6	21.3 g ai/ha 散布 EC	*6* *6* *5* *5* *6* *6*	7、14	ほ場 A : 0.018 ほ場 B : 0.011 ほ場 C : 0.065 ほ場 D : 0.024 ほ場 E : 0.021 ほ場 F : 0.028	ほ場 A : 0.016 / <0.002 (#) ほ場 B : 0.009 / <0.002 (#) ほ場 C : 0.060 / 0.005 (#) ほ場 D : 0.022 / <0.002 (#) ほ場 E : 0.019 / <0.002 (#) ほ場 F : 0.026 / <0.002 (#)
ほうれんそう (米国) 1998 年	6	21.3 g ai/ha 散布 EC	*6* *6* *6* *6* *5* *7*	7、14	ほ場 A : 0.027 ほ場 B : 0.099 ほ場 C : 0.028 ほ場 D : 0.052 ほ場 E : 0.024 ほ場 F : 0.048	ほ場 A : 0.024 / 0.003 (#) ほ場 B : 0.091 / 0.008 (#) ほ場 C : 0.026 / <0.002 (#) ほ場 D : 0.046 / 0.006 (#) ほ場 E : 0.022 / <0.002 (#) ほ場 F : 0.045 / 0.003 (#)
いちご (EU) 1997～ 2005 年	16	18～24 g ai/ha 散布 EC	3 3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 4 4 3 3 4 4	3 3 *1*、*2*、3 *1*、3、7、9 3、7 3、7 3、7 3、7 3、7 3、7 3、7 *1*、3、7、10 *1*、3、7、10 3 3	ほ場 A : 0.076 ほ場 B : 0.024 ほ場 C : 0.047 ほ場 D : 0.018 ほ場 E: 0.0059 ほ場 F: 0.0056 ほ場 G: 0.0086 ほ場 H: 0.0051 ほ場 I : 0.0078 ほ場 J : 0.0046 ほ場 K: 0.0092 ほ場 L: 0.0115 ほ場 M : 0.038 ほ場 N : 0.046 ほ場 O : 0.010 ほ場 P : 0.008	ほ場 A : 0.073 / 0.003 ほ場 B : 0.022 / <0.002 ほ場 C : 0.045 / <0.002 ほ場 D : 0.016 / <0.002 ほ場 E : 0.0039 / <0.002 ほ場 F : 0.0036 / <0.002 ほ場 G : 0.0066 / <0.002 ほ場 H : 0.0031 / <0.002 ほ場 I : 0.0058 / <0.002 ほ場 J : 0.0026 / <0.002 ほ場 K : 0.0072 / <0.002 ほ場 L : 0.0095 / <0.002 ほ場 M : 0.036 / <0.002 ほ場 N : 0.044 / <0.002 ほ場 O : 0.008 / <0.002 ほ場 P : 0.006 / <0.002

米国における規制対象物質は、アベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Z アベルメクチン B1a（代謝物[b]）及び 8, 9-Z アベルメクチン B1b の 4 化合物であり、EU における規制対象物質はアベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Z アベルメクチン B1a（代謝物[b]）の 3 化合物である。

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作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数のほ場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（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)　(#)を付した作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内でない試験条件を斜体で示している。

EC：乳剤

＜別紙５：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児（1~6 歳） (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5kg)		高齢者(65 歳以上) (体重:56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ねぎ	0.017	9.4	0.16	3.7	0.06	6.8	0.12	10.7	0.18
トマト	0.049	32.1	1.57	19	0.93	32	1.57	36.6	1.79
ピーマン	0.104	4.8	0.50	2.2	0.23	7.6	0.79	4.9	0.51
ナス	0.044	12	0.53	2.1	0.09	10	0.44	17.1	0.75
きゅうり(含ガーキン)	0.039	20.7	0.81	9.6	0.37	14.2	0.55	25.6	1.00
すいか	0.007	7.6	0.05	5.5	0.04	14.4	0.10	11.3	0.08
なつみかんの果実全体	0.029	1.3	0.04	0.7	0.02	4.8	0.14	2.1	0.06
その他のかんきつ類果実	0.012	5.9	0.07	2.7	0.03	2.5	0.03	9.5	0.11
茶	0.477	6.6	3.15	1	0.48	3.7	1.76	9.4	4.48
みかんの皮	0.41	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
合　計			6.92		2.30		5.54		9.01

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のアベルメクチン B1a 及び B1 並びに代謝物[b]の合量値の平均値の最大値を用いた。（参照 別紙 3）
・ff：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 105）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたアベルメクチン B1a 及び B1b 代謝物[b]（合量）の推定摂量（μg/人/日）
・メロン及びみかん（果肉）のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
・その他のかんきつ類果実については、すだち及びかぼすのうち、残留値の最も高いすだちの値を用いた。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 19 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0409004 号）
3. 農薬抄録アバメクチン（殺虫剤）（平成 20 年 3 月 21 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、2007 年、一部公表
4. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1a の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
5. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1b の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
6. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1a 反復投与後の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：
7. ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
8. トマトにおける代謝試験（温室試験）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
9. セルリーにおける代謝試験（GLP 対応）：Florida 大学農薬研究センター（米国）、1988 年、未公表
10. 棉における代謝試験（GLP 対応）：Merck Sharp and Dohme Research Labs（米国）、1986 年、未公表
11. かんきつにおける代謝試験：Merck（米国）、1984 年、未公表
12. ^{14}C 標識アベルメクチン B1a の好気及び嫌気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
13. アベルメクチン B1a の土壌吸着脱着試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
14. アベルメクチン B1a の火山灰土壌における吸脱着試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2006 年、未公表
15. アベルメクチン B1a の加水分解（GLP）対応：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
16. アベルメクチン B1a の水中光分解（GLP）対応：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
17. アベルメクチン B1a の滅菌自然水における水中光分解試験（GLP 対応）：Jealott's Hill International Research Centre, Syngenta（英国）、2006 年、未公表
18. 土壌残留性試験：シンジェンタ　ジャパン株式会社、2006 年、未公表

19. 作物残留性試験成績：シンジェンタ　ジャパン株式会社、2005～2006 年、未公表
20. 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
21. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（米国）、2001 年、未公表
22. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1981 年、未公表
23. 雌マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
24. 雌マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
25. ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
26. ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1983 年、未公表
27. ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1984 年、未公表
28. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2001 年、未公表
29. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2003 年、未公表
30. アベルメクチン B1a のラットおよびマウスを用いた急性経口毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1977 年、未公表
31. アベルメクチン B1b のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
32. 8,9-Z アベルメクチン B1a のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1986 年、未公表
33. ラットを用いた経口投与による急性神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
34. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1981 年、未公表
35. ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（米国）、2000 年、未公表
36. ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme

Research Laboratories（米国）、1981 年、未公表
37. モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：Covance Laboratories、2001 年、未公表
38. マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
39. ラットを用いた 13 週間経口投与による亜急性毒性/神経毒性併合試験(GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
40. イヌを用いた 18 週間反復経口投与毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1976 年、1982 年、未公表
41. イヌを用いた 85 日間反復経口投与毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1984 年、未公表
42. イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1987 年、未公表
43. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985 年、未公表
44. マウスを用いた試料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985 年、未公表
45. ラットを用いた 2 世代繁殖試験(GLP 対応)：Argus Research Laboratories 及び Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1984 年、未公表
46. ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985 年、未公表
47. ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1982 年、未公表
48. 細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
49. チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1983 年、未公表
50. チャイニーズハムスター培養卵巣細胞を用いた in vitro 染色体異常試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
51. マウスの骨髄を用いた in vivo 小核試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
52. マウスの骨髄細胞を用いた in vivo 染色体異常試験（GLP 対応）：SRI

International（米国）、1983 年、未公表
53. 8,9-Z アベルメクチン B1a の細菌を用いた復帰変異試験(GLP 対応):Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1988 年、未公表
54. アバメクチン　毒性に関する考察：シンジェンタ ジャパン株式会社、2009 年、未公表
55. アバメクチンの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：シンジェンタジャパン株式会社、2010 年、未公表
56. アバメクチン　毒性に関する考察：シンジェンタ ジャパン株式会社、2010 年、未公表
57. CF-1 マウス及び CD-1 マウスを用いたアバメクチン単回経口投与後の毒性の比較：Merk Research Laboratories（米国）、1994 年、未公表
58. 8,9-isomer（アベルメクチン B1 の光分解物）を用いた催奇形性試験、CF-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1996 年、未公表
59. 8,9-isomer（アベルメクチン B1 の光分解物）を用いた催奇形性試験、p-糖蛋白遺伝子を調べた CF-1 マウスにおける発生毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1996 年、未公表
60. 8,9-isomer（アベルメクチン B1 の光分解物）を用いた催奇形性試験、CD-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1996 年、未公表
61. 動物体内運命試験　アバメクチン、エマメクチンおよびイベルメクチンの CF-1 マウスにおける代謝試験(GLP 対応):Central Toxicology Labolatory（英国）：2008 年、未公表
62. ラットを用いた経口投与による発達神経毒性試験-1(GLP 対応):Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
63. ラットを用いた経口投与による発達神経毒性試験-2(GLP 対応):Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2007 年、未公表
64. ラット胎児及び新生児における p-糖蛋白の発現：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1995 年、未公表
65. ラットを用いたアベルメクチン B1a の乳汁中濃度測定試験：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
66. ラット哺育児における血中濃度測定（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
67. アカゲザルの P-糖蛋白の免疫組織化学的染色：Merck Institute for Therapeutic Research（米国）、1995 年、未公表
68. アカゲザルの P-糖蛋白の免疫組織化学的染色：Merck Institute for Therapeutic Research（米国）、1995 年、未公表
69. アバメクチン及びイベルメクチンのサルにおける急性経口毒性及び血中濃

度測定試験（GLP 対応）：Merck Institute for Therapeutic Research（米国）、1985 年、未公表
70. CF-1 マウスにおける催奇形性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1976 年、未公表
71. CF-1 マウスにおける催奇形性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1977 年、1986 年、未公表
72. CF-1 マウスにおける妊娠動物毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
73. CF-1 マウスにおける妊娠動物毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
74. CF-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
75. CF-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
76. 農薬抄録アバメクチン（殺虫剤）（平成 22 年 7 月 23 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、2010 年、一部公表
77. Kalken et al.. Multidrug Resistance Gene (P-Glycoprotein) Expression in the Human Fetus. *American Journal of Pathology* Vol. 141, No. 5, 1992.
78. Macfarland et al.. Stage-specific distribution of P-glycoprotein in first-trimester and full-term human placenta. *Histochemical Journal* 26, 417-423 (1994).
79. Yamamoto A, et al.. ABCB1 is predominantly expressed in human fetal neural stem/progenitor cells at an early development stage. *J Neurosci Res.* 2009 Sep; 87(12):2615-23.
80. Sun M, et al.. Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation. *Placenta.* 2006 Jun-Jul; 27(6-7):602-9. Epub 2005 Sep 6.
81. Daood M, et al.. ABC transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS. *Neuropediatrics.* 2008 Aug; 39(4):211-8. Epub 2009 Jan 22.
82. Schumacher U, et al.. The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp, MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. *Histochem Cell Biol.* 1997 Aug; 108(2):179-82.
83. Virgintino D, et al.. Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during human development. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008 Jan; 67(1):50-61.
84. Fakhoury M, et al.. mRNA expression of MDR1 and major metabolising

enzymes in human fetal tissues. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 24(6):529-36.
85. JECFA: "Abamectin": Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-8. (1996)
86. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (1), 2000
87. APVMA: Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for ABAMECTIN, 2007（未公表）
88. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (2), 1999
89. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 2 月 9 日付け府食第 132 号）
90. 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 3 月 12 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 45 号）
91. Determination of the Magnitude of Residues of Amermectin B1 and 8,9-Z Avermevtin B1 in/on the Raw Agricultural Commodity, Grapes, and in Grape Processing Fractions, from Abamectin 0.15 EC Applied with Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1996.
92. Celery Residue Data in Support of a Registration Petition for the Use of Abamectin 0.15 EC as a Miticide on Celery in the USA. Merck and Co., Inc. U.S.A.), 1988.
93. Abamectin − Magnitude of the Residues In or On Representative Commodities of Crop Group 4: Leafy Vegetables. Novartis Crop Protection Inc. (U.S.A.), 2000.
94. Details of Residue Trials Conducted in the U.S. to Support Establishing Residue Tolerances for Abamectin and its Delta 8, 9-Isomer In/On the Raw Agricultural Commodity, Head Lettuce. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1993.
95. Determination of the Magnitude of Residues of Avermectin B1 and 8, 9-Z Avermectin B1 In/On the Raw Agricultural Commodities Leaf Lettuce and Spinach Abamectin 0.15 EC Applied with a Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Novartis Crop Protection, Inc. (U.S.A.), 1998.
96. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030501). ADME Bioanalysis (France), 2000.
97. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030502). ADME Bioanalysis (France), 2000.
98. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France

(North) (Report No. 0030401). ADME Bioanalysis (France), 2000.
99. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5066). ADME Bioanalysis (France), 2004.
100. Assay of Total Avermectin B1 and 8, 9-Z Avermectin B1 Observed in Strawberry. ADME Bioanalysis (France), 1997.
101. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5085). ADME Bioanalysis (France), 2005.
102. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Southern France (Report No. 03-5086). ADME Bioanalysis (France), 2005.
103. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1112/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
104. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1113/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
105. Pesticide Residues in food 1997, evaluations Part II Toxicological & Environmental (1997)
106. U.S. EPA: Abamectin. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on the Bulb Onion Subgroup 3-07A, Chives, and Dry Beans. 2011
107. EFSA 2008: Conclusion of EFSA prepared by PRAPeR on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamecyin. EFSA Scientific Report (2008) 147, 1-106.
108. 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 14 号）

厚生労働省発生食 0712 第 1 号
平 成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋 田 充 殿

厚生労働大臣 塩 崎 恭 久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 28 年 8 月 22 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 28 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくアルトレノゲストに係る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。

アルトレノゲスト

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

1．概要

（1）品目名：アルトレノゲスト[Altrenogest]

（2）用途：ホルモン剤

炭素数21の19-ノルテストステロン類に属する合成ホルモン剤である。黄体ホルモンに類似した生理活性を有しており、脳下垂体に作用して負のフィードバック作用により性腺刺激ホルモンの分泌を抑制すると考えられている。

日本では、動物用及びヒト用の医薬品としての承認はない。

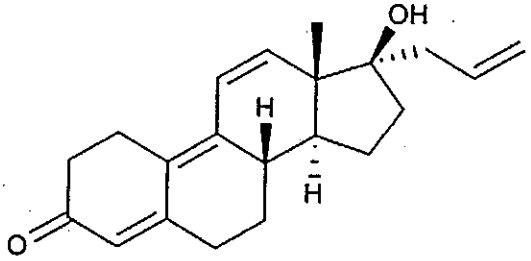
海外では、動物用医薬品として、未経産豚及び雌馬の発情同期化を目的とした経口投与剤が承認されている。

（3）化学名

(8*S*, 13*S*, 14*S*, 17*R*)-17-Hydroxy-13-methyl-17-prop-2-enyl-1, 2, 6, 7, 8, 14, 15, 16-octahydrocyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (IUPAC)

(17β)-17-Hydroxy-17-(2-propen-1-yl)estra-4, 9, 11-trien-3-one (CAS)

（4）構造式及び物性



分　子　式　：$C_{21}H_{26}O_2$

分　子　量　：310.43

（5）適用方法及び用量

アルトレノゲストの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

また、豚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

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
アルトレノゲストを有効成分とする経口投与用油剤	未経産豚	1日量として1頭当たり20 mgを18日間連続で混餌投与する。	EU	24日
			豪州	15日
		1日量として1頭当たり15 mgを14日間連続で混餌投与する。	カナダ	42日
			米国	21日
	雌豚	1日量として1頭当たり20 mgを3日間連続で混餌投与する。	EU	24日
	初産豚	1日量として1頭当たり20 mgを離乳48時間後より5日間連続で混餌投与する。	豪州	15日
	雌馬	1日量として1頭当たり20 mgを18日間連続で混餌投与する。	EU	24日

2．対象動物における残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

アルトレノゲスト

② 分析法の概要

試料に無水硫酸ナトリウムを加え、アセトニトリルで抽出する。1-プロパノールを加えて濃縮乾固後、60%アセトニトリルに溶解し、遠心分離した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を用いて定量する。

定量限界：0.0002 mg/kg

（2）残留試験結果

① 雌豚（LW系交雑種、4頭/時点）にアルトレノゲストを18日間混餌投与（20 mg/頭/日）し、最終投与1、2、7及び21日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のアルトレノゲストの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表1. 雌豚にアルトレノゲストを18日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	2	7	21
筋肉	0.0039±0.012(4)	0.0007±0.0004(4)	<0.0002(4)	<0.0002(4)
脂肪	0.081±0.024(4)	0.024±0.012(4)	0.0003, <0.0002(3)	<0.0002(4)
肝臓	0.11±0.05(4)	0.032±0.023(4)	0.0008±0.0005(4)	0.0003, 0.0004, <0.0002(2)
腎臓	0.017±0.006(4)	0.0051±0.0033(4)	<0.0002(4)	<0.0002(4)
小腸	0.0077±0.0033(4)	0.0014±0.0009(4)	<0.0002(4)	<0.0002(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

② 雌豚（LW種、4頭/時点）にアルトレノゲストを18日間混餌投与（20 mg/頭/日）し、最終投与7、14及び21日後の皮膚/脂肪（自然な比率の脂肪付きの皮膚）及び肝臓のアルトレノゲストの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表2. 雌豚にアルトレノゲストを18日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	7	14	21
皮膚/脂肪	<0.0002(4)	<0.0002(4)	<0.0002(4)
肝臓	0.00071±0.00024(4)	0.00075±0.00031(4)	0.00025, <0.0002(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

③ 雌豚（計22頭）にアルトレノゲストを18日間混餌投与（20 mg/頭/日）し、最終投与1、7、14及び21日後の筋肉、皮膚/脂肪、腎周囲脂肪、肝臓及び腎臓のアルトレノゲストの濃度を測定した（分析法の詳細不明）。

表3. 雌豚にアルトレノゲストを18日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	7	14	21
筋肉	0.00470	<0.00125	<0.00125	<0.00125
皮膚/脂肪	0.0553	<0.00125	<0.00125	<0.00125
腎周囲脂肪	0.0597	0.00126	<0.00125	<0.00125
肝臓	0.0854	<0.00125	<0.00125	<0.00125
腎臓	0.00916	<0.00125	<0.00125	<0.00125

数値は平均値を示す。

定量限界：0.00125 mg/kg

④ 雌馬にアルトレノゲストを10日間混餌投与（0.044 mg/kg体重/日）し、最終投与0（4時間）、2及び14日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のアルトレノゲストの濃度を測定した（分析法の詳細不明）。

表4. 雌馬にアルトレノゲストを10日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	0（4時間）	2	14
筋肉	0.0016～0.0058	<0.001	<0.001
脂肪	0.0067～0.0636	<0.002	<0.002
肝臓	0.0055～0.017	<0.002	<0.002
腎臓	0.0043～0.0075	<0.002	<0.002

数値は分析値を示す。

定量限界：筋肉0.001 mg/kg、脂肪・肝臓・腎臓0.002 mg/kg

3．ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアルトレノゲストに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.004 mg/kg 体重/day

（動物種）　サル

（投与方法）　経口投与

（試験の種類）　亜急性毒性試験

（期間）　90日間（3月経周期）

安全係数：100

ADI：0.00004 mg/kg 体重/day

4．諸外国における状況

JECFA 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、カナダ及び豪州において豚に、EU において豚及び馬に基準値が設定されている。

5．基準値案

（1）残留の規制対象

アルトレノゲストとする。

（2）基準値案

別紙 1 のとおりである。

（3）暴露評価

1 日当たり摂取する動物用医薬品等の量の 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 2 参照。

	TMDI/ADI (%) 注)
一般（1 歳以上）	7.8
幼小児（1～6 歳）	20.8
妊婦	7.5
高齢者（65 歳以上）	5.6

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

動物用医薬品名　　アルトレノゲスト

(別紙1)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		残留試験成績等 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.001 0.001	[redacted]	IT		0.001	米国	【<0.00125(投与後21日)】 【<0.001(投与後14日)(馬)】
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.004 0.004	[redacted]	IT		0.004 0.004	EU EU	【<0.00125(投与後21日)】 【<0.002(投与後14日)(馬)】
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.004 0.004	[redacted]	IT		0.004 0.004	米国 EU	【<0.00125(投与後14日)】 【<0.002(投与後14日)(馬)】
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.004 0.004	[redacted]	IT				【<0.00125(投与後14日)】*1 【<0.002(投与後14日)(馬)】*2
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.004 0.004	[redacted]	IT				【豚の肝臓参照】 【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照】
乳		[redacted]					
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		[redacted]					
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		[redacted]					
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		[redacted]					
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		[redacted]					
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		[redacted]					
鶏の卵 その他の家きんの卵		[redacted]					
魚介類(さけ目魚類に限る。) 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) 魚介類(すずき目魚類に限る。) 魚介類(その他の魚類に限る。) 魚介類(貝類に限る。) 魚介類(甲殻類に限る。) その他の魚介類		[redacted]					
はちみつ		[redacted]					

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「登録申請」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートトレラ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。
*1 豚の腎臓の残留データに基づき、米国における豚の肝臓の基準値を参考として基準値案を策定した。
*2 馬の腎臓の残留データに基づき、EUにおける馬の肝臓の基準値を参考として基準値案を策定した。

(別紙2)

アルトレノゲストの推定摂取量（単位：μg/人/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
豚の筋肉	0.001	0.2*	0.1*	0.2*	0.1*
豚の脂肪	0.004				
豚の肝臓	0.004	0.0004	0.002	0.000	0.0004
豚の腎臓	0.004	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
豚の食用部分	0.004	0.002	0.001	0.0004	0.002
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.001	0.002*	0.0004*	0.002*	0.002*
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.004				
計		0.2	0.1	0.2	0.1
ADI 比 (%)		7.8	20.8	7.5	5.6

TMDI：理論最大１日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成２７年　６月２３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２８年　１月１２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２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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]

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

アルトレノゲスト

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	0.001
豚の脂肪	0.004
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.004
豚の肝臓	0.004
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.004
豚の腎臓	0.004
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.004
豚の食用部分[注2)]	0.004
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.004

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府　食　第　８　号
平成２８年１月１２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

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２７年６月２３日付け厚生労働省発食安０６２３第６号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアルトレノゲストに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アルトレノゲストの一日摂取許容量を 0.00004 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

アルトレノゲスト

２０１６年１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、単回及び反復投与）① ……7
（3）薬物動態試験（豚、単回及び反復投与）② ……9
（4）薬物動態試験（豚、反復投与）① ……11
（5）薬物動態試験（豚、反復投与）② ……12
（6）薬物動態試験（豚、反復投与）③ ……14
（7）残留物のバイオアベイラビリティ試験（ラット） ……14
（8）薬物動態試験（豚及び馬） ……15
（9）薬物動態試験（馬、反復投与）① ……15
（10）薬物動態試験（馬、反復投与）② ……16
（11）薬物動態試験（馬、反復投与）③ ……16
2．残留試験 ……16
（1）残留試験（豚）① ……16
（2）残留試験（豚）② ……17
（3）残留試験（豚）③ ……17
（4）残留試験（馬） ……18
3．遺伝毒性試験 ……18
4．急性毒性試験 ……19
5．亜急性毒性試験 ……20
（1）2か月間亜急性毒性試験（ラット） ……20
（2）13週間亜急性毒性試験（ラット） ……20

（3）13 週間亜急性毒性試験（豚）＜参考資料＞ ……21
（4）3 月経周期（又は 90 日間）経口投与試験（サル） ……21
6．慢性毒性試験及び発がん性試験 ……22
（1）1 年間慢性毒性試験（ラット） ……22
（2）1 年間慢性毒性試験（イヌ） ……23
（3）1 年間慢性毒性試験（豚）＜参考資料＞ ……24
7．生殖発生毒性試験 ……25
（1）1 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞ ……25
（2）2 世代繁殖試験（ラット） ……25
8．安全性試験 ……27
（1）忍容性試験（豚）＜参考資料＞ ……27
（2）安全性試験（豚）＜参考資料＞ ……28
9．その他の試験 ……29
（1）アルトレノゲスト及び代謝物のホルモン活性 ……29

III．国際機関等における評価 ……31
1．EMA における評価 ……31
2．米国 FDA における評価 ……31
3．豪州政府における評価 ……31
4．Health Canada における評価 ……31

IV．食品健康影響評価 ……32
1．薬物動態及び毒性学的影響について ……32
（1）薬物動態及び残留試験 ……32
（2）遺伝毒性試験 ……32
（3）亜急性毒性試験 ……32
（4）慢性毒性及び発がん性試験 ……32
（5）生殖発生毒性試験 ……32
2．食品健康影響評価について ……33

・表 31　EMA、FDA 及び豪州における各種試験の無毒性量等の比較 ……34
・別紙：検査値等略称 ……36
・参照 ……37

＜審議の経緯＞

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2013年 3月 8日 インポートトレランス申請
2015年 6月 23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0623第6号）、関係資料の接受
2015年 6月 30日 第567回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 8月 20日 第183回動物用医薬品専門調査会
2015年 9月 18日 第185回動物用医薬品専門調査会
2015年 11月 17日 第584回食品安全委員会（報告）
2015年 11月 18日 から12月17日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 1月 6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
2016年 1月 12日 第590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 冽子	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）	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

（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

ホルモン剤である「アルトレノゲスト」(CAS No. 850-52-2) について、インポートトレランス申請資料、EMA や FDA の評価書、豪州政府提出資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態（ラット、豚及び馬）、残留（豚及び馬）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、亜急性毒性（ラット、豚及びサル）、慢性毒性及び発がん性（ラット、豚及びイヌ）、生殖発生毒性（ラット）等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験結果から、アルトレノゲストは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各動物種を用いた 1 年間慢性毒性試験でみられた変化はホルモン作用に関連したものであり腫瘍性変化及び前腫瘍性変化はみられなかった。したがって、アルトレノゲストは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、一日摂取許容量（ADI）を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、アルトレノゲストの投与による影響は、主にホルモン作用に基づく生殖器（精巣、前立腺及び精巣上体）の絶対重量の減少並びに病理組織学的変化（雄で前立腺及び精嚢の分泌物の減少、精巣の精子形成の低下等）であった。

ラットに対する発生毒性評価指標を含む 2 世代繁殖試験において、催奇形性は認められなかった。

各種毒性試験結果から、最も低い用量でみられた影響は、サルを用いた 3 月経周期投与試験における月経周期及び血清中ホルモン濃度への影響であり、ホルモン作用に対する無毒性量（NOAEL）は 0.004 mg/kg 体重/日であった。

以上のことから、サルの 3 月経周期投与試験の NOAEL 0.004 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.00004 mg/kg 体重/日（0.04 μg/kg 体重/日）と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

ホルモン剤

2. 有効成分の一般名

和名：アルトレノゲスト（アリルトレンボロン）

英名：Altrenogest (allyltrenbolone)

3. 化学名

IUPAC

英名：(8*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-hydroxy-13-methyl-17-prop-2-enyl-1,2,6,7,8,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one

CAS (No. 850-52-2)

英名：(17β)-17-hydroxy-17-(2-propen-1-yl)estra-4,9,11-trien-3-one

(参照 2、3)

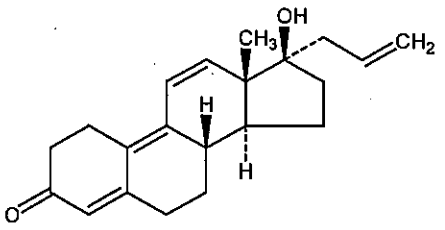
4. 分子式

$C_{21}H_{26}O_2$ (参照 3)

5. 分子量

310.43 (参照 3)

6. 構造式



(参照 3)

7. 使用目的及び使用状況

アルトレノゲストは、炭素数 21 の 19-ノルテストステロン類に属する合成ホルモン剤であり、経口投与で活性を示す。他のステロイドと同様、アルトレノゲストは脂溶性であることにより標的細胞に浸透し、特異的な受容体と結合することにより作用する。(参照 2、4) アルトレノゲストは、黄体ホルモンに類似した生理活性を有しており、脳下垂体に作用して負のフィードバック機構により性腺刺激ホルモンの分泌を遮断する。一定期間投与後に投与を中止すると数日後には高い確率で発情が出現する。この原理を応用し、動物用医薬品としては豚及び馬の発情同期化に用いられる。(参照 2、4) また、アルトレノゲストは、弱いエストロゲン作用、同化作用及びアンドロゲン作用を有するが、コルチコイド作用及び抗炎症作用はない。(参照 4)

日本では、アルトレノゲストを有効成分とする動物用及びヒト用医薬品の承認はない。海外では、動物用医薬品として、フランスで 1984 年に承認されて以降、EU 諸国、北米、南米、アジア、オセアニア及びアフリカの国々で承認されている。(参照 2)

今般、インポートトレランス申請に伴い、厚生労働省より残留基準値の設定に係る評価要請がなされた。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[1]が設定されている。(参照 1)

[1] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、インポートトレランス申請資料、EMA や FDA の評価書、豪州政府提出資料等を基に、毒性に関する主な知見を整理した。（参照 2、4～7）

検査値等略称を別紙に示した。

1．薬物動態試験

（1）薬物動態試験（ラット）

① 吸収

バイオアベイラビリティ試験［II. 1. (7)］で ^{3}H 標識アルトレノゲストを投与したラットの投与 48 時間後における尿、胆汁及びカーカス[2]中の放射活性の合計から、経口投与による体内吸収率は少なくとも雄で 82.6%、雌で 81.6%であると考えられた。

② 排泄

ラット（系統、性別及び匹数不明）にアルトレノゲストを単回経口投与した試験では、ラットはアルトレノゲストを主に胆汁を介して糞中に排泄（60%）し、尿中へは投与量の 20%を排泄した。（参照 4）

（2）薬物動態試験（豚、単回及び反復投与）①

豚（LW 種、若齢雌 2 頭）にアルトレノゲストの 6 位及び 7 位の水素を ^{3}H で標識したもの（以下「[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト」という。）を 20 mg/頭の用量で、胃内挿管により単回強制経口投与、又は豚（ラージホワイト種、若齢雌、7 頭）に同様に 7 日間強制経口投与して、薬物動態試験が実施された。血漿中及び組織中の放射活性を液体シンチレーション計測（LSC）により測定した。各試験方法の詳細を表 1 に示した。

表 1　豚を用いた[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲストの単回及び反復投与試験方法

試験群	動物数	投与量 (mg/頭)	投与方法	試料採取時点
単回投与群	2 頭 組織：1 頭/時点	20	単回	血液：投与前、投与 1、2、4、8、12、24、48 時間後 組織：投与 48、120 時間後
反復投与群	7 頭 組織：1 頭/時点	20	7 日間反復	血液：投与前、投与期間中の投与直前、最終投与 1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312、336、360 時間後 組織：最終投与 24、48、72、120、168、240、360 時間後

① 血漿中濃度

各投与群の血漿中の総放射活性及びアルトレノゲスト濃度を表 2 に、単回投与群の薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

---

[2] 臓器を取り除いた残渣（以下同じ）。

単回投与群では、血漿中放射活性濃度は、投与1時間後にC_{max}に達し、その後速やかに減少した。アルトレノゲストの終末$T_{1/2}$は12時間であった。

反復投与群では、血漿中放射活性濃度は、最終投与2時間後にC_{max}に達し、その後速やかに減少した。アルトレノゲストの終末$T_{1/2}$は24時間であった。(参照2、5、6)

表2　豚における[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト単回又は7日間強制経口投与後の血漿中の総放射活性及びアルトレノゲストの濃度（ng eq/mL）

試験群	測定対象	投与後時間（時間）									
		1	2	4	8	12	24	48	72	96	120
単回投与群	総放射活性	184	109	68	44	29	16	7	／	／	3[a]
	アルトレノゲスト	177	107	71	40	24	13	3	／	／	2[a]
反復投与群	総放射活性	90	95	86	75	60	40	22	20[a]	／	11[a]
	アルトレノゲスト	85	90	80	68	55	33	16	9[a]	／	9[a]

a：組織採取した1頭の値、／：測定せず

表3　単回投与後の薬物動態パラメーター

試験群	測定対象	C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng eq・hr/mL)
単回投与群	総放射活性	184	1.0	1,226
	アルトレノゲスト	177	1.0	1,067

② 分布

血漿、胆汁及び組織中の放射活性濃度を表4に示した。

単回投与群では、放射活性濃度は肝臓及び腎臓において高値を示したが、筋肉及び脂肪中では、血漿中と同程度であった。

反復投与群では、放射活性濃度は最終投与24時間後に、肝臓、腎臓及び胆汁において高値を示したが、筋肉及び脂肪中では、血漿中と同程度であった。(参照2、5、6)

表4　血漿、胆汁及び組織中の総放射活性及びアルトレノゲストの濃度（ng eq/mL又はng eq/g）

試験群	試料 (n=1)	測定対象	投与後時間（時間）						
			24	48	72	120	168	240	360
単回投与群	血漿	総放射活性	／	7	／	3	／	／	／
		アルトレノゲスト	／	3	／	2	／	／	／
	肝臓	総放射活性	／	51	／	21	／	／	／
		アルトレノゲスト	／	49	／	20	／	／	／
	腎臓	総放射活性	／	24	／	8	／	／	／
		アルトレノゲスト	／	22	／	7	／	／	／
	筋肉（肩）	総放射活性	／	3	／	2	／	／	／
		アルトレノゲスト	／	2	／	1	／	／	／
	筋肉（脚部）	総放射活性	／	3	／	2	／	／	／
		アルトレノゲスト	／	2	／	1	／	／	／

	脂肪（腎周囲）	総放射活性	／	10	／	<1	／	／	／
		アルトレノゲスト	／	5	／	1	／	／	／
	脂肪（皮下）	総放射活性	／	6	／	<1	／	／	／
		アルトレノゲスト	／	6	／	1	／	／	／
反復投与群	血漿	総放射活性	24	19	20	11	12	9	<2
		アルトレノゲスト	17	10	9	9	<2	<2	<2
	肝臓	総放射活性	432	172	190	105	46	48	36
		アルトレノゲスト	449	167	167	103	40	47	36
	腎臓	総放射活性	122	96	77	39	24	22	12
		アルトレノゲスト	124	93	76	40	20	21	11
	筋肉（肩）	総放射活性	10	13	13	8	4	3	3
		アルトレノゲスト	7	9	6	6	2	<2	2
	筋肉（脚部）	総放射活性	11	20	10	8	4	3	4
		アルトレノゲスト	6	16	6	5	2	<2	3
	脂肪（腎周囲）	総放射活性	33	14	6	6	<2	<2	<2
		アルトレノゲスト	27	12	4	5	<2	<2	<2
	脂肪（皮下）	総放射活性	22	12	7	7	<2	<2	<2
		アルトレノゲスト	20	12	4	6	<2	<2	<2
	胆汁	総放射活性	1,620	769	236	72	87	8	5
		アルトレノゲスト	1,550	810	206	62	81	<2	<2

／：測定せず

（3）薬物動態試験（豚、単回及び反復投与）②

豚（LW種、約9か月齢、雌）に[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲストを胃内挿管により単回又は反復投与し、LSC及び薄層クロマトグラフィー（TLC）により、血液、組織、尿及び糞中の放射活性を測定して、分布及び代謝物が検討された。本投与試験方法は3通りあり、その詳細を表5に示した。

表5　豚を用いた[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲストの単回及び反復投与試験方法

試験	動物数	投与量（mg/頭）	投与方法	試料採取時点
1	1頭	170	単回	血液、組織：投与24時間後 尿：投与後24時間
2	14頭 組織：2又は3頭/時点	20	18日間反復	血液：投与開始24、40、96時間、8、12、16日後、最終投与1、2、4、8、12、24時間、2、3、4、6、8、10、13、15、22、27、30日後 尿：第17回投与後24時間 組織：最終投与6時間、5、10、15、30日後
3	12頭 組織：3頭/時点	20	3日間反復	血液：投与開始24、48時間、最終投与1、2、4、8、12、24時間、2、3、4、5、6、8、10、13、15、18、22日後 組織：最終投与5、10、15、30日後

① 血漿中濃度

3 日間投与群では、血漿中のアルトレノゲスト濃度は 3 日間の投与期間中に上昇し続け、最終投与 1 時間後に C_{max}（55.5 ng eq/mL）に達した。その後濃度は 23 時間の $T_{1/2}$ で一相性に低下し、最終投与 4 日後には検出限界より僅かに高い値となった。

18 日間投与群では、血漿中のアルトレノゲスト濃度は、投与を開始した数日間で着実に上昇し、投与開始 4 日後には 16.1 ng eq/mL を示した。その後平均濃度はほとんど変わらなかったため定常状態に達したと考えられた。投与開始 16 日後の濃度は 17.9 ng eq/mL であった。最終投与 4 時間後に C_{max}（36.5 ng eq/mL）に達し、その後濃度は 2 相性に低下した。β相は明確ではなかったが、その $T_{1/2}$ は約 8 日であり、最終投与 22 日後には検出限界（1.7 ng eq/mL）未満となった。（参照 5、6）

② 吸収及び排泄

単回投与群では、投与後 24 時間の尿中に放射活性の 23.7%が排泄され、この時点における胆汁 1mL 当たりの放射活性は投与量の 0.04%を示した。アルトレノゲストは経口投与でよく吸収され、胆汁排泄が体内動態で重要な役割を果たすと考えられた。(参照 5、6)

③ 分布

3 日間投与群及び 18 日間投与群における最終投与後の組織中のアルトレノゲスト濃度を表 6 に示した。

血漿及び組織におけるアルトレノゲストの消失は、投与量が同じ場合、18 日間投与より 3 日間投与の方が著しく速やかであるが、いずれの場合も、組織中濃度は、肝臓を除き、最終投与 30 日後には検出限界未満又は検出限界を僅かに上回る値となった。(参照 2、5、6)

表 6　豚における[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト 3 日間又は 18 日間経口投与後の組織中アルトレノゲスト濃度（ng eq/mL 又は ng eq/g）

試験群	試料 (n=3) [a]	最終投与後時間（日）				
		6 時間	5	10	15	30
3 日間投与群	肝臓	／	57	36	21	9
	胆汁	／	63	16	<2	<2
	腎臓	／	40	14	8	<2
	筋肉	／	<2	<2	<2	<2
	脂肪	／	<2	<2	<2	<2
18 日間投与群	肝臓	476	105	50	48	29
	胆汁	3,820	85	136	16	<2
	腎臓	210	23	19	12	2
	筋肉	／	<2	<2	<2	<2
	脂肪	／	<2	<2	<2	<2

a：18 日間投与群の最終投与 6 時間後のみ n=2、／：測定せず

④ 代謝

単回投与後、数種の微量代謝物が検出されたが、豚におけるアルトレノゲストの主要な代謝経路は、グルクロン酸抱合であることが示された。投与 24 時間後の肝臓及び腎臓中にはそれぞれ 2.97%及び 0.96%の放射活性が存在したが、そのほとんどはトリチウム水での形であった。血漿中総放射活性濃度は僅か 110 ng eq/mL であり、そのうちの約 20%がトリチウム水の形であった。

18 日間投与群における血漿、尿及び胆汁放射活性物質のパターンは、高用量単回投与群の場合と非常に類似しており、この用量の範囲では、少なくとも代謝は本質的に用量依存的ではないことが判明した。(参照 5、6)

（4）薬物動態試験（豚、反復投与）①

豚（LW 種、若齢雌 12 頭/投与群、1 頭/対照群）に[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲストを胃内挿管により 18 日間強制経口投与（20 mg/頭）し、薬物動態試験が実施された。血漿及び組織中の放射活性を LSC により測定した（定量限界不明）。

投与期間中及び投与後の血漿中の総放射活性及びアルトレノゲスト濃度を表 7 に、投与開始 1、7 及び 18 日後の血漿中濃度から算出した薬物動態パラメーターを表 8 に示した。血漿中の総放射活性及びアルトレノゲストの濃度は投与期間中増加し、最終投与 4 時間後に C_{max}（それぞれ 76 及び 68 ng eq/mL）に達した。その後低下し、最終投与 14 日後にはそれぞれ 6.5 及び 3.8 ng eq/mL となった。$T_{1/2}$ はそれぞれ 8.5 及び 10.5 日であった。アルトレノゲストの蓄積性は著明ではないと考えられた。

血漿及び組織中の総放射活性及びアルトレノゲスト濃度を表 9 に示した。最終投与後の組織中放射活性濃度は、高い順から肝臓、腎臓、筋肉、脂肪であった。最終投与 179 日後には、アルトレノゲストは肝臓（10 ng eq/g）及び腎臓（0.8 ng eq/g）からのみ検出された。組織中からの放射活性の消失は多相性であり、$T_{1/2}$ は算出できなかった。(参照 2、5、6)

表 7　豚における[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト 18 日間経口投与後の血漿中の総放射活性及びアルトレノゲストの濃度（ng eq/mL）

測定対象	投与開始後時間（日）			最終投与後時間（時間）					
	1	8	18	2	4	12	48	168	336
総放射活性	15.8	32.6	41.8	75.7	76.1	55.2	23.3	11.5	6.5
アルトレノゲスト	14.5	27.1	33.0	65.5	67.9	46.2	14.4	6.0	3.8

n=12

表 8　投与期間中における薬物動態パラメーター

投与期間（日）	放射活性	C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng eq・hr/mL)
1	総放射活性	184	1.0	1,226
	アルトレノゲスト	177	1.0	1,067
7	総放射活性	96.7	1.6	2,307
	アルトレノゲスト	92.6	1.9	1,986

18	総放射活性	81.6	2.7	2,076
	アルトレノゲスト	72.2	2.8	1,656

表 9　血漿及び組織中の総放射活性及びアルトレノゲストの濃度（ng eq/g 又は ng eq/mL）

試料 (n=3)	測定対象	最終投与後時間（日）			
		15	30	60	179
肝臓	総放射活性	60.3	26.1	15.6	10.1
	アルトレノゲスト	58.5	25.9	16.2	10.0
腎臓	総放射活性	15.7	5.7	1.9	-
	アルトレノゲスト	13.6	5.4	1.9	0.8
筋肉（肩）	総放射活性	5.0	1.9	-	-
	アルトレノゲスト	2.6	1.2	-	-
筋肉（脚部）	総放射活性	5.2	1.8	-	-
	アルトレノゲスト	2.7	1.1	-	-
脂肪（腎周囲）	総放射活性	2.7	1.4	-	-
	アルトレノゲスト	2.4	1.2	-	-
脂肪（皮下）	総放射活性	2.5	1.4	-	-
	アルトレノゲスト	2.2	-	-	-
血漿	総放射活性	6.8	2.2	0.5	-
	アルトレノゲスト	2.9	1.6	0.5	-

-：全例が定量限界未満又は一部が定量限界未満のため算出できなかった。

（5）薬物動態試験（豚、反復投与）②

豚（LW 系交雑種、約 5 か月齢、雌 3 頭）に[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲストを 18 日間混餌投与（20 mg/頭/日）し、薬物動態試験が実施された。排泄物、血漿及び組織中の放射活性を LSC により測定した。

第 15 回投与（投与開始 15 日）後 24 時間の尿及び糞中放射活性の排泄率を表 10 に示した。尿及び糞中排泄率の合計は、53.7%～74.8%であり、そのうちの 57.3%～78.6%が尿中に排泄されたことから、主要排泄経路は尿中であると考えられた。また、投与開始 16 及び 17 日後の尿及び糞中からは 1 日投与量の約 66%の平均総放射活性が回収された。

最終投与後の血漿及び組織中放射活性濃度を表 11 に示した。いずれの時点においても放射活性濃度は肝臓中で最も高く、肝臓が主要標的臓器と考えられた。最終投与 15 日後の心臓、肺及び卵巣中の濃度は筋肉中と同程度であった。（参照 2、4、5）

表 10　豚における[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト 15 回混餌投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率（%）

試料	動物 1	動物 2	動物 3	平均
尿	43.6	30.8	47.5	40.6
糞	31.2	22.9	12.9	22.3
合計	74.8	53.7	60.4	63.0

表 11　血漿及び組織中の放射活性濃度（ng eq/mL 又は ng eq/g）

試料 (n=1)	最終投与後時間		
	4.5 時間	7 日	15 日
肝臓	1,444	122	61.7
腎臓	372	75.0	11.7
筋肉	30.1	7.1	3.6
皮下脂肪/皮膚	90.6	3.6	1.6
腎周囲脂肪	182	3.7	2.3
心臓	64.1	10.6	4.9
肺	71.2	8.8	3.9
卵巣	55.7	2.8	2.9
血漿	124	14.5	6.4

組織中の代謝物が HPLC により検討された。

組織中の代謝物は、結合型の残留物（分画 A）、水溶性代謝物（分画 B）、比較的極性の高い非イオン性代謝物（分画 C）及び非極性の残留物（分画 D）で構成されており、大部分の抽出可能な代謝物は分画 B 及び C に存在していた。

最終投与後の主要組織の各分画における放射活性の分布を表 12 に示した。

最終投与 4.5 時間後から 15 日後の肝臓では、分画 A が組織中の総放射活性の 14.6%から 78.3%に増加した。分画 A は最終投与 15 日後の腎臓及び筋肉においても最も高い割合を示した。分画 A の代謝物は巨大分子と共有結合しており、プロゲステロン様活性を欠いていた。分画 B の代謝物は、アルトレノゲストのグルタチオン抱合体又はグルクロン酸抱合体であり、特異的な抱合体代謝物はジヒドロキシ-3-ケト-4,9(10),11-エストラトリエン-17-(3'-ヒドロキシテトラヒドロフラン)のグルクロン酸抱合体であった。分画 C の代謝物は、アルトレノゲストが還元された水酸化体であった。最終投与 4.5 時間後の肝臓からアルトレノゲストの二水酸化体及び三水酸化体が分離された。最終投与 15 日後の肝臓中からは、アルトレノゲストの他、3-ケト-4,9(10),11-エストラトリエン-17-(3'-ヒドロキシテトラヒドロフラン)、アルトレノゲストの三水酸化体及び水酸化アルトレノゲストの 2 種類の代謝物を含有する代謝物が分離された。分画 D からは少なくとも 4 種の異なる代謝物が含まれていることが示されたが、精製された物質が非常に少なく更なる同定はできなかった。（参照 2、4、5）

表 12　豚における[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト 18 日間混餌投与後の組織中の放射活性の分布（%）

試料	採取時点	分画 A	分画 B	分画 C	分画 D	回収率	ロス
肝臓	4.5 時間	14.6	36.0	30.1	4.4	85.1	14.9
	7 日	67.7	4.9	4.9	6.6	84.1	15.9
	15 日	78.3	8.0	2.3	11.5	100.1	-0.1
腎臓	4.5 時間	4.4	32.0	30.9	4.6	71.9	28.1
	7 日	17.1	24.4	37.9	12.8	92.2	7.8
	15 日	27.3	20.3	8.8	14.1	71.0	29.0

筋肉	4.5 時間	11.9	5.9	52.8	4.4	75.0	25.0
	7 日	32.8	4.4	4.2	2.2	43.6	56.4
	15 日	45.2	4.7	3.9	2.5	56.3	43.7
脂肪/皮膚*	4.5 時間	2.5	0.4	91.6	5.5	100	-
	7 日	19.9	0.4	39.5	40.2	100	-
	15 日	21.3	5.4	29.1	44.2	100	-

*：放射活性が極めて低かったため、正確な値は得られなかった。-：該当なし

（6）薬物動態試験（豚、反復投与）③

豚（交雑種、約 7 か月齢、雌 26 頭）に ^{3}H 標識アルトレノゲスト（標識位置不明）を 14 日間強制経口投与（15 mg/頭）し、最終投与 6 時間、21、28 及び 35 日後の肝臓中の総放射活性及びアルトレノゲストが測定された。

肝臓中の総放射活性濃度を表 13 に示した。最終投与 21 日後のアルトレノゲスト濃度（6 例）を HPLC で測定したところ、それぞれ 1、2、3 ng eq/g 及び検出限界（1 ng eq/g）未満（3 例）であった。（参照 6）

表 13　豚に ^{3}H 標識アルトレノゲスト 14 日間経口投与（15 mg/頭）後の肝臓中総放射活性濃度（ng eq/g）

測定対象	最終投与後時間（日）			
	0（6 時間）	21	28	35
総放射活性	479.0±6.3	31.3±4.3	24.7±6.8	18.6±4.9

（7）残留物のバイオアベイラビリティ試験（ラット）

豚（ラージホワイト種、若齢雌 1 頭）に[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲストを 14 日間投与（15 mg/頭/日）し、その最終投与 24 時間後に採取した肝臓を由来とするアルトレノゲスト（以下本試験において「豚肝臓残留アルトレノゲスト」という。アルトレノゲストとして 3 μg eq/kg 体重に相当）、又は[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト（10 μg/kg 体重）を、ラット（SD 系、雌雄各 12 匹）に単回強制経口投与し、投与後 48 時間の尿、糞、組織及び胆汁を採取した（A 群）。また別のラット（SD 系、雌雄各 12 匹）にも同様に投与し、投与後 72 時間の尿、糞、及び組織を採取した（B 群）。尿、糞、組織及び胆汁中の放射活性を測定し、豚肝臓に残留したアルトレノゲストのバイオアベイラビリティについて検討した。

投与後 48 又は 72 時間の放射活性の排泄又は残存率を表 14 に示した。

A 群において、[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト投与群の吸収率は雄及び雌でそれぞれ投与量の 82.6%及び 81.6%であった。一方で、豚肝臓残留アルトレノゲスト投与群の吸収率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の 29.3%及び 38.0%であった。これらのことから、豚肝臓に残留したアルトレノゲストのバイオアベイラビリティは、アルトレノゲスト直接投与時の 35～47%であった。

B 群において、豚肝臓残留アルトレノゲストの吸収率が低いことが確認された。[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト投与群の尿中排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の 21.1%及び 22.2%であったが、豚肝臓残留アルトレノゲスト投与群では雄及び雌でそれぞれ

6.5%及び9.2%であった。（参照5、6）

表 14　ラットにおける[6,7-^{3}H]標識アルトレノゲスト又は豚肝臓由来残留物単回強制経口投与後の排泄又は残存率（%）

投与群	被験物質と投与量（μg/kg 体重）	性別	排泄/残存放射活性（%）			
			胆汁	尿	糞	カーカス
A群[a]	^{3}H 標識アルトレノゲスト（10）	雄	63.1	17.1	15.34	2.4
		雌	59.8	16.5	20.0	5.3
	豚肝臓残留アルトレノゲスト（3）	雄	21.0	8.3	71.6	-
		雌	29.1	8.9	69.9	-
B群[b]	^{3}H 標識アルトレノゲスト（10）	雄		21.1	74.6	
		雌		22.2	72.4	
	豚肝臓残留アルトレノゲスト（3）	雄		6.5	92.2	
		雌		9.2	92.6	

a：投与後48時間の測定値、b：投与後72時間の測定値、－：検出されず、／：測定せず

（8）薬物動態試験（豚及び馬）

豚及び馬（いずれも品種、性別及び頭数不明）に放射標識アルトレノゲスト（標識位置不明）を経口投与（豚：20 mg/頭/日、馬：0.044 mg/kg 体重/日）したところ、アルトレノゲストは迅速に吸収され、投与3～6時間後に C_{max} に達した。長期の投与では、豚で血漿中に蓄積がみられた。血漿中濃度は両動物種ともに二相性に低下し、豚の $T_{1/2}$ は約10日であった。両動物種における放射活性は主に肝臓に分布し、腎臓、筋肉及び脂肪にはより低値で分布した。排泄データは限定的であるが、豚では、主要排泄経路は胆汁を介した糞中であり、投与量の約 20%が尿中に排泄された。豚を用いた別の試験では、尿中が主要排泄経路（60%）であった。馬では、投与後24時間以内に投与量の約44%が尿中に、約53%が糞中に排泄された。

血漿、尿及び組織中の抽出及び同定可能な代謝物は僅かであるが、アルトレノゲストの主要代謝経路は全てのステロイドと同様、酸化及び抱合であることが示唆されている。脱アリル化反応（トレンボロン生成）は起こらない。（参照4）

（9）薬物動態試験（馬、反復投与）①

馬（品種、性別及び頭数不明）に放射標識アルトレノゲスト（標識位置不明）を10日間経口投与（0.044 mg/kg 体重/日）し、薬物動態試験が実施された。

最終投与4時間及び15日後の組織中の総放射活性濃度を表15に示した。

最終投与 15 日後の肝臓を分析した結果、未変化のアルトレノゲスト及び他の非極性代謝物を示す分画は肝臓中の総放射活性の5%未満（1 ng eq/g 未満相当）であった。実際に、最終投与 15 日後の肝臓中におけるアルトレノゲスト（アルトレノゲストの同重体を含む）の含有量は0.12 ng eq/g 未満であった。

表 15　馬における標識アルトレノゲスト 10 日間経口投与後の組織中総放射活性濃度（ng eq/g）

試料	最終投与後時間	
	4 時間	15 日
肝臓	1,062	17.8
腎臓	84.1	1.1
筋肉	12.4	0.2
脂肪	63.9	0.5

これらの分画及び代謝物に関して更に調べた結果で、極性分画にはアルトレノゲストのグルタチオン抱合体及びそれ以外に加水分解性抱合体の存在が確認された。加えて、代謝物の一部がグルタチオン抱合体として特定された。最終投与 15 日後の腎臓、筋肉及び脂肪におけるアルトレノゲストの量は測定できなかった。（参照 4）

（１０）薬物動態試験（馬、反復投与）②

馬（品種、性別及び頭数不明）にアルトレノゲストを 10 日間経口投与（0.044 mg/kg 体重/日）したところ、最終投与 4 時間、2 及び 14 日後の組織中のアルトレノゲストは最終投与 4 時間後のみ検出可能であり、その濃度は肝臓で 5.5～17 ng/g、腎臓で 4.3～7.5 ng/g、筋肉で 1.6～5.8 ng/g 及び脂肪で 6.7～63.6 ng/g であった。その後の時点では、アルトレノゲスト濃度は定量限界（筋肉：1 ng/g、肝臓、腎臓及び脂肪：2 ng/g）未満であった。（参照 4）

（１１）薬物動態試験（馬、反復投与）③

アルトレノゲストを 10 日間、餌に混ぜて経口投与（0.044 mg/kg 体重/日）した馬（Standardbred 種、雌 3 頭）の尿中代謝物の検出法の感度の改善を試みた文献では、尿試料からは、第 1 相反応の代謝物はみられず、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出された。馬における代謝はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合が主要である旨を報告している。（参照 7）

２．残留試験

（１）残留試験（豚）①

豚（LW 種、雌 4 頭/時点）にアルトレノゲストの 0.4 w/v%製剤を 18 日間経口投与[3]［5 mL/頭/日（アルトレノゲストとして 20 mg/頭/日に相当）］し、残留試験が実施された。肝臓及び脂肪付き皮膚中のアルトレノゲストを LC-MS/MS により測定した（定量限界：0.2 ng/g）。

結果を表 16 に示した。肝臓では、最終投与 14 日後まで全例に残留がみられたが、最終投与 21 日後には 3 例が定量限界未満となった。脂肪付き皮膚では、いずれの時点においても全例が定量限界未満であった。（参照 2、5）

[3] 飼料上に被験物質を直接滴下し投与。滴下した飼料を全て摂取したことを確認後、被験薬を含まない飼料を自由摂取させた。

表 16　豚におけるアルトレノゲスト製剤 18 日間経口投与後の
組織中アルトレノゲスト濃度（ng/g）

試料 (n=4)	最終投与後経過日数（日）		
	7	14	21
肝臓	0.517	0.820	<0.2
	0.973	1.11	0.246
	0.496	0.732	<0.2
	0.861	0.357	<0.2
脂肪付き皮膚	<0.2	<0.2	<0.2
	<0.2	<0.2	<0.2
	<0.2	<0.2	<0.2
	<0.2	<0.2	<0.2

定量限界：0.2 ng/g

（2）残留試験（豚）②

豚（LW 系交雑種、雌 4 頭/時点、1 頭/対照群）にアルトレノゲストの 0.4 w/v%製剤を 18 日間混餌投与［5 mL/頭/日（アルトレノゲストとして 20 mg/頭/日に相当）］し、残留試験が実施された。最終投与 1、2、7 及び 21 日後の組織中のアルトレノゲストを LC-MS/MS により測定した（定量限界：0.0002 μg/g）。

結果を表 17 に示した。最終投与 2 日後までは全例に残留がみられ、肝臓及び脂肪で高濃度であった。最終投与 21 日後において、脂肪では全例が定量限界未満となったが、肝臓では 2 例から検出された。（参照 2、5）

表 17　豚におけるアルトレノゲスト製剤 18 日間混餌投与後の
組織中アルトレノゲスト濃度（μg/g）

試料 (n=4)	最終投与後経過日数（日）			
	1	2	7	21
肝臓	0.11	0.032	0.0008	<0.0002(2)*、0.0003、0.0004
腎臓	0.017	0.0051	<0.0002	<0.0002
小腸	0.0077	0.0014	<0.0002	<0.0002
筋肉	0.0039	0.0007	<0.0002	<0.0002
脂肪	0.081	0.024	<0.0002(3)、0.0003	<0.0002

定量限界：0.0002 μg/g、*：定量限界未満の値を含むものはその値を記載、（ ）内は例数

（3）残留試験（豚）③

豚（品種不明、成熟雌 22 頭）にアルトレノゲスト製剤を 18 日間混餌投与（20 mg/頭/日、飼料の上部に混じて投与）し、残留試験が実施された。最終投与 1、7、14 及び 21 日後の組織中のアルトレノゲストを測定した。

結果を表 18 に示した。（参照 4、6）

表 18　豚におけるアルトレノゲスト製剤 18 日間混餌投与後の
組織中アルトレノゲスト濃度（ng/g）

試料	最終投与後経過日数（日）			
	1	7	14	21
肝臓	85.37	<1.25	<1.25	<1.25
腎臓	9.16	<1.25	<1.25	<1.25
筋肉	4.70	<1.25	<1.25	<1.25
腎臓周囲脂肪	59.71	1.26	<1.25	<1.25
背部皮膚及び脂肪	55.27	<1.25	<1.25	<1.25

定量限界：1.25 ng/g

（4）残留試験（馬）

馬（品種、性別及び頭数不明）にアルトレノゲストを推奨期間（10～15 日間）、経口投与（0.044 mg/kg 体重/日）し、最終投与 7、14 及び 21 日後の組織（肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪）中のアルトレノゲストが測定された。

アルトレノゲストは最終投与 7 日後の腎周囲脂肪 1 試料のみで検出され、その濃度は 2.81 ng/g であった。その他の試料ではいずれの時点においても定量限界（1 ng/g）未満であった。（参照 4）

3．遺伝毒性試験

アルトレノゲストの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 19 及び 20 に示した。（参照 2、4～6）

表 19　*in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験（Ames 試験）	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1538、TA1537	10、100、1,000、10,000 μg/plate（±S9）	陰性（参照 4～6）
前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y tk+/-）（2 試験）	22～70 μg/mL（−S9） 30～90 μg/mL（+S9） 37℃　3 時間処理　12 日間培養	陽性/陰性[a]（参照 4～6）
	チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞（HGPRT）	1～10 μg/mL（−S9） 25～50 μg/mL（+S9）	陰性（参照 6）
遺伝子突然変異試験	CHO 細胞（HGPRT）	0～40 μg/mL（−S9） 0～50 μg/mL（+S9） 7 日間処理	陰性（参照 4～6）
染色体異常試験	CHO 細胞（K1-BH4）	1、5、7.5、10 μg/mL（−S9）20 時間処理、 5、25、50 μg/mL（+S9） 37℃　2 時間処理	陰性（参照 4～6）

DNA 修復試験	ヒト Hela S3 細胞	12.5、25、50、100、200 μg/mL（±S9） 37℃　3 時間処理	陰性 （参照 4～6）
	ラット肝初代培養細胞	0.01、0.02、0.1、0.2、1、2、10、20、100、200、1,000、2,000 μg/mL（−S9） 37℃　18 時間処理	陰性 （参照 4～6）

a：S9 非存在下で陰性。S9 存在下でごく弱い変異原性を示した。（2 試験の報告のうち、試験 2 の突然変異頻度は 75、80、85 及び 90 μg/mL の用量でそれぞれ 43.5、44.5、48.5 及び 63.4/ 10^6 生細胞であった。）

表 20　*in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
染色体異常試験	ラット骨髄細胞	100 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、投与 6 及び 30 時間後、又は、25、50 mg/kg 体重/日を 4 回強制経口投与し、最終投与 6 及び 30 時間後	陰性 （参照 4～6）

上記のとおり、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* の前進突然変異試験では、S9 存在下で 2 試験のうち 1 つの試験で陽性を示したが、他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験では陰性結果が得られていることから、アルトレノゲストは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

4．急性毒性試験

マウス、ラット及びイヌにおけるアルトレノゲストの急性毒性試験の結果を表 21 に示した。（参照 2、4、5）

表 21　各動物種におけるアルトレノゲストの急性毒性

動物種	性別	投与経路	LD_{50}（mg/kg 体重）
マウス	雄	皮下	239
	雌	皮下	227
	不明	腹腔内	233
ラット	雄	皮下	175
	雌	皮下	177
	不明	腹腔内	176
イヌ	雄	経口	>1,000
	雌	経口	>1,000

イヌ（ビーグル種、7 か月齢、雌雄各 3 匹）にアルトレノゲストを単回経口投与（～1,000 mg/kg 体重）した結果、死亡例、臨床兆候ともにみられず、体重及び剖検所見にも投与に起因する影響はみられなかった。（参照 2、5）

５．亜急性毒性試験

（１）２か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたアルトレノゲストの２か月間強制経口投与［0（溶媒）、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%CMC］による亜急性毒性試験が実施された。投与を週に 6 日行った。

投与期間中、2 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 例及び対照群の雌 3 例が死亡した。

一般状態、体重、摂餌量、尿検査及び剖検において投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、一部の項目に有意差がみられたが、用量相関性はなかった。

臓器重量では、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で卵巣の絶対重量の増加がみられた。精嚢の絶対重量が用量反応関係を伴って減少しており、2 mg/kg 体重/日投与群では有意であった。（参照 2、5）

EMA は、本試験の NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4）

食品安全委員会は、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の卵巣の絶対重量の増加は用量相関性がみられなかったことから、毒性とはみなさなかった。2 mg/kg 体重/日投与群の雄に精嚢の絶対重量の減少がみられたことから、本試験における NOAEL を雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で最高用量の 2 mg/kg 体重/日と設定した。

（２）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、28 日齢、雌雄各 15 匹/群）にアルトレノゲストを 13 週間混餌投与［混餌濃度 0、1、10 又は 100 ppm（雄で 0、0.06、0.64 又は 6.50 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.08、0.75 又は 7.82 mg/kg 体重/日に相当）］し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 22 に示した。

10 ppm 投与群の雄 1 例が投与開始 10 週に死亡した。

飲水量が 100 ppm 投与群の雌雄で一時的に増加したが、一般状態、摂餌量、眼科検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に起因する影響はみられなかった。（参照 2、5、6）

EMA は、本試験の NOAEL を 1 ppm（0.06 mg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 4）

FDA は、10 ppm 投与群で僅かだが毒性がみられたことから、本試験の NOEL を 1 ppm（雄で 0.06 mg/kg 体重/日、雌で 0.080 mg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 6）

食品安全委員会は、10 ppm 以上投与群の雄で前立腺及び精嚢の絶対重量の減少並びに前立腺の分泌物の減少が、100 ppm 投与群の雌で卵巣の絶対重量の減少がみられたことから、雄の NOAEL を 1 ppm（0.06 mg/kg 体重/日に相当）、雌の NOAEL を 10 ppm（0.75 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。

表 22　13 週間亜急性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量	雄	雌
100 ppm	・WBC、好中球数及びリンパ球数減少 ・精巣及び副腎の絶対重量の減少 ・精巣の精子形成低下、内容物のない精嚢、前立腺及び精嚢の上皮厚の減少、精嚢分泌物の減少	・卵巣の絶対重量の減少
10 ppm 以上	・Hb 及び MCHC の減少 ・前立腺及び精嚢の絶対重量の減少 ・前立腺分泌物の減少	10 ppm 以下：毒性所見なし
1 ppm	毒性所見なし	

（3）13 週間亜急性毒性試験（豚）＜参考資料[4]＞

豚（LW 系交雑種、約 30 週齢、雌雄各 4 頭/群）にアルトレノゲストを 13 週間混餌投与［混餌濃度 0、1、10 又は 50 ppm（0、4、40 又は 200 μg/kg 体重/日に相当）］し、亜急性毒性試験が実施された。

10 ppm 以上投与群の雌で発情の抑制がみられた以外、一般状態に投与の影響はみられず、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、10 ppm 以上投与群の雄で精巣及び前立腺及び精巣上体の絶対重量の減少が、50 ppm 投与群の雄で精巣上体の絶対重量の減少、雌で卵巣の絶対重量の減少及び腎臓の絶対重量の増加がみられた。

剖検では投与に起因する異常はみられなかった。

病理組織学的検査では、10 ppm 以上投与群の雄で精巣間細胞の萎縮及び前立腺の上皮厚の減少（前立腺の発達抑制）が、雌で成熟卵胞及び黄体の欠如（性周期に伴う周期的変化の欠如）及び子宮腺の未発達（消長現象の欠如）がみられた。（参照 2、5、6）

EMA は、アルトレノゲストのホルモン活性に直接関係していた卵巣、子宮、乳腺、前立腺、精巣及び精嚢の重量減少とこれらの臓器の組織学的変化に基づき、ホルモンに対する NOEL を 1 ppm（4 μg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 4）

FDA は、本試験の NOEL を 1 ppm（4 μg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 6）

（4）3 月経周期（又は 90 日間）経口投与試験（サル）

投与前の 4～6 か月間に規則的な月経周期を示した成熟サル（アカゲザル、6 歳、雌 6 匹/群）に、アルトレノゲストを 3 月経周期（又は 90 日間）にわたり混餌投与［12、24 又は 48 μg/匹/日（約 2、4 又は 8 μg/kg 体重/日に相当）］して、月経周期及び血清中ホルモン［エストラジオール-17β、プロゲステロン、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）］に及ぼす影響を調べた。

[4] 家畜を用いた試験であり、背景データが不十分であることから、参考資料とした。

投与期間中の月経周期を表 23 に示した。

48 μg/匹/日投与群では 3/6 例が月経を示し、観察された延べ 7 回の月経周期（3 回月経を示したのは 1 例のみ）中に測定した血清ホルモン濃度の推移から、いずれもが排卵をともなうものであると判断された。残りの 3 例は投与期間中に月経の兆候を示さなかった。月経の兆候を示さなかった 3 例では、卵胞発育期におけるエストラジオール濃度の低下、排卵直前のエストラジオール又は性腺刺激ホルモン（LH 及び FSH）サージの完全な欠如、及び排卵後の持続的プロゲステロン分泌の欠如がみられ、投与期間中は無排卵であった。12 及び 24 μg/匹/日投与群では、いかなる測定値にも投与の影響はみられなかった。（参照 2、5、6）

EMA は、月経周期の長さ及びホルモン濃度への影響に基づき、本試験のホルモン作用に対する NOEL を 24 μg/匹/日（4 μg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 4）

FDA は、本試験における性腺刺激ホルモン等に及ぼす影響に対する NOEL を 24 μg/匹/日（4 μg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 6）

食品安全委員会は、48 μg/匹/日投与群で月経周期及び性腺刺激ホルモン濃度への影響がみられたことから、NOAEL を 24 μg/匹/日（約 4 μg/kg 体重/日に相当）と設定した。

表 23　サルにおけるアルトレノゲスト月経周期 3 周期（又は 90 日間）投与期間中の実際の月経周期［平均±標準誤差（SE）］

投与群（μg/匹/日）	対照周期（日）	投与期間中の月経周期（日）		
		第 1 月経周期	第 2 月経周期	第 3 月経周期
0	31.0±2.1 <24>	28.3±2.9 <6>	30.2±2.7 <6>	28.0±1.2 <6>
12	31.3±1.1 <24>	29.0±0.7 <5>	33.8±5.0 <6>	29.0±1.5 <6>
24	30.9±2.0 <24>	29.0±0.9 <6>	27.6±0.9 <5>	33.2±5.8 <6>
48	30.9±2.2 <24>	31.5 <2>	51.7±12.9 <3>	26 <2>

＜　＞：例数

6．慢性毒性試験及び発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

（1）1 年間慢性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 15 匹/群）にアルトレノゲスト製剤を 1 年間混餌投与（混餌濃度として 0、2、10 又は 50 ppm、被験物質摂取量は表 24 参照。）による慢性毒性試験が実施された。投与終了直後に各群 5 例が検査され、残りは投与終了後 22 又は 23 日に検査された。

50 ppm 投与群の雄 1 例が死亡し、2 ppm 投与群の雌 1 例が側背位及び呼吸促拍を呈したため、切迫安楽死処置されたが、その他の被験動物に投与に起因する一般状態の変化はみられなかった。

体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与の影響はみられなかった。

臓器重量について、統計学的処理が実施されていないが、50 ppm 投与群の精巣の絶対及び相対重量が低下傾向を示した。前立腺及び精嚢については測定されていない。

剖検では、対照群を含む全ての群に、子宮の漿液充満、下垂体の腫脹、腎臓の表面粗造（砂状）等が散見されたが、病理組織学的検査では投与に起因する影響はみられなかった。

投与終了 22 又は 23 日後に検査した群では、50 ppm 投与群の精巣重量に回復傾向がみられた。（参照 2、5）

EMA は、本試験の NOAEL を 50 ppm（4.3 mg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 4）

本試験では、病理組織的検査等が十分に実施されておらず、臓器重量も指標となる前立腺及び精嚢については測定されていない。しかし、投与終了後に観察期間が設けられており、精巣重量は投与終了後に回復傾向を示した。食品安全委員会は、統計学的処理が実施されていないが、50 ppm 投与群の雄でみられた精巣の絶対及び相対重量が 10%以上の減少を示していることから毒性と捉え、本試験の NOAEL を雄で 10 ppm（0.79 mg/kg 体重/日）、雌で最高用量の 50 ppm（4.3 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。

表 24　1 年間混餌投与試験（ラット）における被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）

投与時期	混餌濃度（ppm）					
	2		10		50	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
第 1 週	0.25	0.26	1.27	1.18	8.65	5.20
第 4 週	0.15	0.17	0.79	0.81	4.00	4.40
第 26 週	0.10	0.13	0.55	0.68	2.65	3.65
第 52 週	0.09	0.13	0.55	0.71	3.00	4.05
平均	0.15	0.17	0.79	0.85	4.6	4.3

（2）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、14 か月齢、雄 1 匹及び雌 2 匹/投与群、雌雄各 2 匹/対照群）にアルトレノゲスト製剤を 1 年間混餌投与（アルトレノゲストとして 0、0.04、0.2 又は 1.0 mg/kg 体重/日）し、慢性毒性試験が実施された。毒性所見を表 25 に示した。

試験期間中、死亡例はなかった。

体重、摂餌量、BSP 検査及び尿検査に投与の影響はみられなかった。（参照 2、5）

EMA は、アルトレノゲストの薬理学的活性に関連した直接的な影響（ホルモン依存器官の重量減少及び病理組織学的所見）に基づき、LOAEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4）

食品安全委員会は、全ての投与群において、ホルモンの変動の影響を受ける器官に病理組織学的所見（子宮内膜の化生や前立腺の限局的な萎縮等）が得られたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定した。

表 25　1年間慢性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量	雄	雌
1.0 mg/kg 体重/日	・副腎皮質の退行性変化	・赤血球沈降速度の明らかな高値（子宮内膜炎個体） ・GLDH の僅かな増加（子宮内膜炎個体） ・子宮体の分節状腫大及び黄色粘液貯留（子宮内膜炎個体） ・副腎皮質の退行性変化
0.2 mg/kg 体重/日以上		・外陰部の腫脹 ・ALT の僅かな増加
0.04 mg/kg 体重/日以上	・前立腺の絶対重量の減少*、前立腺の限局性の萎縮、精子形成の低下	・一過性の乳頭の腫大、乳腺隆起（0.04 及び 0.2 のみ） ・子宮内膜の化生、上皮細胞の腫大と分泌を伴う乳腺組織の活性化

*：統計学的処理が実施されていないが、毒性と判断した。

（3）1年間慢性毒性試験（豚）＜参考資料[5]＞

豚（LW 系交雑種、約 32 週齢、雌雄各 8 頭/群）にアルトレノゲストを 1 年間混餌投与［混餌濃度 0、0.5、1 又は 10 ppm（0、2、4 又は 40 μg/kg 体重/日に相当）］し、慢性毒性試験が実施された。

試験期間中、対照群、0.5 及び 10 ppm 投与群の各 1 例が跛行、運動障害及び食欲低下の亢進により切迫と殺されたが、投与とは関係がないと考えられた。

一般状態、摂餌量及び眼科学的検査に、投与に起因する影響はみられなかった。

体重では、1 ppm 以上投与群の雌で、増加促進がみられた。

血液学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、10 ppm 投与群の雌雄で血清中 Alb 及び Chol が上昇した。

臓器重量では、10 ppm 投与群で精巣、精巣上体、精嚢、前立腺及び子宮の絶対重量の有意な低値がみられ、雌で下垂体の絶対重量が有意に高値を示した。1 ppm 投与群の雄では前立腺の絶対重量のみが低値であった。また、1 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対重量が低値であったが、他の所見から毒性学的な意義はないと考えられた。

病理組織学的検査では、1 ppm 以上投与群の雄で、精巣間細胞の減少がみられた。1 及び 10 ppm 投与群の雌ではそれぞれ 4 例及び全例に卵巣の黄体がみられず、10 ppm 投与群の雌では子宮腺及び乳腺腺房の発達抑制もみられた。（参照 2、5、6）

FDA は、本試験における NOEL を 0.5 ppm（2 μg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 6）

[5] 家畜を用いた試験であり、背景データが不十分であることから、参考資料とした。

7．生殖発生毒性試験

（1）1世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[6]＞

ラット（SD系、9週齢、雌雄各12匹/群）を用いたアルトレノゲストの混餌投与［混餌濃度0、25、50又は100 ppm（換算値不明）］による1世代繁殖試験が実施された。投与を交尾21日前から3週間の交尾期間、妊娠及び出産後21日間の哺乳期間を通じて実施し、児動物の離乳後、親動物及び児動物を剖検に用いた。本試験はラットを用いた2世代繁殖試験［II. 7. (2)］の用量設定試験である。

親動物では、50 ppm投与群の雄1例及び25 ppm投与群の雌3例で偶発所見と思われる下痢がみられたが、死亡例はなかった。100 ppm投与群では、妊娠及び哺育期間を通じて母親動物の体重増加がやや抑制された。交尾前21日間にわたり毎日採取した膣スメアでは、発情期スメア数がきわめて僅かながら用量依存的に減少する傾向がみられたが、有意差はなく、完全な発情休止を呈した雌はなかった。交尾所要日数は、対照群を含むいずれの群においても中央値が2～4日であったが、妊娠率は50 ppm以上投与群で低下した。妊娠期間は、いずれの群でも21～23日で正常値の範囲内であった。剖検の結果、全投与群の雄で精巣が対照群に比べて明らかに小さく、精巣の絶対重量は全投与群で有意に低下した。100 ppm投与群の雌1例で、2匹を娩出したものの子宮内に胎児が残存していた個体がみられた。病理組織学的検査では、雄で精巣及び精巣上体の両者又はいずれか一方に用量依存的な精子形成の低下がみられた（対照群 0/12 例に対し25、50及び100 ppm投与群でそれぞれ1/12例、3/12例及び10/11例）。雌では、対照群と 100 ppm 投与群の間で卵巣所見に差はみられず、黄体数及び卵胞数も正常値の範囲内であった。

各投与群における同腹児数、死亡率及び哺育児平均体重に、対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。授乳中及び剖検時の哺育児に解剖学的な構造異常はほとんど観察されず、投与に起因する影響はみられなかった。（参照2、5）

（2）2世代繁殖試験（ラット）

ラット（SD系、雌雄それぞれ11及び6週齢）にアルトレノゲストを混餌投与［混餌濃度0、0.4、4又は40 ppm（各投与時期における被験物質摂取量は表27参照）」し、2世代繁殖試験が実施された。試験方法を表26に示した。P世代（雌雄各32匹/群）では、雌雄それぞれ交尾14及び49日前から試験終了時まで投与を実施した。F_{1a}（雌雄各28匹/群）を2群（投与群及び非投与群）選抜し、各群4週齢から63日間投与又は非投与で育成し、交尾、妊娠及び哺乳期間終了後にF_{1a}親を剖検した。選抜されなかったF_{1a}及びF_2児を6週齢時に剖検した。また、F_1を離乳後、P世代の雌雄を再び交尾させ、雌を妊娠20日に剖検するとともに、帝王切開により得られた胎児を奇形学的に検査した。毒性所見を表28に示した。

親動物の観察では、いずれの世代においても40 ppm投与群の雄の体重増加量が僅かに高値を示し、交尾率及び妊娠率が低下した。また、P世代では同腹児数及び生存児数

---

[6] 用量設定試験であり、被験物質摂取量が不明であること及び試験計画から児動物への影響に関して結論を得ることはできないから、参考資料とした。

の両者が、F_1世代では生存児数が、それぞれ低下した。同群の雄では、P及びF_1世代のいずれにおいても、精巣、精巣上体及び精嚢/前立腺の絶対重量に有意な低値がみられた。P世代では、さらに腎臓及び副腎の相対重量の有意な低値及び肝臓の相対重量の有意な高値がみられたが、F_1世代での動物にこのような変動はみられなかった。4 ppm投与群の雄では、精嚢/前立腺重量の低値が、P世代でのみ観察されたが、繁殖成績に影響はみられなかった。離乳時に投与を中止したF_1親動物の繁殖成績には、いずれの投与群でも影響は認められなかった。

F_1児動物の観察では、40 ppm投与群で哺乳期間中の生存率の低下がみられた。同群の雌胎児では、骨格観察のためにアルコール固定した群でのみ肛門性器間距離が高値を示した。しかし、同群の内臓検査に割り振られた雌4 ppm以下投与群の雌及び全投与群の雄に、このような変動はみられなかった。F_2児動物の観察では、40 ppm投与群の雄で胸腺、精巣、精嚢及び前立腺の絶対重量が著しく低下し、これらの臓器の相対重量には対照群との間で統計学的に有意な差が観察された。同投与群では、雌の胸腺重量にも有意な低値がみられた。児に奇形はみられなかった。(参照2、5、6)

EMA及びFDAは、本試験におけるNOELを0.4 ppmと設定しているが、換算値はそれぞれ0.03及び0.016 mg/kg体重/日と異なっている。(参照4、6)

食品安全委員会は、4 ppm以上投与群の雄で精嚢/前立腺の絶対重量の低値、40 ppm投与群で交尾率、妊娠率及び同腹児数の低下、哺育児生存率の低下、並びにF_2雄児動物における精巣、精巣上体及び精嚢/前立腺の重量低下がみられたことから、親動物に対するNOAELを0.4 ppm (0.03 mg/kg体重/日に相当)、児動物及び胎児に対するNOAELを4 ppm (0.42 mg/kg体重/日に相当) と設定した。催奇形性はみられなかった。

表26　2世代繁殖毒性試験（ラット）の概要

世代	期間	投与日数(日)	動物数(匹)	概要
P	1回目			
	育成	雄：49 雌：14	雌雄各32匹/群	雌雄それぞれ交尾14及び49日前から投与
	交配	20		
	妊娠・出産	21		
	F_1の哺育・離乳	21		投与群、非投与群として雌雄各28匹/群を選抜。
	2回目			
	休息	約10	雌雄各28匹/群	妊娠20日の雌を帝王切開後に剖検。生存胎児を奇形学的に検査。 同時期に雄も剖検。
	交配	20		
	妊娠	20		
F_1	育成	63	雌雄各28匹/群	選抜されなかったF_1：離乳後非投与で6週齢時に剖検 選抜されたF_1：4週齢から63日間投与又は非投与。F_2児が離乳後剖検。
	交配	20		
	妊娠・出産	21		
	F_2の哺育・離乳	21		
F_2	育成	21		6週齢時に剖検

表 27　2 世代繁殖試験（ラット）の被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）

投与時期	混餌濃度					
	0.4 ppm		4 ppm		40 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
P 交配前期間	0.03	0.04	0.31	0.42	3.11	4.16
F_1 交配前期間	0.04	0.04	0.40	0.43	4.12	4.39
平均	0.04	0.04	0.36	0.43	3.66	4.28

表 28　2 世代繁殖試験（ラット）における毒性所見

投与量		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	40 ppm	・体重増加量の高値 ・精巣及び精巣上体の絶対重量の低値 ・交尾率の低下	・交尾率、妊娠率及び同腹児数の低下	・体重増加量の高値 ・精巣及び精巣上体の絶対重量の低値 ・交尾率の低下	・交尾率及び妊娠率の低下
	4 ppm 以上	・精嚢/前立腺の絶対重量の低値	4 ppm 以下 毒性所見なし	4 ppm 以下 毒性所見なし	4 ppm 以下 毒性所見なし
	0.4 ppm	毒性所見なし			
児動物	40 ppm	・哺乳児の生存率低下 ・精巣、精巣上体、精嚢/前立腺及び腎臓の絶対重量の低値	・哺乳児の生存率低下、同腹児体重の低下	・胸腺、精巣、精巣上体及び精嚢/前立腺の重量の低値	・胸腺重量の低値
	4 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

8．安全性試験

（1）忍容性試験（豚）＜参考資料[7]＞

豚（品種不明、9～10 か月齢、雌 15 頭/群）にアルトレノゲスト製剤を少量（500 g）の飼料とともに経口投与（0 及び 20 mg/頭/日）し、忍容性試験が実施された。投与を妊娠 28～112 日に行った。

親動物の体重、妊娠期間、同腹児数、児動物の死亡率、児動物の出生時体重等のいずれの検査項目にも著変はみられなかった。投与群の児動物の体重増加率は、対照群に比べて僅かに低値であったが、有意ではなかった。児動物に外表奇形の発生は認められなかった。（参照 2、4、5）

[7] 家畜に対する安全性の試験であり、生殖発生毒性試験とは異なることから、参考資料とした。

（2）安全性試験（豚）＜参考資料[8]＞

成熟した雌豚（品種不明、10頭/群）にアルトレノゲスト製剤を14日間経口投与［0、15（常用量）又は150（10倍量）mg/頭/日］し、安全性試験が実施された。

本試験期間は約204日間であり、この期間には投与期間、交配期間、妊娠期間及び授乳期間が含まれる。健康な雌豚を43日間順化した後、合計30頭の雌豚を1群当たり10匹ずつ3群に振り分け、被験物質を14日間にわたって毎日1回混餌投与した。発情の観察は順化期間の初めから交配期間の終わり（投与開始後67日）まで1日2回実施し、発情が認められた10～14時間後及び22～26時間後に人工授精を実施した。交配期間（投与開始後19～67日）終了後に発情を呈した豚又は妊娠していないことが判明した豚は、剖検に供した。分娩後は、児動物を生後21日に離乳させ、生後21日前に死亡した個体は剖検に供した。分娩した個体は、後分娩発情後5日以内かつ児動物の離乳後10日以内に剖検した。

結果を表29に示した。

繁殖に関連する指標を観察した結果、第1回の人工授精時における妊娠率、分娩率、妊娠期間及び分娩後の発情回帰に、群間で有意な差はみられなかった。出生児数、生児数、離乳児数、ミイラ胎児数、死産児数、離乳前死亡率、出生時及び離乳時体重、並びに死亡率にも群間に差はみられなかった。

母動物では、体重及び体重変化に群間の違いはみられず、尿検査、血液学的検査及び臓器重量に投与の影響はみられなかった。剖検では、軽微な変化がごく少数例にみられたのみであり、その発現は投与に関連のあるものではなかった。血液生化学的検査では、Cl、SDH、GGT、AMY、Glu、Alb及びA/G比を除き3群間に有意差はみられなかった。有意差のみられた項目でも、3群間の統計学的な差異は小さく、各値は正常値の範囲内であるため生物学的な関連性はないと考えられた。

児動物では、剖検所見及び死因と被験物質投与の関連はみられなかった。

以上の結果から、アルトレノゲストを成熟豚の発情の同期化に用いることに関して、動物の安全性に何の影響もないことが示された。（参照6）

表29　豚におけるアルトレノゲストの繁殖及び児動物に対する影響

項目	群		
	対照	常用量	10倍量
投与後発情までの日数（平均：日）	7.2	5.6	8.9
第1回人工授精における妊娠率（%）	90	100	70
受精率（%）	82	100	69
分娩率（%）	90	100	80
妊娠期間（平均：日）	115.7	115.9	115.8
重複交尾（Multiple mating）率（%）	10	0	30
分娩できなかった妊娠豚の割合（%）	0	0	11
分娩後発情までの日数（平均：日）	26.4	25.6	26.9
一腹当たりの出生児数（平均：匹）	11.0	9.0	9.3

[8] 家畜に対する安全性の試験であり、生殖発生毒性試験とは異なることから、参考資料とした。

一腹当たりの生児数（平均：匹）	9.7	8.1	9.0
一腹当たりのミイラ胎児数（平均：匹）	0.9	0.0	0.0
一腹当たりの死産数（平均：匹）	0.4	0.9	0.3
離乳前死亡率（%）	3	9	12
一腹当たりの離乳豚数（平均：匹）	9.3	7.4	7.9
平均出生時体重（kg）	1.5	1.4	1.3
平均離乳時体重（kg）	6.2	6.2	5.8
出生後離乳までの体重増加（kg/日）	0.2	0.2	0.2

9．その他の試験

（1）アルトレノゲスト及び代謝物のホルモン活性

ヒト黄体ホルモンB受容体、マウス乳がんウイルス（Mouse mammary tumor virus (MMTV)）のプロモーター及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を形質導入したCHO細胞（CHO-PR B-pMMTV-LUC 1E2-A2）を、アルトレノゲスト及びその代謝物並びにアルトレノゲストの異性体を10^{-7}～10^{-12}（12濃度）の濃度で添加して培養し、それらの黄体ホルモンアゴニスト活性を調べた。代謝物として、豚を用いた薬物動態試験［II. 1. (5)］で投与4.5時間後又は投与15日後に採取された肝臓の分画試料を用いた。試料4及び7のブランクには、無投与の豚の肝臓にアルトレノゲストを0.5 ng/gを添加して作製した分画試料を用いた。ホルモン活性はEC_{50}（最大反応の50%を示す濃度）により評価した。

それぞれの試料のEC_{50}を表30に示した。

アルトレノゲストの異性体のホルモン活性は、少なくともアルトレノゲストの1/1300以下であり、同時に試験したブランクより高い活性を示す異性構造体はみられなかった。極性の水溶性代謝物（分画B）の活性はアルトレノゲストの1/380、分画Bの加水分解物及び比較的極性の脂溶性代謝物（分画C）の活性はそれぞれアルトレノゲストの1/7及び1/5であった。（参照2、4、5）

表30　アルトレノゲスト及びその代謝物のホルモン活性におけるEC_{50}（nmol/L）

試料番号	由来	EC_{50}（nmol/L）
1	アルトレノゲスト（分画C）	0.08
2	アルトレノゲストの異性体（分画C）	>100
3	投与4.5時間後の肝臓抽出物 （分画C：比較的極性の脂溶性代謝物）	0.4
4	投与4.5時間後の肝臓抽出物 （分画B：極性の水溶性代謝物の加水分解物）	0.5
5	4のブランク：無投与豚の肝臓抽出物 （分画B：極性の水溶性代謝物の加水分解物）	>100
6	投与4.5時間後の肝臓抽出物（分画B：極性の水溶性代謝物）	29.5

7	7 のブランク：無投与豚の肝臓抽出物（分画 B：極性の水溶性代謝物）	>100
8	投与 4.5 時間後の肝臓抽出物（分画 D：非極性代謝物を更に精製したもの）	0.11
9	8 のブランク：アルトレノゲスト（分画 D）	189

III. 国際機関等における評価

1. EMA における評価

EMA の CVMP（動物用医薬品委員会）は、1999 年、2002 年、2004 年及び 2012 年にアルトレノゲストを評価している。

1999 年の評価において、CVMP は、各種試験でアルトレノゲストが遺伝毒性を示さなかったことから、慢性毒性試験及び発がん性試験は必要ないと判断した。また、1997～1999 年に、アルトレノゲストは含まれていないが、ステロイドホルモンの遺伝毒性及び発がん性に関する新しい知見が得られており、主に 17β-エストラジオールに関するデータの評価において、CVMP は、ステロイドホルモンは *in vivo* の遺伝毒性はなく、長期暴露後及びホルモン反応に要求されるより相当高い場合においてのみ発がん性の可能性が生じるとした。

サルを用いた 3 月経周期投与試験及び豚を用いた 3 か月間経口投与試験で得られたホルモン作用に対する NOEL 4 μg/kg 体重/日が、ラットを用いた 2 世代繁殖試験で得られた毒性に対する NOEL 0.4 ppm（0.03 mg/kg 体重/日に相当）より低いことから、ホルモン作用に対する NOEL 4 μg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、アルトレノゲストの薬理学的一日摂取許容量（ADI）として 0.04 μg/kg 体重を設定した。この ADI は 2002 年及び 2004 年の評価でも変更されなかった。（参照 8～10）

2012 年に、EMA はアルトレノゲストを再評価している。CVMP は、ホルモン活性が最も鋭敏な影響であるとして、全体的な NOAEL 4 μg/kg 体重/日に不確実係数 20 を用いて、ADI を 0.2 μg/kg 体重/日と設定した。この不確実係数については、詳細な検討が行われ、標準的な 100 を用いず、種差を 10 から 2 に下げ、個体差を 10 のまま変更せず、係数 20 が用いられた。（参照 4）

2. 米国 FDA における評価

2003 年に FDA はアルトレノゲストを評価している。

FDA は、サルを用いた 3 月経周期投与試験で得られたホルモン作用に対する NOEL 4 μg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI として 0.04 μg/kg 体重/日を設定した。（参照 6）

3. 豪州政府における評価

豪州は、1992 年にアルトレノゲストを評価しており、毒性学的評価結果から得られた NOEL 0.004 mg/kg 体重/日から、ADI として 0.000002 mg/kg 体重/日（0.002 μg/kg 体重/日）を設定している。（参照 11、12）安全係数については資料に明記されていないが、逆算すると 2,000 であった。

4. Health Canada における評価

Health Canada の Veterinary Drugs Directorate は、2005 年にアルトレノゲストを評価しており、ADI として 1.2 μg/ヒト/日を設定している。（参照 5）ADI の根拠となった NOEL や安全係数等については資料に明記されておらず、詳細は不明である。

IV. 食品健康影響評価

1．薬物動態及び毒性学的影響について

（1）薬物動態及び残留試験

ラット、豚及び馬を用いた薬物動態試験が実施された。ラットを用いた残留物のバイオアベイラビリティ試験の結果から、経口投与による体内吸収率は少なくとも雄で82.6%、雌で 81.6%と考えられた。各種試験の結果から、アルトレノゲストは主に肝臓に分布した。排泄については、一部の豚の試験で、尿中排泄が主であったが、大部分の豚の薬物動態試験並びにラット及び馬の薬物動態試験では、グルクロン酸抱合又は硫酸抱合による胆汁排泄を介した糞中排泄が中心であった。

豚及び馬を用いた残留試験が実施された。アルトレノゲストは投与 21 日後の一部の肝臓において、最大 0.4 ng/g が検出されたが、その他の組織からはそれ以前に定量限界未満になった。

（2）遺伝毒性試験

アルトレノゲストは、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* の前進突然変異試験で、S9 存在下で陽性を示したが、他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験では陰性結果が得られていることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

（3）亜急性毒性試験

亜急性毒性試験として、ラット及びサルを用いた強制経口又は混餌投与による試験が実施された。アルトレノゲストの投与による影響は、主にホルモン作用に基づく生殖器（精巣、前立腺及び精嚢並びに卵巣）の絶対重量の減少及び病理組織学的変化（雄で前立腺及び精嚢の分泌物の減少、精巣の精子形成の低下）であった。

最も低い用量でみられた影響は、サルを用いた 3 月経周期（又は 90 日間）経口投与試験の 48 μg/匹/日投与群における月経周期及び性腺刺激ホルモン等への影響であり、NOAEL は 24 μg/匹/日（約 4 μg/kg 体重/日）であった。

（4）慢性毒性及び発がん性試験

ラット及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験が実施された。これらの試験でみられた変化は亜急性毒性試験でみられたものと同様で、ホルモン作用に関連したもの（精子形成の低下、前立腺の限局性の萎縮等）であり、腫瘍性変化及び前腫瘍変化はみられなかった。

最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.04 mg/kg 体重/日投与群における前立腺の萎縮や精子形成の低下、子宮内膜の化生、上皮細胞の腫大と分泌を伴う乳腺組織の活性化等であり、LOAEL は 0.04 mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた 2 世代繁殖試験が実施された。アルトレノゲストの投与による影響は、精巣及び精巣上体における精子形成の低下、交尾率、妊娠

率及び同腹児数の低下、哺育児の生存率の低下等であった。親動物に対するNOAELは0.4 ppm (0.03 mg/kg体重/日に相当)、児動物及び胎児に対するNOAELは4 ppm (0.42 mg/kg体重/日に相当) であった。催奇形性はみられなかった。

非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されていない。参考資料ではあるが豚を用いた安全性試験では明らかな生殖発生毒性はみられていない。

2．食品健康影響評価について

各種遺伝毒性試験結果から、アルトレノゲストは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各動物種を用いた1年間慢性毒性試験でみられた変化はホルモン作用に関連したものであり腫瘍性変化及び前腫瘍性変化はみられなかった。したがって、アルトレノゲストは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADIを設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、アルトレノゲストの投与による影響は、主にホルモン作用に基づく生殖器（精巣、前立腺及び精巣上体）の絶対重量の減少並びに病理組織学的変化（雄で前立腺及び精嚢の分泌物の減少、精巣の精子形成の低下等）であった。

ラットに対する発生毒性評価指標を含む2世代繁殖試験において、催奇形性は認められなかった。

各種毒性試験結果から、最も低い用量でみられた影響は、サルを用いた3月経周期投与試験における月経周期及び血清中ホルモン濃度への影響であり、ホルモン作用に対するNOAELは0.004 mg/kg体重/日であった。

アルトレノゲストのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数100を適用し、0.00004 mg/kg体重/日（0.04 μg/kg体重/日）とすることが適切であると考えられた。

以上より、アルトレノゲストの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

アルトレノゲスト　0.00004 mg/kg体重/日（0.04 μg/kg体重/日）

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

表 31　EMA、FDA 及び豪州における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験名	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）		
			EMA	FDA	豪州
ラット	2 か月間亜急性	0、0.5、2、 混餌投与	0.5 ホルモン依存器官の重量減少及び病理組織学的所見		
	13 週間亜急性	0、1、10、100 ppm (0.06～7.82)、 混餌投与	0.06 ホルモン依存器官の重量減少及び病理組織学的所見	1 ppm (雄: 0.06、雌: 0.08、NOEL) ホルモン作用に基づく繁殖器官重量減少及び病理組織学的変化	
	1 年間慢性	0、2、10、50 ppm (0.15～4.58)、 混餌投与	4.3 所見なし		
	1 世代繁殖	25、50、100 ppm、 混餌投与	－ 妊娠率低下、精子形成抑制、ホルモン依存器官の重量低下	－ 妊娠率低下、精子形成抑制、ホルモン依存器官の重量低下 催奇形性なし	
	2 世代繁殖	0、0.4、4、40 ppm、 混餌投与	0.4 ppm （0.03、NOEL) 妊娠率低下、精子形成抑制、同腹子数及び児重量の低下、ホルモン依存器官の重量低下 催奇形性なし	0.4 ppm （0.016、NOEL) 精嚢及び前立腺重量低下	
イヌ	1 年間慢性	0、0.04、0.2、1、 経口投与	0.04（LOAEL) ホルモン依存器官の重量減少及び病理組織学的所見		
サル	3 月経周期投与	12、24、48 μg/日 （0.002、0.004、0.008)、経口投与	0.004（NOEL) 月経周期及び血清中ホルモン濃度への影響	0.004（NOEL) 性腺刺激ホルモン作用	
豚	3 か月間投与	0.004、0.04、0.2、 経口投与	0.004（NOEL) 卵巣、子宮、乳腺、前立腺、精巣及び精嚢の重量減少及び病理組織学的所見	0.004（NOEL) ホルモン作用に基づく繁殖器官重量減少及び病理組織学的変化	
	1 年間投与	0、0.5、1、10 ppm (0、0.002、0.004、0.04)、混餌投与		0.002（NOEL) 繁殖器官重量減少及び病理組織学的所見	

動物種	試験名	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）		
			EMA	FDA	豪州
ADI 設定根拠			NOEL：0.004 SF (UF)：20	NOEL：0.004 SF：100	NOEL：0.004 (SF：2,000) [a]
ADI 設定根拠資料			サルの 3 月経周期投与試験及び豚の 3 か月間投与試験	サルの 3 月経周期投与試験	／
ADI			0.0002 (0.2 μg/kg 体重/日)	0.00004 (0.04 μg/kg 体重/日)	0.000002 (0.002 μg/kg 体重/日)

／：評価書に報告なし、a：推定

＜別紙：検査値等略称＞

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT)]
AMY	アミラーゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BSP	ブロムサルファレイン
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
Chol.	コレステロール
Cl	塩素イオン
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CVMP	欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会
EMA（EMEA)	欧州医薬品庁（欧州医薬品審査庁)
FDA	米国食品医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
GLDH	グルタミン酸脱水素酵素
Glu	グルコース（血糖)
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD_{50}	半数致死量
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LH	黄体形成ホルモン
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
MCHC	平均赤血球色素濃度
SDH	ソルビトール脱水素酵素
$T_{1/2}$	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T_{max}	最高濃度到達時間
UF	不確実係数
WBC	白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）.
2. 株式会社インターベット. インポートトレランス申請資料概要. （非公表）
3. The Merck Index, 15th Ed., 2013.
4. EMA: Altrenogest (equidae and porcine species). European public MRL assessment report (EPMAR), 2012.
5. 株式会社インターベット. インポートトレランス申請資料添付資料. （非公表）
6. FDA: Freedom of Information Summary Original New Animal Drug Application, NADA 141-222, Altrenogest, MATRIX, 2003.
7. Lampinen-Salomonsson M, Beckman E, Bondesson U, Hedeland M: Detection of altrenogest and its metabolites in post administration horse urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry--increased sensitivity by chemical derivatisation of the glucuronic acid conjugate. Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2006 ;833 (2): 245-256.
8. EMEA: Altrenogest: Committee for Veterinary Medicinal Product, Summary Report (1), 1999.
9. EMEA: Altrenogest: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2002.
10. EMEA: Altrenogest: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (3), 2004.
11. 豪州政府提出資料. （非公表）
12. Australian Governmant Department of Health: ADI LIST, Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals. 30 December 2014.

厚生労働省発生食 0712 第 1 号
平 成 28 年 7 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋 田 充 殿

厚生労働大臣 塩 崎 恭 久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品アバメクチン
動物用医薬品アルトレノゲスト
農薬イミシアホス
農薬キノメチオナート
動物用医薬品クロサンテル
農薬サフルフェナシル
農薬シフルメトフェン
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩
農薬メパニピリム
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 28 年 8 月 22 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 28 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 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 項の規定に基づくクロサンテルに係る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。

クロサンテル

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

１．概要

（１）品目名：クロサンテル[Closantel]

（２）用途：寄生虫駆除剤

サリチルアニリド誘導体で、主に肝蛭（*Fasciola hepatica*）等の吸虫類、線虫類及び節足動物の複数の種や発育過程に対して使用される広範囲のスペクトルを有する寄生虫駆除剤である。

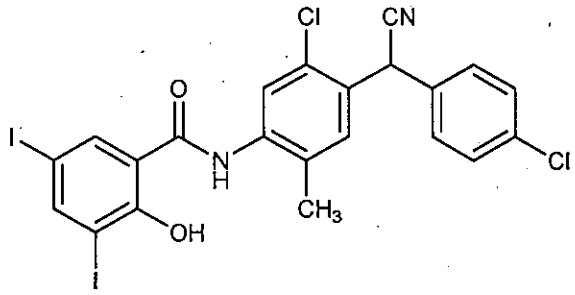
日本では、動物用又はヒト用医薬品としての承認はない。

海外では、牛や羊に広く使用されており、予防及び治療を目的として、ドレンチ剤[1]、ボーラス剤及び注射剤（皮下又は筋肉内投与）が用いられている。また、羊にはドレンチ剤としてメベンダゾールや複数の他のベンズイミダゾールとの合剤が、牛にはボーラス剤としてレバミゾールとの合剤が用いられている。

（３）化学名

N-[5-Chloro-4-[(4-chlorophenyl)cyanomethyl]-2-methylphenyl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide (CAS)

（４）構造式及び物性



分　子　式　：　$C_{22}H_{14}Cl_2I_2N_2O_2$

分　子　量　：　663.07

[1] 動物に口から強制的に飲ませる方法で与える水薬

（５）適用方法及び用量

クロサンテルの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
クロサンテルを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり2.5mg以下の量を皮下又は筋肉内に注射する。	42日
	羊	1日量として体重1kg当たり5.0mg以下の量を皮下又は筋肉内に注射する。	28日
クロサンテルを有効成分とする経口投与剤	牛	1日量として体重1 kg当たり5～10 mgの量を経口投与する。	28日
	羊		28日

２．対象動物における残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象の化合物

クロサンテル

②　分析法の概要（参考）[2]

試料にアセトニトリル及びアセトニトリル飽和*n*-ヘキサンを加えて抽出し、アセトニトリル層を分取してC_{18}カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）を用いて定量する。

定量限界：筋肉及び肝臓0.1 mg/kg、腎臓及び脂肪0.3 mg/kg

（２）残留試験結果

①　牛（体重270±28 kg、4頭/時点）にクロサンテルを単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、最終投与14、28及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

[2] ２．（２）残留試験結果で用いられた分析法の詳細が不明であるため、「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法について」（平成17年1月24日付け食安発第0124001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）別添で示しているクロサンテル試験法（通知試験法）に基づき記載した。

表1. 牛にクロサンテルを単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	14	28	42
筋肉	0.41±0.10(4)	0.19±0.05(2)*1	0.19±0.10(3)*2
脂肪	0.65±0.20(4)	0.18±0.03(3)*2	<0.10(4)
肝臓	0.68±0.52(4)	0.16±0.02(4)*1	0.49, <0.10(3)
腎臓	2.14±1.00(4)	0.83±0.31(4)	0.33±0.26(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

*1 0.1 mg/kg未満であった2例を除いた平均値

*2 0.1 mg/kg未満であった1例を除いた平均値

② 牛（体重200 kg以下、3頭/時点）にクロサンテルを反復皮下注射（投与開始日及び投与開始21日後に15 mg/kg 体重/日、投与開始50、80及び120日後に10 mg/kg 体重/日を投与）し、投与開始35、65、95、135及び150日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表2. 牛にクロサンテルを反復皮下注射後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	投与開始後日数[投与後日数]				
	35[14]	65[15]	95[15]	135[15]	150[30]
筋肉	8.47(3)	6.69(3)	4.99(3)	5.25(3)	2.94(3)
筋肉(半腱様筋)	4.36(3)	4.15(3)	3.84(3)	2.79(3)	2.82(3)
脂肪(皮下)	7.65(3)	7.51(3)	9.04(3)	10.1(3)	2.48(3)
脂肪(腎周囲)	3.55(3)	6.29(3)	5.77(3)	11.2(3)	4.56(3)
肝臓	15.6(3)	14.6(3)	14.1(3)	15.7(3)	10.3(3)
腎臓	20.5(3)	19.7(3)	20.1(3)	19.4(3)	12.7(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：不明

③ 牛（平均体重166 kg、雄2頭及び雌1頭/時点）にクロサンテルを単回筋肉内注射（2.5 mg/kg 体重）し、最終投与14、28及び42日後に筋肉、脂肪（腎周囲）、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表3. 牛にクロサンテルを単回筋肉内注射後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	14	28	42
筋肉	0.67(3)	0.70(3)	0.29(3)
脂肪(腎周囲)	2.08(3)	1.97(3)	2.36(3)
肝臓	1.54(3)	1.43(3)	0.56(3)
腎臓	2.84(3)	2.93(3)	1.39(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

④ 牛（平均体重203 kg、雄2頭及び雌1頭/時点）にクロサンテルを単回筋肉内注射（5 mg/kg 体重）し、最終投与28日及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表4. 子牛にクロサンテルを単回筋肉内注射後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数	
	28	56
筋肉	0.94(3)	0.39(3)
脂肪	6.03(3)	1.31(3)
肝臓	1.71(3)	0.58(3)
腎臓	4.95(3)	1.58(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

⑤ 羊（体重26.9±2.1 kg、雄2頭及び雌1頭/時点）にクロサンテルを単回経口投与（5 mg/kg 体重）し、最終投与14、28及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表5. 羊にクロサンテルを単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	14	28	42
筋肉	1.13±0.11(3)	0.20±0.07(3)	0.22±0.04(3)
脂肪	2.17±0.75(3)	0.45±0.26(3)	0.80±0.33(3)
肝臓	1.00±0.50(3)	0.48±0.33(3)	0.23±0.09(3)
腎臓	2.43±0.71(3)	0.78±0.62(3)	0.62±0.35(3)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

⑥ 羊（体重47±11 kg、6頭/投与群）にクロサンテルを単回経口投与（5又は10 mg/kg

体重）し、最終投与56及び84日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表6. 羊にクロサンテルを単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

投与量	組織	最終投与後日数	
		56	84
5 mg/kg 体重	筋肉	0.09(3)	ND
	脂肪	0.06(3)	ND
	肝臓	0.43(3)	0.06(3)
	腎臓	0.47(3)	0.17(3)
10 mg/kg 体重	筋肉	0.24(3)	0.13(3)
	脂肪	0.19(3)	0.10(3)
	肝臓	0.81(3)	0.10(3)
	腎臓	0.65(3)	0.25(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

⑦ 羊（体重35.7～51.4 kg、雌雄各2頭/投与群）にクロサンテルを単回筋肉内注射（5 mg/kg 体重）又は単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、最終投与14、28、42及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度を電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）により測定した（分析法の詳細不明）。

表7. 羊にクロサンテルを単回筋肉内注射（5 mg/kg 体重）又は単回経口投与（10 mg/kg 体重）後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

投与量	組織	最終投与後日数			
		14	28	42	56
5 mg/kg 体重	筋肉	2.3	1.1	<0.5	—
	脂肪	1.7	0.4	<0.4	<0.5
	肝臓	0.9	0.7	0.3	<0.5
	腎臓	2.6	1.2	1.2	0.8
10 mg/kg 体重	筋肉	2.0	<0.4	<0.4	<0.3
	脂肪	2.6	0.7	0.5	0.9
	肝臓	1.7	0.8	0.8	0.4
	腎臓	2.7	0.7	0.6	1.2

数値は分析値を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

—：測定せず

3．ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロサンテルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day
（動物種）　ラット
（投与方法）　混餌投与
（試験の種類）　亜急性毒性試験
（期間）　13週間

無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）
（動物種）　雄ラット
（投与方法）　混餌投与
（試験の種類）　発がん性試験
（期間）　24か月間

無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day
（動物種）　イヌ
（投与方法）　カプセル経口投与
（試験の種類）　亜急性毒性試験
（期間）　3か月間

安全係数：100

ADI：0.025 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*試験では陰性の結果が得られたことなどから、クロサンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

4．諸外国における状況

1992年にJECFAにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は牛及び羊に設定されている。

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、EUにおいて牛、羊及び乳に、豪州において羊に、ニュージーランドにおいて牛及び羊に基準値が設定されている。

5．基準値案

（1）残留の規制対象

クロサンテルとする。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

（3）暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の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2参照。

	TMDI／ADI(%)[注]
一般（1歳以上）	5.1
幼小児（1～6歳）	10.2
妊婦	8.1
高齢者（65歳以上）	3.3

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

暴露評価は、食品中に残留するクロサンテル由来の残留物の全てがクロサンテルと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるクロサンテルの割合（総残留比）は表8のとおりと仮定した。

表8. 食用組織中の総残留に占めるクロサンテルの割合（総残留比）

	総残留に占める割合（%）			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓・その他の食用部分
牛	100	70	10	80
その他の陸棲哺乳類に属する動物（羊）	100	100	60	100

（JECFA, 1993）

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

動物用医薬品名　　クロサンテル

（別紙1）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	残留試験成績等 ppm
牛の筋肉	1	1.0		1.0		
羊の筋肉		1.5		1.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	2					
牛の脂肪	3	3.0		3.0		
羊の脂肪		2.0		2.0		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2					
牛の肝臓	1	1.0		1.0		
羊の肝臓		1.5		1.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2					
牛の腎臓	3	3.0		3.0		
羊の腎臓		5.0		5.0		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	5					
牛の食用部分	3	[redacted]				【牛の腎臓の基準値参照】
羊の食用部分						
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5					【その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓の基準値参照】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
申請（国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

（別紙２）

クロサンテルの推定摂取量（単位：μg/人/day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた値※ (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	1	1	65.6*	41.6*	89.6*	42.4*
牛の脂肪	3	4				
牛の肝臓	1	10	1.0	0.0	14.0	0.0
牛の腎臓	3	4	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	3	4	1.9	0.0	12.8	1.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	2	2	2.0*	0.5*	2.0*	2.0*
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2	2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	5	5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5	5				
計			70.4	42.1	118.3	45.9
ADI 比（%）			5.1	10.2	8.1	3.3

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度（総残留濃度）

＊ 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成２４年　２月２４日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年　４月１４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２８年　７月１１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２８年　７月１９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　７月２２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]

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

クロサンテル

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	2
牛の脂肪	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2
牛の肝臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2
牛の腎臓	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	5
牛の食用部分[注2)]	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府 食 第 ３ ２ ７ 号
平成２７年４月１４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２４年２月２２日付け厚生労働省発食安０２２２第３号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロサンテ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

クロサンテルの一日摂取許容量を 0.025 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

クロサンテル

２０１５年４月

食品安全委員会

目　次

頁
○審議の経緯 ……3
○食品安全委員会委員名簿 ……3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……3
○要約 ……5

Ⅰ. 評価対象動物用医薬品の概要 ……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．使用目的、使用状況等 ……6

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 ……8
1．薬物動態試験 ……8
（1）薬物動態試験（ラット） ……8
（2）薬物動態試験（牛） ……8
（3）薬物動態試験（羊） ……9
（4）代謝試験（ラット） ……11
（5）代謝試験（牛） ……11
（6）代謝試験（羊） ……12
2．残留試験 ……13
（1）残留試験（牛） ……13
（2）残留試験（羊） ……16
3．遺伝毒性試験 ……18
4．急性毒性試験 ……19
5．亜急性毒性試験 ……19
（1）13 週間亜急性毒性試験（ラット） ……19
（2）3 か月間亜急性毒性試験（イヌ） ……20
（3）亜急性毒性試験（羊）＜参考資料＞ ……21
6．慢性毒性及び発がん性試験 ……21
（1）18 か月間発がん性試験（マウス） ……21
（2）24 か月間発がん性試験（ラット） ……22
7．生殖発生毒性試験 ……23
（1）3 世代繁殖試験（ラット）①＜参考資料＞ ……23
（2）生殖毒性試験（ラット）② ……24

（3）生殖毒性試験（牛及び羊、経口又は筋肉内投与）＜参考資料＞……24
（4）生殖毒性試験（羊）＜参考資料＞……24
（5）周産期・授乳期投与試験（ラット）……25
（6）発生毒性試験（ラット）……25
（7）発生毒性試験（ウサギ）……25
8．その他の知見……26
9．ヒトにおける知見……26

III．食品健康影響評価……27
1．国際機関等における評価……27
（1）JECFA における評価……27
（2）EMA（EMEA）における評価……27
（3）日本における評価……27
2．食品健康影響評価について……27

・表 20　JECFA における各種試験の無毒性量等の比較……29
・別紙：検査値等略称……30
・参照……31

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2012年 2月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0222第3号）、関係資料の接受
2012年 3月 1日 第421回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 8月 1日 第155回動物用医薬品専門調査会
2015年 1月 15日 第175回動物用医薬品専門調査会
2015年 3月 3日 第551回食品安全委員会（報告）
2015年 3月 4日 から4月2日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 4月 7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 4月 14日 第557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〉

（2012年6月30日まで）

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

*：2011年1月13日から

（2012年7月1日から）

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2013年9月30日まで）

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

*：2012年8月22日から
**：2012年10月1日から

（2013年10月1日から）

山手 丈至（座長*）
小川 久美子（座長代理*）
青木 博史
青山 博昭
石川 さと子
石川 整
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
能美 健彦
舞田 正志
松尾 三郎
山崎 浩史
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

川治 聡子	宮田 昌明	*：2013年10月22日から

要　約

寄生虫駆除剤である「クロサンテル」（CAS No. 57808-65-8）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は、薬物動態（ラット、牛及び羊）、代謝（ラット、牛及び羊）、残留（牛及び羊）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット、牛及び羊）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験により、クロサンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。マウス及びラットを用いた発がん性試験において、発がん性は認められなかったことから、クロサンテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量（ADI）を設定することが可能であると判断した。

クロサンテルの各種毒性試験において最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における血糖値の軽度の上昇及び精巣上体の精子肉芽腫の発生頻度の増加並びに 24 か月間発がん性試験における精巣上体の精子肉芽腫の発生頻度の増加並びにイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における総ビリルビンの上昇であり、いずれも無毒性量（NOAEL）は 2.5 mg/kg 体重/日であった。

以上のことから、これらの試験の NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数として 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、ADI を 0.025 mg/kg 体重/日と設定した。

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：クロサンテル

英名：Closantel

3. 化学名

CAS (No. 57808-65-8)

英名：*N*-[5-Chloro-4-[(4-chlorophenyl) cyanomethyl]-2-methylphenyl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide

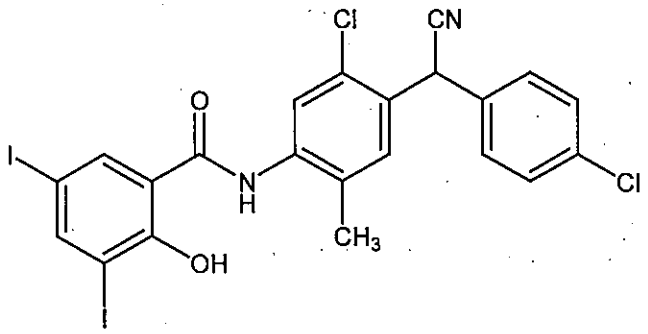
4. 分子式

$C_{22}H_{14}Cl_2I_2N_2O_2$

5. 分子量

663.07

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的、使用状況等

クロサンテルはサリチルアニリド誘導体で、主に肝蛭（*Fasciola hepatica*）等の吸虫類(trematodes)、血液や血漿を餌とする線虫類(nematodes)及び節足動物(arthropods)の複数の種や発育過程に対して使用される広範囲のスペクトルを有する寄生虫駆除剤である。

海外では、クロサンテルは、牛や羊に広く使用されており、予防及び治療を目的として、ドレンチ[1]剤、ボーラス[2]剤及び注射剤（皮下又は筋肉内投与）が用いられる。また、

---

[1] drench：飲薬。動物に口から強制的に飲ませる方法で与える水薬。（参照 4）

[2] bolus：丸薬。食塊（容易に呑み込める大きさに作られた食物や薬剤の球状塊、あるいは消化管を通過するような塊。）（参照 4）

羊にはドレンチ剤としてメベンダゾールや複数の他のベンズイミダゾールとの合剤が、牛にはボーラス剤としてレバミゾールとの合剤が用いられる。(参照 3)

日本では、動物用又はヒト用医薬品としての承認はない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[3]が設定されている。(参照 1)

[3] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

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、クロサンテルの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～8）

検査値略称を別紙に示した。

各種薬物動態、代謝及び残留試験で用いられた ^{14}C 標識クロサンテルは、カルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[carbonyl-^{14}C]クロサンテル」という。）であった。

1．薬物動態試験

（1）薬物動態試験（ラット）

① ラット（Wistar 系、雄 5 匹）を用いたクロサンテル製剤（0.5%懸濁液）の単回経口投与（20 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血清中のクロサンテル濃度は、投与 1 日後に最高値（73.1±10.3 μg/mL）に達し、その後は単一指数的に消失した。半減期は 2.8 日で、薬物濃度曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は 408 μg･日/mL であった。（参照 4）

② ラット（Wistar 系、体重約 242 g、雄 5 匹）を用いた[carbonyl-^{14}C]クロサンテルの経口投与（10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。総放射活性濃度を燃焼計数方式又は直接計数方式により測定した。

投与 10 日後の血漿中の総放射活性濃度は 3.54 μg/mL であった。

投与後 10 日間の排泄率は糞中では投与量の 88.4%、尿中では投与量の 0.4%で、主な排泄経路は糞中であった。投与後 2 日以内に、投与量の約半分が排泄された。（参照 3、5、6）

（2）薬物動態試験（牛）

① 牛（ホルスタイン種、去勢雄 4 頭及び未経産雌 5 頭）を用いた[carbonyl-^{14}C]クロサンテルの単回経口投与（10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。全血中の総放射活性を燃焼-LSC により、血漿中の総放射活性を直接計数方式により測定した。また、尿及び糞中の総放射活性をそれぞれ LSC 及び燃焼-LSC により、各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び腸間膜の脂肪）中の総放射活性を直接計数方式により測定した。

全血及び血漿中の総放射活性濃度は投与 48 時間後に最高値（全血：26.8 μg eq/mL、血漿：35.7 μg eq/mL）に達した。血漿中総放射活性の半減期は 11 日、$AUC_{0-\infty}$は 593 μg eq・日/mL であった。

投与後 42 日間までに、投与量の 90%が糞中に、0.25%未満が尿中に排泄された。

血漿中放射活性濃度に対する組織中放射活性濃度の比を表 1 に示した。これらのデータから、これらの比は羊の場合［II. 1. (3)①］と同様に投与後の経過時間とは無関係であることが示唆され、血漿からの放射活性の消失は、組織からの残留物の消失を反映すると考えられた。（参照 5）

表 1　牛における ^{14}C 標識クロサンテルの経口投与後の血漿中放射活性濃度（1 とする）に対する組織中放射活性濃度の比

組織	投与後日数（日）		
	14	28	42
肝臓	0.227	0.312	0.423
腎臓	0.153	0.169	0.192
筋肉	0.044	0.044	0.050
脂肪（腸間膜）	0.067	0.108	0.077

② 牛（ホルスタイン種、体重 270±28 kg、雌雄各 6 頭、4 頭/時点）を用いたクロサンテル製剤（5%懸濁液）の単回経口投与（10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血漿中のクロサンテル濃度は、投与 2 日後までに最高値（平均 30.7 μg/mL）に達した。半減期は平均 11 日、$AUC_{0-\infty}$は平均 517 μg･日/mL であった。（参照 5）

③ 泌乳牛（3 頭）を用いたクロサンテル製剤（5%注射液）の単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血漿中のクロサンテル濃度は、投与 2～4 日後に最高値（約 45 μg/mL）に達した。血漿容積を牛の体重の 5%と仮定すると、この最高濃度は投与量の約 45%に相当すると考えられた。

乳汁中のクロサンテル濃度は投与 4 日後に最高値（1 μg/mL）に達した。1 日の産乳量を 20 L と仮定すると、投与量の約 1%が乳汁中へ排泄されると考えられた。

投与 4 日後以降の血漿及び乳汁中から排泄されるクロサンテルの半減期は、いずれも約 12 日で、両体液間の動的平衡を示した。しかしながら、乳汁中濃度は、血漿中濃度の約 1/45 であった。3 頭の間で血漿又は乳汁について大きな差はみられなかった。（参照 3）

④ 子牛（体重 118±22 kg、3 頭/群）を用いたクロサンテルの筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血漿中のクロサンテル濃度は投与 14 日後に平均で 10 μg/mL であった。半減期は 12 日で、投与 70 日後までに、クロサンテルは血漿中にはほとんど検出されなくなった（検出限界 0.1 μg/mL）。組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中では、クロサンテルは投与 56 日後に検出されなくなった。（参照 5、6）

（3）薬物動態試験（羊）

① 羊（テクセル種、体重 27～35 kg、雄 3 頭及び雌 2 頭/群）を用いた[carbonyl-^{14}C]クロサンテル（溶媒：5%プロピレングリコール及び水）の胃管を用いた経口投与（10 mg/kg 体重）又は筋肉内投与（5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。全血中の総放射活性を燃焼-LSC により、血漿中の総放射活性を直接計数方式により測定した。尿中及び糞中の総放射活性をそれぞれ LSC 及び燃焼-LSC により、各組織（肝

臓、腎臓、筋肉及び腸間膜の脂肪）中の総放射活性を直接計数方式により測定した。

血漿中の放射活性濃度は、両投与経路ともに投与 8～24 時間後に最高値（経口投与：47.0±11 μg eq/mL、筋肉内投与：47.9±4.4 μg eq/mL）に達した。半減期は、経口投与では 26.7 日、筋肉内投与では 22.7 日であった。（参照 3） $AUC_{0-\infty}$は、経口投与では 1,303 μg eq・日/mL、筋肉内投与では 1,027 μg eq・日/mL と両投与経路でほぼ同じであったことから、経口投与時のクロサンテルの全身生物学的利用率は、筋肉内投与時の半分であることが示された。（参照 3、5）

血漿中放射活性濃度に対する全血中放射活性濃度の比は 0.65 であったことから、血球に結合する割合は無視できる程度であるが、血漿タンパク質に結合した画分は非常に高い（99%超）と考えられた。この結果は全血又は血漿に ^{14}C 標識クロサンテルを添加した場合と同様であった。（参照 3、5）

経口又は筋肉内投与後 8 週間以内に、投与量の約 80%が糞中に、0.5%が尿中に排泄された。経口投与後 2 日間の糞中の放射活性排泄率が筋肉内投与時より高いこと（経口投与：43.3%、筋肉内投与：10.4%）から、経口投与後の全身生物学的利用率は筋肉投与時よりも小さいことが示された。

組織中の総放射活性濃度は、両投与経路でほぼ同じであった。総放射活性濃度は、肺及び腎臓で高く（投与 14～21 日後で 3.3～3.8 μg eq/g）、腎臓中の半減期は 25 日であった。肝臓における総放射活性濃度は、心臓（投与 14～21 日後で 1.7～2.8 μg eq/g）と同等であった。

両投与経路における血漿中放射活性濃度に対する組織中放射活性濃度の比を表 2 に示した。血漿中濃度は組織中濃度より高かった。これらの比は、投与後の経過時間及び投与経路に依存しないことから、血漿中からの放射活性の消失は、組織中からの残留物の消失を非常によく反映すると考えられた。（参照 3、5、6）

表 2　羊における ^{14}C 標識クロサンテルの経口又は筋肉内投与後の血漿中放射活性濃度（1 とする）に対する組織中放射活性濃度の比

投与方法（投与量）	組織	投与後日数（日）				
		14	21	35	42	56
経口（10 mg/kg 体重）	肝臓	0.081	0.084	0.077	0.099	0.078
	腎臓	0.172	0.157	0.153	0.111	0.163
	筋肉	0.039	0.040	0.034	0.016	0.028
	脂肪（腸間膜）	0.009	0.004	0.007	0.003	0.013
筋肉内（5 mg/kg 体重）	肝臓	0.083	0.119	0.090	0.107	0.095
	腎臓	0.135	0.155	0.156	0.158	0.235
	筋肉	0.023	0.025	0.033	0.021	0.027
	脂肪（腸間膜）	0.010	0.026	0.006	0.007	0.013

② 羊（体重 47±11 kg、3 頭/群）を用いたクロサンテルの単回経口投与（5 又は 10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。血液試料は投与後 2 週間毎に採取された。

血漿中クロサンテル濃度は両投与量群ともに投与 14 日後に最も高かった（5 mg/kg

体重投与群：14.5 μg/mL、10 mg/kg 体重投与群：33.9 μg/mL)。半減期は両投与量群ともに 24 日で、投与 84 日後の血漿中のクロサンテル濃度は、5 mg/kg 体重投与群では 1.7 μg/mL に、10 mg/kg 体重投与群では 3.8 μg/mL に減少した。(参照 4、6)

③ 羊（雌雄各 2 頭/群）を用いたクロサンテル（溶媒：5%プロピレングリコール及び水）の単回経口投与（10 mg/kg 体重）又は単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血漿中のクロサンテル濃度は、両投与経路ともに投与 8～24 時間後に最高値（経口投与：48～62 μg/mL、筋肉内投与：51～68 μg/mL）に達した。半減期は両投与経路ともに約 15 日であった。筋肉内投与では投与約 4 日後までに投与量の最大 60%が血漿中に存在したが、経口投与では投与量の 25～30%のみであった。

組織中のクロサンテル濃度は、血漿中濃度の 1/7～1/21 であり、肺及び腎臓では高く、肝臓、筋肉及び脂肪ではやや低かった。(参照 3)

（4）代謝試験（ラット）

ラットに[carbony-^{14}C]クロサンテルを経口投与（10 mg/kg 体重）した試験 [II. 1. (1) ②] において、投与 10 日後の血液中、投与後 10 日間の尿及び糞（24 時間毎に採取）のクロサンテル及びその代謝物が HPLC により同定された。

投与 10 日後の血漿中（3.54 μg/mL）では、総放射活性の 93.4%がクロサンテル、4.7%がモノヨードクロサンテルであった。

糞中代謝物は、未変化体クロサンテル（投与後 24 時間で糞中放射活性の 90%、投与 192～240 時間で 76%）及びモノヨードクロサンテル（初回採取試料中放射活性の 3.4%、最終採取試料中放射活性の 19%）であった。モノヨードクロサンテルの大部分は、3-モノヨードクロサンテルであった。脱ヨウ素化クロサンテル（微量）及び未同定代謝物（糞中放射活性の約 3～6%）も存在した。

尿中には、クロサンテル及びモノヨードサリチル酸と共溶出される代謝物が認められた。クロサンテルの代謝物は、クロサンテルの還元的脱ヨウ素化及びアミド加水分解によって生ずると考えられた。硫酸又はグルクロン酸抱合体は全く検出されなかった。(参考 3、5、6)

（5）代謝試験（牛）

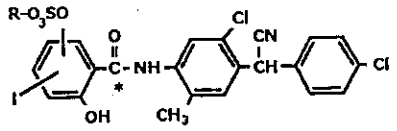
牛に[carbonyl-^{14}C]クロサンテルを単回経口投与（10 mg/kg 体重）した試験 [II. 1. (2) ①] において、代謝物が検討された。代謝物のパターンは radio-HPLC により同定された。

血漿中の総放射活性は全て未変化体クロサンテルであった。

糞、腎臓、筋肉及び脂肪中における総放射活性の主要成分は未変化体クロサンテル（糞：82%、腎臓：70～80%、筋肉：80～100%、脂肪：60～100%）であった。肝臓では、未変化体クロサンテルは僅か（6～15%）で、総放射活性の 40～77%は 3-モノヨードクロサンテルであった。

投与後 2 週間の糞のメタノール抽出物中において、投与量の約 6%を占める代謝物が

検出され、この代謝物は胆汁中にも検出された。この代謝物は、質量及びUV分析により、ベンズアミド構造の芳香環に水酸基が一つ置換したモノヨードクロサンテル誘導体の硫酸抱合体と推定された（図1参照）。（参照5）



R = H, Na or K

図 1　牛の糞及び胆汁中のクロサンテル代謝物（*は ^{14}C 標識炭素を示す。）

（6）代謝試験（羊）

羊に[carbonyl-^{14}C]クロサンテルを経口投与（10 mg/kg 体重）又は筋肉内投与（5 mg/kg 体重）した試験[II. 1. (3)①]において、代謝物が検討された。代謝物のパターンは radio-HPLC により同定された。

経口又は筋肉内投与後の糞中総放射活性の主要成分は未変化体クロサンテル（80～90%）であった。糞中の二つの代謝物が、3-モノヨードクロサンテル及び5-モノヨードクロサンテルと同定され、3-モノヨードクロサンテルは5-モノヨードクロサンテルよりも多かった。糞中には、脱ヨウ素化クロサンテルは検出されなかった。

筋肉、腎臓及び脂肪中では、総放射活性のほとんどは未変化体クロサンテルであった。肝臓では、筋肉内投与後の総放射活性の61%が、経口投与後の総放射活性の71%が未変化体クロサンテルで、主要代謝物は、モノヨードクロサンテルであった。

尿中では、未同定代謝物が認められたが、尿中総放射活性排泄率が投与量の0.5%に過ぎないため、これらの構造解析は試みられなかった。羊におけるクロサンテルの代謝経路を図2に示した。

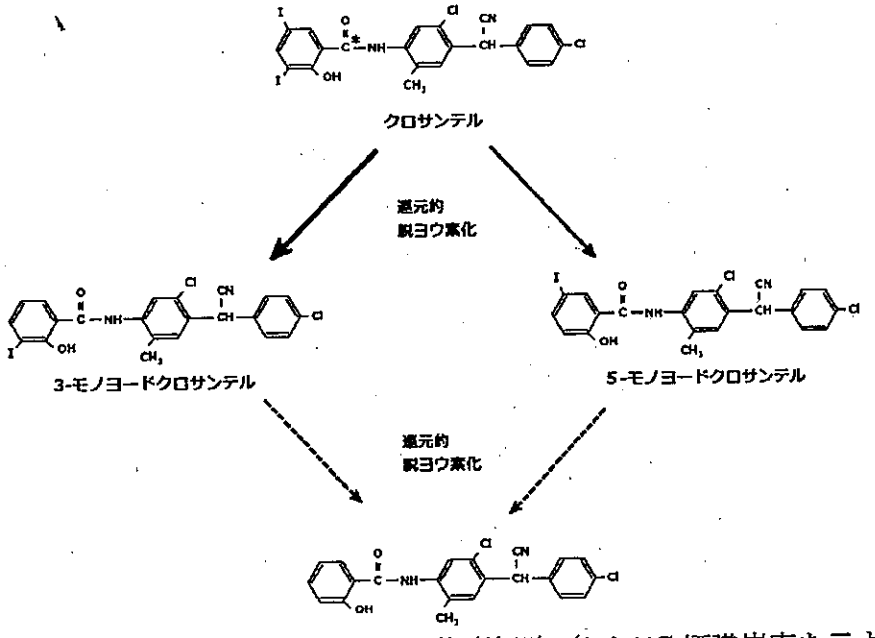


図 2　羊におけるクロサンテルの代謝経路（*は ^{14}C 標識炭素を示す。）

以上のことから、クロサンテルの主要代謝経路は、モノヨードクロサンテル異性体を生成する還元的な脱ヨウ素化反応であった。完全な脱ヨウ素化も起こり得るが、脱ヨードクロサンテルは検出されなかった。また、アミド部位の加水分解がもう一つの可能性として起こり得るが、その代謝経路により産生される代謝物（例えば、3,5-ジヨードサリチル酸）は同定されなかった。JECFA 評価書では、これは、アミド結合の周囲の立体障害により、加水分解が起こりにくくなっているためと考察されている。（参照 3、5、6）

2．残留試験

（1）残留試験（牛）

① 経口投与

a. 牛に[carbonyl-^{14}C]クロサンテルを単回経口投与（10 mg/kg 体重）した試験［II. 1. (2)①］において、投与 14、28 及び 42 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び腸間膜の脂肪）中の総残留濃度及びクロサンテル濃度が測定された。

結果を表 3 に示した。総残留濃度は肝臓で最も高く、クロサンテル濃度は腎臓で最も高かった。（参照 5）

表 3　牛における ^{14}C 標識クロサンテル単回経口投与後の組織中の総残留濃度（TR）及びクロサンテル濃度（C）（μg/g）

組織	投与後日数（日）					
	14[a]		28[b]		42[c]	
	TR	C	TR	C	TR	C
肝臓	3.71	0.54*	2.41	0.17*	1.13	<0.1
腎臓	2.50	1.87	1.28	1.05	0.47	0.38
筋肉	0.71	0.57	0.34	0.37	0.13	0.16*
脂肪（腸間膜）	1.09	0.78	0.83	0.52	0.20	0.18

a：未経産牛 2 頭及び去勢牛 1 頭
b：未経産牛 1 頭及び去勢牛 2 頭
c：未経産牛 2 頭及び去勢牛 1 頭
*：0.1 μg/g 以下であった 1 例を除いた平均値

b. 牛にクロサンテル製剤（5%懸濁液）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）した試験［II. 1. (2)②］において、各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のクロサンテル濃度を HPLC（検出限界 0.1 μg/g）により測定した。

結果を表 4 に示した。投与 14 及び 28 日後では、腎臓で最も高い残留がみられた。（参照 5）

表 4　牛におけるクロサンテル単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（μg/g）

組織	投与後日数（日）		
	14	28	42
肝臓	0.68±0.52	0.16±0.02[a]	0.49[c]
腎臓	2.14±1.00	0.83±0.31	0.33±0.26

筋肉	0.41±0.10	0.19±0.05[a]	0.19±0.10[b]
脂肪	0.65±0.20	0.18±0.03[b]	ND

n=4

a：0.1 μg/g 以下の 2 例を除外した平均値
b：0.1 μg/g 以下の 1 例を除外した平均値
c：0.1 μg/g 以下の 3 例を除外した平均値
ND：全例で 0.1 μg/g 以下

c. 妊娠牛（10 頭）を用いたクロサンテルの経口投与（10 mg/kg 体重/日）による残留試験が実施された。投与を乾乳期の初め（分娩 45～55 日前）に行い、少なくとも分娩 28 日後までの乳汁中のクロサンテル濃度を測定した。

乳汁中のクロサンテル濃度は、約 10～500 ng/g の範囲であった。初乳期以降（分娩約 3 日後から）では、クロサンテル濃度は 50 ng/g 以下に減少した。全体として初乳期後の時点のクロサンテルの濃度は 30 ng/g 未満であった。95 パーセンタイル値は 50 ng/g 未満であった。（参照 7）

② 皮下投与

去勢牛（体重 200 kg、3 頭/群）を用いたクロサンテルの反復皮下投与（投与開始及び投与開始 21 日後に 15 mg/kg 体重/日、投与開始 50、80 及び 120 日後に 10 mg/kg 体重/日を投与）による残留試験が実施された。投与開始 21、35、65 及び 135 日後の血漿中並びに投与開始 35、65、95、135 及び 150 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のクロサンテル濃度を HPLC により測定した。

試験期間中の血漿中のクロサンテル濃度は 88～150 μg/mL であった。

組織中のクロサンテル濃度を表 5 に示した。組織中のクロサンテル濃度は、腎臓中で最も高かった。（参照 5、6）

表 5 牛におけるクロサンテル反復皮下投与後の組織中のクロサンテル濃度（μg/g）

組織	投与開始後日数*（日）				
	35（14）	65（15）	95（15）	135（15）	150（30）
肝臓	15.6	14.6	14.1	15.7	10.3
腎臓	20.5	19.7	20.1	19.4	12.7
筋肉（腰筋）	8.47	6.69	4.99	5.25	2.94
筋肉（半腱様筋）	4.36	4.15	3.84	2.79	2.82
脂肪（皮下）	7.65	7.51	9.04	10.1	2.48
脂肪（腎周囲）	3.55	6.29	5.77	11.2	4.56

*：（ ）は各投与後日数を指す。

③ 筋肉内投与

a. 子牛（平均体重 166 kg、雄 2 頭及び雌 1 頭/時点）を用いたクロサンテルの単回筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重）による残留試験が実施された。血清（各時点の 1 頭及び休薬 56 日後まで生存した雌 1 頭）中並びに投与 14、28 及び 56 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び腎周囲脂肪）中のクロサンテル濃度を HPLC（検出限界 0.1 μg/g 又はμg/mL）により測定した。

結果を表6に示した。組織中のクロサンテル濃度は、投与14及び28日後では腎臓で最も高かった。試験期間中に脂肪中のクロサンテルの濃度は僅かに増加した。(参照5、6)

表6　牛におけるクロサンテル単回筋肉内投与後の
血清中及び組織中のクロサンテル濃度（μg/g又はμg/mL）

対象	投与後日数（日）			
	14	28	42	56
血清	21	13	9	6.8
肝臓	1.54	1.43	0.56	
腎臓	2.84	2.93	1.39	
筋肉	0.67	0.70	0.29	
脂肪（腎周囲）	2.08	1.97	2.36	

b.　子牛（平均体重203 kg、雄2頭及び雌1頭/時点）を用いたクロサンテルの筋肉内投与（5 mg/kg体重）による残留試験が実施された。投与28日後（雌1頭）及び投与84日後（雄1頭）の血清中並びに投与28及び56日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のクロサンテル濃度をHPLC（検出限界0.1 μg/g又はμg/mL）により測定した。

結果を表7に示した。[II. 2. (1)③ a]の結果（表6）と対比して、本試験では、クロサンテルが脂肪から消失した。(参照5、6)

表7　牛におけるクロサンテル単回筋肉内投与後の
血清中及び組織中のクロサンテル濃度（μg/g又はμg/mL）

対象	投与後日数（日）		
	28	56	84
血清	20		2.3
肝臓	1.71	0.58	
腎臓	4.95	1.58	
筋肉	0.94	0.39	
脂肪	6.03	1.31	

c.　泌乳牛（平均体重350 kg、3頭）を用いたクロサンテルの単回筋肉内投与（5 mg/kg体重）による残留試験が実施された。乳汁中のクロサンテル濃度をUV検出器付きHPLC（検出限界0.5 μg/g(又はμg/mL)）により測定した。

結果を表8に示した。クロサンテル濃度は、投与4～7日後に最高となった。(参照5、6)

表 8　牛におけるクロサンテル単回筋肉内投与後の
乳汁中のクロサンテル濃度（μg/g(又はμg/mL)）

投与後日数（日）	1	2	3	4	5	6
乳汁中濃度	0.47	0.80	0.66	1.01	0.88	0.92

投与後日数（日）	7	14	21	28	35
乳汁中濃度	1.07	0.48	0.52	0.08	0.22

（2）残留試験（羊）

①　経口投与

a.　羊（体重 26.9±2.1 kg、雄 2 頭及び雌 1 頭/時点）を用いたクロサンテルの単回経口投与（5 mg/kg 体重）による残留試験が実施された。投与 14、18 及び 42 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のクロサンテル濃度を HPLC（検出限界 0.1 μg/g）により測定した。別途雄 1 頭について同様に投与し、投与 56 日後の血清中のクロサンテルを同様に測定した。

血清中のクロサンテル濃度は 1.6 μg/mL であった。

組織中のクロサンテル濃度を表 9 に示した。投与 14 日後のクロサンテル濃度は腎臓及び脂肪で高かった。（参照 5、6）

表 9　羊におけるクロサンテル単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（μg/g）

組織	投与後日数（日）		
	14	28	42
肝臓	1.00±0.50	0.48±0.33	0.23±0.09
腎臓	2.43±0.71	0.78±0.62	0.62±0.35
筋肉	1.13±0.11	0.20±0.07	0.22±0.04
脂肪	2.17±0.75	0.45±0.26	0.80±0.33

b.　羊にクロサンテルを単回経口投与（5 又は 10 mg/kg 体重）した試験[II. 1. (3)②]において、投与 14、56 及び 84 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のクロサンテル濃度が HPLC（検出限界 0.1 μg/g）により測定された。

結果を表 10 に示した。投与 14 日後のクロサンテル濃度は、両投与量群ともに腎臓で最も高かった。（参照 5、6）

表 10　羊におけるクロサンテル単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（μg/g）

投与量（mg/kg 体重）	組織	投与後日数（日）		
		14	56	84
5	肝臓	1.7	0.43	0.06
	腎臓	2.7	0.47	0.17
	筋肉	2.0	0.09	ND
	脂肪	2.6	0.06	ND
10	肝臓	0.9	0.81	0.10
	腎臓	2.6	0.65	0.25

	筋肉	2.3	0.24	0.13
	脂肪	1.7	0.19	0.10

ND：不検出

② 経口及び筋肉内投与

a. 羊に[carbonyl-^{14}C]クロサンテルを筋肉内投与及び胃管を用いて経口投与した試験［II. 1. (3)①］において、投与 14、21、35、42 及び 56 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び腸間膜の脂肪）中の総残留濃度が直接計数方式により、クロサンテル濃度が HPLC により測定された。

結果を表 11 に示した。総残留濃度及びクロサンテル濃度は、いずれの時点においても両投与量群ともに腎臓で最も高かった。（参照 5、6）

表 11 羊における ^{14}C 標識クロサンテル経口投与後の組織中の総残留濃度（TR）及びクロサンテル濃度（C）（μg/g）

投与量（mg/kg 体重）	組織	投与後日数（日）									
		14		21		35		42		56	
		TR	C	TR	C	TR	C	TR	C	TR	C
5	肝臓	2.11	1.59	1.95	0.59	1.05	0.79	1.00	0.70	0.67	0.36
	腎臓	3.44	3.53	2.54	2.45	1.83	1.90	1.48	1.42	1.66	1.36
	筋肉	0.59	0.58	0.41	0.32	0.39	0.35	0.20	0.20	0.19	0.10
	脂肪（腸間膜）	0.25	0.23	0.42	0.40	0.07	<0.1	0.07	<0.1	0.09	<0.1
10	肝臓	1.54	1.24	1.58	1.15	0.99	0.67	1.92	1.18	0.67	0.49
	腎臓	3.27	3.20	2.96	2.87	1.97	1.91	2.15	1.95	1.40	0.88
	筋肉	0.75	0.78	0.75	0.75	0.44	0.39	0.31	0.30	0.24	0.15
	脂肪（腸間膜）	0.17	0.17	0.08	<0.1	0.09	<0.1	0.06	<0.1	0.11	<0.1

b. 羊（体重 35.7～51.4 kg、雌雄各 2 頭/群）を用いたクロサンテルの筋肉内投与（5 mg/kg 体重）又は経口投与（10 mg/kg 体重）による残留試験が実施された。投与 14、28、42 及び 56 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のクロサンテル濃度を GC-ECD（検出限界 0.1 μg/g）により測定した。

結果を表 12 に示した。組織中のクロサンテル濃度は、概して経口及び筋肉内投与でほぼ同じで、両投与群ともに腎臓で最も高かった。（参照 5、6）

表 12 羊におけるクロサンテル経口又は筋肉内投与後の組織中のクロサンテル濃度（μg/g）

投与方法（投与量）	組織	投与後日数（日）			
		14	28	42	56
経口（10 mg/kg 体重）	肝臓	1.7	0.8	0.8	0.4
	腎臓	2.7	0.7	0.6	1.2
	筋肉	2.0	<0.4	<0.4	<0.3
	脂肪	2.6	0.7	0.5	0.9

筋肉内 (5 mg/kg 体重)	肝臓	0.9	0.7	0.3	<0.5
	腎臓	2.6	1.2	1.2	0.8
	筋肉	2.3	1.1	<0.5	NA
	脂肪	1.7	0.4	<0.4	<0.5

NA：分析せず

3．遺伝毒性試験

クロサンテルの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 13 及び 14 にまとめた。(参照 3)

表 13　*in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1538	10～2,000 μg/plate（±S9[a]）	陰性
	S. typhimurium TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1538	1～1,000 μg/plate（±S9[a]）	陰性
細胞毒性試験	マウスリンフォーマ細胞（L5178Y）	0.3～500 μg/mL（±S9）	陽性[b]
	チャイニーズハムスターV79細胞	0.3～500 μg/mL	
	CHO 細胞	0.3～500 μg/mL	
DNA 修復試験	培養ラット肝細胞	0.3～100 μg/mL	陰性

a：ラット肝由来
b：3 試験系全てにおいて細胞毒性作用がみられた。S9mix 存在下で低下。

表 14　*in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
伴性劣性致死試験	*Drosophila melanogaster*	10～50 ppm	陰性
優性致死試験	雄マウス	10、40 及び 160 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性
	雌マウス	10、40 及び 160 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性

in vitro のほ乳類細胞を用いた細胞毒性試験では、細胞毒性が認められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験、培養ラット肝細胞を用いた DNA 修復試験並びに *in vivo* の *Drosophila melanogaster* を用いた伴性劣性致死試験及びマウスを用いた優性致死試験の結果はいずれも陰性であった。

in vitro 及び *in vivo* において、ほ乳類に対する染色体異常誘発性を評価する試験は実施されていないが、提出された遺伝毒性結果及びクロサンテルの部分構造が直接 DNA に反応すると考えにくいことから、クロサンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は

示さないと考えられた。

4．急性毒性試験

クロサンテルのマウス、ラット、牛及び羊における急性毒性試験の結果を表 15 に示した。

表 15　クロサンテル経口投与における LD_{50}（mg/kg 体重）

動物種	投与方法	LD_{50}（mg/kg 体重）	
		雄	雌
マウス	経口	331	453
ラット	経口	342	262
牛	経口	＞40	
羊	経口	＞40	

ラット及びマウスにおける致死量の範囲で観察された肉眼的影響は、筋緊張低下、運動失調、下痢及び呼吸困難であった。牛及び羊では、毒性の臨床所見は、食欲不振、努力性呼吸、横臥、全身性脱力感及び視力減退又は消失で、投与約 1 週間後に現れた。致死量では死亡に先立って、食欲不振、筋緊張低下及び四肢麻痺がみられた。（参照 3）

5．亜急性毒性試験

（1）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたクロサンテルの混餌投与［混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm（0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日に相当）］による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において認められた毒性所見を表 16 に示した。

死亡率、臨床上の行動又は体重に投与による影響はみられなかった。

摂餌量は、25 及び 400 ppm 投与群の雌で軽度な減少がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、400 ppm 投与群の雌雄に赤血球数（RBC）の軽度な減少、同投与群の雄にリンパ球数の軽度な増加がみられた。しかし、400 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌に血糖値の軽度な上昇が、400 ppm 投与群の雄に総ビリルビン（T.Bil）の上昇がみられた。（参照 3）

細隙灯顕微鏡検査では、眼に異常はみられなかった。（参照 8）

臓器重量については、対照群と投与群との間で全般的に同程度であった。全投与群の雄に心臓の重量の減少及び雌に肺の相対重量の増加が認められたが、記録された値は背景の対照値の範囲内であった。400 ppm 投与群の雄に精巣の絶対重量の増加が認められた。

剖検では、精巣上体の嚢胞性拡張が 25 ppm 投与群の 1 例、100 ppm 投与群の 2 例及び 400 ppm 投与群の 7 例に認められ、これらは投与及び用量に関連しているとみなされた。

病理組織学的検査では、100 ppm 投与群の 1 例及び 400 ppm 投与群の雄 8 例に、精

巣上体の精子肉芽腫、浮腫及び線維症がみられた。また、400 ppm 投与群の雄の肝臓の一部に小葉中心性脂肪沈着がみられた。同様のタイプの沈着が、100 ppm 投与群の雄 2 例及び 25 ppm 投与群の 1 例にみられた。(参照 3) 両群の脂肪沈着はごく軽度であり、明らかにびまん性に広がっているものではなく、正常範囲の変化であると考えられた。これらの脂肪沈着は雌にはみられなかった。(参照 8)

JECFA は本試験における最大無作用量 (NOEL) を 25 ppm と設定した。(参照 3)

食品安全委員会は、100 ppm 以下投与群でみられた肝小葉中心性脂肪沈着は有意差が認められないことから毒性とはみなさなかった。また、25 ppm 投与群の雄にみられた精巣上体の嚢胞性拡張は、組織学的病理所見を伴わなかったことから毒性とはみなさなかった。したがって、100 ppm 以上投与群の雄に精巣上体の嚢胞性拡張、精子肉芽腫等、雌に血糖値の上昇がみられたことから、本試験の無毒性量 (NOAEL) を雌雄とも 25 ppm (2.5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 16　ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

混餌濃度 (ppm)	雄	雌
400	・RBC 減少、リンパ球数増加 ・血糖値及び T.Bil 上昇 ・精巣の絶対重量の増加 ・精巣上体の嚢胞性拡張(7) ・精巣上体の精子肉芽腫、浮腫及び線維症(8) ・肝小葉中心性脂肪沈着(例数不明)	・RBC 減少
100 以上	・精巣上体の嚢胞性拡張(2) ・精巣上体の精子肉芽腫、浮腫及び線維症(1) ・肝小葉中心性脂肪沈着(2)	・血糖値上昇
25	毒性所見なし	毒性所見なし

( ):内は例数

(2) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたクロサンテル製剤 (粉剤) のゼラチンカプセル経口投与 (0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日) による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

認められた毒性所見を表 17 に示した。

死亡率、臨床上の行動、体重、眼科検査、心拍数、心電図及び血圧値に投与による影響はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査の各項目は、背景の値の範囲内であったが、投与 13 週に 40 mg/kg 体重/日投与群において、凝固時間の短縮が認められた。また、投与 13 週に 10 mg/kg 体重/日以上投与群において、T.Bil の軽度な上昇が認められた。投与 8 週及び 13 週には、40 mg/kg 体重/日投与群において、血清 AST の軽微な増加が認められた。

尿検査、臓器重量及び剖検では、投与による影響はみられなかった。(参照 3)

病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。(参照 8)

JECFA は本試験における NOEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3)

食品安全委員会は、本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Bil の上昇がみられたことから、NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。

表 17　イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
40	・血液凝固時間の短縮 ・AST の軽度な増加
10 以上	・T.Bil 上昇
2.5	毒性所見なし

(3) 亜急性毒性試験 (羊) <参考資料[4]>

羊 (サフォーク種、雌雄各 3 頭/群) を用いたクロサンテル (10 倍量) の経口投与 (0、10 又は 40 mg/kg 体重) 又は筋肉内投与 (5 又は 20 mg/kg 体重) による反復投与試験が実施された。投与は 4 週間隔で 10 回行われた。試験動物は、最終投与から 1 日並びに 4、8、12 及び 16 週後に安楽死処置した。これらについては病変部の可逆性を調べ、また、様々な臓器中のクロサンテルの残留濃度を測定した。

4 例が腎臓病で死亡した。クロサンテルは、死亡率に影響しなかった。40 mg/kg 体重の経口投与群で、一過性の流涎及び下痢が観察された。20 mg/kg 体重の筋肉内投与群で、体重増加の軽度減少が認められた。

血液学的パラメーターについて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数例に用量依存性のない僅かな変動がみられた。

剖検では、20 mg/kg 体重の筋肉内投与群の 2 例の投与部位に反応がみられた。

病理組織学的検査では、筋肉内両投与群の投与部位に炎症が確認された。20 mg/kg 体重の筋肉内投与群の 2 例及び 40 mg/kg 体重の経口投与群の 2 例において、精巣の精上皮に不規則な変性が認められた。(参照 3)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

(1) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

マウス (albino Swiss 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたクロサンテルの混餌投与 [混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm (0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日に相当)] による 18 か月間発がん性試験が実施された。

投与群の雌雄ともに、生存率又は死亡発生時期への有意な影響はみられなかった。一般状態、行動及び外観又は剖検並びに腫瘍発生頻度及び腫瘍のタイプに対する用量依存的な影響は認められなかった。(参照 3)

---

[4] 家畜を用いた試験であることから、参考資料とした。なお、投与量は 1 回当たりと考えられるが、原文のとおり記載した。

食品安全委員会は、本試験において、投与の影響がみられなかったことから、NOAELを最高用量の80 mg/kg体重/日と設定した。また、発がん性は認められなかった。

（2）24か月間発がん性試験（ラット）

ラット（Wistar系、雌雄各50匹/群）を用いたクロサンテルの混餌投与［混餌濃度として0、25、100又は400 ppm（0、2.5、10又は40 mg/kg体重/日に相当）］による24か月間発がん性試験が実施された。

試験終了時における累積死亡率を表18に示した。この極めて高い死亡率は、本試験に用いられたラットの系統が、典型的に短い平均寿命をもつ系統であったことに関連している可能性があった。死亡率において、投与による用量依存性はみられなかった。雌では死亡率の軽度の増加が400 ppm投与群で認められたが、雄では最終的な死亡率に投与による影響はみられなかった。総死亡数は、雌雄ともに25及び100 ppm投与群では投与による影響はみられなかった。（参照3）

認められた毒性所見（非腫瘍性病変）を表19に示した。

400 ppm投与群の雄における精巣の小型化及び軟化並びに精巣上体の嚢胞性拡張の発生率の有意な増加を除いて、観察された剖検所見は、群間で同等であった。（参照8）

病理組織学的検査では、100 ppm以上投与群の雄の精巣上体に精子肉芽腫がみられた。400 ppm投与群の雌雄において、視神経の空胞化の増加が認められた。

全腫瘍発生率は、0、25、100及び400 ppm投与群においてそれぞれ、雄で40%、46%、58%及び42%、雌で84%、75%、64%及び47%であった。100 ppm以上投与群の雌において全腫瘍発生率の用量依存的な減少がみられた。100 ppm投与群の雄にみられた下垂体腺腫発生率の増加は、この投与群の生存率が高く生存期間が長くなったことに関連する可能性が高いと考えられた。

100 ppm投与群の雄において、造血器系腫瘍の発生率が有意に増加した。この増加は、この投与群だけでみられたこと、同一実験条件で同じWistarラットを用いた他の9件の発がん性試験の背景対照データと比較すると、対照群の雄ラットにおける造血系腫瘍の発生率（3/48例）が異常に低かったことから、クロサンテルの投与に起因するものではないと考えられた。また、背景対照データとの比較に基づき、本試験の25及び100 ppm投与群の雄でみられた造血器系腫瘍の発生率は、Wistarラットの背景データの範囲内であったが、対照群及び400 ppm投与群の雄では背景データの範囲内より有意に低かった。雌では異なる群間の様々な腫瘍タイプの分布は非常に類似していた。（参照3、8）

JECFAは本試験におけるNOELを2.5 mg/kg体重/日と設定した。（参照3）

食品安全委員会は、本試験において、100 ppm以上投与群の雄に精巣上体の精子肉芽腫の有意な増加が、400 ppm投与群の雌に視神経の空胞化がみられたことから、NOAELを雄で25 ppm（2.5 mg/kg体重/日に相当）、雌で100 ppm（10 mg/kg体重/日に相当）と設定した。また、発がん性は認められないと判断した。

表 18　ラットにおける 24 か月間発がん性試験における累積死亡数（n/N）

混餌濃度 (ppm)	0	25	100	400
雄	46/50 (92%)	43/50 (86%)	38/50 (76%)	49/50 (98%)
雌	32/50 (64%)	37/50 (74%)	36/50 (72%)	42/50 (84%)

（ ）内は累積死亡率（%）

表 19　ラットの 24 か月間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

投与量 (ppm)	雄	雌
400	・精巣の小型化及び軟化、精巣上体の嚢胞性拡張 ・精巣上体の精子肉芽腫（30/50） ・視神経の空胞化	・視神経の空胞化
100 以上	・精巣上体の精子肉芽腫（7/50）	100 以下 毒性所見なし
25	毒性所見なし	

（ ）内は例数

7．生殖発生毒性試験

（1）3 世代繁殖試験（ラット）①<参考資料[5]>

ラット（Wistar 系、雌雄各 20 匹/群）を用いたクロサンテルの強制経口投与（0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/月）による 3 世代繁殖試験が実施された。投与は各世代 2 回繁殖させた 3 世代に月 1 回行われた。親動物については、一般状態、妊娠中の母動物の体重増加及び摂餌量、雌雄の死亡及び肉眼的病理検査、交尾率、妊娠率並びに妊娠期間を、児動物については、同腹児数、出生時体重、3 週齢の体重及び生存率並びに異常の有無を調べた。また、精巣及び精巣上体については、病理組織学的検査を行った。

親動物では、40 mg/kg 体重/月投与群の F_1 及び F_2 世代で、2 回目の繁殖時に同腹児数の減少を伴った体重増加量の僅かな低下がみられた。摂餌量には投与による影響はみられなかった。雌雄の死亡率、交尾率及び妊娠期間に投与による影響はみられなかった。交尾率及び妊娠期間には各群に差はみられなかったが、40 mg/kg 体重/月投与群では妊娠率の低下傾向がみられた。

児動物では、40 mg/kg 体重/月投与群を除いて、同腹児数に悪影響は認められなかったが、40 mg/kg 体重/月投与群では、第 2 世代（F_{1b}）及び第 3 世代（F_{2a} 及び F_{2b}）に着床数の僅かな減少がみられた。胚毒性作用は認められなかった。出生時及び 3 週齢の体重並びに 3 週齢の生存率に投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、ラットを用いた亜急性毒性試験及び発がん性試験［II. 5. (1) 及び II. 6. (2)］で報告された精子肉芽腫が 10 mg/kg 体重/月投与群の 56 例中 1 例及び 40 mg/kg 体重/月投与群の 46 例中 14 例に確認された。

著者らは、本試験の NOEL を 2.5 mg/kg 体重/月と設定した。（参照 3）

JECFA は、40 mg/kg 体重/月投与群で妊娠率の低下及び着床数の減少がみられ、精子肉芽腫が 10 mg/kg 体重/月以上投与群でみられたが、2.5 mg/kg 体重/月投与群ではみら

[5] 投与時期と交配時期の関連が不明であることから、参考資料とした。

れなかったとしている。（参照 3）

（2）生殖毒性試験（ラット）②

ラット（Wistar 系、雌雄各 20 匹/群）を用いたクロサンテルの混餌投与［混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm）による生殖毒性試験が実施された。雄に交配の少なくとも 60 日前から投与し、非投与の雌と交配させた。雌に交配の少なくとも 14 日前から投与し、非投与の雄と交配後の妊娠期間も投与を続けた。

親動物では、死亡例はみられなかった。400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で体重増加量が低下した。摂餌量に投与による影響はみられなかった。400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で妊娠率が低下した。

児動物では、400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌において、着床数及び同腹児数の減少がみられた。クロサンテルの投与に起因する奇形はみられなかった。（参照 3）

JECFA は、400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で妊娠率の減少がみられたとしている。（参照 3）

食品安全委員会は、本試験において、400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で妊娠率の低下並びに着床数及び同腹児数の減少が認められたことから、雄の生殖能に対する NOAEL を 100 ppm、雌の生殖能に対する NOAEL を最高用量の 400 ppm（40 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。

（3）生殖毒性試験（牛及び羊、経口又は筋肉内投与）＜参考資料[6]＞

雄牛にクロサンテルを筋肉内投与（約 2 mg/kg 体重を単回又は 5 mg/kg 体重を 8 週間隔で 3 回）したところ、精液は正常であった。（参照 3）

羊にクロサンテルを経口投与（20 mg/kg 体重を 8 週間隔で 3 回）したところ、精液は正常であった。（参照 3）

羊にクロサンテルを経口投与（15 mg/kg 体重を 3 又は 4 週間隔で 3 又は 5 回）したところ、精液は正常であり、精巣及び精巣上体は正常な構造を示した。（参照 3）

（4）生殖毒性試験（羊）＜参考資料[7]＞

羊（雌 274 頭、10 群）の交配 11、17 又は 23 日後に、クロサンテルを単回経口投与（0、20 又は 40 mg/kg 体重）し、生殖毒性試験が実施された。

卵巣周期又はその後の排卵、交配及び妊娠において、投与による影響は認められなかった。胎児毒性又は催奇形性は、臨床試験において報告されなかった。（参照 3）

---

6 家畜を用いた試験であることから参考資料とした。なお、投与量は 1 回当たりと考えられるが、原文のとおり記載した。

7 家畜を用いた試験であることから参考資料とした。

（５）周産期・授乳期投与試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌）を用いたクロサンテルの混餌投与［混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm（0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日に相当）］による周産期・授乳期投与試験が実施された。投与期間は妊娠 16 日から分娩 3 週後までであった。

群間に差異はなく、投与に起因する影響は認められなかった。（参照 3）

食品安全委員会は、本試験において、母動物及び児動物に投与による影響が認められなかったことから、NOAEL を最高用量である 400 ppm（40 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。

（６）発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（Wistar 系）を用いたクロサンテルの混餌投与［混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm（0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日に相当）］による器官形成期投与試験が実施された。投与を妊娠 6～15 日に行い、母動物を交尾 22 日に安楽死処置した。

群間に差異はなく、投与に起因する影響は認められなかった。（参照 3）

JECFA は、本試験及びウサギを用いた発生毒性試験［II. 7. (7)］では、最高用量の 40 mg/kg 体重/日まで投与しても、催奇形性作用及び毒性影響は認められず、ウサギの試験は妊娠 6～18 日に強制経口投与で実施されているが、本試験は妊娠 6～15 日の混餌投与で実施されているとしている。（参照 3）

食品安全委員会は、本試験において、母動物及び胎児に投与による影響が認められなかったことから、NOAEL は最高用量である 400 ppm（40 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。催奇形性は認められなかった。

（７）発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（NZW 種、19 匹/対照群及び 20 匹/投与群）を用いたクロサンテルの強制経口投与（0、10 又は 40 mg/kg 体重/日）による器官形成期投与試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行い、母動物を妊娠 28 日に安楽死処置した。

対照群の雌 1 例は、肺炎のため試験開始 2 日後に死亡した。群間において、体重、妊娠及び胎児毒性に差異はなく、投与による影響は認められなかった。

対照群の母動物 1 例由来の胎児 2 例に肋骨分岐がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群では、異なる母動物 3 例由来の胎児 3 例に、左前肢の変形、肋骨分岐又は波状肋骨が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群では、異なる母動物 2 例由来の胎児 2 例に、胸部骨の変形又は無頭蓋症が認められた。（参照 3）

JECFA は、ラットを用いた発生毒性試験［II. 7. (6)］及び本試験では、最高用量の 40 mg/kg 体重/日まで投与しても、催奇形性作用及び毒性影響は認められず、本試験は妊娠 6～18 日に強制経口投与で実施されているが、ラットの試験は妊娠 6～15 日の混餌投与で実施されているとしている。（参照 3）

食品安全委員会は、本試験において、母動物及び胎児に投与による影響が認められなかったことから、NOAEL は最高用量である 40 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

８．その他の知見

サリチルアニリドの作用機序は、二報の論文で概説されており、クロサンテルは、電子伝達系が関連したリン酸化の脱共役をもたらす水素イオノフォアであると述べられている。

人為的に肝蛭（*F. hepatica*）に感染させた羊にクロサンテル（5 mg/kg 体重、対照群は未処置）を筋肉内投与した。投与 4、8、12 及び 24 時間後に安楽死処置し、肝臓から吸虫を回収した。肝蛭の吸収組織（腸、胃腔上皮、外被及び実質細胞）のほとんどの共通の形態的変化は、ミトコンドリアに関係していた。

肝蛭（ラット及び羊に寄生）を用いた *ex vivo* 及び *in vitro* の試験から、クロサンテルは、*in vitro* でラットの肝臓のミトコンドリアにおける電子伝達系のリン酸化を阻害することが示された。

肝蛭（ラットに寄生）を用いた *ex vivo* 及び *in vitro* の試験から、クロサンテルは、*in vivo* ではラットの肝臓のミトコンドリアに影響を与えず、肝蛭のミトコンドリアにおけるリン酸化を阻害することが示された。

肝蛭（ラットに寄生）を用いた *in vitro* の試験から、クロサンテルは、ラットの肝臓における電子伝達系の酸化的リン酸化の脱共役剤であり、肝蛭のミトコンドリアのリン酸化阻害剤であることが示された。（参照 3）

９．ヒトにおける知見

肝蛭（*F. hepatica*）症の患者 5 名にクロサンテルを単回経口投与（2.5 mg/kg 体重）、及び患者 1 名に単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）した。

経口投与された患者は全て薬物の苦味を訴え、そのうち 1 名は吐き気を呈して嘔吐した。その患者には砂糖を加えてその用量を再投与したところ、忍容性は良好であった。

皮下投与後では、頻脈、発汗、口中の金属味、排尿排便の誘発、皮膚の発赤、神経過敏、緊張、興奮及び苦痛の感覚が生じた。

血液検査（Ht、WBC 及び差動的プロトロンビン時間）、生化学的検査（ALP、血清 AST、血清 ALT、コレステロール及び血糖値）及び尿検査（投与前及び投与 7 日後の 2 回の検査）では、変化はみられなかった。（参照 3）

患者 14 名にクロサンテルを単回経口投与（5 mg/kg 体重）した。忍容性は良好であったが、ズビニ鉤虫に対する作用は低かった。（参照 3）

患者 13 名にクロサンテルを単回投与（投与経路不明、6 名に 5 mg/kg 体重、3 名に 7.5 mg/kg 体重、4 名に 10 mg/kg 体重）した。

全ての投与患者で、下痢、眠気、視力障害等の副作用が観察された。（参照 3）

III. 食品健康影響評価

1．国際機関等における評価

（1）JECFA における評価

JECFA は、ラットを用いた毒性試験の NOEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、クロサンテルの ADI を 0～0.03 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3）

（2）EMA（EMEA）における評価

EMEA の動物用医薬品委員会（CVMP）は 1996 年にクロサンテルを評価しており、ラットにおける NOEL 2.5 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用して、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日とする JECFA の評価を追認した。CVMP は 2011 年に牛及び羊の乳への残留基準を設定する際に、この ADI の設定に係る更なる評価は不要としている。（参照 7、9）

（3）日本における評価

日本では、クロサンテルは 1995 年に厚生省（畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準値設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会）において評価されている。

クロサンテルの毒性試験における最も小さい指標は、Wistar ラットを用いた 24 か月間の発がん性試験の NOEL の 2.5 mg/kg 体重/日であり、安全係数 100 で除して ADI を 25 μg/kg 体重/日と設定している。（参照 10）

2．食品健康影響評価について

各種遺伝毒性試験により、クロサンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。マウス及びラットを用いた発がん性試験において、発がん性は認められなかったことから、クロサンテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

クロサンテルの各種毒性試験において最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における血糖値の軽度の上昇及び精巣上体の精子肉芽腫の発生頻度の増加並びに 24 か月間発がん性試験における精巣上体の精子肉芽腫の発生頻度の増加並びにイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における T.Bil の上昇であり、NOAEL はいずれも 2.5 mg/kg 体重/日であった。

クロサンテルの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

以上より、クロサンテルの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

クロサンテル　　0.025 mg/kg 体重/日

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

表 20　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)	無毒性量（mg/kg 体重/日）
マウス	18 か月間発がん性	0、25、100、400 ppm（約 0、5、20、80）、混餌投与	－ 発がん性なし
ラット	13 週間亜急性毒性	0、25、100、400 ppm（0、2.5、10、40）、混餌投与	2.5 精巣上体の嚢胞性拡張及び精子肉芽腫、血糖値の軽度の増加等
	24 か月間発がん性	0、25、100、400 ppm（0、2.5、10、40）、混餌投与	2.5 精巣上体の精子肉芽腫の増加 発がん性なし
	生殖毒性	0、2.5、10、40 mg/kg 体重/月、強制経口投与	2.5 妊娠率及び着床率の低下、精子肉芽腫
	生殖毒性	0、25、100、400 ppm、混餌投与（雄：交配 60 日前～、雌：交配 14 日前～妊娠期間中）	－ 40：投与群の雄と交配させた非投与雌の妊娠率減少
	発生毒性	0、25、100、400 ppm（0、2.5、10、40）、混餌投与（妊娠 6～15 日）	－ 催奇形性なし
	周産期・授乳期投与	0、25、100、400 ppm（0、2.5、10、40）、混餌投与（妊娠 16 日～哺乳 3 週間）	－ 投与に起因する影響なし
ウサギ	発生毒性	0、10、40、強制経口投与（妊娠 6～18 日）	－ 催奇形性及び胎児毒性作用なし
イヌ	3 か月間亜急性毒性	0、2.5、10、40、経口投与	2.5 T.Bil の軽度の上昇
羊	反復投与	0、10、40、経口投与/5、20、筋肉内投与、投与は 4 週間隔で 10 回実施。	－ 催奇形性及び胎児毒性なし
	生殖毒性	0、20、40、経口投与（交配 11、17 又は 23 日後）	－ 影響なし
ADI 設定根拠			NOEL：2.5 mg/kg 体重/日 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラットを用いた毒性試験
ADI			0～0.03 mg/kg 体重/日

－：JECFA では明確に NOEL を設定していない。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CVMP	欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会
EMA（EMEA）	欧州医薬品庁（欧州医薬品審査庁）
GC-ECD	電子捕獲検出器付きガスクロマトグラフィー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
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計測法
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
radio-HPLC	ラジオ・高速液体クロマトグラフィー
RBC	赤血球数
T.Bil	総ビリルビン
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013
3. JECFA: Closantel. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991, nos 695 on INCHEM.
4. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998 年
5. JECFA: "Closantel". Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41/5. 1992.
6. JECFA: "Closantel". Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41/3. 1990.
7. EMA: "Closantel". European public MRL assessment report, 2012.
8. 日本イーライリリー株式会社. クロサンテルの残留基準の設定に関する追加資料, 2013 年（非公表）
9. EMEA: "CLOSANTEL". Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1996.
10. 厚生省. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準値設定に関する分科会審議概要」