

参考資料 2

12月16日 食品衛生分科会

報告事項に関する資料

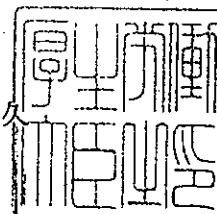
(2) 報告事項

- ① 食品中の農薬等の残留基準の設定について
- ・イソウロン（暫定基準の見直し）・・・1-1～1-63
 - ・クロルプロファム（暫定基準の見直し）・・・2-1～2-80
 - ・シメコナゾール（適用拡大申請）・・・3-1～3-124
 - ・シモキサニル（適用拡大申請）・・・4-1～4-92
 - ・スピロテトラマト（適用拡大申請＋インポートトレランス申請）
・・・5-1～5-202
 - ・ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート
（暫定基準の見直し＋適用拡大申請）・・・6-1～6-272
 - ・チフェンスルフロンメチル
（暫定基準の見直し＋インポートトレランス申請）・・・7-1～7-92
 - ・チフルザミド（適用拡大申請）・・・8-1～8-72
 - ・テブフェノジド（適用拡大申請）・・・9-1～9-87
 - ・トリフルミゾール（適用拡大申請）・・・10-1～10-117
 - ・ピリオフェノン（適用拡大申請）・・・11-1～11-66
 - ・フルオピコリド（適用拡大申請）・・・12-1～12-137
 - ・プロチオコナゾール（インポートトレランス申請）・・・13-1～13-167
 - ・プロヒドロジャスモン（適用拡大申請）・・・14-1～14-59
 - ・プロフェノホス
（暫定基準の見直し＋インポートトレランス申請）・・・15-1～15-72
 - ・ブロマシル（暫定基準の見直し）・・・16-1～16-57
 - ・プロメトリン（暫定基準の見直し）・・・17-1～17-78
 - ・ヘキサコナゾール
（暫定基準の見直し＋本基準の改正）・・・18-1～18-107
 - ・ヘキシチアゾクス
（暫定基準の見直し＋本基準の改正）・・・19-1～19-97
 - ・レピメクチン（適用拡大申請）・・・20-1～20-118
 - ・エトキサゾール（適用拡大申請）・・・21-1～21-117
 - ・アルベンダゾール（暫定基準の見直し＋本基準の改正）・・・22-1～22-78
 - ・トルフェナム酸（暫定基準の見直し）・・・23-1～23-49

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくイソウロンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

イソウロン

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

1. 概要

(1) 品目名：イソウロン[Isouron (ISO)]

(2) 用途：除草剤

尿素系の除草剤であり、主に光合成における光化学系の電子伝達を阻害して殺草作用を示すものと考えられている。

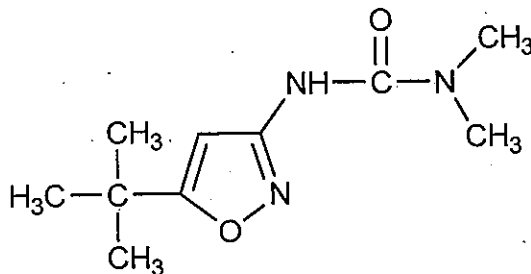
(3) 化学名及びCAS番号

3-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-1,1-dimethylurea (IUPAC)

Urea, *N*-[5-(1,1-dimethylethyl)-3-isoxazolyl]-*N,N*-dimethyl-

(CAS : No. 55861-78-4)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{10}H_{17}O_2N_3$
分子量	211.26
水溶解度	0.585 g/L (22°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 2.01$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

(1) 50.0%イソウロン水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	イワロンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
さとうきび (春植又は夏植)	一年生雑草	植付後～ 発芽前	全土壌	100～200 g /10 a (ただし砂土 では100～150 g/10 a)	100 L/ 10 a	1回	全面 土壌 散布	1回
さとうきび (株出)		排土後又は 中耕後 (ただし、萌芽期 まで)	全土壌 (砂土を 除く)	100～200 g/10 a				

(2) 1.0%イソウロン粒剤

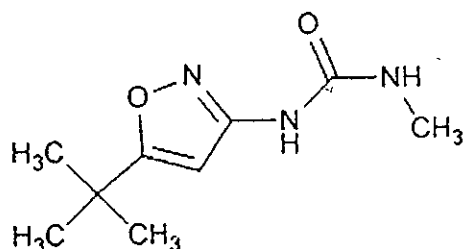
作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	イワロンを含む農薬の総使用回数
さとうきび (春植又は夏植)	一年生雑草 ムササビカハミ	植付後～ 発芽前	全土壌	6～8 kg/10 a (ただし砂土 ～砂壤土では 2～4 kg/10 a)	1回	全面 土壌 散布	1回
さとうきび (株出)		排土後又は 中耕後 (ただし、萌芽 期まで)					

3. 作物残留試験

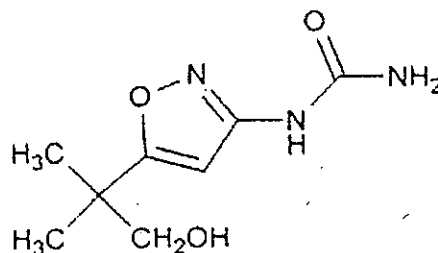
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・イソウロン
- ・3-(5-*tert*ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-メチル尿素 (以下、代謝物 B という)
- ・3-(5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル)尿素 (以下、代謝物 I という)



代謝物 B



代謝物 I

② 分析法の概要

i) イソウロン及び代謝物 B

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。凝固法及びアルミナカラムで精製した後、ヨウ化エチルでエチル化し、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を添加して、ベンゼン・酢酸エチル(9:1)混液に転溶する。アルミナカラムで精製し、ヨウ化エチルでエチル化した後、薄層クロマトグラフで精製し、GC-NPD で定量する。

ii) イソウロン及び代謝物 I

試料からメタノールで抽出し、C₁₈ カラム又はグラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界	イソウロン	: 0.005 ppm
	代謝物 B	: 0.005~0.006 ppm
	代謝物 I	: 0.006 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD 評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたイソウロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：1.74 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2 年間

安全係数：100

ADI：0.017 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：20 mg/kg 体重

設定根拠資料① 慢性毒性試験

（動物種） イヌ

（投与方法） カプセル経口

設定根拠資料② 慢性毒性試験

（動物種） サル

（投与方法） 経鼻胃内

安全係数：100

ARfD：0.2 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

イソウロンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてイソウロン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.6
妊婦	0.2
高齢者 (65歳以上)	0.2

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書において、さとうきびは、統計学的に95%の信頼水準で97.5パーセンタイル値を求めるのに必要な最小データ数(120人/日)が得られていないので、暴露評価できなかった。仮に体重50kgの人が、0.02ppmのイソウロンが残留するさとうきびを500kg摂取するとARfD(0.2mg/kg体重)に達すると試算できるが、500kgのさとうきびを短期間で摂取することは考えられないので、国民のさとうきび中に残留するイソウロンを摂取することによる健康への悪影響が生じる可能性は極めて低いと考えられる。

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

イソウロン作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注) 【イソウロン/代謝物B/代謝物I】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
さとうきび (茎)	4	50.0%水和剤	500倍土壌散布 100 L/10 a	1	308	圃場A : <0.005/<0.006/-
					300	圃場B : <0.005/<0.006/-
					299	圃場C : <0.005/-/<0.006
					163	圃場D : <0.005/-/<0.006

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにゃくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
さとうきび	0.02	0.05	○			<0.005(n=4)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレソン		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				

農薬名

イソウロン

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

農薬名

イソウロン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				

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

イソウロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
さとうきび	0.02	2.0	1.7	2.5	2.0
計		2.0	1.7	2.5	2.0
ADI比 (%)		0.2	0.6	0.2	0.2

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

昭和56年 9月24日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成23年 6月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに基準値設定に食品健康影響評価について要請
平成28年 2月23日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年10月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年10月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授
(○：部会長)

答申

イソウロン

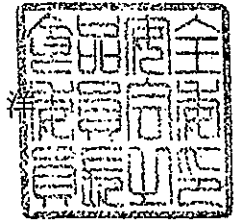
食品名	残留基準値 ppm
さとうきび	0.02



府 食 第 87 号
平成 28 年 2 月 23 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 10 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイソウロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソウロンの一日摂取許容量を 0.017 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.2 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

イソウロン

2016年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	12
(3) ラット③	12
(4) ラット④<参考資料>	13
(5) イヌ及びサル<参考資料>	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) さとうきび	14
(2) いんげん幼苗	15
(3) 小麦及び大麦	16
(4) メヒシバ及びイヌタデ<参考資料>	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②	17
(3) 好氣的土壌中運命試験③ (イソウロン、分解物 B 及び分解物 H)	18
(4) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験①	18
(3) 水中光分解試験②	18
5. 土壌残留試験	19

6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 37日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	27
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
(5) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 1年間慢性毒性試験(サル)	30
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	34
(2) 発生毒性試験(ラット)	35
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	35
13. 遺伝毒性試験	36
III. 食品健康影響評価	38
▪ 別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	44
▪ 別紙2: 検査値等略称	45
▪ 別紙3: 作物残留試験	46
▪ 参照	47

<審議の経緯>

- 1981年 9月 24日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2011年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安0608第10号）（参照2）
2011年 6月 10日 関係書類の接受（参照3）
2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 7月 18日 第27回農薬専門調査会評価第三部会
2015年 6月 10日 追加資料受理（参照4、5）
2015年 11月 6日 第50回農薬専門調査会評価第三部会
2015年 12月 16日 第130回農薬専門調査会幹事会
2016年 1月 12日 第590回食品安全委員会（報告）
2016年 1月 13日 から2月11日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 2月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年 2月 23日 第596回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健

與語靖洋

*: 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**
加藤美紀

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
細川正清

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

佐々木有
代田真理子
玉井郁巳
中塚敏夫

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

本間正充
根岸友恵
山本雅子
吉田 充

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

本多一郎
山手丈至
森田 健
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

<第27回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

要 約

除草剤「イソウロン」(CAS No.55861-78-4)について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(小麦、いんげん等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ及びサル)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イソウロン投与による影響は、主に神経系を含めた全身の臓器及び組織の細胞質空胞化、眼(網膜変性等)並びに血液(貧血等)に認められた。発がん性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2世代繁殖試験において、着床数の減少が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で胎児に小眼球が認められた。ウサギでは発生毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をイソウロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.74 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、イソウロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌ及びサルを用いた1年間慢性毒性試験の20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：イソウロン

英名：isouron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(5-ターシャリーブチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-1,1-ジメチルウレア

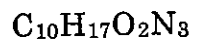
英名：3-(5-*tert*butyl-1,2-oxazol-3-yl)-1,1-dimethylurea

CAS (No.55861-78-4)

和名：N⁴[5-(1,1-ジメチルエチル)-3-イソオキサゾリル]-N,N-ジメチルウレア

英名：N⁴[5-(1,1-dimethylethyl)-3-isoxazolyl]-N,N-dimethylurea

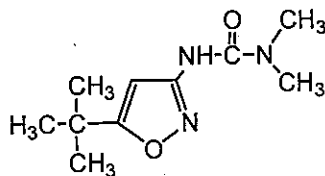
4. 分子式



5. 分子量

211.26

6. 構造式



7. 開発の経緯

イソウロンは、塩野義製薬株式会社によって開発された尿素系除草剤であり、光合成における光化学系 II の電子伝達を阻害することにより除草活性を示すと考えられている。

国内では、1981年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II:1~4]は、イソウロンのイソオキサゾール環の5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-イソウロン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）をイソウロンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Fischer ラットに¹⁴C-イソウロンを 4 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を 14 日間投与後、¹⁴C-イソウロンを低用量で単回経口投与（以下 [1.] において「反復投与」という。）して、体内運命試験が実施された。試験群及び投与量等は表 1 に示されている。

表 1 試験群及び投与量等

試験群	投与方法	投与量	性別及び匹数	試験項目
i	単回投与	4 mg/kg 体重	雄 5	血中濃度 排泄(尿、糞) 分布(組織内濃度)
ii			雌 5	
iii			雄 4	
iv			妊娠雌 6	胎盤通過性(オートラジオグラフィ)
v			雄 5	胆汁排泄(胆汁、尿、糞)
vi			雄 3	代謝物分析(尿、胆汁)
vi			雄 6	代謝物分析(血漿)
vii	反復投与	100 mg/kg 体重	雄 5	血中濃度 排泄(尿、糞) 分布(組織内濃度)
viii		4 mg/kg 体重/日	雄 5	血中濃度 排泄(尿、糞) 分布(組織内濃度)

① 吸収

a. 血中濃度推移

試験群 i、vii 及び viii において、血中濃度推移について検討された。

各試験群における血液及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

T_{max}は、低用量群では単回又は反復投与にかかわらず 1~2 時間、高用量群では 6 時間であった。全ての試験群において¹⁴C-イソウロンの消失における血中濃

度は2相性を示した。血漿及び全血中放射能濃度推移において顕著な性差は認められなかった。(参照3)

表2 血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口						反復経口		
投与量 (mg/kg 体重)	4				100		4		
性別	雄		雌		雄		雄		
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	
T _{max} (hr)	2	2	1.5	1	6	6	1	1	
C _{max} (µg/mL)	2.15	2.50	2.44	2.97	40.2	60.6	1.23	1.42	
T _{1/2}	第1相	1.72	1.73	1.41	1.77	4.25	4.25	1.98	2.00
	第2相	43.3	21.0	43.3	22.4	36.5	19.3	43.6	26.5
AUC (hr·µg/mL)	28.2	21.1	21.4	20.7	1,050	935	17.8	11.7	

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. ④b] における胆汁及び尿中放射能の合計から、イソワロンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも 84.4%と算出された。(参照3)

② 分布

a. 体内分布

試験群 ii における全身オートラジオグラフィー及び試験群 i, vii 及び viii における組織内残留濃度測定により、体内分布試験が実施された。

全身オートラジオグラフィーにおいて、放射能は投与 2~6 時間後に消化管及び腎臓の皮質に高い分布が認められ、ほかに、肝臓及びハーダー腺等に比較的高い分布が認められた。投与 168 時間後には放射能の残留は認められなかった。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

組織中放射能分布に性差は認められなかった。また特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。(参照3)

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/mL 又はµg/g)

投与方法	投与量	性別	T _{max} 付近 [§]	投与 168 時間後
単回投与	4 mg/kg 体重	雄	胃(11.6)、腎臓(4.22)、肝臓(3.72)、副腎(3.27)、小腸(2.30)、前立腺(2.12)、脳下垂体(1.97)、膵臓(1.88)、顎下腺(1.70)、心臓(1.63)、脾臓(1.60)、肺(1.56)、血液(1.54)、骨髓(1.51)、甲状腺(1.47)、血漿(1.47)	脳下垂体(0.094)、血液(0.049)
		雌	胃(14.2)、腎臓(5.61)、肝臓(4.99)、副腎(4.26)、褐色脂肪(2.84)、脂肪(2.65)、小腸(2.49)、血漿(2.45)、血液(2.38)	甲状腺(0.028)、血液(0.022)、肝臓(0.022)
	100 mg/kg 体重	雄		血液(2.11)、肝臓(0.956)、腎臓(0.538)
反復投与	4 mg/kg 体重/日	雄		脳下垂体(0.045)、血液(0.041)、肝臓(0.033)

§: 雄については2時間後、雌については1.5時間後の値。

/: 試験を実施せず。

b. 胎盤通過性

試験群 iii において、妊娠 12 日又は 19 日に単回投与し、全身オートラジオグラフィにより母動物及び胎児の組織内残留放射能濃度を測定して胎盤通過性が検討された。

母動物における放射能分布及び減衰パターンは、試験群 i における雄ラット及び非妊娠雌ラットの組織内残留濃度の減衰とほぼ同様の傾向を示した。胎児への放射能分布はいずれの時点とも母動物の血液より低く、減衰も速やかであり、胎児の特定の組織に分布、蓄積する傾向は認められなかった。(参照 3)

③ 代謝

試験群 v における投与後 6 時間の尿及び投与後 12 時間の胆汁並びに試験群 vi における投与後 2 及び 6 時間の血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に、血漿中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿、胆汁及び血漿中には 18 種以上の放射性成分が検出され、そのうち、イソウロン以外に 6 種の代謝物が同定された。尿では未変化のイソウロンは検出されず、胆汁では 0.07% TAR、血漿中で 0.013~0.299 µg/mL 検出された。尿及び胆汁中では、主要代謝物として F、H 及び I が認められ、尿中では非抱合代謝物の割合が高く、胆汁中では抱合代謝物の割合が高かった。血漿中では代謝物 F 及び H が高い値を示した。

ラットにおけるイソウロンの主要代謝経路は、イソキサゾール環のジメチル尿素側鎖からの脱メチル化又は水酸化及び tert ブチル側鎖の水酸化とその後の抱

合化等であると考えられた。(参照 3)

表 4 尿及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

試料 (投与後)	イソウロン	主要非抱合代謝物	主要抱合代謝物	合計
尿 (6 hr)	—	I(10.4)、F(9.88)、 H(7.55)、C(1.31)、 G(0.23)	I(1.80) [§] 、F(0.42) [§] 、 H(0.16)、C(0.13)	I(12.2)、F(10.3)、H(7.71)、 C(1.44)、G(0.23)
胆汁 (12 hr)	0.07	H(0.62)、I(0.34)、 F(0.13)、B(0.08)、 C(0.04)	F(0.76) [§] 、I(0.61) [§] 、 H(0.47) [§] 、C(0.39)	H(1.09)、I(0.95)、F(0.89)、 C(0.43)、B(0.08)

—: 検出されず

§: β-グルクロニダーゼ/サルファターゼ処理後の水層代謝物を含む

表 5 血漿中の主要代謝物 (µg/mL)

試料採取 時間 (hr)	イソウロン	主要代謝物
2	0.299	H(0.531)、F(0.399)、G(0.264)、B(0.225)、C(0.153)、I(0.110)
6	0.013	H(0.162)、F(0.122)、I(0.090)、G(0.053)、C(0.027)、B(0.012)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

試験群 i、vii 及び viii において排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 168 時間で 85.7~93.1%TAR 排泄された。いずれの試験群においても排泄傾向に差はみられず、投与放射能は主に尿中に排泄された。(参照 3)

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	i		vii	viii
投与方法	単回投与			反復投与
投与量	4 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雄
尿	84.6	85.1	82.9	79.3
糞	8.47	4.12	6.18	6.38
カーカス ¹	0.03	0.13	0.57	0.23
組織	0.06	0.04	0.07	0.07

b. 胆汁中排泄

試験群 iv において、胆汁中排泄試験が実施された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

イソウロンの投与後 48 時間における尿、糞及び胆汁への排泄率はそれぞれ 73.8、1.11 及び 10.6%TAR であった。(参照 3)

(2) ラット②

動物体内運命試験 [1. (1)] の妊娠ラットにおいて、眼窩外涙腺に比較的高い残留放射能が認められたので、雄及び非妊娠の雌ラットにおける眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺を含む組織内放射能分布が検討された。

SD ラット (雌雄各 15 匹) に ^{14}C -イソウロンを 4 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、投与 1.5、2、6 及び 24 時間後にと殺して組織内濃度が測定された。また、雄 1 匹についても同様に投与し、全身オートラジオグラフィーにより体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺において、投与 1.5 時間後の雌では投与 2 時間後の雄に比べて放射能濃度が 5 倍程度高かった。また、投与 6 時間後の眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺において、放射能濃度は雌のほうが雄より 1.5~2 倍程度高かったが、投与 24 時間後には差は認められず、蓄積傾向は認められなかった。

雄のオートラジオグラフィーにおいても妊娠ラットにみられた眼窩外涙腺への放射能分布が認められ、さらに眼窩内涙腺への分布も認められた。その他の組織への分布は動物体内運命試験 [1. (1)] の結果と同様であった。(参照 3)

表 7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は $\mu\text{g}/\text{g}$)

投与量	性別	T_{\max} 付近 [§]	投与 6 時間後	投与 24 時間後
4 mg/kg 体重	雄	腎臓(5.85)、肝臓(5.81)、副腎(4.82)、眼窩内涙腺(4.09)、眼窩外涙腺(3.91)、ハーダー腺(3.42)、顎下腺(2.78)、心臓(2.49)、肺(2.46)、血液(2.44)、血漿(2.44)	眼窩内涙腺(2.36)、腎臓(2.21)、眼窩外涙腺(2.08)、肝臓(1.78)、副腎(0.841)、ハーダー腺(0.786)、血液(0.675)、肺(0.665)、血漿(0.663)	肝臓(0.325)、ハーダー腺(0.200)、腎臓(0.174)、血液(0.096)、肺(0.094)、血漿(0.072)、眼窩内涙腺(0.044)、眼窩外涙腺(0.035)
	雌	眼窩内涙腺(21.3)、眼窩外涙腺(19.8)、腎臓(5.73)、肝臓(5.51)、副腎(4.72)、ハーダー腺(3.62)、舌下腺(2.92)、顎下腺(2.88)、耳下腺(2.57)、血漿(2.56)、血液(2.50)	眼窩内涙腺(4.70)、眼窩外涙腺(3.25)、腎臓(1.61)、肝臓(1.29)、副腎(0.624)、ハーダー腺(0.546)、血液(0.478)、血漿(0.475)	肝臓(0.282)、ハーダー腺(0.116)、腎臓(0.103)、肺(0.080)、血液(0.067)、血漿(0.049)、眼窩内涙腺(0.034)、眼窩外涙腺(0.026)

§ : 雄では投与 2 時間後、雌では 1.5 時間後

(3) ラット③

SD ラット (雄 3 匹) に ^{14}C -イソウロンを 75 mg/kg 体重で経口投与し、投与

後 2、4、6、8、24、48 及び 72 時間の尿及び 24、48 及び 72 時間の糞を採取して、動物体内運命試験が実施された。

イソウロンは比較的速やかに吸収され、投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 80.4%TAR 及び 12.2%TAR であり、投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中には未変化のイソウロンは検出されず、イソウロンより極性の高い数種の代謝物が検出された。(参照 3)

(4) ラット④<参考資料²⁾>

SD ラット(匹数不明)に ¹⁴C-イソウロンを 75 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後経時的にと殺し、全身オートラジオグラフィーにより体内分布試験が実施された。

放射能は投与 1 時間後には全身に分布し、投与後 1~3 時間で腎盂、胆汁及び尿で高い分布が認められ、次いで肝臓、腎臓皮質、副腎皮質、脾臓、肺、骨格筋、ハーダー腺、甲状腺等で高かった。投与 48 時間後には肝臓、肺、腎臓及び血液に痕跡程度の放射能が認められ、特定の臓器、組織に蓄積、残留する傾向は認められなかった。(参照 3)

(5) イヌ及びサル<参考資料³⁾>

ビーグル犬(雌雄各 1 匹)に ¹⁴C-イソウロンを 2、20 及び 50 mg/kg 体重でカプセル経口投与し、又はアカゲザル(雌雄各 1 匹)に同用量を経鼻胃内投与して、血中濃度推移、血漿タンパクとの結合及び排泄が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

C_{max} 付近(4 時間)及び第 2 相中(312 時間)の血漿タンパク結合割合及び血漿中濃度に対する赤血球中濃度の比率は表 9 に示されている。

いずれの動物でも 4 時間後では赤血球よりも血漿中への分布が優位であったが、サルでは 312 時間後には赤血球への分布が優位となった。

投与放射能は主に尿中に排泄され、投与 7 日後までにイヌ及びサルでそれぞれ約 55%TAR 及び 85%TAR が排泄された。糞中への排泄は、約 0.05%TAR 未満であった。(参照 3)

²⁾ 詳細が不明であり、より実施年が新しく詳細に実施されている試験があることから参考資料とした。

³⁾ 供試動物数が少ないため参考資料とした。

表 8 血漿中薬物動態学的パラメータ

動物種	イヌ			サル			
投与量 (mg/kg 体重)	2	20	50	2	20	50	
T _{max} (hr)	1	3	~4	0.5	~1.5	~1.5	
C _{max} (µg/mL)	3.1	32.1	64.6	3.2	27.5	48.4	
T _{1/2} (hr)	第 1 相	3.72	5.70	8.15	1.16	2.08	2.06
	第 2 相	106	110	102	167	173	143
AUC _{0-t} (hr · µg/mL)	24.7	473	1,290	25.5	361	601	

表 9 血漿タンパク結合割合及び血漿中濃度に対する赤血球中濃度の比率

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	4 時間		312 時間	
			血漿タンパク 結合割合 ^a (%)	赤血球/血漿 濃度比 ^b	血漿タンパク 結合割合 ^a (%)	赤血球/血漿 濃度比 ^b
イヌ	雄	2	49.5	—	ND	0.626
	雌		48.7	0.377	ND	0.685
	雄	20	41.2	0.500	ND	0.820
	雌		45	0.568	ND	0.410
	雄	50	42.3	0.066	ND	1.05
	雌		39.7	0.475	ND	0.761
サル	雄	2	38.6	0.657	ND	3.22
	雌		43.5	0.807	ND	2.74
	雄	20	42.8	0.306	ND	3.63
	雌		44.4	0.671	ND	3.60
	雄	50	54.3	0.570	ND	6.15
	雌		58.9	0.541	ND	2.44

a : 血漿中濃度に対する血漿タンパク結合濃度の割合 (%)

b : 血漿中濃度に対する赤血球中濃度の比率

— : 測定せず

ND : 定量限界未満

2. 植物体内運命試験

(1) さとうきび

さとうきび (品種 : NCo310) の根部を、21 mg/kg に調製した ¹⁴C-イソウロン 100 mL 中に 29°C、蛍光灯下 (28 kLux) で 4 時間浸漬した後、Hoagland 培養液中に移し、29°C、12 時間光照射 (28 kLux) 下で生育させ、Hoagland 培養液中に移した直後 (以下 [2.] において「直後」という)、48 及び 168 時間後に植物体及び培養液を採取して、植物体内運命試験が実施された。

さとうきび (3 本/群) への放射能の取込量は 136~155 µg であり、直後では新芽及び根に 40%、茎に 60% 分布した。168 時間後では新芽及び根に 31%、茎に 16% が分布し、培養液中へ 51% が溶出した。回収率は直後ではほぼ 100%、168

時間後で 97%であり、イソウロンは CO₂や揮発性物質へほとんど変換されないことが示された。

植物体中の主要代謝物は表 10 に示されている。

放射能成分は、溶媒抽出画分中に 15 種検出され、イソウロンのほかに 9 種の代謝物が同定された。抱合体として同定された代謝物は全てβ-グルコシド抱合体であった。

さとうきびにおける主要代謝物として代謝物 I 及び M がそれぞれ最大 14.3 及び 10.5%TRR 認められた。ほかに代謝物 B、C、F、G、H、N 及び O が認められたがいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

表 10 植物体中の主要代謝物 (%TRR[§])

処理時間 (hr)	イソウロン	主要代謝物
直後	93.0	B(2.9)、H(0.3)、M(0.3)、C(0.2)
48	57.8	B(7.7)、I(7.0)、M(6.6)、N(3.7)、H(2.6)、G(1.8)、F(1.2)、C(0.6)、O(0.5)
168	22.7	I(14.3)、M(10.5)、N(9.1)、B(6.4)、O(4.2)、G(2.4)、H(2.0)、F(1.5)、C(0.7)

§ : 溶媒抽出性画分に対する割合 (%)

(2) いんげん幼苗

いんげん幼苗 (品種: Black Valentine) の根部を、21 mg/kg に調製した ¹⁴C-イソウロン 30 mL 中に 4 時間浸漬した後、Hoagland 培養液中に移して温室内、自然光下で生育させ、直後、24、48、96 及び 168 時間後に植物体及び培養液を採取し、植物体内運命試験が実施された。

植物体中の主要代謝物は表 11 に示されている。

放射能成分はイソウロンのほかに 7 種同定された。抱合体として同定された代謝物は全てβ-グルコシド抱合体であった。

いんげん幼苗 (5 本/群) における主要代謝物は B (11.4%TRR) であり、ほかに代謝物 C、F、H、K、L 及び M が認められたがいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

表 11 植物体中の主要代謝物 (%TRR)

処理時間 (hr)	イソウロン	主要代謝物
直後	93.8	B(2.2)、C+H(0.6)、F(0.3)、L(0.2)
24	85.3	B(4.9)、F(2.4)、C+H(1.2)、L(1.0)、M(0.6)、K(0.4)
48	82.9	B(4.6)、F(3.4)、C+H(1.5)、L(1.2)、M(0.7)、K(0.5)
96	71.1	B(6.5)、F(5.9)、M(2.6)、L(2.1)、C+H(1.9)、K(1.8)
168	61.1	B(11.4)、F(7.2)、M(2.8)、L(2.7)、C+H(2.5)、K(1.7)

(3) 小麦及び大麦

小麦及び大麦（品種不明）を栽培したポットの土壌表面に ^{14}C -イソウロンを 100 g ai/ha の用量で処理し、処理 3、6 及び 9（小麦）又は 11（大麦）週間後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

土壌処理された放射能は、根から容易に取り込まれ、総残留放射能は小麦で 1.57~1.73 mg/kg、大麦で 1.25~2.01 mg/kg であった。残留放射能の主な成分は未変化のイソウロンであった。代謝物として、小麦では代謝物 B、C、F 及び H（いずれも抱合体を含む）がそれぞれ最大で 20.8、14.3、10.4 及び 15.5%TRR 認められた。大麦では代謝物 B 及び C（いずれも抱合体を含む）がそれぞれ最大 16.8 及び 25.3%TRR 認められたほか、代謝物 F 及び H が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 3）

表 12 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	試料採取時期	総残留放射能 (mg/kg)	イソウロン (%TRR)	代謝物 ^a (%TRR)
小麦	3 週後	1.57	50.0	B(18.0)、C(10.1)、F(8.5)、H(8.5)
	6 週後	1.73	30.7	B(19.5)、C(14.3)、H(9.9)、F(9.5)
	9 週後	1.10	24.6	B(20.8)、H(15.5)、C(13.2)、F(10.4)
大麦	3 週後	1.25	39.7	C(25.3)、B(16.0)、F(4.1)、H(4.1)
	6 週後	2.01	29.3	C(23.0)、B(16.8)、H(6.1)、F(6.0)
	11 週後	1.60	10.4	C(21.4)、B(15.2)、H(9.3)、F(4.3)

^a: 抱合体を含む

(4) メヒシバ及びイヌタデ<参考資料⁴>

6~8 葉期のメヒシバ及びイヌタデの第 4 葉の中央部にラノリンリングを設け、0.85 mg/mL の ^{14}C -イソウロンを葉部処理、又は 4 葉期から水耕液にて育成した 6~8 葉期のメヒシバ及びイヌタデの根を 1 mg/kg に調製した ^{14}C -イソウロン（溶媒：木村 B 液/Tween20）に浸漬処理し、25℃条件下で、葉部処理は処理 24、48、72、168 及び 240 時間後、根部処理は処理 1、6、24、72 及び 168 時間後にそれぞれ植物体を採取し、植物体内運命試験が実施された。

葉部処理では、 ^{14}C -イソウロンは両植物とも処理部位より吸収され、処理葉の先端方向へ移行すると考えられた。

根部処理では両植物とも根から容易に吸収され、24 時間以内に植物全体に移行すると考えられた。（参照 3）

植物体におけるイソウロンの主要代謝経路は①N脱メチル化による代謝物 B

⁴ 防除対象となる雑草を用いて実施された試験のため参考資料とした。

及び H の生成、② *tert*-ブチル基の水酸化による代謝物 C の生成及びそれに続く *N*-脱メチル化による代謝物 F の生成及びそれらの水酸化体の抱合体生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

軽埴土(茨城)を14日間プレインキュベートし、土壤水分を最大容水量の60%に調整して、¹⁴C-イソウロンを10 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗所条件下、180日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

各土壤中の放射能成分の推移は表13に示されている。

非滅菌土壤において、イソウロンは比較的速やかに減衰し、推定半減期は55日であった。主要分解物はBで、ほかに分解物H及びJが僅かに認められた。非抽出性画分の放射能及びCO₂の割合が時間の経過とともに増加したことから、イソウロンは主分解物としてB、さらにG、H及びJへと分解された後、主にフルボ酸に取り込まれ、最終的にはCO₂まで無機化されるものと考えられた。

また、滅菌土壤でもイソウロンの分解が認められ、分解物B、H及びJが僅かに検出されたことから、これらの分解物は化学的な反応でも誘導されると考えられた。(参照3)

表13 各土壤中の放射能成分の推移 (%TAR)

経過時間(hr)	イソウロン	分解物									回収率
		B	C	G	H	J	水性残渣	非抽出性画分	揮発性有機物	CO ₂	
0	99.3	0.2	ND	ND	ND	ND	<0.1	0.4			100
14	81.4	5.6	<0.1	ND	0.2	ND	0.2	11.7	ND	0.3	99.9
28	68.4	10.4	ND	ND	0.4	1.0	<0.1	16.7	ND	1.0	98.9
56	48.8	15.2	ND	ND	0.4	0.2	0.4	26.1	ND	3.1	96.0
84	37.6	16.0	<0.1	ND	0.4	0.3	0.3	32.2	ND	6.4	95.2
112	32.6	17.1	<0.1	<0.1	0.5	<0.1	0.3	34.9	ND	7.6	96.1
140	28.4	18.7	ND	ND	0.6	0.2	0.2	34.7	ND	10.0	94.9
180	22.2	18.9	ND	ND	0.6	<0.1	0.2	34.3	ND	12.6	91.5
180 [§]	76.9	0.4	ND	ND	0.1	0.1	<0.1	21.1			98.8

ND: 検出限界以下

[§]: 滅菌土壤

(2) 好氣的土壤中運命試験②

砂質埴土(鹿児島)に、¹⁴C-イソウロンを1 mg/kg 乾土となるように土壤表面に処理し、最大容水量の50%に調整して、25°C、暗所条件下で8週間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理8週後に未変化のイソウロンが92.6%TAR、分解物B及びCがそれぞれ

14.4 及び 0.9% TAR 認められた。揮発性物質はエタノールトラップに処理 8 週後に 0.1% TAR 未満、KOH トラップに処理 2 週後に 1.8% TAR、処理 8 週後に 1.3% TAR 認められた。(参照 3)

(3) 好氣的土壤中運命試験③ (イソウロン、分解物 B 及び分解物 H)

砂質埴土 (鹿児島) を 1 週間試験容器中でプレインキュベートし、土壤水分を最大容水量の 50% に調整して、水和剤に調製した非標識のイソウロン、分解物 B 及び H をそれぞれ 25 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C で最長 52 週間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

イソウロン処理土壤では、イソウロンの推定半減期は約 20 週であり、分解物 B、C、G、H、及び J が認められた。分解物 B 処理土壤では分解物 G、分解物 H 処理土壤では分解物 J がそれぞれ認められた。(参照 3)

(4) 土壤吸着試験

イソウロンを用いて、4 種の土壤 [軽埴土 (宮城及び新潟)、シルト質埴壤土 (茨城) 及び壤質砂土 (宮崎)] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 0.488~20.2、有機炭素含有率で補正した吸着係数 $K_{F^{adsoc}}$ は 32.5~1,220 であった。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液にイソウロンを 200 mg/kg となるように添加し、52、59 及び 70°C でそれぞれ 32、25 及び 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においても 25°C における推定半減期は 1 年以上となり、加水分解性は認められなかった。(参照 3)

(2) 水中光分解試験①

精製水又は自然水にイソウロンを 0.996 mg/L となるように添加し、水中光分解試験が行われた。

イソウロンは光照射に対し安定であった。(参照 3)

(3) 水中光分解試験②

蒸留水に 200 mg/kg となるようにイソウロンを添加し、光増感剤としてアセトンを 5% の濃度になるように添加したアセトン添加区と、アセトン無添加区を調製し、屋外太陽光を照射し 50 時間後に溶液を採取して、水中光分解試験が実施された。

光増感剤が存在しない条件では太陽光照射によって全く分解が認められなかった（イソウロン残存率 101%）が、光増感剤が存在する条件では太陽光で容易に分解された（イソウロン残存率 49%）。光増感剤存在下で、分解物 B 及び E が認められ、主要分解経路は N-脱メチル化であると考えられた。（参照 3）

5. 土壌残留試験

洪積土・埴壤土（兵庫、広島）、火山灰土・沖積土・軽埴土（埼玉）、沖積土・軽埴土（佐賀）、火山灰土・洪積土・壤土（長野）、火山灰土・軽埴土（茨城）及び火山灰土・埴壤土（茨城）を用いて、イソウロン、代謝物 B 及び H を分析対象化合物とした畑地条件における土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a (回数)	土壌 (採取場所)	推定半減期 (日)	
			イソウロン	代謝物 B
容器内 試験	10 mg/kg (1回)	洪積土・埴壤土 (兵庫)	32	/
		火山灰土・沖積土・軽埴土 (埼玉)	37	/
	1 mg/kg (1回)	沖積土・軽埴土 (佐賀)	35	—
		火山灰土・洪積土・壤土 (長野)	20	—
	2.0 mg/kg (1回)	火山灰土・軽埴土 (茨城)	/	45
ほ場 試験	10,000 g ai/ha ^{WP} (1回)	洪積土・埴壤土 (兵庫)	9	/
		火山灰土・沖積土・軽埴土 (埼玉)	4	/
	1,000 g ai/ha ^{WP} (1回)	沖積土・軽埴土 (佐賀)	35	—
		火山灰土・洪積土・壤土 (長野)	20	—
	10,000 g ai/ha ^G (3回)	火山灰土・埴壤土 (茨城)	26	/
			38 ^b	
		洪積土・埴壤土 (広島)	15	/
		16 ^b		

^a: 容器内試験では純品、ほ場試験では 50%水和剤 (WP) 又は 4%粒剤 (G) を使用

^b: イソウロン+代謝物 B の推定半減期

/: 分析せず。

- : 濃度は測定されたが半減期は得られていない。

6. 作物残留試験

さとうきびを用い、イソウロン、代謝物 B 及び代謝物 I を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されているとおり、全て定量限界未満であった。(参照 3)

7. 一般薬理試験

イソウロンのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 3)

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 5	0、50、 150、500 (経口 ^a)	50	150	150 mg/kg 体重以上投与群で正向反射の低下及び歩行失調(投与後 30~60 分、軽度) 500 mg/kg 体重投与群で平伏又は腹臥位、疼痛反応低下、受動性亢進及び四肢の弛緩(投与後 30 分~3 時間)
	一般状態 (行動、体温、瞳孔径、筋弛緩、流涎及び流涙)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、50、 150、500 (経口 ^a)	—	50	50 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下(投与後 3 時間) 150 mg/kg 体重以上投与群で腹臥位、警戒心低下及び受動性亢進(投与後 1~2 時間) 500 mg/kg 体重投与群で呼吸促進、正向反射の低下、歩行失調、体温低下及び瞳孔径散大(投与後 30 分~3 時間)
	麻酔強化作用 (ヘキソバルビタール)	ddY マウス	雄 10	0、50、 150、500 (経口 ^a)	—	50	麻酔時間の延長
	脳波	日本 白色種	雄 3	0、50、 150、500	50	150	150 mg/kg 体重で安静時脳波の増加及び深

		ウサギ		(経口 ^a)			睡眠減少 500 mg/kg 体重で覚醒時脳波の 減少、深睡眠増加
呼吸及び循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 3	0、50、150、500 (麻酔下、経口 ^a)	500	—	投与による影響なし
自律神経系	摘出回腸 (自動運動)	日本白色種ウサギ	雄 3	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro ^b)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	筋肉弛緩及び収縮高減少
	摘出回腸 (アゴニストによる収縮)	Hartley モルモット	雄 5	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro ^b)	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムの収縮に対して抑制
	摘出輸精管 (アゴニストによる収縮)	Wistar ラット	雄 5	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro ^b)	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	ノルアドレナリン収縮に対して軽度の抑制
消化器系	胃液分泌	Wistar ラット	雄 6~7	0、50、150、500 (十二指腸内投与 ^a)	50	150	胃液量及び総酸度減少
	炭末輸送	ddY マウス	雄 10	0、50、150、500 (経口 ^a)	50	150	炭末移行率減少
骨格筋	横隔膜神経筋収縮	Wistar ラット	雄 5	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro ^b)	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	筋収縮抑制
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、50、150、500 (経口 ^a)	500	—	投与による影響なし
	溶血作用	日本白色種ウサギ	雄 3	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro ^b)	10 ⁻⁴ g/mL	—	投与による影響なし

^a: 溶媒として 5% アラビアゴム水溶液

^b: 5% アラビアゴムで懸濁後、生理食塩水で希釈

—: 最小作用量及び最大無作用量は設定されず

8. 急性毒性試験

イソウロンのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 及び表 17 に示されている。(参照 3)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	630	760	投与量： 雄：435、500、575、662、761、875、1,010 mg/kg 体重 雌：500、575、661、760、875、1,010 mg/kg 体重 435 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 500 mg/kg 体重以上投与群の雌で行動不活発又は行動鎮静化、立毛、流涙、流涎 (投与後数分) 雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：575 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	520	530	投与量： 雌雄：380、437、503、578、665 及び 764 mg/kg 体重 380 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で行動不活発又は行動鎮静化、回転運動、ジャンピング (投与後数分) 437 mg/kg 体重以上の雌で角膜混濁及び散瞳 雌雄：437 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	270	315	不活発又は行動鎮静化、立毛、流涙、流涎、角膜混濁 雄：277 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：282 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	390	400	行動不活発又は行動鎮静化、回転運動、ジャンピング、角膜混濁、散瞳 雄：341 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：365 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	640	510	行動不活発又は行動鎮静化、立毛、流涙、流涎、角膜混濁 雄：575 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：380 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	550	590	行動不活発又は行動鎮静化、回転運動、ジャンピング、散瞳角膜混濁 雌雄：450 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/kg 体重)		自発運動抑制、音反応鈍化 死亡例なし
		>415	>415	

表 17 急性毒性試験概要（原体）＜参考資料⁵＞

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		死亡例の認められた用量
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,950	2,600	雄：2,140 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,530 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	665	560	雌雄：528 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	520	445	雄：449 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	400	400	雌雄：317 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	780	760	雄：635 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：686 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	560	600	雌雄：480 mg/kg 体重以上で死亡例

＜観察された症状＞呼吸粗大、脱力、皮膚紅潮、流涙、流涎、狭窄音、昏睡様状態持続、強直性、間代性痙攣、体温低下、顔面浮腫、体温低下、立毛及び腹部膨満

原体混在物及び代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 3）

表 18 原体混在物及び代謝物 B の急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体混在物 I	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	539	441	削瘦、腹臥位、横臥位、円背位、うずくまり、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動低下又は消失、よろめき歩行、振戦、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色、軟便、赤色尿及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、外陰部、肛門周辺部) 雌雄：456 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 II		SD ラット 雌雄各 5 匹	906	740	腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、昏迷、昏睡、鎮静、自発運動低下又は消失、よろめき歩行、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、口周辺部) 雌雄：765 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物		SD ラット 雌雄各 5 匹	2,410	2,240	削瘦、腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動低下又は消失、

⁵ 検体の純度が不明であるため参考資料とした。

III					よろめき歩行、身震い、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色、軟便及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、外陰部、肛門周辺部)、雄1例、脾臓腫大 雌雄：1,280 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,350	1,180	腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動低下又は消失、よろめき歩行、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、口周辺部、外陰部)、雄で脾臓の腫大 雌雄：965 mg/kg 体重以上(最低用量)で死亡例
		Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,340	1,240	行動不活発、横臥位、伏臥位、嗜眠状態、体重減少 雄：1,050 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：909 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	771	1,120	行動不活発、鎮静、嗜眠状態、体重減少 雄：712 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：893 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	Fischer ラット 雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重減少 死亡例なし
	腹腔 内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	288	291	行動不活発、横臥位、伏臥位、嗜眠状態、体重減少 雄：248 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：265 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	487	587	行動不活発、鎮静から嗜眠状態、体重減少 雄：417 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：480 mg/kg 体重以上で死亡例
	皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,730	1,330	行動不活発、横臥位、伏臥位、嗜眠状態、体重減少 雌雄：1,040 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	762	681	行動不活発化、強度の鎮静状態、体重減少 雌雄：555 mg/kg 体重以上で死亡例

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの皮膚に対して刺激性は認められなかったが、眼に対しては軽度の刺激性が認められた。

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 37日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁶⁾＞

SD ラット（一群雌雄各 16 匹、うち回復試験群：一群雌雄各 6 匹）を用いた強制経口（0、75、150、300 及び 600 mg/kg 体重/日）投与による 37 日間亜急性毒性試験が実施された。回復試験群は 37 日間検体投与後に 15 日間の回復期間が設けられた。

検体投与群で認められた毒性所見は表 19 に、回復試験群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。（参照 3）

表 19 37日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（検体投与群）

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(2/16 例) ・糞の潜血反応 ・眼底蒼白化、網膜細動脈狭細化 ・摂餌量の減少 ・尿量増加 ・MCV、MCH 及び Ret 増加 ・T.Chol、ALT 及び LDH 増加 ・Glu 及び TG 減少 ・胸腺絶対及び比重量⁷⁾減少 ・胸腺萎縮 ・腎盂上皮細胞肥厚を伴った増殖 ・腺胃分泌亢進 ・顎下腺腺房肥大 ・眼球虹彩後境界層細胞で核濃縮を伴った膨化及び空胞形成 ・網膜色素上皮細胞空胞形成を伴った萎縮及び核濃縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(2/16 例) ・糞の潜血反応 ・眼底蒼白化、網膜細動脈狭細化 ・Ret 増加 ・AST 及びリン脂質増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・子宮、卵巣絶対及び比重量減少 ・子宮筋層及び内膜萎縮 ・眼球虹彩後境界層細胞で核濃縮を伴った膨化及び空胞形成 ・網膜色素上皮細胞空胞形成を伴った萎縮及び核濃縮 ・腎盂上皮細胞の肥厚を伴った増殖
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、皮膚紅潮、呼吸不整、自発運動低下、眼瞼下垂、歩行異常及び傾眠 ・Ht 減少 ・骨髓赤血球産生増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・下垂体絶対及び比重量減少 ・脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、皮膚紅潮、呼吸不整、自発運動低下、眼瞼下垂、歩行異常及び傾眠 ・T.Chol 及び ALT 増加 ・Glu 及び TG 減少 ・脾、肝絶対及び比重量増加 ・腺胃分泌亢進 ・脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成 ・膵腺房細胞空胞形成 ・胸腺萎縮 ・顎下腺腺房肥大
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 及び Hb 減少 ・膵腺房細胞空胞形成 ・赤脾髄へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加 ・MCV 増加 ・RBC 減少 ・骨髓赤血球産生増加

⁶⁾ 検体の純度が不明であるため参考資料とした。

⁷⁾ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

		<ul style="list-style-type: none"> ・腎盂上皮細胞肥厚を伴った増殖 ・赤脾髄へモジデリン沈着
75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 37 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（回復試験群）

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・MCV 増加 ・脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成 ・網膜外顆粒層萎縮及び核濃縮 ・網膜色素上皮細胞空胞形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・Ret 増加 ・脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成 ・網膜外顆粒層の萎縮及び核濃縮 ・網膜色素上皮細胞空胞形成
300 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	300 mg/kg 体重以下毒性所見なし
150 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000、5,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.34	11.9	60.8	318
	雌	2.52	12.6	64.8	326

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (11.9 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (64.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ カルシウム増加 ・ 尿タンパク増加 ・ 腎、副腎絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞混濁腫脹及び脂肪化 ・ 腎タンパク円柱、近位尿細管上皮硝子滴変性及び限局性萎縮 ・ 腎尿細管上皮変性及び集合管上皮変性、間質水腫 ・ 膵腺房細胞空胞化 ・ 限局性精細管萎縮[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ TP、Chol 増加 ・ 尿タンパク増加 ・ 肝、腎、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞混濁腫脹及び脂肪化 ・ 腎近位尿細管上皮硝子滴変性及び限局性萎縮 ・ 腎尿細管上皮変性及び集合管上皮変性、間質水腫 ・ 膵腺房細胞空胞化
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP、Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	1,000 ppm 以下毒性所見なし
200 ppm 以下	毒性所見なし	

[§] : 統計学的有意差はないが毒性所見と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.92	22.9	118	617
	雌	4.81	24.4	127	657

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞混濁腫脹等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：118 mg/kg 体重/日、雌：127 mg/kg 体重/日）であると考えられた（参照 3）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞混濁腫脹 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 6 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Hb 及び Ht 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血充進[§] ・ 小葉中心性肝細胞混濁腫脹
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計的有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（0、2、6 及び 20 mg/kg 体重/日）投与による、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝ミクロゾームの薬物代謝酵素 P450 及び *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化活性の増加が、同投与群の雌で P450 の増加が認められた。

本試験において 6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められ、雌では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(5) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.9	90.0	394
	雌	18.1	93.5	390

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において 5,000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制並びに眼球網膜色素上皮細胞及び光受容体細胞の空胞変性等が認められたので、一般毒性及び亜急性神経毒性に対する無毒性量はいずれも雌雄とも 1,000 ppm（雄：90.0 mg/kg 体重/日、雌：93.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 26 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与期間中)、体重減少(投与 4 日後)及び摂餌量減少(投与 4 日以降) ・眼球網膜色素上皮細胞及び光受容体細胞空胞変性 ・自発運動量減少(投与 1 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与期間中)、体重減少(投与 4 日後)及び摂餌量減少(投与 4 日以降) ・眼球網膜色素上皮細胞及び光受容体細胞空胞変性
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、10、20 及び 50⁸ mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。50 mg/kg 体重/日投与群については投与 35 日で試験が終了されているため、食品安全委員会では参考資料としたが、投与初期の影響は把握できていることから、急性参照用量の設定には利用可能と判断した。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に、50 mg/kg 体重/日投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 6 日以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・肝絶対重量及び比重量並びに対脳重量比⁹の増加 ・網膜変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 6 日以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

⁸ 50 mg/kg 体重/日投与群は投与 35 日に投与を中止し、6 か月間、回復を観察した。別に、20 mg/kg 体重/日投与群（1 群雌雄各 4 匹）を設けた。

⁹ 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

表 28 50 mg/kg 体重/日投与群で認められた毒性所見<参考資料¹⁰⁾>

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日 (35 日後まで)	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少(投与 6 日以降) ・頻脈(投与 5 及び 24 時間後) ・瞳孔散大、緩除又は不完全対光反射(投与 6 日以降) ・瞳孔サイズ及び対光反射変化 ・食欲不振(投与期間中)、振戦、血管拡張、瞬膜弛緩 ・APTT 延長 ・PLT 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少(投与 6 日以降) ・頻脈(投与 5 及び 24 時間後) ・瞳孔散大、緩除又は不完全対光反射(投与 6 日以降) ・瞳孔サイズ及び対光反射変化 ・網膜変性 ・食欲不振(投与期間中)、振戦、自発運動低下、血管拡張、瞬膜弛緩 ・APTT 延長 ・PLT 低下

(2) 1 年間慢性毒性試験 (サル)

カニクイザル (一群雌雄各 4 匹) を用いた経鼻胃内 (原体: 0、2、10、20 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で嘔吐等、同投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 29 1 年間慢性毒性試験 (サル) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・外部刺激に対する反応鈍化(投与 29 週の投与 1~3 時間後) ・体重増加抑制(投与期間中)、体重減少 (投与 1~8 週)及び摂餌量減少(投与 4 週以降) ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・無機リン減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(2 例、投与 3 及び 16 週) ・嘔吐(投与 1 週以降の投与 1~3 時間後) ・横臥及び伏臥位、呼吸緩除、鎮静、外部刺激に対する反応鈍化(投与 3 週の投与 1~3 時間後) ・体重減少及び摂餌量減少(投与 1 週以降)
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐(投与 27 週以降の投与 1~3 時間後^{a)}) ・横臥(投与 40 週以降^{b)}の投与 1~3 時間後)及び伏臥姿勢、呼吸緩除(投与 40 週以降^{b)}の投与 1~3 時間後)、鎮静 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与期間中)
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{a)}: 50 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じ、投与 1~3 時間後

^{b)}: 50 mg/kg 体重/日投与群では投与 27 週以降

¹⁰⁾ 投与期間が異なるため参考資料とした。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 80 匹、衛星群（26、52 及び 78 週と殺群）：一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.42	7.26	37.5	224
	雌	1.74	8.77	45.0	254

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31 に、単核細胞性白血病の発生頻度は表 32 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌において、単核細胞性白血病が有意に増加したが、Fischer ラットに好発の病変であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、200 ppm 以上投与群の雌で肝胆管及び間質増生等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（7.26 mg/kg 体重/日）、雌で 40 ppm（1.74 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

表 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・全例死亡(64/64) ・赤血球の形態異常(大小不同、多染性又は異形) ・T.Chol 及び GGT 増加 ・尿タンパク増加 ・腎、脾、心、副腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞腫大及び脂肪化 ・肝細胞質内褐色色素沈着及び慢性肝細胞脂肪化 ・腎系球体内皮空胞化 ・腎小動脈肥厚膨化 ・大動脈内膜変性及び全身性結節性動脈炎 ・膵腺房細胞空胞化 ・自律神経シュワン細胞空胞化 ・眼虹彩色素上皮空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例(39/56) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・赤血球の形態異常(大小不同、多染性又は異形) ・Hb 及び RBC 減少 ・PLT 増加 ・T.Chol、BUN 及び GGT 増加 ・TP 減少 ・腎、下垂体、脾、副腎、卵巢絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞腫大及び肝細胞質内褐色色素沈着、肝星細胞褐色色素沈着 ・腎近位尿細管上皮硝子滴変性及び褐色色素沈着 ・腎系球体内皮空胞化 ・慢性進行性腎症 ・腎小動脈肥厚膨化及び動脈炎

	<ul style="list-style-type: none"> ・白内障及び網膜変性増加 ・脳脈絡叢上皮及び結合織細胞空胞化 ・下垂体後葉グリア細胞空胞化 ・精巣間細胞過形成 ・胃筋層結合織細胞空胞化及び胃底腺拡張 ・骨髓造血亢進 ・肺泡沫細胞集簇 ・骨稀薄化(萎縮) ・下腿筋萎縮 ・副腎束状帯細胞腫大・淡明化及び皮質び漫性空胞化 ・上皮小体過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・大動脈内膜変性及び全身性結節性動脈炎 ・膵腺房細胞空胞化及び導管壁空胞化 ・自律神経シュワン細胞空胞化 ・脊髄神経節外套細胞空胞化 ・眼虹彩色素上皮及び眼球網膜神経線維層空胞化 ・白内障及び網膜変性増加 ・脳脈絡叢上皮及び結合織細胞空胞化 ・下垂体後葉グリア細胞空胞化 ・胃筋層結合織細胞空胞化及び胃底腺拡張 ・骨髓造血亢進 ・肺泡沫細胞集簇 ・骨稀薄化(萎縮)
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週以降^a) ・PLT、Ret^s増加 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・肝、精巣絶対及び比重量増加 ・慢性進行性腎症及び近位尿管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 4 週以降^a) ・Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝胆管及び間質増生 ・Ret 増加^s
40 ppm		毒性所見なし

^s : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^a : 5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

表 32 単核細胞性白血病の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	40	200	1,000	5,000	0	40	200	1,000	5,000
投与量	0	40	200	1,000	5,000	0	40	200	1,000	5,000
検査動物数	80	76	80	76	80	80	80	80	80	80
単核細胞性白血病	6	9	10	11	4	3	4	5	10	15*

Fisher の直接確率計算法、* : p<0.05

(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス [主群：一群雌雄各 80 匹、衛星群 (52 週と殺群)：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌 (原体：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.42	17.5	85.6	482
	雌	3.36	16.6	91.2	540

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で Ht、Hb 及び RBC 減少、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (3.42 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

表 34-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ ALT 増加 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 精巣・精巣上体白膜の水腫性肥厚及び白膜線維性細胞脂肪化 ・ 心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化 ・ 副腎被膜細胞脂肪化 ・ 坐骨神経線維変性及び線維化 ・ 脊髓側索軸索膨化、腹角軸索膨化 ・ 延髄背索核軸索膨化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 肝絶対[§]及び比重量増加・小葉中心性肝細胞腫大 ・ 心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化 ・ 副腎被膜細胞脂肪化 ・ 坐骨神経線維変性及び線維化 ・ 脊髓側索軸索膨化 ・ 延髄背索核軸索膨化 ・ 卵巢実質萎縮 ・ 心、甲状腺、脾アミロイド沈着
1,000 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞腫大	・ 体重増加抑制(投与 13 週以降 ^a)
200 ppm 以上	・ Ht、Hb 及び RBC 減少	200 ppm 以下毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

[§] : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^a : 5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

表 34-2 1年間慢性毒性試験群（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Ht 及び RBC 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞腫大 ・精巣・精巣上体白膜水腫性肥厚及び白膜線維性細胞脂肪化 ・心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	
200 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・毒性所見なし 	

[§]：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹、雌 25 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,800 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	14.1	41.5	126
		雌	14.4	44.7	105
	F ₁ 世代	雄	14.2	42.4	128
		雌	14.4	44.6	133

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、児動物では 600 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 600 ppm (P 雄：41.5 mg/kg 体重/日、F₁雄：42.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P 雌：14.4 mg/kg 体重/日、F₁雌：14.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (P 雄：14.1 mg/kg 体重/日、P 雌：14.4 mg/kg 体重/日、F₁雄：14.2 mg/kg 体重/日、F₁雌：14.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,800 ppm 投与群の雌において着床数の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 600 ppm (P 雄：41.5 mg/kg 体重/日、P 雌：44.7 mg/kg 体重/日、F₁雄：42.4 mg/kg 体重/日、F₁雌：44.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,800 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1~2 週) ・肝絶対及び比重増加	・摂餌量減少(投与 3 週以降) ・肝絶対及び比重増加 ・着床数減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・摂餌量減少
	600 ppm 以上	600 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制(投与 4 週以降 ^a)	600 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
	200 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,800 ppm			・体重増加抑制	・体重増加抑制
	600 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	600 ppm 以下毒性所見なし	・肝絶対及び比重増加
	200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

^a : 1,800 ppm 投与群では投与 2 週以降

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、20、60、及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：5% アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の減少（妊娠 6~15 日）及び体重増加抑制（200 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 8 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 15 日）、胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で死亡率増加、低体重及び小眼球が認められた。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響の認められる用量で胎児に小眼球が認められた。（参照 3）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：5% アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少（妊娠 6~8 日以降）、流産（3 例、妊娠 22、24、26 日）及び死亡（1 例、妊娠 19 日）が認められた。胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

1.3. 遺伝毒性試験

イソウロン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。

染色体異常試験において代謝活性化系存在下で陽性の結果が認められたが、その他の試験において陰性であったことから、イソウロンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7 ⁺ イク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)		
	復帰突然変異試験 <参考資料 ¹¹ >	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537 株)	0.01~10 mg/mL(0.3~300 µg/7 ⁺ イク)	陰性
		<i>E. coli</i> (B/rWP2、H/r30、Hs 30R、O16、NG30、 WP2 <i>hcr</i> 株)		
染色体異常試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、 TA1538 株)	10~500 µg/7 ⁺ V-ト(+S9)		
	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞(CHL)	① 44.3~697 µg/ml(-S9) ② 133~2,110 µg/ml(+S9)	陽性 (+S9)	
宿主 経路	ICR マウス(雄 6 匹) 復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	50、150 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投 与)	陰性	
<i>in vivo</i>	ICR マウス(骨髄細胞) (単回投与：雌雄各 5 匹、4 回投与：雌雄各 5 匹)	225、450、900 mg/kg 体重(単 回経口投与) 135、270、540 mg/kg 体重/ 日(1 日 1 回 4 日間経口投与)	陰性	

原体混在物及び動物、植物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 3）

¹¹ 検体の純度が不明であるため参考資料とした。

表 38 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物 B)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 II			78.1~5,000 µg/7° V-ト (-S9) 19.5~5,000 µg/7° V-ト (+S9)	陰性
原体混在物 III			313~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 B			156~5,000 µg/7° V-ト (-S9) 39.1~5,000 µg/7° V-ト (+S9)	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソウロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したイソウロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、血漿中濃度は、低用量では投与 1~2 時間後に、高用量では投与 6 時間後に C_{max}に達し、投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 84.4%であった。投与後 168 時間の尿及び糞中に 85.7~93.1%TAR が排泄され、投与放射能は主に尿中に排泄された。尿、胆汁及び血漿中の主要代謝物は、代謝物 C、F、H 及び I (いずれも抱合体を含む) であった。

¹⁴C で標識したイソウロンの植物体内運命試験において、残留放射能の主要な残留成分はイソウロンで、10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B(抱合体を含む)、C (抱合体を含む)、F (抱合体を含む)、H (抱合体を含む)、I 及び M が認められた。

イソウロン、代謝物 B 及び I を分析対象化合物としたさとうきびの作物残留試験が実施され、全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、イソウロン投与による影響は、主に神経系を含めた全身の臓器及び組織の細胞質空胞化、眼(網膜変性等)並びに血液(貧血等)に認められた。発がん性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験において、着床数の減少が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で胎児に小眼球が認められた。ウサギでは発生毒性は認められなかった。

植物体運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、C、F、H、I 及び M が認められ、このうちさとうきびにおいて 10%TRR 以上認められた代謝物 M はラットにおいて検出されなかったが、作物残留試験の結果、イソウロンのさとうきびにおける残留が定量限界未満であることから、代謝物 M の残留も僅かであると考えられた。以上より、農産物の暴露評価対象物質をイソウロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 40 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.74 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、イソウロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌ及びサルを用いた 1 年間慢性毒性試験の 20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.74 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(ARfD 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	サル
(期間)	1年間
(投与方法)	経鼻胃内
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 39 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：11.9 雌：64.8	雄：11.9 雌：12.6
		雄：0、2.34、 11.9、60.8、318 雌：0、2.52、 12.6、64.8、326	雌雄：肝絶対及び比重 量の増加等	雌雄：肝絶対重量の増 加等
	28日間 亜急性神経 毒性試験	0、200、1,000、 5,000	雄：90.0 雌：93.5	雄：90.0 雌：93.5
		雄：0、17.9、 90.0、394 雌：0、18.1、 93.5、390	雌雄：体重増加抑制、 眼球網膜色素上皮細 胞及び光受容体細胞 の空胞変性等	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少等
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：7.26 雌：1.74	雄：7.26 雌：1.74	
	雄：0、1.42、 7.26、37.5、224 雌：0、1.74、 8.77、45.0、254	雄：体重増加抑制等 雌：肝胆管及び間質増 生等 (発がん性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)	
2世代 繁殖試験	0、200、600、 1,800 ppm	親動物 P雄：41.5 P雌：14.4 F1雄：42.4 F1雌：14.4	親動物及び児動物 P雄：14.1 P雌：14.4 F1雄：14.2 F1雌：14.4	
	P雄：0、14.1、 41.5、126 P雌：0、14.4、 44.7、105 F1雄：0、14.2、 42.4、128 F1雌：0、14.4、 44.6、133	児動物 P雄：14.1 P雌：14.4 F1雄：14.2 F1雌：14.4 繁殖能 P雄：41.5 P雌：44.7 F1雄：42.4 F1雌：44.6 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物	親動物 体重増加抑制等、 児動物 体重増加抑制等 (繁殖毒性は認められ ない)	

			雌雄：体重増加抑制等 (P世代で着床数低下)	
	発生毒性試験	0、20、60、200	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (胎児で小眼球出現頻度増加)	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：118 雌：127	雄：118 雌：127
		雄：0、4.92、 22.9、118、617 雌：0、4.81、 24.4、127、657	雌雄：小葉中心性肝細胞混濁腫脹等	雌雄：体重増加抑制等
マウス	2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：3.42 雌：16.6	雄：3.42 雌：16.6
		雄：0、3.42、 17.5、85.6、482 雌：0、3.36、 16.6、91.2、540	雄：Ht、Hb及びRBC減少 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：Ht、Hb及びRBC減少 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、10、100	母動物：10 胎児：100 母動物：摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、2、6、20	雄：2 雌：20 雄：RBC、Hb及びHt減少 雌：毒性所見なし	雄：2 雌：2 雌雄：RBC、Hb及びHt減少等
	1年間 慢性毒性試験	0、2、10、20	雄：10 雌：10 雌雄：RBC、Hb及びHtの減少等	雄：10 雌：10 雌雄：網膜変性等

サル	1年間 慢性毒性試験	0、2、10、20、 50	雄：10 雌：10 雄：嘔吐等 雌：体重増加抑制	雄：20 雌：10 雄：嘔吐、貧血等 雌：体重増加抑制等
ADI			NOAEL：1.74 SF：100 ADI：0.017	NOAEL：1.74 SF：100 ADI：0.017
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試験

D：無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

表 40 単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：0、435、500、575、 662、761、875、1,010 雌：0、500、575、661、 760、875、1,010	雄：－ 雌：－ 雌雄：行動不活発又は行動鎮静化 等
	亜急性神経毒性試験	雄：0、17.9、90.0、394	雄：90 雄：自発運動量減少
マウス	一般薬理試験 (Irwin 法)	雄：0、50、150、500	雄：50 正向反射の低下及び歩行失調
	急性毒性試験	雌雄：0、380、437、503、 578、665、764	雌雄：－ 雌雄：行動不活発又は行動鎮静化 等
ウサギ	一般薬理試験 (行動、体温、瞳孔 孔径、筋弛緩、流 涎及び流涙)	雄：0、50、150、500	雄：－ 雄：自発運動低下
イヌ	1年間慢性毒性試験	雌雄：0、2、10、20及び 50	雌雄：20 雌雄：頻脈及び体重減少
サル	1年間慢性毒性試験	雌雄：0、2、10、20及び 50	雌雄：20 雌雄：嘔吐及び体重減少
ARfD			NOAEL：20 SF：100 ARfD：0.2
ARfD 設定根拠資料			イヌ及びサル1年間慢性毒性試験

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号/略称	化学名
B	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-メチル尿素
C	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1,1-ジメチル尿素
E	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ホルミル-1-メチル尿素
F	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1-メチル尿素
G	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ヒドロキシメチル尿素
H	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素
I	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]尿素
J	5- <i>tert</i> -ブチル-3-アミノイソオキサゾール
K	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1,1-ジメチル尿素のβ-グルコシド体
L	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1-メチル尿素のβ-グルコシド体
M	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ヒドロキシメチル-1-メチル尿素のβ-グルコシド体
N	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ヒドロキシメチル尿素のβ-グルコシド体
O	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]尿素のβ-グルコシド体
原体混在物 I	
原体混在物 II	
原体混在物 III	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
AUC	血中薬物曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP)]
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積(PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g a/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留量(イソウロン換算値：mg/kg)																	
					公的分析機関						社内分析機関											
					イソウロン			B			I			イソウロン			B			I		
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値			
さとうきび (茎) 1980年度	1	1,000 ^{wp}	1	308	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	-	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	-	-				
	1		300	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	-	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	-	-				
さとうきび (茎) 2007年度	1	1,000 ^{wp}	1	299	<0.005	<0.005	-	-	<0.006	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	-	-	<0.006				
	1		163	<0.005	<0.005	-	-	<0.006	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	-	-	<0.006				

wp: 水和剤
-: 測定せず。

<参照>

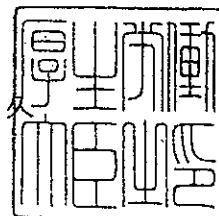
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 10 号）
3. 農薬抄録 イソウロン（除草剤）（平成 23 年 2 月 24 日改訂）：日本農薬株式会社、未公表
4. イソウロンの抄録修正事項に対する回答（平成 27 年 6 月 10 日）：日本農薬株式会社、未公表
5. 農薬抄録 イソウロン（除草剤）（平成 27 年 3 月 20 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表

大

厚生労働省発生食 1117 第 3 号
平成 28 年 11 月 17 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬クレトジム
農薬クロルプロファム
農薬ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート
農薬ピカルブトラゾクス
農薬フルオピラム
農薬フルジオキシニル
農薬マンデストロビン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 11 月 17 日付け厚生労働省発生食 1117 第 3 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくクロルプロファムに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

クロルプロファム

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

1. 概要

(1) 品目名：クロルプロファム[Chlorpropham(ISO)]

(2) 用途：除草剤、植物成長調整剤

カーバメート系の除草剤である。植物の根から吸収されて細胞分裂を阻害し、殺草効果を示すと考えられている。

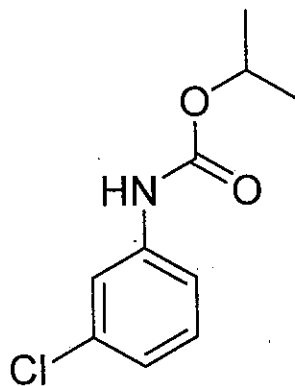
また、海外においては、ばれいしょの発芽抑制剤として収穫後に使用されている。発芽抑制の作用機序は、細胞周期における微小管・紡錘体形成を阻害し、細胞周期の遅延、阻害を引き起こし、正常な細胞分裂を阻害するものと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

Isopropyl 3-chlorocarbanilate (IUPAC)

Carbamic acid, *N*-(3-chlorophenyl)-, 1-methylethyl ester (CAS : No. 101-21-3)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂
分子量	213.66
水溶解度	0.103 g/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.8 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 45.8%クロルプロファミ乳剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	クロルプロフ ファミを含む農 薬の 総使用回数
			液量	希釈 水量			
麦類	一年生雑 草	播種直後また は2~3葉期	100~150 mL/10 a	70~ 100 L /10 a	1回	全面土 壌散布	1回
たまねぎ		定植活着後 または中耕後 ただし収穫 90日前まで	200~300 mL/10 a		2回 以内		2回以内
てんさい		播種直後	無催芽種子 100~150 mL/10 a		1回		1回
ほうれんそ う			催芽種子 150~200 mL/10 a				
いちご		定植活着後 ただし定植 7日後まで	150~200 mL/10 a		1回	株間土 壌散布	1回
いんげんま め		播種直後	500~900 mL/10 a			全面土 壌散布	
にんじん		播種後5~15 日(発芽前)	500~600 mL/10 a		1回		全面土 壌散布
		播種直後 (除高温時)	500~600 mL/10 a (北海道を除く) 300 mL/10 a (北海道)				
ごぼう		播種直後	500 mL/10 a (北海道を除く)		1回	全面土 壌散布	1回
			春蒔き 200~300 mL/10 a (北海道)				
	晩春蒔き 200~400 mL/10 a (北海道)						

① 45.8%クロルプロファミ乳剤 (続き)

作物名	適用 雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	クロルプロフ ファミを含む農 薬の 総使用回数		
			液量	希釈 水量					
キャベツ	一年生雑 草	定植後 ただし収穫 60日前まで	150~200 mL/10 a	70~ 100 L /10 a	1回	株間土 壌散布	1回		
だいず		播種後発芽前	200~300 mL/10 a			全面土 壌散布			
あずき		播種直後	150~200 mL /10 a						
とうもろこ し									
レタス (移植露地 栽培)		定植活着後 ただし収穫 60日前まで	300~500 mL/10 a			株間土 壌散布			
非結球レタ ス (移植露地 栽培)									
アスパラガ ス (苗床)		播種直後	200~300 mL/10 a						
アスパラガ ス (定植畑)		培土後雑草 発生前 ただし収穫 21日前まで	250~300 mL/10a			全面土 壌散布			
そらまめ		中耕培土後							
未成熟そら まめ		ただし収穫 60日前まで	200 mL/10 a						

② 30%クロルプロファミン・4%ジフルフェニカン水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	適用地帯	使用方法	クロルプロファミンを含む農薬の総使用回数
				液量	希釈水量				
小麦 (春蒔き)	一年生雑草	1～3葉期	埴土～ 壤土	120～200 g /10 a	100 L /10 a	1回	北海道	全面土 壌散布	1回
小麦 (秋蒔き)		1～2葉期		200 g/10 a					
		2～4葉期							
		2～3葉期							

③ 11%クロルプロファミン・33%トリフルラリン乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	適用地帯	使用方法	クロルプロファミンを含む農薬の総使用回数
				液量	希釈水量				
小麦	一年生雑草	播種後 出芽前 (雑草発生 前)	全土壌 (砂土 を除く)	300～ 400 mL /10 a	100 L /10 a	1回	北海道 を除く	全面土 壌散布	1回
大麦									
だいず									
たまねぎ		定植後 ただし収穫 90日前まで				2回以 内			2回以内

④ 25%クロルプロファミン・15%プロメトリン乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	適用地帯	使用方法	クロルプロファミンを含む農薬の総使用回数
				液量	希釈水量				
あずき	畑地広 葉一年 生雑草	は種後 2～5日	砂土壌 ～埴土	330～ 400 mL /10 a	100 L /10 a	1回	北海道	全面土 壌散布	1回
いんげんま め									
だいず									

(2) 海外での使用方法

98%クロルプロファミ水和剤 (米国)

作物名	クロルプロファミの使用量	使用時期	使用回数
ばれいしょ	1~2 lb/60,000 lb (さらに保管期間と庫内温度 により調整)	収穫後	噴霧処理

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・クロルプロファミ

② 分析法の概要

試料からアセトン、アセトニトリル又はアセトン・ヘキサン (1:1) 混液で抽出し、ジクロロメタン、ヘキサン、酢酸エチル又はエーテル・ヘキサン (1:1) 混液に転溶する。フロリジルカラムで精製した後、必要に応じてヘキサン/アセトニトリル分配し、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD)、アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FTD)、水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FID) 又は紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、グラファイトカーボン・PSA積層カラム及びシリカゲルカラム、又は、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム及び必要に応じてアルミナ (中性) カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又はGC-NPDで定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、C₁₈カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、無水ペンタフルオロプロピオン酸を加えてペンタフルオロプロピオン化後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。分析値は、換算係1.67を用いてクロルプロファミに換算する。

あるいは、試料からアセトンで抽出し、フロリジルカラム、ヘキサン/アセトニトリル分配及びシリカゲル薄層を用いて精製する。1mol/L水酸化ナトリウム溶液で加熱還流して3-クロロアニリンに加水分解し、無水トリフロロ酢酸を加えてトリフロロアセチル化後、シリカゲル薄層を用いて精製し、GC-ECDで定量する。分析値は、換算係数0.956を用いてクロルプロファミに換算する。

定量限界：0.002~0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 家畜残留試験（動物飼養試験）

乳牛に対して、クロルプロファムが飼料中濃度として0、322、955及び3111 ppm 含有するカプセルを飼料に混合し、28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のクロルプロファムを測定した（定量限界：筋肉0.01 ppm、脂肪0.01 ppm、肝臓0.01 ppm及び腎臓0.01 ppm）。また、乳については、投与初日の前日午後の乳汁と朝の乳汁を混合したものを0日目の試料とし、以降、1、4、7、10、13、14、18、21、24及び28日目に搾乳したものを測定した（定量限界0.01 ppm）。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

組織	322 ppm 投与群	955 ppm 投与群	3111 ppm 投与群
筋肉	0.01(最大) <0.01(平均)	0.01(最大) <0.01(平均)	0.11(最大) 0.047(平均)
脂肪	0.13(最大) 0.11(平均)	0.34(最大) 0.26(平均)	2.8(最大) 1.3(平均)
肝臓	0.02(最大) 0.013(平均)	0.012(最大) 0.011(平均)	0.02(最大) 0.017(平均)
腎臓	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.02(最大) 0.013(平均)
乳	0.043(平均)	0.01(平均)	0.043(平均)

定量限界：0.01 ppm

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MDB^{注)} はそれぞれ 63 ppm 及び 118 ppm と評価している。

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

(3) 推定残留量

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

表2. 畜産物の組織中の最大残留量(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
肉牛	0.004 (0.004)	0.048 (0.04)	0.007 (0.005)	0.004 (0.004)	
乳牛	—	—	—	—	0.0085

注) () 内は平均的な残留農薬濃度

5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロルプロファムに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1 年間
安全係数：100
ADI：0.05 mg/kg 体重/day

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験のうち、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験で弱陽性、シリアンハムスター胚細胞を用いた細胞形質転換試験で陽性の結果が得られたが、*in vivo* 小核試験を含む他の試験の結果は全て陰性であったことから、クロルプロファムは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD

無毒性量：50 mg/kg 体重
(動物種) イヌ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 単回経口投与毒性試験
安全係数：100
ARfD：0.5 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

2005 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI 及び ARfD が設定されている。国際基準はばれいしょ及び畜産物に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国及び EU においてばれいしょ及び畜産物に、カナダ、豪州及びニュージーランドにおいてばれいしょに基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

クロルプロファムとする。

国際基準においてもクロルプロファムを規制対象としている。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてクロルプロファム（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	15.5
幼小児 (1～6歳)	45.7
妊婦	15.9
高齢者 (65歳以上)	13.9

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

EDI 試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量（ただし、ばれいしょ及び畜産物についてはJMPRの評価に用いられた残留試験データを使用）

② 短期暴露評価

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

注) 基準値案（ばれいしょについてはHR）を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

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

クロロプロファム作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^(注1) (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (種実)	2	45.8%乳剤	150 g/10 a 散布	1	165	圃場A:<0.005
					266	圃場B:<0.005
小麦 (玄麦)	2	11.0%乳剤	400 mL/10 a 散布	1	202	圃場A:<0.005
					187	圃場B:<0.005
大麦 (脱穀した種子)	2	11.0%乳剤	400 mL/10 a 散布	1	192	圃場A:<0.005
					169	圃場B:<0.005
大豆 (乾燥子実)	2	45.8%乳剤	300 g/10 a 散布	1	137	圃場A:<0.02
					132	圃場B:<0.02
あずき (乾燥子実)	2	45.8%乳剤	300 mL/10 a 散布	1	113	圃場A:<0.002
					125	圃場B:<0.002
いんげんまめ (乾燥子実)	6	45.8%乳剤	900 g/10 a 散布	1	91	圃場A:<0.005
					83	圃場B:<0.005
					94	圃場C:<0.002
					88	圃場D:<0.002
					90	圃場E:<0.005
					99	圃場F:<0.005
そらまめ (未成熟子実)	2	45.8%乳剤	200 g/10 a 散布	1	69	圃場A:<0.005
					73	圃場B:<0.005
そらまめ (乾燥子実)	2	45.8%乳剤	200 g/10 a 散布	1	98	圃場A:<0.005
					92	圃場B:<0.005
てんさい (根部)	2	45.8%乳剤	300 g/10 a 散布	1	129	圃場A:<0.01
					143	圃場B:<0.01
キャベツ (可食部)	2	45.8%乳剤	300 g/10 a 散布	1	28	圃場A:<0.01
					54	圃場B:<0.01
ごぼう (根部)	4	45.8%乳剤	900 g/10 a 散布	1	127	圃場A:<0.01 (#)
					216	圃場B:<0.01 (#)
					200	圃場C:<0.01 (#)
					181	圃場D:<0.01 (#)
ごぼう (根部)	2	45.8%乳剤	500 mL/10 a 全面土壌処理	1	124	圃場A:<0.005
					151	圃場B:<0.005
レタス (可食部)	2	45.8%乳剤	500 g/10 a 散布	1	69	圃場A:<0.01
					55	圃場B:<0.01
たまねぎ (鱗茎)	2	45.8%乳剤	300 mL/10 a 全面土壌処理	2	90	圃場A : 0.005
					85	圃場B : <0.005
にんじん (根部)	2	45.8%乳剤	600 mL/10 a 散布	1	111	圃場A:<0.002
					114	圃場B:<0.002
ほうれん草 (可食部)	2	45.8%乳剤	200 g/10 a 散布	1	57	圃場A:<0.01
					61	圃場B:<0.01
いちご (果実 へたを 除く)	2	45.8%乳剤	200 g/10 a 散布	1	195	圃場A:<0.01
					198	圃場B:<0.01
いちご (果実 へたを 除く)	2	45.8%乳剤	200 mL/10 a 畦間処理	1	134	圃場A:<0.005
					75	圃場B:0.008

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

農薬名

クロルプロファム

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.02	0.05	○			<0.005、<0.005
大麦	0.02	0.05	○			<0.005、<0.005
ライ麦	0.02	0.05	○			(小麦参照)
とうもろこし	0.05	0.05	○			(小麦、大麦参照)
その他の穀類	0.02		○			
大豆	0.1	0.20	○			<0.02、<0.02
小豆類	0.01	0.05	○			<0.002-<0.005 (n=6) (いんげん豆)
えんどう		0.30				
そら豆	0.02	0.05	○			<0.005、<0.005
ばれいしょ	30	50		30		
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)		0.05				
こんにゃくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい	0.05	0.05	○			<0.01、<0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ	0.05	0.05	○			<0.01、<0.01
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう	0.02	0.05	○			<0.005、<0.005
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.05	0.05	○			<0.01、<0.01
その他のきく科野菜		0.05				
たまねぎ	0.02	0.05	○			<0.005、0.005
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス	0.05	0.05	○			
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん	0.05	0.05	○			<0.002、<0.002
パースニップ		0.1				
セロリ		0.1				
みつば		0.05				
その他のせり科野菜		0.1				
トマト		0.05				
ピーマン		0.05				
なす		0.05				
その他のなす科野菜		0.05				

農薬名

クロルプロファム

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
ほうれんそう	0.05	0.05	○			<0.01、<0.01
しょうが		0.05				
未成熟いんげん		0.05				
えだまめ		0.05				
マッシュルーム		0.05				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜	0.02	0.05	○			<0.005、<0.005(未成熟そらまめ)
みかん		0.05				
なつみかんの果実全体		0.05				
レモン		0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.05				
グレープフルーツ		0.05				
ライム		0.05				
その他のかんきつ類果実		0.05				
りんご		0.05				
日本なし		0.05				
西洋なし		0.05				
マルメロ		0.05				
びわ		0.05				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アプレコットを含む。)		0.05				
すもも(プルーンを含む。)		0.05				
うめ		0.05				
おうとう(チェリーを含む。)		0.05				
いちご	0.03	0.05	○			<0.005、0.008
ラズベリー		0.05				
ブラックベリー		0.05				
ブルーベリー		0.05				
クランベリー		0.05				
ハックルベリー		0.05				
その他のベリー類果実		0.05				
ぶどう		0.05				
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		0.05				
アボカド		0.05				
パイナップル		0.05				
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
その他の果実		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
その他のスパイス		0.1				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉	0.01					【牛の食用部分参照】
牛の脂肪	0.1			0.1		
牛の肝臓	0.01					【牛の食用部分参照】
牛の腎臓	0.01					【牛の食用部分参照】
牛の食用部分	0.01			0.01		
乳	0.01			0.01		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
申請(国内における登録、承認等の申請、インポート・トランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

クロロプロファム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.02	0.005	1.2	0.3	0.9	0.2	1.4	0.3	1.0	0.2
大麦	0.02	0.005	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0
ライ麦	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.05	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
その他の穀類	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.1	0.02	3.9	0.8	2.0	0.4	3.1	0.6	1.6	0.9
小豆類	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	30	11	1152.0	422.4	1020.0	374.0	1257.0	460.9	1053.0	386.1
てんさい	0.05	0.01	1.6	0.3	1.4	0.3	2.1	0.4	1.7	0.3
キャベツ	0.05	0.01	1.2	0.2	0.6	0.1	1.0	0.2	1.2	0.2
ごぼう	0.02	0.005	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
レタス (サラダ菜及びびらしゃを含む。)	0.05	0.01	0.5	0.1	0.2	0.0	0.6	0.1	0.5	0.1
たまねぎ	0.02	0.005	0.6	0.2	0.5	0.1	0.7	0.2	0.6	0.1
アスパラガス	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
にんじん	0.05	0.002	0.9	0.0	0.7	0.0	1.1	0.0	0.9	0.0
ほうれんそう	0.05	0.01	0.6	0.1	0.3	0.1	0.7	0.1	0.9	0.2
その他の野菜	0.02	0.005	0.3	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1	0.3	0.1
いちご	0.03	0.0065	0.2	0.0	0.2	0.1	0.2	0.0	0.2	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	筋肉 0.004 脂肪 0.04	5.8	0.6	4.3	0.5	6.4	0.7	4.1	0.5
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類を除く)	0.01	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0.00195	2.6	0.5	3.3	0.6	3.6	0.7	2.2	0.4
計			1172.0	426.1	1035.0	376.8	1278.8	464.9	1071.6	389.7
ADI比 (%)			42.5	15.5	125.5	45.7	43.7	15.9	38.2	13.9

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物 (家畜) の残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

ばれいしょ、陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の食用部分 (肉類を除く)、陸棲哺乳類の乳類については、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

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

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計

算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

クロルプロファム推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.02	0.02	0.0	0
大麦	大麦	0.02	0.02	0.0	0
	麦茶	0.02	0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	0.6	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
小豆類	いんげん	0.01	0.02	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	30	○ 23	215.9	40
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.5	0
ごぼう	ごぼう	0.02	0.02	0.1	0
	レタス類	0.05	0.05	0.3	0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	非結球レタス類	0.05	0.05	0.2	0
	レタス	0.05	0.05	0.3	0
たまねぎ	たまねぎ	0.02	0.02	0.2	0
アスパラガス	アスパラガス	0.02	0.02	0.0	0
にんじん	にんじん	0.05	0.05	0.2	0
	にんじんジュース	0.05	0.05	0.3	0
ほうれんそう	ほうれんそう	0.05	0.05	0.2	0
その他の野菜	そら豆 (生)	0.02	0.02	0.1	0
いちご	いちご	0.03	0.03	0.1	0

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

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

○：基準値を用いて試算した場合にARfDを超えた食品については、最高残留濃度 (HR) を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

クロルプロファム推定摂取量(短期) : 幼児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.02	0.02	0.1	0
大麦	大麦	0.02	0.02	0.0	0
	麦茶	0.02	0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	1.2	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
ばれいしょ	ばれいしょ	30	23 ○	521.7	100
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.8	0
ごぼう	ごぼう	0.02	0.02	0.1	0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	0.05	0.05	0.5	0
	非結球レタス類	0.05	0.05	0.7	0
	レタス	0.05	0.05	0.4	0
たまねぎ	たまねぎ	0.02	0.02	0.4	0
にんじん	にんじん	0.05	0.05	0.5	0
ほうれんそう	ほうれんそう	0.05	0.05	0.6	0
いちご	いちご	0.03	0.03	0.3	0

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

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

○ : 基準値を用いて試算した場合にARFDを超えた食品については、最高残留濃度 (HR) を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

(参考)

これまでの経緯

昭和29年	6月	3日	初回農薬登録
平成17年	11月	29日	残留基準告示
平成25年	6月	6日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年	6月	11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年	6月	7日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	11月	17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	11月	21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

クロルプロファム

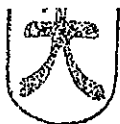
食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.02
大麦	0.02
ライ麦	0.02
とうもろこし	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.02
大豆	0.1
小豆類 ^{注2)}	0.01
そら豆	0.02
ばれいしょ	30
てんさい	0.05
キャベツ	0.05
ごぼう	0.02
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.05
たまねぎ	0.02
アスパラガス	0.05
にんじん	0.05
ほうれんそう	0.05
その他の野菜 ^{注3)}	0.02
いちご	0.03
牛の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
牛の食用部分 ^{注4)}	0.01
乳	0.01

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

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

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

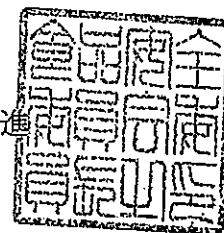
注4)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 493 号
平成 27 年 6 月 9 日

農林水産大臣
林 芳正 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 6 月 6 日付け 25 消安第 1098 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロルプロファムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

クロルプロファムの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.5 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

クロルプロファム

2015年6月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②<参考資料>.....	12
(3) ラット③<参考資料>.....	13
(4) ヤギ.....	13
(5) ニワトリ.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 春小麦.....	15
(2) たまねぎ.....	16
(3) キャベツ.....	17
(4) だいず<参考資料>.....	17
(5) ばれいしょ(貯蔵時).....	17
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	19
(2) 土壌中微生物による分解試験<参考資料>.....	19
(3) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	21

(1) 作物残留試験	21
(2) 畜産物残留試験	21
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 単回経口投与毒性試験 (イヌ)	24
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	25
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	26
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ①<参考資料>	26
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②<参考資料>	27
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①	27
(6) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②	28
(7) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①	33
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②	34
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	35
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	36
(5) 発生毒性試験 (ラット) ③	36
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	36
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	36
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	37
13. 遺伝毒性試験	37
14. その他の試験	39
(1) 細胞形質転換試験<参考資料>	39
III. 食品健康影響評価	40
・別紙1：代謝物/分解物略称	50
・別紙2：検査値等略称	51
・別紙3：作物残留試験成績	53

▪ 別紙 4-1 : 畜産物残留試験成績	56
▪ 別紙 4-2 : 畜産物残留試験成績	57
▪ 別紙 4-3 : 畜産物残留試験成績	58
▪ 参照	59

<審議の経緯>

- 1954年 6月 3日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2013年 6月 6日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（25消安第1098号）
- 2013年 6月 10日 関係書類の接受（参照3、12～13）
- 2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0611第18号）
- 2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照2、4～11、14）
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 12月 11日 第40回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 2月 9日 第41回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 4月 10日 第122回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 4月 21日 第558回食品安全委員会（報告）
- 2015年 4月 22日 から2015年5月21日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 5月 29日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 6月 9日 第564回食品安全委員会（報告）
（同日付厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年3月31日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
----------	------	------

赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*: 2013年9月30日まで **: 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

佐々木有
代田真理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

要 約

除草剤、植物成長調整剤「クロルプロファミ」(CAS No.101-21-3)について農薬抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(春小麦、たまねぎ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、クロルプロファミ投与による影響は、主に血液(溶血性貧血、MetHb血症等)及び甲状腺(び漫性ろ胞上皮細胞過形成:イヌ)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をクロルプロファミ(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、クロルプロファミの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた単回経口投与毒性試験の50 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.5 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤、植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロルプロファム

英名：chlorpropham (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：イソプロピル 3-クロロカルバニラート

英名：isopropyl 3-chlorocarbanilate

CAS (No.101-21-3)

和名：イソプロピル N-(3-クロロフェニル)カーバメート

英名：isopropyl N-(3-chlorophenyl)carbamate

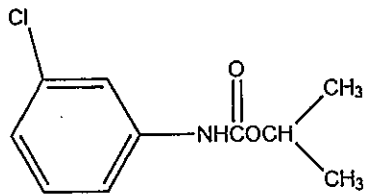
4. 分子式

$C_{10}H_{12}ClNO_2$

5. 分子量

213.66

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロルプロファムは、1950年に米国において開発されたカーバメート系除草剤であり、根から吸収されて細胞分裂を阻害し、除草効果を示すと考えられている。国内では1954年に初回農薬登録された。海外においては、米国、カナダ、EU、オーストラリア等で主に植物成長調整剤としてばれいしょの発芽防止に使用されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、飼料中残留基準設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2013 年)、JMPR 資料 (2000 年、2001 年及び 2005 年)、米国資料 (1996 年及び 2002 年)、EU 資料 (2003 年及び 2012 年)、豪州資料 (1997 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2、4~13)

各種運命試験 [II. 1~4] は、クロルプロファムのクロロフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの (以下「[phe- ^{14}C]クロルプロファム」という。) 及びイソプロピル基第 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[iso- ^{14}C]クロルプロファム」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からクロルプロファムに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- ^{14}C]クロルプロファムを 0.5 mg/kg 体重で単回静脈内投与、5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 200 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与又は低用量で非標識体を 14 日間反復経口投与した後に [phe- ^{14}C]クロルプロファムを単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2)

① 吸収

排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた経口投与後 168 時間の尿中排泄率から、吸収率は少なくとも 90.3% と算出された。(参照 2)

② 分布

各投与群において、投与 168 時間後の臓器及び組織を試料として、体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

静脈内投与群の臓器及び組織中の放射能の残留濃度はいずれも 0.004 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。低用量の単回及び反復経口投与群において、全血中の残留放射能濃度は 0.04~0.05 $\mu\text{g/g}$ であったが、血漿並びに臓器及び組織では 0.02 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。高用量の単回経口投与群では、全血中の残留放射能濃度は 1.49~2.21 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び脾臓でそれぞれ 0.58~0.69 $\mu\text{g/g}$ 及び 0.47~0.83 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 2)

表1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口	5	雄	全血 (0.04)、肝臓 (0.02)、心臓 (0.01)、肺 (0.01)、腎臓 (0.01)、脾臓 (0.01)、カーカス ¹ (0.01)、その他 (0.004 以下)
		雌	全血 (0.05)、肝臓 (0.02)、脾臓 (0.02)、カーカス (0.02)、肺 (0.01)、腎臓 (0.01)、その他 (0.004 以下)
反復経口	5	雄	全血 (0.04)、肝臓 (0.01)、肺 (0.01)、腎臓 (0.01)、脾臓 (0.01)、カーカス (0.01)、その他 (0.004 以下)
		雌	全血 (0.05)、肝臓 (0.02)、脾臓 (0.02)、カーカス (0.02)、血漿 (0.01)、心臓 (0.01)、肺 (0.01)、腎臓 (0.01)、その他 (0.004 以下)
単回経口	200	雄	全血 (1.49)、肝臓 (0.58)、脾臓 (0.47)、肺 (0.22)、カーカス (0.21)、心臓 (0.18)、腎臓 (0.15)、血漿 (0.11)、前立腺 (0.05)、皮膚 (0.04)、その他 (0.004 以下)
		雌	全血 (2.21)、カーカス (0.89)、脾臓 (0.83)、肝臓 (0.69)、肺 (0.36)、腎臓 (0.30)、心臓 (0.25)、血漿 (0.17)、卵巣 (0.03)、筋肉 (0.02)、その他 (0.004 以下)

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 24 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿及び糞中における代謝物は表 2 に示されている。

尿及び糞中の代謝物には投与経路又は性別による顕著な差は認められなかった。

未変化のクロルプロファムは糞中で最大 1.77% TAR 認められた一方、尿中では認められなかった。

尿中では、13 種の代謝物が同定され、主要な代謝物として B、Bs 及び Gs が認められた。

糞中の代謝物として水酸化体である代謝物 B、C 及び N-アセチル抱合体である G が認められ、これらが大部分を占めた。

主要代謝経路は、①フェニル環 4 位の水酸化及び硫酸又はグルクロン酸抱合化、②イソプロピル基側鎖の酸化、又は③脱カルバニルによる 3-クロロアニリンの生成とそれに続くフェニル環 4 位の水酸化、アミノ基のアセチル化若しくは抱合化であると考えられた。(参照 2)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表2 投与後24時間の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	クロルプロファミ	代謝物
静脈内	0.5	雄	尿	ND	Bs(39.9)、Gs(19.3)、B(10.3)、Cs(5.07)、D(4.13)、C(2.0)、G(1.32)、I(0.58)、Gg(0.39)、Es(0.37)、Bg(0.20)
			糞	ND	B(1.84)、C(0.17)、G(0.09)
		雌	尿	ND	Bs(43.9)、Gs(18.5)、B(8.46)、Cs(5.15)、D(4.56)、Es(1.64)、G(1.59)、C(1.29)、Esg(0.68)、J(0.14)
			糞	ND	B(1.87)、C(0.22)、Bg(0.02)、G(0.02)
単回経口	5	雄	尿	ND	Bs(33.0)、Gs(18.8)、B(12.7)、Cs(5.98)、Bg(5.60)、D(3.38)、J(2.29)、Gg(2.00)、Es(1.44)、C(1.32)、I(0.53)、G(0.40)
			糞	ND	B(2.60)、C(0.35)、Bg(0.33)、G(0.24)、Gs(0.11)、I(0.07)、Gg(0.03)
		雌	尿	ND	Bs(40.0)、Gs(15.1)、Cs(6.88)、B(6.14)、D(4.74)、Esg(4.31)、Es(1.38)、J(1.22)、C(1.02)、G(0.76)、Gg(0.39)
			糞	0.36	B(1.25)、C(0.23)、G(0.12)、Bg(0.08)、Gs(0.04)
反復経口	5	雄	尿	ND	Bs(39.1)、Gs(16.0)、B(14.9)、Cs(6.80)、Bg(4.25)、D(4.12)、Gg(1.73)、C(1.46)、Es(1.24)、G(0.92)、J(0.92)
			糞	0.21	B(2.40)、C(0.25)、G(0.10)
		雌	尿	ND	Bs(34.1)、B(16.0)、Gs(13.8)、Cs(8.06)、D(6.13)、C(2.78)、Es(2.48)、I(1.53)、G(0.78)、Bg(0.57)
			糞	ND	B(2.08)、C(0.15)、G(0.09)、Gs(0.04)
単回経口	200	雄	尿	ND	Bs(35.7)、B(15.7)、Gs(13.3)、Cs(8.11)、Es(6.22)、Esg(3.86)、Bg(2.05)、D(1.73)、C(1.64)、Gg(0.94)、I(0.65)、G(0.43)
			糞	0.11	B(2.67)、Bg(0.47)、C(0.23)、G(0.13)、I(0.11)、Gs(0.03)
		雌	尿	ND	Bs(46.3)、B(14.1)、Gs(8.89)、Es(4.59)、D(3.17)、Cs(3.13)、G(0.69)、C(0.49)
			糞	1.77	B(1.41)、C(0.10)、Bg(0.07)、G(0.05)、Gs(0.02)

ND : 検出されず

④ 排泄

a. 呼気中排泄

呼気中への排泄を測定するため、SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C] クロルプロファミを低用量で単回経口投与し、2 日間呼気を捕集し、¹⁴CO₂ の排泄量が測定された。

低用量で単回経口投与後 48 時間に呼気中に排泄された $^{14}\text{CO}_2$ は 0.02%TAR 以下であった。(参照 2)

b. 尿及び糞中排泄

各投与群において、投与後 168 時間まで経時的に尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間で 86.6~96.3%TAR が排泄された。主に尿中へ排泄された。(参照 2)

表 3 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回静脈		単回経口		反復経口		単回経口	
投与量		0.5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~24 時間	84.9	86.9	89.1	83.8	92.3	87.2	91.0	82.3
	0~168 時間	88.8	90.7	93.1	90.5	96.6	93.6	95.8	90.3
糞	0~24 時間	3.03	3.02	5.16	3.05	4.00	3.33	5.19	4.25
	0~168 時間	4.31	4.22	7.19	5.39	5.12	4.89	6.54	7.27
合計(0~168 時間)		93.1	94.9	100	95.9	102	98.5	102	97.6

(2) ラット②<参考資料²>

Wistar ラット (一群雄 6 匹) に [phe- ^{14}C] クロルプロファミン若しくは [iso- ^{14}C] クロルプロファミンを 3.5 mg/匹で単回経口投与又は 3.3 mg/匹で腹腔内投与して、尿、糞及び呼気を採取して尿、糞及び呼気中排泄試験及び代謝物の同定が実施された。また、クロルプロファミンの腸内ネオマイシン感受性細菌による加水分解性を検討するため、一群雄 3 匹にネオマイシン硫酸塩を 50 mg/匹で経口投与 24 時間後に [phe- ^{14}C] クロルプロファミン又は [iso- ^{14}C] クロルプロファミンを 3.5 mg/匹で経口投与して、尿、糞及び呼気を採取して尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。さらに、Wistar ラット (一群雄 3 匹) に [phe- ^{14}C] クロルプロファミン又は [iso- ^{14}C] クロルプロファミンを 1 mg/匹で腹腔内投与し、投与後 6 時間の胆汁を採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

単回経口及び腹腔内投与群において、投与放射能の排泄は速やかで、いずれの投与群とも大部分が投与 24 時間後までに主に尿中に排泄された。[iso- ^{14}C] クロルプロファミン投与群では呼気中へ 16.6~19.9%TAR が排泄された。

[iso- ^{14}C] クロルプロファミン投与群の尿の加水分解により、代謝物 B が経口投与群で 34.1%TAR 及び腹腔内投与群で 30.5%TAR 認められたほか、代謝物 C 及び D が 6%TAR 未満検出された。

² 詳細が不明のため参考資料とした。

胆汁排泄試験において、[phe-¹⁴C]クロルプロファミ及び[iso-¹⁴C]クロルプロファミの腹腔内投与後 6 時間における胆汁中排泄率はそれぞれ 39.8%TAR 及び 38.4%TAR であったこと、ネオマイシン投与による尿及び糞中排泄率変動から、腸肝循環が示唆された。また、胆汁の酸加水分解により代謝物 B が 27.5%TAR 認められた。(参照 2)

表 4 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回経口	腹腔内	ネオマイシン 処理後 単回経口	
投与量		3.5 mg/匹	3.3 mg/匹	3.5 mg/匹	
[phe- ¹⁴ C]クロル プロファミ ¹⁾	尿	0~24 時間	77.6	60.6	69.5
		0~96 時間	83.8	87.6	73.0
	糞	0~96 時間	4.5	0.2	10.3
[iso- ¹⁴ C]クロル プロファミ	尿	0~24 時間	43.6	43.8	38.5
		0~96 時間	46.7	51.1	42.8
	糞	0~96 時間	3.2	0.7	9.2
	呼気	0~96 時間	19.9	16.6	14.0

1) : [phe-¹⁴C] クロルプロファミ投与群においては、呼気は捕集されなかった。

(3) ラット③<参考資料³⁾>

ラット(系統不明、一群雄 4 匹)に非標識クロルプロファミを 17、100 及び 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与後 24 時間の尿を酸加水分解し、代謝物の同定・定量が実施された。また、ラット(系統不明、一群雄 38 匹)に非標識クロルプロファミを 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与後 24 時間の尿をβ-グルクロニダーゼ/アリルスルファターゼで酵素分解し、代謝物の同定が実施された。

17、100 及び 250 mg/kg 体重投与群において、酸加水分解により代謝物 E、F 及び J がそれぞれ 53.9~69.6%TAR、5.9~14.6%TAR 及び 1.1~1.9%TAR 認められた。また、酵素分解により代謝物 C、B、D、G 及び H が同定された。(参照 2)

(4) ヤギ

泌乳ヤギ(品種不明、雌 2 頭)に、[phe-¹⁴C]クロルプロファミを 1.6~1.9 mg/kg 体重/日(31.5~36 mg/kg 飼料相当)で 7 日間カプセル投与して、動物体内運命試験が実施された。

尿、糞及び乳汁中における排泄率はそれぞれ 99%、6%及び 1%であった。

乳汁、肝臓及び腎臓中における残留放射能濃度及び代謝物は表 5 に示されている。

³⁾ 詳細が不明のため参考資料とした。

る。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓中で 0.28 µg/g、腎臓中で 0.064 µg/g であったが、心臓、筋肉及び脂肪では検出限界 (0.03 µg/g) 未満であった。血液中の濃度は投与開始 3 日後に最大で 0.46 µg/g、5 日後で 0.06 µg/g 及び 7 日後で 0.09 µg/g であった。

未変化のクロルプロファムは腎臓中で 1.1%TRR、脂肪中で 88.5%TRR 認められた。

乳汁、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は B 又は Bs であった。(参照 3、4、9)

表 5 乳汁、肝臓及び腎臓中における残留放射能濃度及び代謝物

試料	総残留放射能濃度		クロルプロ ファム (%TRR)	代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
	%TRR	µg/g			
乳汁	100	0.38	—	Bs(81)、Cs(5.0)、Gs(4.5)、Bg(3.7)、 J(0.89)、B(0.89)	0.75
肝臓	104	0.28	—	B(3.2)、Js(3.2)、M(1.95)、C(1.0)、 D(0.5)、Gs(0.4)	4.4
腎臓	101	0.064	1.1	Bs(16.5)、Gs(4.1)、G(3.8)、Bg(3.5)、 M(1.3)、Cs(1.1)、C(0.55)、N(0.65)	8.8

—：参照した資料に記載がなかった。

(5) ニワトリ

産卵鶏 (品種不明、雌 10 羽) に、[phe-¹⁴C]クロルプロファムを 3.3~4.2 mg/kg 体重/日 (50 mg/kg 飼料相当) で 1 日 1 回、7 日間カプセル投与して、動物体内運命試験が実施された。

臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 6 に、卵白、卵黄、肝臓及び腎臓中における代謝物は表 7 に示されている。

排泄物、卵白及び卵黄中における排泄率はそれぞれ 83%、0.01%及び 0.02%であった。

卵黄中の残留放射能は、投与開始後 3 日間は不検出であったが、4 日後に 0.1 µg/g、7 日後に 0.23 µg/g に増加した。卵白では 6 日後に定常状態に達し、0.007~0.074 µg/g であった。

皮膚及び脂肪中においては、未変化のクロルプロファムが主要な成分であり、それぞれ 92%TRR 及び 68%TRR 認められ、皮膚中では代謝物 Bs が 19%TRR 認められた。(参照 3、4)

表 6 臓器及び組織中における残留放射能濃度

組織	放射能濃度 (µg/g)
血液	0.09
肝臓	0.47
腎臓	0.46
砂囊	0.09
心臓	0.04
脚筋	0.015
胸筋	0.006
皮膚	0.15
脂肪	0.19

表 7 卵白、卵黄、肝臓及び腎臓中における代謝物

試料	総残留放射能濃度		クロルプロ ファミ (%TRR)	代謝物 (%TRR)
	%TRR	µg/g		
卵白	99.8	0.073	3.1	Es(22)、Bs(7.7)、Esg(3.9)、D(3.3)、I(2.3)、M(1.4)、Cs(1.1)
卵黄	101	0.195	20	Bs(32)、I(3.4)、M(1.5)
肝臓	99.9	0.468	0.5	Bs(4.3)、B(3.7)、G(0.35)
腎臓	101	0.45	7.4	Bg(9.3)、Gg(8.1)、C(5.0)、Es(3.8)、Gs(3.7)、E(3.4)、D(3.0)、G(0.4)

2. 植物体内運命試験

(1) 春小麦

春小麦 (品種: Taifun) の播種 37 日後 (第 4 葉展開期) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C]クロルプロファミを 687 g ai/ha (慣行処理区) 又は 1,370 g ai/ha (倍量処理区) で 1 回散布し、処理 102 日後に成熟植物体 (わら及び種子) を採取して、植物体内運命試験が実施された。

春小麦試料中の放射能分布は表 8 に示されている。

代謝物の分布は両処理区で類似しており、主要成分は未変化のクロルプロファミで、0.8~2.2%TRR 認められた。代謝物 B、I 及び K が僅かに認められたほか、5 種類以上の代謝物が認められたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満で同定には至らなかった。

いずれの処理区においても抽出残渣中の放射能が 60.5~79.6%TRR 認められた。酸及び塩基による加水分解により放射能は主に水溶性画分に抽出されたことから、抽出残渣中の放射能は主として極性成分に由来すると考えられたが、同定には至らなかった。(参照 2)

表 8 春小麦試料中の放射能分布

処理量	試料		総残留放射能	抽出画分				抽出残渣
				クロロプロ ロファミ	B	I	K	
687 g ai/ha	種子	%TRR	100	/	/	/	/	70.8
		mg/kg	0.0126	/	/	/	/	0.0089
	わら	%TRR	100	2.1	—	0.2	0.3	61.0
		mg/kg	0.175	0.0037	—	0.0003	0.0006	0.107
1,370 g ai/ha	種子	%TRR	100	0.8	<0.05	<0.05	<0.05	79.6
		mg/kg	0.0326	0.0003	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.026
	わら	%TRR	100	2.2	0.2	0.4	0.4	60.5
		mg/kg	0.316	0.0071	0.0006	0.0014	0.0013	0.191

LOQ：定量限界未満

/：残留濃度が低いため分析されず

—：参照した資料に記載がなかった。

(2) たまねぎ

たまねぎ（品種：Forum F1）の播種 41 日後に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]クロロプロファミを 1,320 g ai/ha（慣行処理区）又は 2,610 g ai/ha（倍量処理区）で 1 回散布し、処理 97 日後に成熟植物体（鱗茎及び葉部）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

たまねぎ試料中の放射能分布は表 9 に示されている。

いずれの処理区においても、最も多く認められた成分は未変化のクロロプロファミで、1.3～12.7%TRR であった。ほかに代謝物 I 及び K が認められた。

抽出後の水溶性画分に抱合体を含む極性成分の存在が考えられたが、同定には至らなかった。（参照 2）

表 9 たまねぎ試料中の放射能分布

処理量	試料		総残留放射能	抽出画分				抽出残渣
				クロロプロ ロファミ	B	I	K	
1,320 g ai/ha	鱗茎 ¹⁾	%TRR	100	1.6	ND	0.1	0.2	26.9
		mg/kg	0.014	<0.001		<0.001	<0.001	0.004
	葉	%TRR	100	/	/	/	/	34.5
		mg/kg	0.031	/	/	/	/	0.011
2,610 g ai/ha	鱗茎	%TRR	100	12.7	ND	ND	2.2	24.3
		mg/kg	0.105	0.013			0.002	0.026
	葉	%TRR	100	1.3	ND	1.1	1.1	53.5
		mg/kg	1.00	0.013		0.011	0.011	0.536

1)：表面洗浄による抽出画分中の代謝物の同定・定量が実施された。

/：残留濃度が低いため分析されず

ND：検出されず

(3) キャベツ

キャベツ（品種：Renton F1）の播種 27 日後（収穫 107 日前）に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C] クロルプロファムを 1,320~1,340 g ai/ha（慣行処理区）又は 2,640~2,720 g ai/ha（倍量処理区）で 1 回散布し、処理 107 日後に成熟期のキャベツ地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ中の放射能分布は表 10 に示されている。

抽出画分においては、未変化のクロルプロファムのほか数種類の代謝物が認められたが、最大 4.8%TRR (0.001 mg/kg) であり、同定には至らなかった。（参照 2）

表 10 キャベツ中の放射能分布

処理量	試料		総残留放射能	抽出画分	抽出残渣
				クロルプロファム	
1,320~1,340 g ai/ha	地上部	%TRR	100	2.0	34.6
		mg/kg	0.023	<0.001	0.008
2,640~2,720 g ai/ha	地上部	%TRR	100	/	46.3
		mg/kg	0.031		0.015

/ : 残留濃度が低いため分析されず

(4) だいず<参考資料⁴>

第 2~3 葉期のだいず（品種不明）を、[phe-¹⁴C] クロルプロファムを添加した水耕液（1 mg/L）中で栽培し、8 及び 16 日後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、[phe-¹⁴C] クロルプロファムを 2,240 g ai/ha となるように混和した土壌（埴壤土）にだいず苗木を移植し、35 日後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

水耕栽培の 16 日後の地上部では、未変化のクロルプロファムが 10%TRR 認められた。水溶性画分の塩酸加水分解により代謝物 K、I 及び B がそれぞれ 57、15 及び 7%TRR 認められた。

土壌栽培の地上部では、未変化のクロルプロファムが僅かに認められ、水溶性画分のアルカリ加水分解により代謝物 I（37%TRR）及び B+K（6%TRR）が認められた。（参照 2）

(5) ばれいしょ（貯蔵時）

収穫後のばれいしょ（品種不明）に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C] クロルプロファムを表面処理（40 mg ai/kg）した後、最長 52 週間冷蔵（8±2℃）保存し、外皮、外皮直下層、外皮及び外皮直下層を除いた塊茎（以下 [2. (5)] において「塊茎」という。）並びに外皮及び外皮直下層を含む塊茎（以下 [2. (5)] において「全

⁴ 詳細が不明のため参考資料とした。

塊茎」という。)を試料として、クロルプロファムの移行及び分解性が検討された。

保存 52 週後のばれいしょ試料中の代謝物は表 11 に示されている。

表面処理された放射能の外皮から塊茎への移行は緩やかで、保存 52 週後の全塊茎の表面洗浄液中に 86%TRR が回収された。表面洗浄後の外皮、外皮直下層、塊茎及び塊茎全体中の放射能濃度はそれぞれ 20、1.9、1.2 及び 4.2 mg/kg であり、外皮、外皮直下層及び塊茎中の放射能の分布量はそれぞれ 9.8、0.90 及び 2.9%TRR であった。

処理 52 週後の表面洗浄液中においては、クロルプロファムのみが認められた。

処理 52 週後の外皮及び塊茎においては、クロルプロファムが主な成分として認められ、ほかに代謝物 B、I、J 及び P がそれぞれ最大で 36、0.27、6.1 及び 1.9%TRR (それぞれ抱合体を含む。)認められた。塊茎では、代謝物 B が 36%TRR 認められたが、表面洗浄液を含めた全塊茎における残留放射能に対するこの部位の放射能分布は 2.9%TRR であるので、代謝物 B は全塊茎において 10%TRR を超えないと考えられた。(参照 3)

表 11 保存 52 週後のばれいしょ試料中の代謝物

試料		総残留放射能	抽出画分					抽出残渣
			クロルプロファム	B ¹⁾	I ²⁾	J	P	
表面洗浄液	%TRR	86 ³⁾	/					
全塊茎	mg/kg	4.2	/					
外皮	%TRR	9.8	85	8.18	0.27	4.14 ⁴⁾	ND	ND
	mg/kg	20	17	1.62	0.05	0.83 ⁴⁾	ND	ND
外皮直下層	%TRR	0.90	/					
	mg/kg	1.9	/					
塊茎	%TRR	2.9	42	36	ND	6.1 ⁵⁾	1.9 ⁶⁾	6.7
	mg/kg	1.2	0.52	0.44	ND	0.075 ⁵⁾	0.023 ⁶⁾	0.083

- 1): オリゴ糖及びアミノ酸抱合体の合計値。
 2): オリゴ糖抱合体の値。
 3): クロルプロファムのみ同定された。
 4): 遊離体及び N-グルコース抱合体の合計。
 5): N-グルコース抱合体の値。
 6): 遊離体の値。
 ND: 検出されず
 /: 分析せず

クロルプロファムの植物体内における主要代謝経路として、フェニル環及びイソプロピル基の水酸化による代謝物 B、I 及び K の生成が考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

埴壤土（茨城）に、[phe-¹⁴C] クロルプロファミを 4.16 mg/kg 乾土（4,120 g ai/ha 相当）となるように添加し、好氣的条件下、25°Cの暗条件で最大 61 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌中における放射能分布及び残留成分は表 12 に示されている。

¹⁴CO₂ の発生及び抽出後残渣の量は経時的に増加した。

抽出画分中の主要成分は未変化のクロルプロファミで経時的に減少した。分解物 J が処理 14 日後に最大 5.6% TAR となり、処理 61 日後には 1.1% TAR に減少した。ほかに複数の分解物が最大 4.8% TAR 認められたが、同定には至らなかった。

クロルプロファミ及び分解物 J の推定半減期は、それぞれ 11 及び 25 日であった。

クロルプロファミの土壌中分解経路はアミド結合の開裂による分解物 J の生成であると考えられた。（参照 2）

表 12 好氣的土壌中における放射能分布及び残留成分 (%TAR)

処理後 日数 (日)	抽出画分 ¹⁾			¹⁴ CO ₂	抽出後残渣	回収率
	総放射能	クロルプロファミ	J			
0	97.0	95.4	ND	/	0.6	97.6
14	54.4	38.4	5.6	4.7	36.0	95.1
30	31.1	18.1	3.7	11.0	51.0	93.0
44	21.5	10.7	2.0	13.9	58.8	94.1
61	14.0	6.7	1.1	22.2	58.8	94.9

1): アセトン振とう抽出及びアセトン：水 (1:1, v/v) 還流抽出。

ND: 検出されず

/: 分析せず

(2) 土壌中微生物による分解試験<参考資料⁵⁾>

土壌微生物 (*Pseudomonas striata* Chester) から単離した酵素を用いて、[phe-¹⁴C]クロルプロファミを 30°Cで 10 分間インキュベートして、生成する分解物が検討された。

クロルプロファミのアミド結合又はエステル結合への酵素の反応により、分解物 Q が生成し、分解物 Q は不安定なため分解物 J に分解すると考えられた。（参照 2）

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内畑地土壌 [栃木及び茨城 (3 か所)] を用いて、クロルプロファミ

⁵⁾ 詳細が不明なため参考資料とした。

ムを用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 4.13~32.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 282~666 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、クロルプロファミを 5.00 mg/L となるように添加し、50°C ±1°C の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においてもクロルプロファミは安定であり、25°C における半減期は 1 年以上と推定された。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

pH 5 (リン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及び自然水 [湖水 (英国)、pH 7.6] の各滅菌試験液に、[phe-¹⁴C]クロルプロファミを 1 mg/L となるように添加し、25±2°C で最長 15 日間、キセノン光 (光強度：約 15 W/m²/日、波長：290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

光照射試料中のクロルプロファミは経時的に減少し、光照射 15 日後で 81.5~85.6% TAR となった。分解物として、光照射 15 日後に L が 3.5~8.2% TAR 認められ、ほかに複数の分解物が検出されたが、最大で 4.3% TAR であり同定には至らなかった。暗所下試料中のクロルプロファミは安定であった。

クロルプロファミの光照射による推定半減期は、緩衝液及び自然水中で 63~91 日 (東京春の太陽光換算で 125~187 日) であった。

主な光分解経路は、フェニル環塩素の水酸基置換により分解物 L が生成する経路と考えられた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

壤土及び砂壤土 (神奈川) を用いて、クロルプロファミを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 13 に示されている。(参照 2)

表 13 土壌残留試験成績

試験	処理濃度	土壌	推定半減期 (日)
ほ場試験 (畑地状態)	4,100 g ai/ha ¹⁾	壤土	68
		壤土	46
容器内試験 (畑地状態)	4.1 mg/kg ²⁾	壤土	15
		砂壤土	8

1) : 45.8% 乳剤を使用。

2) : 標準品を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、穀類、野菜等を用いてクロルプロファムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

クロルプロファムはたまねぎ及びいちごにおいてのみ検出され、最大残留値は、散布 75 日後に収穫したいちごの 0.008 mg/kg であった。(参照 2)

(2) 畜産物残留試験

① ブタ、ブロイラー及び産卵鶏

LWD ブタ (性別不明、一群 3 頭)、アーバーエーカーブロイラー (一群雌 6 羽) 及びジュリア産卵鶏 (一群 6 羽) に、クロルプロファムを 0.2、0.5、2.0 及び 10 mg/kg 飼料の濃度で、ブタ及び産卵鶏で 4 週間、ブロイラーで 8 週間混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-1 に示されている。

クロルプロファムの残留値は、ブタ及びブロイラーの肝臓、筋肉及び脂肪並びに産卵鶏の卵黄のいずれにおいても検出限界 (0.02 µg/g) 未満であった。(参照 12)

② 泌乳牛

泌乳牛 (品種不明、一群雌 3 頭) に、クロルプロファムを 28 日間混餌 (原体 : 322、955 及び 3,110 mg/kg 飼料) 投与し、クロルプロファム及び代謝物 Bs を分析対象化合物として畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-2 に示されている。

クロルプロファムの残留量は、乳汁、スキムミルク、クリーム、肝臓、腎臓及び筋肉において、0.01 µg/g 未満～0.64 µg/g であった。脂肪中では、3,110 mg/kg 飼料投与群において最大 2.8 µg/g が認められた。

代謝物 Bs は乳汁、スキムミルク及びクリーム中において、3,110 mg/kg 飼料投与群で 0.37～6.7 µg/g (クロルプロファム換算値) 認められた。臓器・組織中では主に腎臓中に残留が認められ、3,110 mg/kg 投与群で 1.0～2.3 µg/g (クロルプロファム換算値) であった。(参照 3)

③ 泌乳牛及びブタ

泌乳牛 (品種不明、一群雌 3 頭) 及びブタ (品種不明、性別不明、一群 3 頭) に、クロルプロファム (原体 : 0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日) を 28 日間投与し、クロルプロファム及び代謝物 Bs を分析対象化合物として畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-3 に示されている。

泌乳牛乳汁中の最大残留値（クロルプロファミ及び代謝物 Bs の含量）は1、3及び10 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ0.09、0.56及び2.31 µg/gであり、1及び3 mg/kg 体重/日投与群では投与14日後に、10 mg/kg 体重/日投与群では投与4日後にそれぞれ定常状態に達した。

泌乳牛及びブタの肝臓、筋肉及び脂肪中の残留量はいずれも定量限界（0.05 µg/g）未満であったが、腎臓では泌乳牛及びブタともに、1、3及び10 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ最大0.13、0.34及び1.21 µg/g認められた。（参照9）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表14に示されている。（参照2）

表14 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要 (投与後時間)
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄6 0、150、500、1,500 (経口) ¹⁾	500	1,500	1,500 mg/kg 体重で自発運動及び反応性の低下 (0~2 時間)、体温の軽度低下 (1~2 時間)
	睡眠時間	ICR マウス	雄6 0、150、500、1,500 (経口) ¹⁾	1,500	—	影響なし
	体温 (直腸温)	SD ラット	雄6 0、150、500、1,500 (経口) ¹⁾	150	500	1,500 mg/kg 体重で体温低下 (0~6 時間)、500 mg/kg 体重で体温低下 (2 時間後)
	自発脳波	日本白色ウサギ (麻醉下)	雄3 0、150、500、1,500 (経口) ¹⁾	1,500	—	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数、血圧、血流量、心拍数、心電図	日本白色ウサギ (麻醉下)	雄3 0、150、500、1,500 (十二指腸) ¹⁾	1,500	—	影響なし
自律神経系	瞳孔	ICR マウス	雄6 0、150、500、1,500 (経口) ¹⁾	1,500	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄5 0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro) ²⁾	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL でアセチルコリンによる収縮を抑制、10 ⁻⁵ g/mL 以上でヒスタミンによる収縮を抑制
	摘出輸精管	SD ラット	雄5 0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro) ²⁾	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上で収縮抑制
	摘出妊娠子宮 (妊娠 9~11 日)	SD ラット	雌5 0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro) ²⁾	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で自発運動抑制

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要 (投与後時間)
消化器系	胃腸管輸送能 (炭末輸送能)	ICR マウス	雄6	0、150、500、 1,500 (経口) ¹⁾	1,500	—	影響なし
	坐骨神経・脛骨筋	日本白色 ウサギ (麻酔下)	雄3	0、150、500、 1,500 (十二指腸) ¹⁾	1,500	—	影響なし
血液	血液凝固	SD ラット	雄6	0、150、500、 1,500 (経口) ¹⁾	1,500	—	影響なし
	溶血作用	SD ラット	雄6	0、0.01、0.1、 1.0%(w/v) (<i>in vitro</i>) ³⁾	0.1%(w/v)	1.0%(w/v)	1.0%(w/v)で溶血
腎臓	尿量・電解質	SD ラット	雄6	0、150、500、 1,500 (経口) ¹⁾	500	1,500	1,500 mg/kg 体重で尿量減少 (2 ~6 時間) 及び電解質排泄減少 (6 時間後)

注) 溶媒は、1) : 0.5%CMC ナトリウム水溶液、2) : DMSO (ジメチルスルホキシド)、3) : 生理食塩液
— : 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロルプロファム (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 2)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状 (投与後時間)
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	5,800	6,000	雌雄 : 4,350 mg/kg 体重以上で鎮静化、眼瞼下垂、歩行失調 (10 分後から)、腹臥、横臥、脱力及び流涙 (2 時間後から) 等 雌雄 : 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 (6 時間後から)
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	3,580	4,200	雌雄 : 1,820 mg/kg 体重以上で腹臥、横臥、歩行失調、脱力及び流涙 (20 分後から) 等 雌雄 : 2,550 mg/kg 体重以上で死亡例 (4 時間後から)
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>4,000		症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄 : 自発運動低下、眼瞼下垂、腹臥、横臥、体温低下及び呼吸数減少 雄 : 眼瞼周囲出血、振戦及び鼻出血 雌 : 呼吸音の異常及び流涙 雌雄 : 1.68 mg/L 以上で死亡例
		1.98	2.17	

溶媒 : ポリエチレングリコール

(2) 単回経口投与毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(雌⁶4匹)にカプセル単回経口(原体:0、50、125及び625 mg/kg体重)投与し、投与96時間後まで観察して、単回経口投与毒性試験が実施された。

本試験では、投与前並びに投与後2、4、6、10、24、48、72、78及び96時間後にMetHbが測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。

125 mg/kg体重以上投与群において、MetHb増加が認められたが、JMPR⁷では、急性参照用量の評価において、MetHbが背景値より約4%以上(イヌ)増加する場合に毒性影響と考えることを提案していることから、本試験において125 mg/kg体重以上投与群で認められたMetHbの上昇(最高0.8%)を毒性学的な意義はないと判断しており、食品安全委員会はこの判断を支持した。

本試験において、125 mg/kg体重以上投与群で活動低下、嘔吐、拍動が認められたので、無毒性量は50 mg/kg体重であると考えられた。(参照5)

表16 単回経口投与毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雌
625 mg/kg 体重	・後肢歩行困難 ・頭部ひきつり、振戦、拍動増加、耳介及び腹部の赤色斑並びに異常発声
125 mg/kg 体重以上	・活動低下 ・嘔吐 ・拍動 (strong pulse)
50 mg/kg 体重	毒性所見なし

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

褐色雑種系ニワトリ(一群雌10羽)を用いた強制経口(原体:0及び5,000 mg/kg体重、初回投与の21日後に2回目投与)投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体投与群では、投与数時間後から投与5日後まで鎮静化、投与1週間後に体重減少が認められた。ほかに遅発性神経毒性の症状及び神経病理組織学的変化を含む毒性症状並びに死亡は認められなかった。急性遅発性神経毒性は認められなかった。(参照2)

⁶ イヌを用いた90日間亜急性毒性試験①[10.(5)]においてMetHb増加に性差が認められなかったことから、雌を用いて実施された。

⁷ JMPR Pesticide residues in food-2004 Report (2004)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クロルプロファミン（原体）の日本白色ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚に対して軽微な感作性が認められた。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に混餌（原体：0、17、70、300 及び 1,200 mg/kg 体重/日）投与して、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

MetHb 及びハインツ小体の測定は実施されなかった。

本試験において、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球形態異常が認められたので、無毒性量は雌雄とも 17 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCH 増加 ・MCHC 減少 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比⁸ 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比 増加 ・MCH 増加
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV 増加 ・Chol 増加 ・Ret 増加 ・脾絶対、比重量及び対脳重量比 増加 ・肝髄外造血及び色素沈着 ・脾髄外造血亢進、うっ血及びヘモジデリン沈着 ・骨髄細胞密度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV 増加 ・Ret 増加 ・Chol 増加 ・脾絶対、比重量及び対脳重量比 増加 ・肝髄外造血及び色素沈着 ・脾髄外造血亢進、うっ血及びヘモジデリン沈着 ・骨髄細胞密度増加
70 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球形態異常 [円鋸歯状 (crenated) 赤血球及び標的赤血球] 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球形態異常 [円鋸歯状 (crenated) 赤血球及び標的赤血球]
17 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

⁸ 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) に混餌 (原体: 0、120、600 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与して、90 日間亜急性毒性試験が実施された。FOB、MetHb 及びハインツ小体の測定が投与 12~13 週に実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		120	600	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10	47	220
	雌	11	54	230

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 減少、MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 120 ppm (雄: 10 mg/kg 体重/日、雌: 11 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Ht 減少 ・ MCH、MCV 及び WBC 増加 ・ Bil 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進、うっ血、ろ胞萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ MCH 及び MCV 増加 ・ Bil 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進、うっ血、ろ胞萎縮
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ MetHb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ WBC 増加 ・ MetHb 増加
120 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ①<参考資料⁹⁾>

ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 設定投与量 0、105、210、420 及び 840 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

設定投与量 (mg/kg 体重/日)		105	210	420	840
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	105	214	436	856
	雌	111	217	443	857

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。(参照 2)

⁹⁾ 血液生化学検査が実施されていないことから参考資料とした。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
840 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・眼の暗調及び四肢蒼白（5 週以降） ・MCH、MCHC 及び網状赤血球数増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝髄外造血[§] ・脾髄外造血亢進及び褐色色素沈着[§] ・骨髄細胞密度増大及び赤血球増生[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 及び MCHC 増加 ・肝髄外造血[§] ・脾髄外造血亢進及び褐色色素沈着[§] ・骨髄細胞密度増大及び赤血球増生[§]
420 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていない。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②<参考資料¹⁰>

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。血液生化学的検査及び病理組織学的検査は実施されなかった。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		1,000	3,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	190	560	2,100
	雌	290	930	2,800

10,000 ppm 投与群の雄で皮膚の蒼白化、同投与群の雌で体重増加抑制、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 及びハインツ小体の増加が認められた。（参照 4）

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、25、125 及び 625 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

MetHb 及びハインツ小体の測定が投与 4 及び 13 週後に実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MetHb 増加、甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大/過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

¹⁰ 血液生化学検査及び病理組織学的検査が実施されていないことから参考資料とした。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
625 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎及び下痢 ・RBC 及び Hb 減少 ・MCV 増加 ・T.Bil 及び TG 増加 ・肝及び脾重量増加 ・脾髄外赤血球増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎及び下痢 ・RBC 及び Hb 減少 ・MCV 増加 ・T.Bil 及び TG 増加 ・肝及び脾重量増加 ・脾髄外赤血球増生
125 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少 ・MetHb 増加 ・Chol 及び PL 増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着# ・甲状腺重量増加 ・甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大/過形成 ・脾うっ血及びヘモジデリン沈着# ・骨髓赤血球系過形成及びヘモジデリン沈着 ・脳下垂体好塩基性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少 ・MetHb 増加 ・Chol 及び PL 増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着# ・甲状腺重量増加 ・甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大/過形成 ・脾うっ血及びヘモジデリン沈着# ・骨髓赤血球系過形成及びヘモジデリン沈着 ・脳下垂体好塩基性細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 鉄染色でヘモジデリンを確認。

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MetHb 増加、甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大/過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少 ・MetHb 増加 ・PLT 増加 ・TSH 増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着及びヘモジデリン沈着# ・甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大/過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少 ・MetHb 増加 ・PLT 増加 ・T.Bil、AST 及び TSH 増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着及びヘモジデリン沈着# ・甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大/過形成
25 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 血液学及び血液生化学的検査は投与 6 及び 13 週後に実施された。

: 鉄染色でヘモジデリンを確認。

(7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、375、2,200 及び 12,500 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		375	2,200	12,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.7	141	809
	雌	27.2	160	889

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

2,200 ppm 以上投与群の雄で、着地開脚幅が試験期間を通じて対照群より減少したが、試験開始前から認められた傾向のため、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、2,200 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 等の減少、MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 375 ppm (雄: 23.7 mg/kg 体重/日、雌: 27.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 0~1 週以降) ・ハインツ小体増加 ・有核赤血球出現、赤血球大小不同症、血色素減少、異型細胞出現[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 0~1 週以降) ・ハインツ小体増加 ・有核赤血球出現、赤血球大小不同症、血色素減少、異型細胞出現[§]
2,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・MCV 及び Ret 増加 ・MetHb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・MCV 及び Ret 増加 ・MetHb 増加
375 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計検定は実施されていない。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 設定投与量 0、5、50、350 及び 500 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。甲状腺機能への影響の検討のため、試験開始前並びに投与 14、26、54 及び 60 週後に TSH を静脈内投与し、T₃ は TSH 投与直前、T₄ は投与直前及び投与 4 時間後に血清を採取して、測定された。MetHb 及びハイ

ンツ小体は測定されなかった。

表 27 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

設定投与量 (mg/kg 体重/日)		5	50	350	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	50.9	352	465
	雌	5.0	51.6	365	448

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

350 mg/kg 体重/日以上投与群において、投与初期から飼料の嗜好性低下により摂餌量及び体重の減少が認められたが、投与 4 週目に飼料中の検体濃度を削減し、その後投与 8 週までの間に漸増させたところ¹¹、体重及び摂餌量は回復したため投与による毒性影響とは判断しなかった。

甲状腺機能への影響検討において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で TSH 刺激後に T₄ 減少が認められた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日（雄：5.5 mg/kg 体重/日、雌：5.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 28 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・ MCV 増加	・ MCV 増加
350 mg/kg 体重/日以上	・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ T ₃ 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対 [§] 及び比重量増加	・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ T ₃ 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対 [§] 及び比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 形態学的な甲状腺機能亢進像	・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 形態学的な甲状腺機能亢進像
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [一群雌雄各 60 匹、中間と殺 (52 週)：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（原体：設定投与量 0、30、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。本試験では投与 13~14 週に SDA ウイルス感染により全群で摂餌量及び体重減少が認められたが、その後回復したことから評価可能と判断した。

¹¹ 投与 3 週から投与 7/8 週までの各週の飼料中検体濃度：350 mg/kg 体重/日投与群で 13,700、5,000、7,500、10,000 及び 14,000 ppm、500 mg/kg 体重/日投与群で 20,500、5,000、7,500、10,000、15,000 及び 20,000 ppm。

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

設定投与量 (mg/kg 体重/日)		30	100	500	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.1	101	510	1,020
	雌	30.1	103	511	1,030

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30、精巣における腫瘍発生頻度は表 31 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加した。本試験に使用した SD ラットは同腫瘍の好発系統ではないことから、1,000 mg/kg 体重/日投与群における増加は投与による影響であると判断した。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で RBC 及び Hb 減少、脾褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日（雄：31.1 mg/kg 体重/日、雌：30.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 30-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ 腎臓嚢胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ 肺胞マクロファージ集簇 ・ 腎臓石灰化沈着物
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 40 週以降） ・ MCHC 減少 ・ 網状赤血球増加 ・ 尿中 T.Bil 増加 ・ 肝髄外造血及び色素沈着 ・ 腎臓色素沈着及び石灰化沈着物 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾臓うっ血 ・ 骨髄細胞密度の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 36 週以降） ・ MCH 及び網状赤血球増加 ・ Lym 増加 ・ Neu 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 尿中 T.Bil 増加 ・ 肝髄外造血及び色素沈着 ・ 腎臓色素沈着、嚢胞及び慢性腎炎 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾臓うっ血 ・ 骨髄細胞密度の増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 脾褐色色素沈着及びうっ血 ・ 脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCV 増加 ・ 脾褐色色素沈着 ・ 脾髄外造血亢進
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

表 30-2 52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・Ht 減少	・MCHC 減少 ・T.Chol 増加
500 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制（40 週以降） ・MCHC 減少 ・網状赤血球増加 ・尿中 T.Bil 増加 ・肝髄外造血及び色素沈着 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾臓うっ血及び髄外造血亢進 ・骨髓細胞密度の増加	・体重増加抑制（36 週以降） ・MCH 及び網状赤血球増加 ・尿中 T.Bil 増加 ・肝髄外造血及び色素沈着 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾臓うっ血及び髄外造血亢進 ・骨髓細胞密度の増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・RBC 及び Hb 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・T.Chol 増加	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV 増加
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 精巣における腫瘍発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	30	100	500	1,000
検査動物数 ¹⁾	57	50	50	50	60
精巣間細胞腫	1	4	2	4	9*,**

1): 全動物数

*: Fisher 直接確率検定: $p < 0.05$

** : Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定: $p < 0.05$

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス [主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。MetHb 及びハイツ小体の測定は実施されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で脾髄外造血亢進、ヘモジリン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、7、11）

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 及び MCHC 増加 ・ 網状赤血球数増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝髄外造血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 増加 ・ 網状赤血球数増加 ・ 脾絶対及び対脳重量比増加 ・ 肝髄外造血
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 四肢青白化及び眼暗色化 ・ 脾髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着 ・ 骨髓造血細胞密度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 四肢青白化及び眼暗色化 ・ 脾髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着 ・ 骨髓造血細胞密度増加
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 28 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		300	1,000	3,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	22.0	74.9	223
		雌	25.5	81.9	253
	F ₁ 世代	雄	25.4	84.0	259
		雌	27.7	94.7	280

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

親動物では 300 ppm 以上投与群の P 及び F₁ の雌雄で脾褐色色素沈着の増加が認められたが、増加傾向が顕著であった 3,000 ppm 投与群の雄、1,000 ppm 以上投与群の雌における変化を投与に関連した影響と判断した。

また、児動物では 3,000 ppm 投与群の F₂ 児動物で体重増加抑制が認められたが、同腹児数が対照群よりも多いことに起因した変化であり、生後 21 日の一腹当たりの総体重（雄児＋雌児）は両群間に差がないことから、この変化は毒性ではないと判断した。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の P 及び F₁ の雄で脾絶対及び比重量増加、脾褐色色素沈着等、1,000 ppm 以上投与群の P 及び F₁ の雌で脾褐色色素沈着等が認められ、児動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物の雄で 1,000 ppm (P 雄：74.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：84.0 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌：25.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：27.7 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 3,000 ppm (P 雄：223 mg/kg 体重/日、P 雌：253 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：259 mg/kg 体重/日、F₁

雌：280 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・脾絶対及び比重重量増加 ・副腎絶対及び比重重量減少 ・脾褐色色素沈着	・脾絶対及び比重重量増加	・脾絶対及び比重重量増加 ・脾褐色色素沈着	・摂餌量減少
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・脾褐色色素沈着	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・脾絶対及び比重重量増加 ・脾褐色色素沈着
	300 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	3,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		1,000	3,000	10,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	72	219	723
		雌	86	260	850
	F ₁ 世代	雄	69	210	721
		雌	83	257	844

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 以上投与群の P の雌雄で体重増加抑制、F₁ 雌雄で体重増加抑制のほか脾髄外造血亢進等、児動物では 10,000 ppm 投与群の P 雄及び F₁ 雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 1,000 ppm（P 雄：72 mg/kg 体重/日、P 雌：86 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：69 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：83 mg/kg 体重/日）、児動物で 3,000 ppm（P 雄：219 mg/kg 体重/日、P 雌：260 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：210 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：257 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4、7、10、11）

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm			・脾絶対及び比重量増加	
	3,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾髄外造血亢進 ・脾細網内皮細胞褐色色素沈着 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着 ・肝小葉中心性タンパク変性 (albuminous degeneration of central) ・腎尿細管上皮細胞褐色色素沈着 ・胸骨骨髓細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血亢進 ・脾細網内皮細胞褐色色素沈着 ・肝比重量増加 ・肝髄外造血 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着 ・肝小葉中心性タンパク変性 (albuminous degeneration of central) ・腎尿細管上皮細胞褐色色素沈着 ・胸骨骨髓造血亢進
	1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・体重増加抑制	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対及び比重量減少 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対及び比重量減少 ・体重増加抑制
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 35 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日以上投与群において流涎が認められたが、検体の刺激性に起因した変化と考えられ、毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、母動物では全ての検体投与群において脾絶対及び比重量の増加が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は、母動物で 200 mg/kg 体重/日未満、胎児では本試験の最高用量 800 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、50、200 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、800 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制 (妊娠 17 日) 及び摂餌量減少、胎児で同腹児数減少、低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4)

(5) 発生毒性試験 (ラット) ③

SD ラット (匹数不明) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、350 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 不明) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 350 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制、流涎、口、鼻孔及び眼周囲の汚れ並びに脾臓の腫大が、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 350 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 7)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 16~18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、50、150 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 懸濁液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

150 及び 450 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 例及び 3 例の体重が減少したため切迫と殺された。

本試験において、450 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制 (妊娠 6~8 日) 及び摂餌量減少 (投与期間中)、同投与群の胎児で第 13 肋骨並びに第 5 及び第 6 胸骨分節間余剰片の増加が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 懸濁液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加 (投与 8~9 日)、500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 6~12 日)、摂餌量減少 (妊娠 6~18 日) 並びに脾絶対及び比重量増加、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で 125

mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4)

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 懸濁液) 投与して、発生毒性試験が実施された。黄体数、骨格及び内臓変異については検討されなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少及び糞量減少が、胎児で子宮内胚及び胎児死亡率増加が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、7、11)

1 3. 遺伝毒性試験

クロルプロファミ (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞及び卵巣由来細胞並びにヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路の復帰突然変異試験並びに小核試験が実施された。

試験結果は表 37 に示されている。*in vitro* 染色体異常試験のうちの 1 試験において弱陽性の結果が認められたが、マウスを用いた *in vivo* 小核試験を含む他の試験の結果は全て陰性であったことから、クロルプロファミには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4)

表 37 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20~2,000 µg/7 ⁺ マウス	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1~1,000 µg/7 ⁺ マウス (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	1~5,000 µg/7 ⁺ マウス (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	40~90 µg/mL (+S9) 25~70 µg/mL (-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.17~33 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	50~400 µg/mL (-S9 : 24、48 時間処理) 313~2,500 µg/mL (+/-S9 : 6 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	10~20 µg/mL (-S9 : 10 時間処理) 20~160 µg/mL (-S9 : 20 時間処理) 10~160 µg/mL (+S9 : 2 時間処理)	陰性 (-S9) 弱陽性 (+S9)
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球培養細胞	20~50 µg/mL (-S9 : 24 時間処理) 200~300 µg/mL (+S9 : 2 時間処理)	陰性
宿主經由	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	CFLP マウス (雌雄、一群各 5 匹) 1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 NMRI BR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性	

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 細胞形質転換試験<参考資料>

シリアンハムスター胚細胞を用いた細胞形質転換試験が実施された。結果は表38に示されている。(参照4)

表 38 細胞形質転換試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
細胞形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞	5~30 µg/mL (7日間処理) 40~100 µg/mL (24時間処理、 再播種後7日間)	陽性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロルプロファム」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたクロルプロファムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたクロルプロファムの投与後 168 時間の体内吸収率は、少なくとも 90.3% と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間で 86.6~96.3% TAR が排泄された。主に尿中に排泄された。尿中の主要な代謝物として B、Bs 及び Gs が認められた。糞中では代謝物 B、C、G 等が認められた。

¹⁴C で標識されたクロルプロファムの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命の結果、10%TRR を超える代謝物として Bs が最大で 81%TRR（ヤギ、乳汁）、Es が 22%TRR（ニワトリ、卵白）認められた。

¹⁴C で標識したクロルプロファムを用いた植物体内運命試験の結果、主要残留成分は未変化のクロルプロファムであり、代謝物（抱合体を含む。）として B、I、J、K、P 等が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

クロルプロファムを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はいちご（果実）の 0.008 mg/kg であった。

クロルプロファム及び代謝物 Bs を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、クロルプロファム及び代謝物 Bs の最大残留値は、それぞれ 2.8 µg/g（泌乳牛、脂肪）及び 6.7 µg/g（泌乳牛、乳汁）であった。

各種毒性試験結果から、クロルプロファム投与による影響は、主に血液（溶血性貧血、MetHb 血症等）及び甲状腺（び慢性ろ胞上皮細胞過形成：イヌ）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として Bs 及び Es が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をクロルプロファム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 40 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた発生毒性試験①において母動物の無毒性量が設定できなかったが、同じ系統のラットを用いてより低用量まで実施された発生毒性試験③において無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、クロルプロファムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた単回経口投与毒性試験の 50 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	単回経口投与毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(安全係数)	100

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

表 39 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会	
ラット	90日間亜急性毒性試験 ①	雌雄：0、17、70、 300、1,200	17 赤血球形態異常			設定せず 赤血球病理組織学的変化	雌雄：17 雌雄：赤血球形態異常	
	90日間亜急性毒性試験 ②	0、120、600、3,000 ppm 雄：0、10、47、220 雌：0、11、54、230	10 RBC減少及び MetHb増加				雄：10 雌：11 雌雄：RBC減少、 MetHb増加等	
	90日間亜急性神経毒性試験	0、375、2,200、 12,500 ppm 雄：0、23.7、141、 809 雌：0、27.2、160、 889					雄：23.7 雌：27.2 雌雄：RBC等の減少、 MetHb増加等 (亜急性神経毒性は認められない)	雄：23.7 雌：27.2 雌雄：RBC、Hb、 Ht及びMCHCの低下、 MetHb及び網状赤血球の増加等 (亜急性神経毒性は認められない)

無毒性量(mg/kg体重/日) λ								
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	雄：0、31.1、101、 510、1,020 雌：0、30.1、103、 511、1,030	LOAEL：30 脾臓、肝臓及び 骨髄の僅かな 病理組織変化	LOAEL：24 1,000 mg/kgbw/d でLeydig細 胞腫瘍	NOEL：30 血液学的病変	NOEL：30 貧血及び脾臓 へモジデリン 増加	雄：31.1 雌：30.1 雌雄：RBC及びHb 減少、脾褐色色素沈 着等 (雄：精巣間細胞腫 の発生頻度の増加)	雄：31.1 雌：30.1 雌雄：RBC及び Hb減少、脾臓へ モジデリン沈着 等 (雄：精巣間細 胞腫の発生頻度 の増加)
	2世代繁殖 毒性試験①	0、300、1,000、 3,000 ppm F ₀ 雄：0、22.0、 74.9、223 F ₀ 雌：0、25.5、 81.9、253 F ₁ 雄：0、25.4、 84.0、259 F ₁ 雌：0、27.7、 94.7、280					親動物 P雄：74.9 P雌：25.5 F ₁ 雄：84.0 F ₁ 雌：27.7 児動物 F ₀ 雄：>223 F ₀ 雌：>253 F ₁ 雄：>259 F ₁ 雌：>280 親動物 雄：脾絶対及び比重 量増加、脾褐色色素 沈着等 雌：脾褐色色素沈着 等	親動物 F ₀ 雄：74.9 F ₀ 雌：25.5 F ₁ 雄：84.0 F ₁ 雌：27.7 児動物 F ₀ 雄：>223 F ₀ 雌：>253 F ₁ 雄：>259 F ₁ 雌：>280 親動物 雌雄：体重増加 抑制及び脾臓へ モジデリン沈着 の増加 児動物

無毒質量(mg/kg体重/日) ²⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州	
						食品安全委員会	
						参考 (農薬抄録)	
						児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	毒性所見なし (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	2世代繁殖 毒性試験②	0、1,000、3,000、 10,000 ppm F ₀ 雄：0、72、219、 723 F ₀ 雌：0、86、260、 850 F ₁ 雄：0、69、210、 721 F ₁ 雌：0、83、257、 844	親動物：50 児動物：50 親動物 体重増加抑制、 脾臓及び肝臓 の髓外造血亢 進等 児動物 脾臓暗色化	児動物：200 児動物：母動 物に影響が 認められる 投与量で体 重増加抑制	50 生育抑制、脾臓、 骨髄、肝臓腎臓 の病理組織学的 影響 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物：50 児動物：50 親動物 体重増加抑 制、脾臓、肝 臓等の臓器重 量増加、肝臓 及び腎臓病理 組織変化 児動物 脾臓病変	親動物 P雄：72 P雌：86 F ₁ 雄：69 F ₁ 雌：83 児動物 P雄：219 P雌：260 F ₁ 雄：210 F ₁ 雌：257 親動物 雌雄：体重増加抑制、 脾臓外造血亢進等 児動物 雌雄：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する影 響は認められない)

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾								
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性試験①	0、200、400、800					母動物：200 未満 胎児：800 母動物：脾絶対及び 比重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 未満 胎児：800 母動物：脾臓絶 対及び比重量増 加 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)
	発生毒性試験②	0、50、200、800	母動物及び胎 児：200 母動物：体重増 加抑制 胎児：同腹児数 減少、低体重及 び骨化遅延				母動物及び胎児：200 母動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 胎児：同腹児数減少、 低体重及び骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	
	発生毒性試験③	0、100、350、1,000			母動物：100 胎児：350 母動物：体重増 加抑制、脾臓肥 大等 胎児：第14肋骨 発生頻度増加		母動物：100 胎児：350 母動物：体重増加抑 制、流産等 胎児：第14肋骨発生 頻度増加 (催奇形性は認めら れない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会	
マウス	18 か月発がん性試験	0、100、500、1,000	100 網状赤血球数増加	記載なし (発がん性は認められない)	100 網状赤血球数増加、脾臓へモジデリン増加等	れない 雌雄：100 雌雄：脾臓外造血亢進、ヘモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)		
ウサギ	発生毒性試験①	0、50、150、450				母動物及び胎児：150 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：第13肋骨、第5及び第6胸骨分節間余剰片の増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：150 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：第5及び第6肋骨、第5及び第6胸骨間余剰片の増加 (催奇形性は認められない)	
	発生毒性試験②	0、125、250、500	母動物：125 胎児：250 母動物：死亡率増加 胎児：低体重及び僅かな骨化	胎児：125 母動物に影響のある投与量で着床後胚損失、胎児低体重、僅		母動物：125 胎児：250 母動物：死亡率増加 胎児：低体重及び骨化遅延		

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾								
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EU かな骨格変 異	米国	豪州	食品安全委員会 (催奇形性は認めら れない)	参考 (農薬抄録)
			遅延(ともに統計学的有意差なし) (催奇形性は認められない)					
	発生毒性試験③	0、125、250、500	母動物: 250 胎児: 250 母動物: 食欲不振、摂餌量減少及び排糞量減少 胎児: 着床後胚損失率増加 (催奇形性は認められない)		母動物: 250 胎児: 250 母動物: 食欲不振、摂餌量減少及び排糞量減少 胎児: 着床後胚損失率増加 (催奇形性は認められない)	母動物: 125 胎児: 125 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 250 母動物: 摂餌量減少及び糞量減少 胎児: 子宮内胚及び胎児死亡率増加 (催奇形性は認められない)	
イヌ	90日間亜急性毒性試験①	0、25、125、625	雌雄: 25 雌雄: MetHb増加、甲状腺び漫性ろ胞上皮細胞肥大/過形成等				雌雄: 25 雌雄: MetHb増加、甲状腺び漫性ろ胞上皮細胞肥大/過形成等	
	90日間亜急性毒性試験②	0、5、25、125					雌雄: 25 雌雄: MetHb増加、甲状腺び漫性ろ胞上皮細胞肥大/過形成等	雌雄: 25 雌雄: MetHb及びPLT増加、

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾								
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
								MCHC 減少、 TSH の増加及び 甲状腺絶対及び 比重量増加等
	1 年間慢性 毒性試験①	雄：0、5.5、50.9、 352、465 雌：0、5.0、51.6、 365、448	5 甲状腺病変	5	NOEL：5 甲状腺病変	NOEL：5 甲状腺重量増 加等	雄：5.5 雌：5.0 雌雄：甲状腺絶対及 び比重量増加等	雄：5.5 雌：5.0 雌雄：甲状腺絶対 対及び比重量増 加、TSH 刺激後 の T ₄ 減少、甲状 腺機能亢進等
	ADI (cRfD)		NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5 SF：100 cRED：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢性 毒性試験	イヌ 1 年間慢性 毒性試験

1)：試験記載なし NOAEL：無毒性量 NOEL：最大無作用量 ADI：一日摂取許容量 cRED：慢性参照用量 SF：安全係数
2)：無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記載した。

表 40 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) 1)
ラット	急性毒性試験	4,350、5,000、5,700、 6,600、7,600	雌雄：－ 雌雄：歩行失調等
	90日間亜急性神 経毒性試験	0、375、2,200、12,500 ppm 雄：0、23.7、141、809 雌：0、27.2、160、889	雄：141 雌：160 雌雄：体重増加抑制（投与0～1週以降）及 び摂餌量減少（投与0～1週以降）
	発生毒性 試験③	0、100、350、1,000	胎児：350 胎児：第14肋骨発生頻度の増加
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄0、150、500、1,500	雄：500 雄：自発運動及び反応性の低下等
	急性毒性試験	1,820、2,500、3,570、 5,000、7,000、9,800(雌)	雌雄：－ 雌雄：歩行失調等
ウサギ	発生毒性試験①	0、50、150、450	母動物及び胎児：150 母動物：体重増加抑制（妊娠6～8日）及び 摂餌量減少（投与期間中） 胎児：第13肋骨、第5及び第6胸骨分節間 余剰片の増加
	発生毒性試験②	0、125、250、500	母動物：125 母動物：死亡率増加（投与8～9日）
	発生毒性試験③	0、125、250、500	胎児：250 子宮内胚及び胎児死亡率増加
イヌ	単回経口投与 毒性試験	雌0、50、125、625	雌：50 活動低下、嘔吐及び拍動（strong pulse）
ARfD			NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5
ARfD 設定根拠資料			イヌ単回経口投与毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	(4-OH)Cl-IPC	isopropyl N-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)carbamate
Bg	B-O-グルクロン酸抱合体	(4-OH)Cl-IPC-O-グルクロン酸抱合体
Bs	B-硫酸抱合体	(4-OH)Cl-IPC-硫酸抱合体
C	1-Hy-3-Cl-4-OH	1-hydroxypropyl-2-N-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)carbamate
Cs	C-硫酸抱合体	1-Hy-3-Cl-4-OH-硫酸抱合体
D	1-CaEt-3-Cl	1-carboxyethyl-1-N-(3-chlorophenyl)carbamate
E	4-Am-2-Cl-PH	4-amino-2-chlorophenol
Es	E-硫酸抱合体	4-Am-2-Cl-PH-硫酸抱合体
Esg	E-硫酸及び-N-グルクロン酸抱合体	4-Am-2-Cl-PH-硫酸抱合体及び-O-グルクロン酸抱合体混合物
F	2-Am-4-Cl-PH	2-amino-4-chlorophenol
G	4-Ace-2-Cl-PH	4-acetylamino-2-chlorophenol
Gg	G-O-グルクロン酸抱合体	4-Ace-2-Cl-PH-O-グルクロン酸抱合体
Gs	G-硫酸抱合体	4-Ace-2-Cl-PH-硫酸抱合体
H	2-Ace-4-Cl-PH	2-acetylamino-4-chlorophenol
I	1-Hy-Cl-IPC	1-hydroxypropyl-2-N-(3-chlorophenyl)carbamate
J	3-クロロアニリン	3-chloroaniline
Js	J-N-硫酸抱合体	3-クロロアニリン-N-硫酸抱合体
K	(6-OH)Cl-IPC	isopropyl N-(3-chloro-6-hydroxyphenyl)carbamate
L	OH-IPC	isopropyl N-(3-hydroxyphenyl)carbamate
M	—	3-chloroacetanilide
N	—	3-chloro-6-hydroxyaniline
O	—	3-chloro-6-hydroxyacetanilide
P	—	isopropyl N-(3-chloro-4-hydroxymethylphenyl)carbamate
Q	—	3-chlorophenyl carbamate

— : 略称は記載されていない。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Bil	ビリルビン
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GT)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
K	カリウム
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量 (Mean cell haemoglobin)
MCHC	平均赤血球血色素濃度 (Mean cell haemoglobin concentration)
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
MLV	Moloney Murine Leukemia Virus
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール

TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルプロファム			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) 1976年度	2	687 ^{EC}	1	165	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	266	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
小麦 (露地) (青刈り) 1976年度	2	687 ^{EC}	1	124	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	217	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
小麦 (露地) (玄麦) 2010年度	2	440 ^{EC}	1	202	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	187	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
大麦 (露地) (玄麦) 2010年度	2	440 ^{EC}	1	192	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	169	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
未成熟 とうもろこし (露地) (子実) 1974年度	1	916 ^{EC}	1	103			<0.02	<0.02
とうもろこし (露地) (子実) 1974年度	1	916 ^{EC}	1	140			<0.02	<0.02
だいず (露地) (子実) 1972年度	2	1,370 ^{EC}	1	137	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	132	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
あずき (露地) (子実) 1988年度	2	1,370 ^{EC}	1	113	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
			1	125	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
いんげんまめ (露地) (子実) 1971年度	2	4,120 ^{EC}	1	91			<0.005	<0.005
			1	83			<0.005	<0.005
いんげんまめ (露地) (子実) 1996年度	2	4,120 ^{EC}	1	94	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
			1	88	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
いんげんまめ	2	4,130 ^{EC}	1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルプロファム			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地) (子実) 2009年度			1	99	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
そらまめ (露地) (未成熟子実) 1993年度	2	916 ^{EC}	1	69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
そらまめ (露地) (子実) 1993年度	2	916 ^{EC}	1	98	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
てんさい (露地) (根) 1972年度	2	1,370 ^{EC}	1	129	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			1	143	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
てんさい (露地) (茎葉) 1972年度	2	1,370 ^{EC}	1	129	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			1	143	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
はくさい a (露地) (茎葉) 1971年度	2	2,290 ^{EC}	1	50	/	/	<0.005	<0.005
			1	75	/	/	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (茎葉) 1972年度	2	1,370 ^{EC}	1	28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			1	54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
ごぼう (露地) (根) 1971年度	4	4,120 ^{EC}	1	127	/	/	<0.01	<0.01
			1	216	/	/	<0.01	<0.01
			1	200	/	/	<0.01	<0.01
			1	181	/	/	<0.01	<0.01
ごぼう (露地) (根) 2008~2009 年度	2	2,290 ^{EC}	1	124	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	151	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
レタス (露地) (茎葉) 1990年度	2	2,290 ^{EC}	1	69	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	55	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
たまねぎ (露地)	2	1.38 ^{EC}	2	90	0.005	0.005	<0.005	<0.005

作物名 [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルプロファミ			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(麟茎) 2008~2009 年度			2	85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
アスパラガス (露地) (茎葉) 1976年度	2	1,370 ^{EC}	1	23	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			1	34	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
にんじん (露地) (根) 1988年度	2	2,750 ^{EC}	1	111	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
			1	114	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
ほうれんそう (露地) (茎葉) 1972年度	2	916 ^{EC}	1	57	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			1	61	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
いちご (露地) (果実) 1971年度	2	916 ^{EC}	1	195			<0.01	<0.01
			1	198			<0.01	<0.01
いちご (施設) (果実) 2010年度	2	0.916 ^{EC}	1	134	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	75	0.007	0.007	0.008	0.008

注) EC: 乳剤
登録されていない作物名には「」を付した。

<別紙 4-1 : 畜産物残留試験成績>

ブタ、ブロイラー及び産卵鶏

投与量 (ppm)	クロルプロファムの残留量 (µg/g)						
	ブタ			ブロイラー			産卵鶏
	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
0.2	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
0.5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
2.0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
10.0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注) 各 3 反復試料の平均値、検出限界 : 0.02 µg/g

<別紙 4-2 : 畜産物残留試験成績>

泌乳牛の乳汁及び臓器・組織へのクロルプロファム及び代謝物の残留値 (µg/g)

分析対象化合物		残留量 (µg/g)					
		クロルプロファム			代謝物 Bs ¹⁾		
投与量		322 mg/kg 飼料	955 mg/kg 飼料	3,110 mg/kg 飼料	322 mg/kg 飼料	955 mg/kg 飼料	3,110 mg/kg 飼料
乳 汁	1 日後	<0.01	<0.01	<0.01~0.03	0.17~0.33	0.32~0.55	1.4~4.1
	4 日後	<0.01	<0.01	0.03~0.06	0.21~0.5	0.50~1.1	2.5~6.2
	7 日後	<0.01	<0.01~0.01	0.03	0.20~0.46	0.48~1.4	2.5~5.4
	10 日後	<0.01	<0.01	0.015~0.04	0.10~0.48	0.54~1.1	0.55~2.2
	13 日後	<0.01	<0.01	0.02~0.05	0.22~0.54	0.18~0.46	2.9~5.7
	14 日後	<0.01	<0.01	0.02~0.04	0.23~0.59	0.43~1.1	0.86~2.9
	18 日後	0.03~0.06	<0.01	0.02~0.04	0.24~0.57	0.46~1.1	2.5~6.7
	21 日後	0.03~0.04	<0.01~0.01	0.02~0.05	0.20~0.46	0.33~0.79	0.50~3.2
	24 日後	<0.01	<0.01	0.01~0.03	0.22~0.58	0.20~0.26	0.37~3.0
28 日後	<0.01	<0.01~0.014	0.01~0.04	0.15~0.61	0.46~0.64	0.55~3.4	
スキムミルク ²⁾		<0.01	<0.01	<0.01	0.14~0.50	0.42~0.76	1.9~3.9
クリーム ²⁾		0.02~0.03	0.05~0.09	0.18~0.64	0.15~0.37	0.4~0.97	1.7~3.6
肝臓		<0.01~0.02	<0.01~0.012	0.01~0.02	<0.03	<0.03	<0.03~0.06
腎臓		<0.01	<0.01	<0.01~0.02	0.12~0.26	0.76~1.2	1.0~2.3
筋肉		<0.01~0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.11	<0.03	<0.03	<0.03
脂肪		0.09~0.13	0.18~0.34	0.15~2.8	<0.03	<0.03	<0.03

注-1) 3 反復の分析結果の範囲を示す。

1) : 代謝物 Bs の残留量はクロルプロファムに換算した。

2) : 投与 14 日後の乳汁より調製した。

<別紙 4-3 : 畜産物残留試験成績>

泌乳牛及びブタ

投与量		残留量 ¹⁾ (µg/g)					
		1 mg/kg 体重/日		3 mg/kg 体重/日		10 mg/kg 体重/日	
		平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値
泌乳牛	乳汁	0.08	0.09	0.44	0.56	1.45	2.31
	肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	腎臓	0.13	0.13	0.28	0.34	0.95	1.21
	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ブタ	肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	腎臓	0.13	0.13	0.28	0.34	0.95	1.21
	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

1) : クロルプロファム及び代謝物 Bs (クロルプロファム換算値) の含量。

<参照>

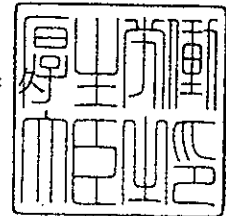
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録クロルプロファム（平成 25 年 1 月 8 日改訂）：保土谷化学工業株式会社、一部公表
3. JMPR：“Chlorpropham”，Pesticide residues in food-2001 (R) Evaluation (2001)
4. JMPR：“Chlorpropham”，Pesticide residues in food-2000 Monograph on INCHEM (2000)
5. JMPR：“Chlorpropham”，Pesticide residues in food-2005 Monograph addendum on INCHEM (2005)
6. JMPR：“Chlorpropham”，Pesticide residues in food-2005 Report (2005)
7. EPA：“Chlorpropham”，Reregistration Eligibility Decision (RED) (EPA 738-R-96-023、1996)
8. EPA：“Chlorpropham”，Report of FQPA Tolerance Reassessment Progress and Interim Risk Management Decision (TRED) for chlorpropham (2002)
9. EFSA：“Chlorpropham”，EFSA Journal 2012;10(2):2584 (2012)
10. EFSA：“Chlorpropham”，EFSA Review report SANCO/3041/99-Final (2003)
11. 豪州：NRA Special Review Chlorpropham (1997)
12. 平成 3 年度ポストハーベスト農薬等残留防止緊急対策事業 家畜飼養試験による農薬の畜産物への残留調査：社団法人日本科学飼料協会、1992 年、未公表
13. 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 6 日付、消安第 1098 号）
14. 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付、厚生労働省発食安 0611 第 18 号）

入

厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくシメコナゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

シメコナゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：シメコナゾール [Simeconazole (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

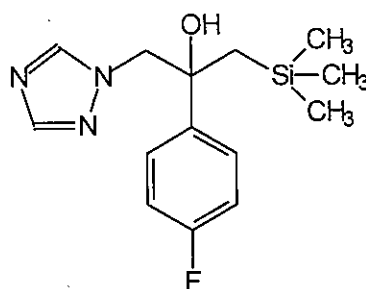
トリアゾール系の殺菌剤である。菌類の細胞膜成分であるエルゴステロールの生合成系において、ラノステロールのC14位脱メチル化を阻害することで作用すると考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-2-(4-Fluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-
3-(trimethylsilyl)propan-2-ol (IUPAC)

α -(4-Fluorophenyl)- α -[(trimethylsilyl)methyl]-1*H*-1,2,4-triazole-
1-ethanol (CAS)

(4) 構造式及び物性



(原体中組成 $R : S = 1 : 1$)

分子式	$C_{14}H_{20}FN_3OSi$
分子量	293.42
水溶解度	57.5 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.2$

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

① 20.0%シメコナゾール水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シメコナゾールを 含む農薬の 総使用回数
りんご	褐斑病 黒星病 赤星病 うどんこ病 モニリア病 斑点落葉病	2000～ 4000 倍	200～700 L/10 a	収穫 7 日 前まで	3 回以内	散布	3 回以内
なし	黒星病 赤星病 うどんこ病	4000 倍					
ネクタリン	灰星病	2000～ 4000 倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	2 回以内	散布	2 回以内
もも		2000 倍					
小粒核果類		2000～ 4000 倍					
おうとう	幼果菌核病 炭疽病	2000 倍	100～300 L/10 a	収穫前日 前まで	5 回以内	散布	5 回以内
いちご	うどんこ病	2000～ 4000 倍					
だいず	紫斑病	1000～ 2000 倍	100～300 L/10 a	収穫 14 日 前まで	2 回以内	散布	2 回以内
しょうが	白星病	1000 倍		収穫 7 日 前まで	5 回以内		5 回以内
しそ	さび病	5000 倍		収穫前日 まで	3 回以内		3 回以内
茶	炭疽病 もち病	2000～ 4000 倍	200～400 L/10 a	摘採 7 日 前まで	1 回	散布	1 回

② 1.5%シメコナゾール粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シメコナゾールを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病 疑似紋枯症 (褐色紋枯病菌) 疑似紋枯症 (赤色菌核病菌) 疑似紋枯症 (灰色菌核病菌) 疑似紋枯症 (褐色菌核病菌) 稲こうじ病 墨黒穂病	3~4 kg/10 a	収穫 45 日前 まで	2 回以内	湛水 散布	2 回以内
	穂枯れ (ごま葉枯病菌) 穂枯れ (すじ葉枯病菌)	4 kg/10 a				
こんにゃく	白絹病	4~6 kg/10 a	培土時 ただし、収穫 120 日前まで	3 回以内	株元 散布 (散布後 土寄せ)	3 回以内
キャベツ	株腐病	6 kg/10 a	定植時	1 回	全面 土壌 混和	1 回
ごぼう	黒あざ病	9~18 kg/10 a	は種時		播溝 土壌 混和	
レタス 非結球レ タス	すそ枯病	9~12 kg/10 a	定植時		全面 土壌 混和	

② 1.5%シメコナゾール粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シメコナゾールを含む農薬の総使用回数
にんにく	黒腐菌核病	18 kg/10 a	植付前	1回	全面 土壌 混和	6回以内 (植付前は1 回以内、 植付後の 株元散布は 2回以内、 散布は 3回以内)
	白絹病	6 kg/10 a	土寄せ時 ただし、収穫75 日前まで (茎葉展開期)	2回以内	株元 散布	
にら			定植時	1回	作条 土壌 混和	1回
ねぎ	黒腐菌核病	6 kg/10 a	生育期 ただし、収穫14 日前まで	3回以内	株元 散布	3回以内 (は種時は 1回以内)
	白絹病		土寄せ時 ただし、収穫14 日前まで			
	黒穂病	4~6 kg/10 a	は種時	1回	土壌 表面 散布 播溝 土壌 混和	
ほうれん そう	苗立枯病 (リゾクトニア菌)					1回

③ 4.5%シメコナゾール粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シメコナゾールを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病 稻こうじ病	1~1.3 kg/10 a	収穫45日 前まで	2回以内	湛水散布	2回以内
		1 kg/10 a			無人ヘリコプター による散布	
					湛水散布	

④ 2.4%シメコナゾール・65.0%マンゼブ水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シメコナゾールを 含む農薬の 総使用回数
りんご	うどんこ病 モニリア病 すす点病 すす斑病 褐斑病 黒星病 赤星病 斑点落葉病 黒点病	600～ 800倍	200～ 700 L /10 a	収穫30日 前まで	3回以内	散布	3回以内
かき	うどんこ病 落葉病 炭疽病	600倍		収穫45日 前まで	2回以内		2回以内
みかん	そうか病 黒点病 灰色かび病	500～ 600倍		収穫30日 前まで	3回以内		3回以内
かんきつ (みかんを 除く)		600倍		収穫90日 前まで			
ぶどう	べと病 黒とう病 晩腐病 うどんこ病 灰色かび病	1000 倍	100～ 300 L /10 a	収穫45日 前まで	2回以内		2回以内
すいか	炭疽病 うどんこ病 つる枯病	600～ 800倍		収穫7日 前まで	5回以内		5回以内
メロン	べと病 うどんこ病 つる枯病						
かぼちゃ	べと病 うどんこ病 疫病			収穫21日 前まで	2回以内		2回以内
きゅうり	べと病 うどんこ病 炭疽病 灰色かび病 褐斑病			収穫前日 まで	3回以内		3回以内
トマト	疫病 葉かび病 うどんこ病	800倍		2回以内	2回以内		

④ 2.4%シメコナゾール・65.0%マンゼブ水和剤（つづき）

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シメコナゾールを 含む農薬の 総使用回数
ねぎ	さび病 べと病 黒斑病 葉枯病	600 倍	100～ 300 L /10 a	収穫 14 日前 まで	3 回以内	散布	3 回以内 (は種時は 1 回以内)
にんにく	さび病 葉枯病 白斑葉枯病	600～ 800 倍		収穫 7 日前 まで			6 回以内 (植付前は 1 回以内、 植付後の 株元散布は 2 回以内、 散布は 3 回以内)

⑤ 1.5%シメコナゾール・4.0%メトミノストロビン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シメコナゾールを 含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 疑似紋枯症(褐色紋枯病菌) 疑似紋枯症(赤色菌核病菌) 疑似紋枯症(灰色菌核病菌) 疑似紋枯症(褐色菌核病菌) 稲こうじ病 墨黒穂病 穂枯れ(ごま葉枯病菌)	3 kg/10 a	収穫 45 日 前まで	1 回	散布	2 回以内

⑥ 1.5%シメコナゾール・1.67%ジノテフラン・3.0%トロプロカルブ粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シメコナゾールを 含む農薬の 総使用回数
稲	ウンカ類 ツマグロヨコバイ カメムシ類 いもち病 紋枯病 稲こうじ病	3 kg/10 a	出穂 5～30 日前 ただし、収穫 45 日前まで	1 回	湛水散布	2 回以内

(2) 海外での使用方法

20%シメコナゾール水和剤（韓国）

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法
とうがらし	炭疽病	2000 倍	収穫 3 日 前まで	3 回以内	茎葉散布

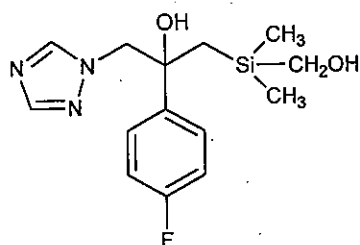
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

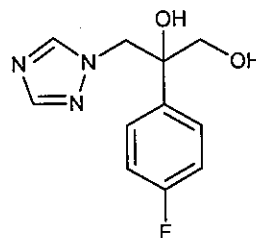
【国内】

① 分析対象の化合物

- ・シメコナゾール
- ・(RS)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチルジメチルシリル-3-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール(以下、代謝物 D という)
- ・(RS)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1, 2-ジオール(以下、代謝物 F という)



代謝物 D



代謝物 F

② 分析法の概要

i) シメコナゾール

試料からアセトニトリル、含水アセトニトリル又はアセトンで抽出し、 C_{18} カラム、グラファイトカーボンカラム又は C_{18} カラム及び NH_2 カラム等を用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) 又は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、酢酸エチル・ヘキサン混液に転溶する。グラファイトカーボン/SAX/PSA 積層カラム及びシリカゲルカラム若しくはグラファイトカーボン/ NH_2 /シリカゲル積層カラムを用いて精製した後、LC-MS で定量する。あるいは、含水アセトニトリルで抽出し、 C_{18} カラム、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム及びグラファイトカーボン/ NH_2 積層カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：0.01～0.5 ppm

ii) 代謝物 D

試料から含水アセトニトリル又はアセトンで抽出し、酵素処理により代謝物 D の糖抱合体を代謝物 D に分解し、SCX カラム、グラファイトカーボンカラム等を用いて精製した後、HPLC-UV で定量する。

定量限界：0.01～0.03 ppm

iii) 代謝物 F

試料から含水アセトニトリル又はアセトンで抽出し、SCX カラム、グラファイトカーボンカラム等を用いて精製した後、HPLC-UV、LC-MS 又は LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.01～0.02 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

・シメコナゾール

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

定量限界：0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田 PECTier2^{注2)}及び非水田 PECTier1^{注3)}について算出したところ、水田 PECTier2 は 0.28 ppb、非水田 PECTier1 は 0.011 ppb となったことから、水田 PECTier2 の 0.28 ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

¹⁴C 標識シメコナゾールを用いた14日間の取込期間及び排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。BCFは7.3と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び(2)の結果から、シメコナゾールの水産動植物被害予測濃度：0.28 ppb、BCF：7.3とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.28 \text{ ppb} \times (7.3 \times 5) = 10.22 \text{ ppb} \approx 0.0102 \text{ ppm}$$

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

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

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

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

5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたシメコナゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.85 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.0085 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

(2) ARfD

一般の集団

無毒性量：20 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.2 mg/kg 体重

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：9 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 繁殖試験

安全係数：100

ARfD：0.09 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シメコナゾールとする。

作物残留試験において、代謝物 D 及び代謝物 F の分析が行われているが、代謝物 F については、分析が実施された多くの農作物において定量限界未満であることから、規制対象として含めないこととした。また、代謝物 D については、一部の作物でシメコナゾールと比較して同程度もしくは低濃度で残留しているが、その他の作物については定量限界未満であること、食品健康影響評価書において、代謝物 D の毒性試験について特に問題となるデータは認められないことから、規制対象として含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてシメコナゾール（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	42.4
幼小児 (1~6 歳)	72.9
妊婦	27.4
高齢者 (65 歳以上)	54.4

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を算出したところ、一般 (1 歳以上)、幼小児 (1~6 歳) 及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (14~50 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARFD)を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙 4-1、4-2 及び 4-3 参照。

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

シメコナゾール 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	[シメコナゾール/代謝物D/代謝物F]
水稲 (玄米)	2	1.5%粒剤	4 kg/10 a 灌水散布	1	43, 52, 68	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (1回, 43日)
					53, 62, 78	圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (1回, 53日)
	3			2	43, 52, 68	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (*2回, 43日)
					53, 62, 78	圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (*2回, 53日)
				21, 28, 42	圃場C:0.02/-/- (2回, 42日)	
温州みかん (果肉)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 500 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 21日) (#) 注2) 圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 21日) (#)
温州みかん (果皮)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 500 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.08/0.02/<0.02 (3回, 21日) (#) 圃場B:0.08/0.03/<0.02 (3回, 21日) (#)
夏みかん (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 638, 700 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.06/<0.02/<0.02 (3回, 21日) (#) 圃場B:0.05/<0.02/<0.02 (3回, 21日) (#)
ゆず (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 800, 500 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 21日) (#) 圃場B:0.08/<0.02/<0.02 (3回, 21日) (#)
メロン (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 250 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 7日) (#) 圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 7日) (#)
				5	1, 7, 14	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (5回, 7日) (#) 圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (5回, 7日) (#)
もも (果肉)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A:*0.04/**0.04/**0.02 (*2回, 14日、**2回, 28日) 圃場B:<0.03/<0.03/<0.02 (2回, 14日)
			4000倍散布 300 L/10 a			
	2		4000倍散布 400 L/10 a 4000倍散布 300 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A:*0.04/**0.04/**0.04 (*3回, 14日、**3回, 21日) 圃場B:<0.03/<0.03/0.02 (*3回, 14日)
	2		2000倍散布 400 L/10 a 2000倍散布 360 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:0.16/-/- 圃場B:0.30/-/-
もも (果皮)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A:0.66/0.06/0.04 (2回, 14日) 圃場B:0.30/0.06/0.04 (2回, 14日)
			4000倍散布 300 L/10 a			
	2		3	4000倍散布 400 L/10 a	14, 21, 28	圃場A:0.59/0.10/0.06 (3回, 14日) 圃場B:0.26/0.06/0.05 (3回, 14日)
				4000倍散布 300 L/10 a		
	2		2000倍散布 400 L/10 a 2000倍散布 360 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:3.73/-/- 圃場B:9.89/-/-
すいか (果肉)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 300, 150~200 L/10 a	5	1, 8, 14 1, 7, 14	圃場A:<0.02/-/- (5回, 8日) (#) 圃場B:<0.02/-/- (5回, 7日) (#)
りんご (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 700 L/10 a	1	14, 21, 30, 60	圃場A:<0.03/<0.03/<0.02 (1回, 14日)
					14, 21, 30, 59	圃場B:<0.03/<0.03/<0.02 (1回, 14日)
	2			2	14, 21, 30, 60	圃場A:0.04/<0.03/<0.02 (2回, 14日)
					14, 21, 30, 59	圃場B:<0.03/<0.03/<0.02 (2回, 14日)
				3	14, 21, 30, 60	圃場A:0.04/<0.03/<0.02 (3回, 14日)
	2	2000倍散布 830 L/10 a 2000倍散布 700 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.14/<0.03/<0.02 圃場B:0.04/<0.03/<0.02	

シメコナゾール 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【シメコナゾール/代謝物D/代謝物F】
なし (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	2	1, 14, 21, 28	圃場A:<0.03/<0.03/<0.02 (2回, 14日)
	2			圃場B:0.07/<0.03/<0.02 (2回, 14日)		
	2			圃場A:0.07/<0.03/<0.02 (3回, 14日)		
かき (果実)	2	20.0%水和剤	2000倍散布 400 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場B:0.07/0.03/<0.02 (3回, 14日)
			2000倍散布 350 L/10 a			圃場A:0.18/-/-
うめ (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 350 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場B:0.06/-/-
			4000倍散布 435 L/10 a			圃場A:0.02/<0.03/<0.02 (4回, 21日) (#)
ネクタリン (果実)	2	20.0%水和剤	2000倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場B:0.06/<0.03/<0.02 (4回, 21日) (#)
			2000倍散布 270 L/10 a			圃場A:0.50/-/-
すもも (果実)	2	20.0%水和剤	2000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B:0.39/-/-
			2000倍散布 400 L/10 a			圃場A:0.14/-/-
あんず (果実)	2	20.0%水和剤	2000倍散布 400 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B:<0.05/-/-
			2000倍散布 400 L/10 a			圃場A:<0.05/-/-
おうとう (果実)	2	20.0%水和剤	2000倍散布 625 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.40/-/-
			2000倍散布 400 L/10 a			圃場B:0.28/-/-
ぶどう (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A:1.13/-/-
			4000倍散布 300 L/10 a			圃場B:0.61/-/-
いちご (果実)	2	20.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.02/<0.02 (3回, 1日) (#)
			2000倍散布 400 L/10 a			圃場B:0.08/<0.02/<0.02 (3回, 1日) (#)
きゅうり (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 159~218.2, 250 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.02/<0.02 (3回, 1日) (#)
			4000倍散布 159~218.2, 250 L/10 a			圃場B:0.11/<0.02/<0.02 (5回, 1日) (#)
トマト (果実)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 150 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:0.02/-/- (3回, 1日) (#)
			4000倍散布 150 L/10 a			圃場B:0.03/-/- (3回, 1日) (#)
かぼちゃ (果実)	2	20.0%水和剤	5000倍散布 200 L/10 a	2	21, 30, 45	圃場A:<0.05/-/- (2回, 21日) (#)
			5000倍散布 200 L/10 a			圃場B:<0.05/-/- (2回, 21日) (#)
ほうれんそう (茎葉)	2	1.5%粒剤	6 kg/10 a播溝土壌混和	1	43, 46, 50	圃場A:0.02/-/- (1回, 43日)
			6 kg/10 a播溝土壌混和			圃場B:<0.01/-/- (1回, 32日)
ごぼう (根部)	2	1.5%粒剤	18 kg/10 a播溝土壌混和	1	188, 191, 195	圃場A:0.10/-/- (1回, 191日)
			18 kg/10 a播溝土壌混和			圃場B:0.01/-/- (1回, 148日)
菜ねぎ (茎葉)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 150 L/10 a	3	3, 7, 14, 21	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 14日) (#)
			4000倍散布 150 L/10 a			圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 14日) (#)
根深ねぎ (茎葉)	2	20.0%水和剤	6 kg/10 a土寄せ時株元処理	3	14, 21, 28	圃場A:<0.02/-/-
			6 kg/10 a土寄せ時株元処理			圃場A:0.05/<0.02/<0.02 (3回, 14日) (#)
根深ねぎ (茎葉)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 150 L/10 a	3	3, 7, 14, 21	圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 14日) (#)
			4000倍散布 150 L/10 a			圃場A:<0.02/-/-

シメコナゾール 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【シメコナゾール/代謝物D/代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
にんにく (鱗茎)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 300, 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02/-/- (3回, 7日) (#) 圃場B:<0.02/-/- (3回, 7日) (#)
	2	1.5%粒剤+ 20.0%水和剤	18 kg/10 a全面土壌混 和(1回) + 600倍散布 300, 250 L/10 a (3回)	1+3	7	圃場A:<0.01/-/- (#) 圃場B:<0.01/-/- (#)
	2	1.5%粒剤+ 20.0%水和剤	18 kg/10 a全面土壌混 和(1回) + 6 kg/10 a 株元散布(2回) + 600 倍散布 196 L/10 a (3 回)	1+2+3	7, 14, 21	圃場A:<0.01/-/- (6回, 7日) (#) 圃場B:<0.01/-/- (6回, 7日) (#)
しょうが (球茎)	2	1.5%粒剤	6 kg/10 a株元散布 196 L/10 a (3回)	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01/-/- (4回, 15日) (#) 圃場B:<0.02/-/- (4回, 15日) (#)
しょうが (球茎)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 300, 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02/-/- (3回, 7日) (#) 圃場B:<0.02/-/- (3回, 7日) (#)
しょうが (球茎)	2	20.0%水和剤	5000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.02/-/- (3回, 7日) (#) 圃場B:<0.02/-/- (3回, 7日) (#)
だいず (乾燥子実)	2	0.4%粉剤	4 kg/10 a散布	2	14, 30, 60	圃場A:0.04/-/- (2回, 30日) (#) 圃場B:0.05/-/- (2回, 30日) (#)
	2			圃場A:0.08/-/- (4回, 30日) (#) 圃場B:0.10/-/- (4回, 30日) (#)		
	2	20.0%水和剤	1000倍散布 150 L/10 a	2	14, 30, 60	圃場A:0.04/-/- (2回, 30日) 圃場B:0.04/-/- (2回, 30日)
	2			圃場A:0.06/-/- (4回, 30日) (#) 圃場B:0.13/-/- (4回, 30日) (#)		
だいず (乾燥子実)	2	50%水和剤	8倍無人ヘリコプターによる 散布 0.8 L/10 a	2	14, 29, 59 14, 30, 60	圃場A:0.01/-/- (2回, 29日) (#) 圃場B:0.02/-/- (2回, 30日) (#)
こんにやく (球茎)	2	1.5%粒剤	6 kg/10 a株元散布	3	137, 144, 151 86, 93, 100	圃場A:<0.01/-/- (3回, 137日) 圃場B:0.02/-/- (3回, 100日) 圃場A:4.54/1.67/0.04
茶 (荒茶)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A:4.67/1.91/0.04 (2回, 7日) (#) 圃場B:2.50/1.42/0.02 (2回, 7日) (#)
	2			7, 14, 21	圃場A:2.5/-/- 圃場B:6.0/-/-	
	2			7, 14, 21	圃場A:4.4/-/- (2回, 7日) (#) 圃場B:8.2/-/- (2回, 7日) (#)	
	2			7, 14, 21	圃場A:1.72/1.06/0.02 圃場B:0.56/*0.59/<0.02 (*1回, 14日)	
茶 (浸出液)	2	20.0%水和剤	4000倍散布 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A:1.80/1.10/0.03 (2回, 7日) (#) 圃場B:1.10/1.21/0.02 (2回, 7日) (#)
	2			7, 14, 21	圃場A:0.93/-/- 圃場B:2.17/-/-	
	2			7, 14, 21	圃場A:1.64/-/- (2回, 7日) (#) 圃場B:2.54/-/- (2回, 7日) (#)	
	2			7, 14, 21	圃場A:1.64/-/- (2回, 7日) (#) 圃場B:2.54/-/- (2回, 7日) (#)	

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

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

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

(別紙1-2)

シメコナゾール 作物残留試験一覧表 (韓国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	
とうがらし	1	20%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	圃場A:0.79 圃場A:0.87
	1			3	

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02,0.02
大豆	0.2	0.2	○			0.04,0.04
こんにゃくいも	0.1	0.1	○			<0.01,0.02
キャベツ	0.05		申			<0.01,<0.01
ごぼう	0.3	0.3	○			0.01,0.10
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.7		申			0.12,0.25(\$)(サラダ菜)
ねぎ(リーキを含む。)	0.2	0.2	○			<0.02(#),0.05(#)(根深ねぎ)
にんにく	0.1	0.1	○			<0.02(#),<0.02(#)
にら	0.1		申			<0.01,0.02
トマト	0.2	0.2	○			0.02(#),0.03(#)(%)
その他のなす科野菜	2	2		2.0	韓国	【0.87(とうがらし)(韓国)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	0.3	○			0.06(#),0.08(#)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2	0.2	○			<0.05(#),<0.05(#)
すいか	0.1	0.1	○			<0.02(#),<0.02(#)
メロン類果実	0.1	0.1	○			<0.02(#),<0.02(#)
ほうれんそう	0.1	0.1	○			<0.01,0.02
しょうが	0.3		申			0.02,0.07(\$)
みかん	0.1	0.1	○			<0.02(#),<0.02(#)
なつみかんの果実全体	0.3	0.3	○			0.05(#),0.06(#)
レモン	0.3	0.3	○			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.3	0.3	○			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	0.3	0.3	○			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	0.3	0.3	○			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	0.3	0.3	○			(なつみかんの果実全体参照) <0.02(#),0.08(#)(ゆず)
りんご	0.5	0.5	○			0.04,0.14(\$)
日本なし	0.5	0.5	○			0.06,0.18
西洋なし	0.5	0.5	○			(日本なし参照)
もも	0.7	0.7	○			0.16,0.30
ネクタリン	0.5	0.5	○			0.03,0.14(\$)
あんず(アプリコットを含む。)	1	1	○			0.28,0.40
すもも(プルーンを含む。)	0.2	0.3	○			<0.05,<0.05
うめ	1	1	○			0.39,0.50
おうとう(チェリーを含む。)	3	3	○			0.61,1.13(\$)
いちご	3	3	○			0.22,1.48(\$)
ぶどう	0.2	0.2	○			<0.02(#),0.06(#)
かき	0.2	0.2	○			0.02(#),0.06(#)
茶	10	10	○			2.5,6.0
その他のスパイス	0.3	0.3	○			0.08(#),0.08(#)(みかんの果皮)
その他のハーブ	30		申			3.76, 6.90, 21.0(\$)(しそ)
魚介類	0.02	0.02				推:0.0102

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

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

シメコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.1	16.4	8.6	10.5	18.0
大豆	0.2	7.8	4.1	6.3	9.2
こんにゃくいも	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1
キャベツ	0.05	1.2	0.6	1.0	1.2
ごぼう	0.3	1.2	0.5	1.2	1.4
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.7	6.7	3.1	8.0	6.4
ねぎ(リーキを含む。)	0.2	1.9	0.7	1.4	2.1
にんにく	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1
にら	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2
トマト	0.2	6.4	3.8	6.4	7.3
その他のなす科野菜	2	2.2	0.2	2.4	2.4
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	6.2	2.9	4.3	7.7
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2	1.9	0.7	1.6	2.6
すいか	0.1	0.8	0.6	1.4	1.1
メロン類果実	0.1	0.4	0.3	0.4	0.4
ほうれんそう	0.1	1.3	0.6	1.4	1.7
しょうが	0.3	0.5	0.1	0.3	0.5
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	0.3	0.4	0.2	1.4	0.6
レモン	0.3	0.2	0.0	0.1	0.2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.3	2.1	4.4	3.8	1.3
グレープフルーツ	0.3	1.3	0.7	2.7	1.1
ライム	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.3	1.8	0.8	0.8	2.9
りんご	0.5	12.1	15.5	9.4	16.2
日本なし	0.5	3.2	1.7	4.6	3.9
西洋なし	0.5	0.3	0.1	0.1	0.3
もも	0.7	2.4	2.6	3.7	3.1
ネクタリン	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず(アブリコットを含む。)	1	0.2	0.1	0.1	0.4
すもも(プルーンを含む。)	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2
うめ	1	1.4	0.3	0.6	1.8
おうとう(チェリーを含む。)	3	1.2	2.1	0.3	0.9
いちご	3	16.2	23.4	15.6	17.7
ぶどう	0.2	1.7	1.6	4.0	1.8
かき	0.2	2.0	0.3	0.8	3.6
茶	10	66.0	10.0	37.0	94.0
その他のスパイス	0.3	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のハーブ	30	27.0	9.0	3.0	42.0
魚介類	0.02	1.9	0.8	1.1	2.3
計		198.4	102.3	136.0	259.5
ADI比(%)		42.4	72.9	27.4	54.4

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

シメコナゾール推定摂取量(短期)：一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	0.1	0.1	0.6	0
大豆	大豆	0.2	0.2	0.2	0
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.5	0
ごぼう	ごぼう	0.3	0.3	1.5	1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	0.7	0.7	3.9	2
	非結球レタス類	0.7	0.7	2.8	1
	レタス	0.7	0.7	4.0	2
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.2	0.2	0.8	0
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.1	0
にら	にら	0.1	0.1	0.1	0
トマト	トマト	0.2	0.2	2.2	1
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	2	2	3.2	2
	ししとう	2	2	2.0	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.3	0.3	1.9	1
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.2	0.2	2.0	1
	ズッキーニ	0.2	0.2	1.4	1
すいか	すいか	0.1	0.1	3.3	2
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.7	1
ほうれんそう	ほうれんそう	0.1	0.1	0.5	0
しょうが	しょうが	0.3	0.3	0.3	0
みかん	みかん	0.1	0.1	0.9	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.3	0.3	3.7	2
	レモン	0.3	0.3	0.6	0
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.3	0.3	2.8	1
	オレンジ果汁	0.3	0.3	3.0	2
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.3	0.3	5.2	3
	きんかん	0.3	0.3	0.7	0
その他のかんきつ類果実	ぼんかん	0.3	0.3	3.2	2
	ゆず	0.3	0.3	0.5	0
	すだち	0.3	0.3	0.5	0
	りんご	0.5	0.5	7.1	4
りんご	りんご果汁	0.5	0.5	5.3	3
	日本なし	0.5	0.5	7.6	4
西洋なし	西洋なし	0.5	0.5	7.0	4
もも	もも	0.7	0.7	9.5	5
すもも(ブルーンを含む。)	ブルーン	0.2	0.2	1.2	1
	うめ	1	1	1.4	1
おうとう(チェリーを含む。)	おうとう	3	3	7.5	4
いちご	いちご	3	3	11.4	6
ぶどう	ぶどう	0.2	0.2	2.7	1
かき	かき	0.2	0.2	2.9	1
茶	緑茶類	10	10	6.1	3

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

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

シメコナゾール推定摂取量(短期)：幼小児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	0.1	0.1	1.1	1
大豆	大豆	0.2	0.2	0.2	0
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.8	0
ごぼう	ごぼう	0.3	0.3	1.9	1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	0.7	0.7	6.9	3
	非結球レタス類	0.7	0.7	9.7	5
	レタス	0.7	0.7	6.2	3
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.2	0.2	1.3	1
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.1	0
にら	にら	0.1	0.1	0.2	0
トマト	トマト	0.2	0.2	5.4	3
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.3	0.3	4.4	2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.2	0.2	3.2	2
すいか	すいか	0.1	0.1	8.7	4
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	2.9	1
ほうれんそう	ほうれんそう	0.1	0.1	1.1	1
しょうが	しょうが	0.3	0.3	0.4	0
みかん	みかん	0.1	0.1	2.7	1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.3	0.3	8.1	4
	オレンジ果汁	0.3	0.3	5.3	3
りんご	りんご	0.5	0.5	16.0	8
	りんご果汁	0.5	0.5	16.9	8
日本なし	日本なし	0.5	0.5	14.4	7
もも	もも	0.7	0.7	29.7	10
うめ	うめ	1	1	3.4	2
いちご	いちご	3	3	32.4	20
ぶどう	ぶどう	0.2	0.2	6.1	3
かき	かき	0.2	0.2	4.2	2
茶	緑茶類	10	10	9.6	5

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

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

シメコナゾール推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値率 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	0.1	0.1	0.5	1
大豆	大豆	0.2	0.2	0.2	0
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.5	1
ごぼう	ごぼう	0.3	0.3	1.3	1
レタス	レタス類	0.7	0.7	4.0	4
	非結球レタス類	0.7	0.7	2.9	3
	レタス	0.7	0.7	4.0	4
ねぎ	ねぎ	0.2	0.2	0.7	1
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.0	0
にら	にら	0.1	0.1	0.1	0
トマト	トマト	0.2	0.2	2.0	2
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	2	2	3.2	4
	ししとう	2	2	2.4	3
きゅうり	きゅうり	0.3	0.3	1.8	2
かぼちゃ	かぼちゃ	0.2	0.2	1.9	2
	ズッキーニ	0.2	0.2	1.4	2
すいか	すいか	0.1	0.1	3.4	4
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.8	2
ほうれんそう	ほうれんそう	0.1	0.1	0.5	1
しょうが	しょうが	0.3	0.3	0.2	0
みかん	みかん	0.1	0.1	0.8	1
なつみかん	なつみかん	0.3	0.3	3.7	4
レモン	レモン	0.3	0.3	0.6	1
オレンジ	オレンジ	0.3	0.3	2.6	3
	オレンジ果汁	0.3	0.3	2.2	2
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.3	0.3	4.9	5
その他のかんきつ類果実	きんかん	0.3	0.3	0.7	1
	ぼんかん	0.3	0.3	3.2	4
	ゆず	0.3	0.3	0.4	0
	すだち	0.3	0.3	0.5	1
	りんご	りんご	0.5	0.5	6.8
りんご	りんご果汁	0.5	0.5	5.3	6
	日本なし	0.5	0.5	7.3	8
西洋なし	西洋なし	0.5	0.5	7.0	8
もも	もも	0.7	0.7	9.0	10
すもも	ブルーベリー	0.2	0.2	1.2	1
うめ	うめ	1	1	1.4	2
おうとう	おうとう	3	3	7.5	8
いちご	いちご	3	3	10.1	10
ぶどう	ぶどう	0.2	0.2	2.6	3
かき	かき	0.2	0.2	2.6	3
茶	緑茶類	10	10	5.6	6

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成13年10月12日	初回農薬登録
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成19年 2月 5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 6月 1日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(魚介類)
平成19年 6月 5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成19年 8月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年12月28日	残留農薬基準告示
平成20年 9月 3日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(適用拡大:かぼちゃ及びうめ)
平成20年10月 7日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年 3月12日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年 5月19日	残留農薬基準告示
平成23年 2月 7日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(適用拡大:こんにゃく、ごぼう、ほうれんそう等)
平成23年 3月22日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年 2月 9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 3月26日	残留農薬基準告示
平成24年 4月16日	インポートトレランス申請(とうがらし)
平成24年 7月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年11月12日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 8月 6日	残留農薬基準告示

- 平成27年 8月24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：レタス、非結球レタス、キャベツ等）
- 平成27年10月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成28年 2月23日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成28年 9月 5日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成28年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部长 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申

シメコナゾール

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.1
大豆	0.2
こんにゃくいも	0.1
キャベツ	0.05
ごぼう	0.3
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.7
ねぎ(リーキを含む。)	0.2
にんにく	0.1
にら	0.1
トマト	0.2
その他のなす科野菜 ^{注1)}	2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2
すいか	0.1
メロン類果実	0.1
ほうれんそう	0.1
しょうが	0.3
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	0.3
レモン	0.3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.3
グレープフルーツ	0.3
ライム	0.3
その他のかんきつ類果実 ^{注2)}	0.3
りんご	0.5
日本なし	0.5
西洋なし	0.5
もも	0.7
ネクタリン	0.5
あんず(アプリコットを含む。)	1
すもも(プルーンを含む。)	0.2
うめ	1
おうとう(チェリーを含む。)	3
いちご	3
ぶどう	0.2
かき	0.2
茶	10
その他のスパイス ^{注3)}	0.3
その他のハーブ ^{注4)}	30
魚介類	0.02

注1)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注2)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注3)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

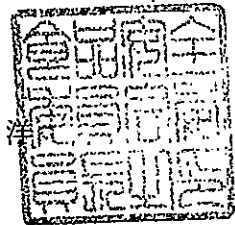
注4)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府 食 第 93 号
平成 28 年 2 月 23 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発生食 1009 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシメコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シメコナゾールの一日摂取許容量を 0.0085 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を 0.2 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.09 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

シメコナゾール (第5版)

2016年2月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	9
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	11
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) ラット	12
(2) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	17
(3) マウス	17
2. 植物体内運命試験	18
(1) 水稻①	18
(2) 水稻②	19
(3) りんご	19
(4) だいず	20
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的土壌中運命試験	21
(2) 湛水土壌中運命試験①	21
(3) 湛水土壌中運命試験②	22
(4) 土壌溶脱試験	22
(5) 土壌吸着試験	23
4. 水中運命試験	23
(1) 加水分解試験①	23
(2) 加水分解試験②	23
(3) 水中光分解試験	23
5. 土壌残留試験	24
6. 作物等残留試験	24

(1) 作物残留試験 (国内)	24
(2) 作物残留試験 (海外)	24
(3) 魚介類における最大推定残留値	25
(4) 推定摂取量	25
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	29
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	33
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	35
(2) 発生毒性試験 (ラット)	36
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
13. 遺伝毒性試験	37
14. その他の試験	40
(1) 肝腫瘍発現機序検討試験	40
(2) 分娩異常発現機序検討試験	41
(3) 腎盂拡張発現機序検討試験	41
III. 食品健康影響評価	44
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	51
・別紙2: 検査値等略称	52
・別紙3: 作物残留試験成績	54
・別紙4: 推定摂取量	62
・参照	63

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2001年 10月 12日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 2月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0205002号）
- 2007年 2月 6日 関係書類の接受（参照2、3）
- 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 5月 28日 第4回農薬専門調査会確認評価第三部会
- 2007年 6月 1日 農林水産省から厚生労働省へ残留基準値設定依頼（魚介類）
- 2007年 6月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0605002号）、関係書類の接受（参照4、5）
- 2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 6月 20日 第20回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 6月 28日 第196回食品安全委員会（報告）
- 2007年 6月 28日 から7月27日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 8月 21日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 23日 第203回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照6）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照7）

—第2版関係—

- 2008年 9月 3日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぼちゃ及びうめ）
- 2008年 10月 7日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1007003号）、関係書類の接受（参照8、9）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 12月 9日 第46回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 3月 10日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照10）
- 2010年 5月 19日 残留農薬基準告示（参照11）

—第3版関係—

- 2011年 2月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及

び基準値設定依頼（適用拡大：こんにゃく、ごぼう、ほうれんそう）

- 2011年 3月 22日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0322 第 6 号）、関係書類の接受（参照 12～15）
- 2011年 4月 28日 第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 5日 追加資料受理（参照 16）
- 2012年 1月 13日 第 79 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 9日 第 418 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 17）
- 2013年 3月 12日 残留農薬基準告示（参照 21）

－第 4 版関係－

- 2012年 4月 16日 インポートトレランス申請（とうがらし）
- 2012年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0718 第 4 号）
- 2012年 7月 18日 関係書類の接受（参照 18～20）
- 2012年 7月 23日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 11月 12日 第 453 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 22）
- 2013年 8月 6日 残留農薬基準告示（参照 23）

－第 5 版関係－

- 2015年 8月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ、レタス等）
- 2015年 10月 9日 厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1009 第 3 号）
- 2015年 10月 13日 関係書類の接受（参照 25～27）
- 2015年 10月 20日 第 581 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 11月 12日 第 49 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2015年 12月 16日 第 130 回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 1月 12日 第 590 回食品安全委員会（報告）
- 2016年 1月 13日 から 2月 11日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 2月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 2月 23日 第 596 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

*: 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

*: 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

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

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

(2008年3月31日まで)

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

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

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏

佐々木有
代田眞理子
高木篤也

平塚 明
福井義浩
藤本成明

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

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

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

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原教美
根岸友惠

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳

本多一郎
森田 健
山手丈至

加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

<第49回農業専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

豊田武士

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「シメコナゾール」(CAS No.149508-90-7)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(キャベツ、レタス等)の成績等が新たに提出された。

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

各種毒性試験結果から、シメコナゾール投与による影響は主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、出産率の低下及び児動物の腎盂拡張が認められた。追加で実施された「胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験(1世代繁殖試験)」等の結果、腎盂拡張については、妊娠(胎生)後期に発現することが知られているレニン/アンジオテンシン系に及ぼす影響に起因する可能性が示唆された。また、発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシメコナゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.85 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.0085 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

シメコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の9.00 mg/kg体重/日であり、認められた所見は児動物の腎盂拡張であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.09 mg/kg体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg体重をARfDと設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シメコナゾール

英名：simeconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-
3-(トリメチルシリル)プロパン-2-オール

英名：(RS)-2-(4-fluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-
3-(trimethylsilyl)propan-2-ol

CAS (No.149508-90-7)

和名：α-(4-フルオロフェニル)-α-[(トリメチルシリル)
メチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：α-(4-fluorophenyl)-α-[(trimethylsilyl)
methyl]-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

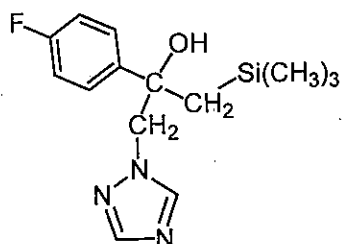
4. 分子式

$C_{14}H_{20}FN_3OSi$

5. 分子量

293.41

6. 構造式



原体中組成 $R : S = 1 : 1$

7. 開発の経緯

シメコナゾールは、三共アグロ株式会社により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は、菌類の細胞膜成分であるエルゴステロール生合成の阻害であり、ラノステロールの C14 位脱メチル化を阻害する。我が国ではおうとう、りんご、だいず等に農薬登録されている。諸外国では韓国においてきゅうり、ぶどう等に農薬登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：キャベツ、レタス等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、シメコナゾールのトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]シメコナゾール」という。）、フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]シメコナゾール」という。）及び代謝物 B 又は D のトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]代謝物 B 又は D」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からシメコナゾールの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[tri- ^{14}C]シメコナゾールを 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 70 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 3）

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5		70	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	8	1	4	2
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.14	0.58	10.4	8.08
$T_{1/2}$ (hr)	48	26	86	16
AUC_{0-168} (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	102	39.7	1,100	418

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] より得られた胆汁及び尿中排泄率並びに体内残留放射能から算出した吸収率は、雄で少なくとも 83.5%、雌で少なくとも 74.2% であった。（参照 3）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[tri- ^{14}C]シメコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（14 日間、雌雄各 5 匹）し体内分布試験が実施された。また、排泄試験 [1. (1) ④a.] の [phe- ^{14}C]シメ

コナゾールを低用量で単回経口投与したラットの投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では、いずれの投与群においても肝臓、副腎及び腎臓等で高かった。投与 168 時間後では肝臓及び腎臓等に比較的高い濃度の残留放射能が認められたが、いずれの組織も時間経過とともに減少しており、蓄積性はなかった。(参照 3、13、15)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識体	投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近*	投与 168 時間後
[tri- ^{14}C] シメコナ ゾール	単回 経口	5	雄	肝臓(12.6)、副腎(3.15)、 腎臓(1.44)、肺(1.37)、 血漿(1.30)	肝臓(1.63)、腎臓(1.47)、 血液(0.40)
			雌	肝臓(11.4)、腹腔内脂肪 (9.83)、皮下脂肪(7.89)、 副腎(6.28)、腎臓(2.89)、 卵巣(2.21)、肺(2.06)、 甲状腺(1.53)、脳下垂体 (1.23)、心臓(1.15)、子 宮(1.07)、脳(1.01)、脾 臓(0.85)、胸腺(0.83)、 筋肉(0.75)、血漿(0.68)	腎臓(0.78)、肺(0.41)、 肝臓(0.25)、血液(0.15)
		70	雄	肝臓(107)、腹腔内脂肪 (80.1)、皮下脂肪(67.6)、 副腎(45.4)、腎臓(27.2)、 肺(25.2)、甲状腺(21.0)、 脳下垂体(20.5)、心臓 (17.8)、精囊(15.1)、脾 臓(14.0)、血漿(13.0)	肝臓(17.4)、腎臓(17.0)、 血液(4.42)
			雌	腹腔内脂肪(153)、皮下 脂肪(110)、肝臓(94.0)、 副腎(75.4)、卵巣(38.7)、 腎臓(37.7)、脳下垂体 (27.8)、肺(27.5)、甲状 腺(25.5)、心臓(24.8)、 脳(23.9)、胸腺(19.4)、 骨(16.9)、脾臓(16.8)、 子宮(15.7)、筋肉(15.1)、 血漿(9.51)	腎臓(7.52)、肝臓(3.27)、 血液(1.45)
	反復 経口	5	雄		肝臓(10.8)、腎臓(8.23)、 血液(5.19)、脾臓(1.85)、 血漿(1.66)
			雌		腎臓(4.01)、肺(3.36)、 血液(1.42)、肝臓 (0.826)、脾臓(0.601)、

				血漿(0.393)
[phe- ¹⁴ C] シメコナ ゾール	単回 経口	5	雄	肝臓(2.00)、腎臓(1.90)、 血液(0.47)、肺(0.32)、 脾臓(0.16)、血漿(0.08)
			雌	腎臓(0.95)、肺(0.48)、 肝臓(0.27)、血液(0.16)、 脾臓(0.06)、血漿(0.03)

* : 雄では投与 6 時間後、雌では投与 2 時間後
 / : 実施せず。

③ 代謝

[tri-¹⁴C]シメコナゾール又は[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験 [1. (1)④a.]及び胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.]におけるラットの尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験 [1. (1)②]におけるラットの血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

単回経口投与群における尿、糞、肝臓及び胆汁中の代謝物は表 3 に、反復経口投与群における尿及び糞中代謝物は表 4 にそれぞれ示されている。

ラットの尿及び糞中における代謝物の種類には投与量による顕著な差はみられなかったが、各代謝物の生成量に性差が認められた。いずれの標識体投与群においても、尿中の主要代謝物は、雄では代謝物 I、雌では代謝物 D の硫酸抱合体であった。糞中では、尿中で検出された代謝物がいずれも少量検出された。糞中に未変化のシメコナゾールは検出されなかった。

血漿中の主要代謝物は、雄では代謝物 E 及び F、雌では未変化のシメコナゾール及び代謝物 D の硫酸抱合体であったがいずれも 1% TAR 未満であった。

肝臓中の主要代謝物は、雄では代謝物 E、雌では代謝物 D の硫酸抱合体であった。ほかに尿及び糞中と同様の代謝物が少量検出された。

胆汁中の主要代謝物は、雄では代謝物 D のグルクロン酸抱合体、雌では代謝物 D のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。

シメコナゾールはラット体内で代謝物 D へと酸化され、代謝物 D は硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受け、一方ではさらに代謝物 E や I へと酸化されると考えられた。また、胃液のような酸性条件下では、代謝物 B へ容易に分解することが認められており、消化管内において親化合物の一部が代謝物 B へ変化し、続いて代謝物 F へと代謝され、代謝物 G へと酸化される経路及びグルクロン酸抱合を受ける経路が示された。(参照 3、13、15)

表3 単回経口投与群における尿、糞、肝臓及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	代謝物
[tri- ¹⁴ C] シメコナ ゾール	5	尿 ¹⁾	雄	I(16.8)、H(8.54)、E(7.74)、J(7.17)、F+G(4.38)、 Dのグルクロン酸抱合体(2.05)、Dの硫酸抱合体 (1.00)
			雌	Dの硫酸抱合体(34.9)、I(4.81)、D(4.71)、J(1.84)、 E(1.79)、F+G(1.26)
		糞 ¹⁾	雄	E(10.2)、Fのグルクロン酸抱合体(3.55)、D(2.51)、 H(1.90)、Dの硫酸抱合体(1.65)、F+G(1.53)
			雌	Dの硫酸抱合体(31.6)、E(2.33)、D(1.67)
		肝臓 ²⁾	雄	E(2.29)
			雌	Dの硫酸抱合体(3.68)
	胆汁 ³⁾	雄	Dのグルクロン酸抱合体(56.5)、D+E(11.5)、F のグルクロン酸抱合体(1.34)	
		雌	Dのグルクロン酸抱合体(35.6)、Dの硫酸抱合体 (16.6)、D+E(2.51)	
	70 ⁴⁾	尿	雄	I(12.9)、E(12.3)、J(7.84)、H(7.80)、F+G(5.07)、 Dのグルクロン酸抱合体(2.24)、D(1.73)、Dの硫 酸抱合体(1.09)
			雌	Dの硫酸抱合体(34.9)、I(5.45)、D(2.92)、J(1.83)、 F+G(1.80)、H(1.45)
		糞	雄	Dの硫酸抱合体(8.23)、E(5.62)、D(5.01)、F のグルクロン酸抱合体(1.99)、F+G(1.34)、 H(1.19)
			雌	Dの硫酸抱合体(34.9)
[phe- ¹⁴ C] シメコナ ゾール	5 ¹⁾	尿	雄	I(21.6)、H(10.5)、E(8.96)、F+G(5.10)、Dの グルクロン酸抱合体(3.32)、Dの硫酸抱合体(1.57)
			雌	Dの硫酸抱合体(38.4)、I(5.91)、Dのグルクロン 酸抱合体(2.11)、F+G(1.17)
		糞	雄	E(8.44)、Fのグルクロン酸抱合体(4.30)、D(2.09)、 Dの硫酸抱合体(1.10)、H(1.99)
			雌	Dの硫酸抱合体(26.6)、E(1.08)

1) : 投与後 48 時間

2) : 雄で投与 6 時間後、雌で投与 2 時間後

3) : 投与後 24 時間

4) : 雄で投与後 72 時間、雌で 48 時間

表4 [tri-¹⁴C]シメコナゾールの反復経口投与群における
尿及び糞中代謝物 (%TRR¹⁾)

試料	性別	第2回投与後24時間	第7回投与後24時間
尿	雄	I(24.0)、H(10.7)、F+G(8.61)、J(4.59)、 Dのグルクロン酸抱合体(3.53)、 D(1.90)、E(1.64)	I(28.8)、H(8.49)、F+G(7.60)、 E(6.33)、J(5.77)、Dのグルクロン酸 抱合体(2.42)
	雌	Dの硫酸抱合体(32.2)、I(6.85)、 E(3.78)、J(1.69)、Dのグルクロン酸 抱合体(1.52)、F+G(1.15)	Dの硫酸抱合体(35.8)、I(7.39)、 E(2.96)、Dのグルクロン酸抱合体 (3.55)、J(1.88)、D(1.27)、F+G(1.21)
糞	雄	D(6.51)、Fのグルクロン酸抱合体 (4.16)、H(3.03)、F+G(1.68)、Dの硫 酸抱合体(1.42)、E(1.08)	Fのグルクロン酸抱合体(3.53)、 H(2.71)、I(2.18)、D(2.05)、Dの硫 酸抱合体(1.62)、F+G(1.57)、E(1.06)
	雌	Dの硫酸抱合体(46.9)、D(1.66)	Dの硫酸抱合体(40.4)、D(1.10)

1) : 尿及び糞は24時間毎に採取し、採取日の尿及び糞中排泄量に対する割合で示されている。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾール若しくは [phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与又は [tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で反復経口投与 (14 日間) し、排泄試験が実施された。

単回経口投与群では、投与後 72 時間で大部分 (82.6~94.4%TAR) が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄量は 49.9~57%TAR、糞中排泄量は 27.9~41.9%TAR であった。また、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回投与して実施された予備試験において投与後 24 時間で呼気中への排泄はほとんど認められなかった。

反復経口投与群では、投与期間中は尿及び糞中に一定の割合で排泄されており、投与終了後は経時的に減少した。最終投与後 168 時間の累積尿中排泄量は 50.2~64.4%TAR、糞中排泄量は 30.8~47.6%TAR であった。(参照 3、13、15)

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で雄では 70.7%TAR が、雌では 57.3%TAR が胆汁中に排泄された。尿中への排泄量は雄で 4.9%TAR、雌で 13.9%TAR であり、糞中へは雄で 0.1%TAR 未満、雌で 0.3%TAR とほとんど排泄されなかった。雌雄とも主に胆汁中へ排泄されると考えられた。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] と比較すると、腸肝循環の存在が推定された。(参照 3)

(2) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験

[tri-¹⁴C]シメコナゾール、[tri-¹⁴C]代謝物 B 又は[tri-¹⁴C]代謝物 D を雄ラットの肝 9,000 g 上清に NADPH とともに加えて反応させ、代謝物を精査した。また、[tri-¹⁴C]代謝物 D を雌雄ラットの肝ミクロソームに NADPH とともに加えて反応させ、生成する代謝物の精査を行った。

ラット肝 9,000 g 上清を用いた代謝試験では、NADPH 依存的な酸化的代謝によって、代謝物 D、E、F、G、H 及び I が生じた。代謝物 D が反応の最も早い時期に生じたことから、ラットの体内に取り込まれたシメコナゾールは、酸化により代謝物 D に代謝された後、酸化又は抱合化を受けると推定された。

代謝物 D の *in vitro* 代謝試験において、生成する代謝物はシメコナゾールの場合と同様であり、シメコナゾールの代謝が代謝物 D を経由していることが考えられた。(参照 3)

(3) マウス

① 吸収

ICR マウス (雌雄各 6 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。

雌雄とも投与 2 時間後に最高濃度に達し、その後速やかに消失した。(参照 3)

表 5 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5	
	雄	雌
T _{max} (hr)	2	2
C _{max} (µg/g)	1.28	1.70
T _{1/2} (hr)	13	9
AUC ₀₋₁₆₈ (hr · µg/g)	114	84.3

② 分布

ICR マウス (雌雄各 3 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。雄では投与 2 及び 13 時間後に、雌では投与 2 及び 9 時間後に、組織及び臓器中の放射能濃度が測定された。また、排泄試験[1. (3) ④]のマウスを用いて、投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

投与 2 時間後の放射能濃度は、胃腸管、肝臓及び腹腔内脂肪で比較的高かった。雄では投与 13 時間後、雌では投与 9 時間後に、盲腸を除く全ての組織で速やかな放射能の消失が認められた。投与 168 時間後では、雌雄とも肝臓中の残留放射能濃度が最も高かった (雄で 0.487 µg/g、雌で 0.518 µg/g)。(参照

3)

③ 代謝

[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験[1. (3)④]に用いたマウスの尿及び糞並びに体内分布試験[1. (3)②]に用いたマウスの血漿、肝臓、腎臓及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 6 に示されている。

雌雄マウスの血漿中の主な代謝物は代謝物 E で、血漿中放射能の 26.7～38.0%検出され、未変化のシメコナゾールが 21.1～24.1%認められた。そのほかに代謝物 D、D のグルクロン酸抱合体、H 及び J が認められた。

雌雄マウスの肝臓及び腎臓中においても未変化のシメコナゾールのほか代謝物 E が検出されたが、いずれも僅か（肝臓中で 3.63～3.65%TAR 及び 4.02～4.40%TAR、腎臓中で 0.26～0.32%TAR 及び 0.28～0.31%TAR）であった。

雌雄マウスの胆汁中の主な代謝物は代謝物 D のグルクロン酸抱合体で、胆汁中放射能の 89.6～92.0%を占め、代謝物 E、H、J 及び未変化のシメコナゾールが認められたほか、雌では代謝物 D も認められた。

マウスにおける主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられた。（参照

3)

表 6 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

試料	性別	シメコナゾール	代謝物
尿	雄	0.63	D のグルクロン酸抱合体(20.7)、I(17.9)、E(6.79)、J(3.08)、H(2.81)、F のグルクロン酸抱合体(1.12)、D(1.92)
	雌	ND	D のグルクロン酸抱合体(21.5)、I(15.2)、E(11.5)、J(3.11)、H(2.83)
糞	雄	1.22	D(7.67)、E(3.85)、F のグルクロン酸抱合体(3.56)、F+G(1.03)
	雌	1.07	D(5.41)、F のグルクロン酸抱合体(3.67)、E(2.40)、I(1.55)、F+G(1.39)

ND：検出限界以下

④ 排泄

ICR マウス（雌雄各 5 匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄量は 61.4～63.3%TAR、糞中排泄量は 24.3～28.7%TAR であった。（参照 3）

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

水稻（品種：日本晴）の幼苗を移植したポットに[tri-¹⁴C]シメコナゾール又

は[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 900 g ai/ha の用量で田面水に処理し、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では処理 15、30 及び 120 日後（収穫期）、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では処理 120 日後に稲体が採取され、植物体内運命試験が実施された。また、各処理区とも処理 3 時間、1、3、6 及び 15 日後に田面水、処理 120 日後に土壌が採取された。

処理 30 日後の茎葉部における放射能は、7.1~13.9%TAR であった。

処理 120 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 31.3~38.0%TRR（1.39~2.75 mg/kg）及び 15.9~19.5%TRR（0.74~1.20 mg/kg）検出された。玄米中では、未変化のシメコナゾールが 6.1~9.7%TRR 検出されたほか、代謝物 K 及び L がそれぞれ 39.7~49.2%TRR（0.08~0.13 mg/kg）及び 36.5~39.7%TRR（0.08~0.09 mg/kg）検出された。もみ殻中の放射能には多数の成分が認められ、代謝物 L 及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 25.2~29.7%TRR（0.17~0.19 mg/kg）及び 24.3~31.2%TRR（0.12~0.17 mg/kg）検出された。

いずれの標識体処理区においても、田面水中放射能濃度は急速に減少し、処理 15 日後では 1.0%TAR 以下まで減少した。（参照 3、13）

(2) 水稻②

水稻（品種：日本晴）の幼苗を移植したポットに[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 560 g ai/ha の用量で田面水に処理し、処理 15、30 及び 98 日後（収穫期）に稲体が採取され、植物体内運命試験が実施された。また、処理 0、3 時間、1、3、6 及び 15 日後に田面水、処理 98 日後に土壌が採取された。

稲体における放射能は、処理 30 日後の茎葉部で 6.4~8.5%TAR であった。処理 98 日後の稲わら中の放射能は 8.5~12.5%TAR であったが、玄米及びもみ殻では 0.6%TAR 以下であった。

処理 98 日後の稲わらでは、代謝物 D の糖抱合体（グルコシド類の含量）及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 21.2~24.8%TRR（1.0~1.6 mg/kg）及び 21.6~23.5%TRR（1.1~1.5 mg/kg）検出された。精米では代謝物 L が 13.2~14.2%TRR（0.034~0.044 mg/kg）、糠では代謝物 K 及び L がそれぞれ 22.9~24.8%TRR（0.430~0.718 mg/kg）及び 32.9~41.3%TRR（0.776~0.954 mg/kg）検出された。もみ殻中では代謝物 L 及び未変化のシメコナゾールがそれぞれ 17.7~26.9%TRR（0.220~0.269 mg/kg）及び 22.1~28.7%TRR（0.181~0.437 mg/kg）検出された。

田面水中放射能濃度は急速に減少し、処理 30 日後では 1.1%TAR 以下まで減少した。（参照 13、16）

(3) りんご

りんご（品種：ふじ）の果実及び葉に[tri-¹⁴C]シメコナゾール又は[phe-¹⁴C]

シメコナゾールを $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($600 \text{ g ai}/\text{ha}$ に相当) の用量で塗布し、[tri- ^{14}C]シメコナゾール処理区では、処理 0、3、7、15 及び 45 日後 (収穫期)、[phe- ^{14}C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 45 日後に処理果実及び葉が採取され、植物体内運命試験が実施された。

いずれの標識体処理区においても、果実及び葉からの放射能の消失は速やかで、処理 45 日後に果実で 15.8~18.0%TAR、葉で 15.7~18.2%TAR であった。

処理 45 日後の果実 (表面洗液、果皮及び果肉の合計) では、未変化のシメコナゾールが 35.8~38.4%TRR ($0.017\sim 0.023 \text{ mg}/\text{kg}$) 検出された。10%TRR を超える代謝物として代謝物 D の糖抱合体 (グルコシド類の含量) 及び F がそれぞれ 14.2~21.4%TRR ($0.008\sim 0.010 \text{ mg}/\text{kg}$) 及び 9.8~10.0%TRR ($0.005\sim 0.006 \text{ mg}/\text{kg}$) 認められた。

処理 45 日後の葉 (表面洗液を含む) では、未変化のシメコナゾールが 52.9~59.9%TRR ($2.26\sim 2.62 \text{ mg}/\text{kg}$) 検出され、主な代謝物として代謝物 D の糖抱合体 (モノグルコシド) が 21.8~23.5%TRR ($0.83\sim 1.15 \text{ mg}/\text{kg}$) 認められた。

また、りんご (品種: ふじ) の葉に [tri- ^{14}C]シメコナゾールを $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($600 \text{ g ai}/\text{ha}$ に相当) の用量で塗布し、処理 0、3、7、14 及び 28 日後に処理葉、処理 3、7、14 及び 28 日後に未処理葉、処理 28 日後に未処理果実が採取され、移行性試験が実施された。

処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から未処理葉又は果実への移行は認められなかった。(参照 3、13)

(4) だいず

だいず (品種: タマホマレ) のさや及び葉に [tri- ^{14}C]シメコナゾール又は [phe- ^{14}C]シメコナゾールを $3.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($160 \text{ g ai}/\text{ha}$ の 2 回散布に相当) の用量で塗布し、[tri- ^{14}C]シメコナゾール処理区では、処理 0、3、7、15 及び 37 日後 (収穫期) に処理したさや及び葉、37 日後に根、[phe- ^{14}C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 37 日後に処理したさや及び葉、37 日後に根が採取され、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は処理 37 日後にさや全体で 39.3~48.2%TAR 認められた。さや表面に付着している放射能は経時的にさや内部に取り込まれ、処理 37 日後にはさや表面洗液で 1.7~4.3%TRR ($0.029\sim 0.062 \text{ mg}/\text{kg}$) であったのに対し、さや内部で 87.4~89.7%TRR ($1.26\sim 1.29 \text{ mg}/\text{kg}$)、豆で 6.0~10.8%TRR ($0.103\sim 0.198 \text{ mg}/\text{kg}$) であった。処理 37 日後に葉全体で 27.7~29.9%TAR 認められ、葉の表面洗液で 2.4~5.3%TRR ($0.054\sim 0.135 \text{ mg}/\text{kg}$) であった。また、処理 37 日後の根では最大 0.09%TAR が検出された。さや及び葉のいずれにおいても、標識位置による消失、移行性に大きな差は認められなかった。

処理 37 日後における未変化のシメコナゾールは、さや (表面洗液を含む)

及び豆でそれぞれ 15.3~19.9%TRR (0.233~0.302 mg/kg) 及び 2.4~3.6%TRR (0.041~0.065 mg/kg) であった。主要代謝物として代謝物 D の糖抱合体 (グルコシド類の含量) が、さや (表面洗液を含む) で 23.7~29.2%TRR (0.343~0.417 mg/kg)、豆で 1.9~2.1%TRR (0.032~0.038 mg/kg) 検出された。そのほかに代謝物 D、K 及び L が少量認められた。

処理 37 日後の葉中 (表面洗液を含む) では、未変化のシメコナゾールは 4.0~9.1%TRR (0.100~0.257 mg/kg) であり、代謝物 D の糖抱合体 (グルコシド類の含量) が 67.5~72.6%TRR (1.53~1.74 mg/kg) 検出された。

また、だいず (品種: タマホマレ) の葉に [tri-¹⁴C]シメコナゾールを 3.2 µg/cm² (160 g ai/ha の 2 回散布に相当) の用量で塗布し、処理 0、3、7 及び 14 日後に処理葉、処理 3、7 及び 14 日後に未処理葉、処理 14 日後に未処理未成熟さやが採取され、移行性試験が実施された。

処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から未処理葉又はさやへの移行は認められなかった。(参照 3、13)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

埴壤土 (岩手) 及び軽埴土 (石川) の水分含量を最大容水量の 60% に調整し 25°C の暗条件下で 19 日間プレインキュベートした後、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 3 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C の暗所で揮発性有機物質及び CO₂ を捕集しながら最長 120 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。両土壤における ¹⁴CO₂ の発生量は少なく、処理 120 日後で 0.23~0.80% TAR であった。非抽出放射能は時間の経過とともに増加し、処理 120 日後で 38.2~52.9% TAR であった。主要分解物は分解物 B、C 及び J で、岩手土壤では処理 120 日後に最高値として分解物 B が 19.5% TAR、分解物 C が 2.00% TAR、分解物 J が 4.58% TAR 検出された。石川土壤では処理 120 日後に分解物 J が 27.7% TAR と最高値を示したが、分解物 B は処理 7 日後、分解物 C は処理 15 日後にそれぞれ最高値 73.2 及び 3.12% TAR を示した後漸減した。シメコナゾールの推定半減期は、岩手土壤で 59 日、石川土壤で 3.5 日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壤とも R 体及び S 体の存在比はおおよそ 1:1 であり、土壤中での分解速度に差は認められなかった。(参照 3)

(2) 湛水土壤中運命試験①

埴壤土 (岩手) を湛水し 25°C の暗所で 10 日間以上プレインキュベートした後、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土又は [phe-¹⁴C]シメコナゾールを 1.3 mg/kg 乾土となるように添加し、水を加えて試験期間中の湛水深を 1 cm とし、25°C の暗所で最長 360 日間インキュベートする湛水土壤中運命試験が実施

された。また、滅菌土壌に湛水 (1 cm) し、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土で添加する湛水土壌中運命試験も実施された。なお、試験期間中は揮発性有機物質及び CO₂が捕集された。

非滅菌土壌において、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区の ¹⁴CO₂の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.01% TAR と少なかった。[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区の ¹⁴CO₂の発生量は緩やかに増加し、処理 360 日後には 23.0% TAR に達した。いずれの標識体処理においても表面水及び土壌の抽出放射能中の主要分解物は分解物 B で、処理 60 日後に最高値として 36% TAR 以上検出され、少量の分解物として分解物 C が 180 日後に 2.22% TAR 検出された。ほかに[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理では分解物 J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 13.1% TAR 検出された。

滅菌土壌では分解物 J は検出されず、分解物 B が処理 120 日後に最大 25.6% TAR、分解物 C が少量 (0.67% TAR) 検出された。

シメコナゾールの湛水土壌における推定半減期は、非滅菌土壌の [tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区で 19 日、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区で 20 日、滅菌土壌で 93 日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壌とも R 体及び S 体の存在比はおおよそ 1:1 であり、土壌中での分解速度に差は認められなかった。(参照 3)

(3) 湛水土壌中運命試験②

軽埴土 (石川) を湛水し 25°C の暗所で 7 日間プレインキュベートした後、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 1.2 mg/kg 乾土となるように添加し、水を加えて試験期間中の湛水深を 1 cm とし、25°C の暗所で最長 360 日間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施された。

¹⁴CO₂の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.56% TAR と少なかった。表面水及び土壌の抽出性放射能中の主要分解物は分解物 B で、処理 15 日後に最高値として 21.9% TAR 検出され、その後は量的に大きな変動は認められなかった。ほかに分解物 J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 7.49% TAR 検出され、分解物 C が少量 (0.8% TAR 以下) 検出された。

シメコナゾールの湛水土壌中における推定半減期は 122 日であった。(参照 3)

(4) 土壌溶脱試験

埴壤土 (滋賀、岩手及び岡山) 及び軽埴土 (石川) を用いて、[tri-¹⁴C]シメコナゾール 900 g ai/ha 相当を土壌カラムの表層に処理し、2 日間で約 400 mL の蒸留水を流下させる土壌溶脱試験が実施された。

いずれの土壌においても、放射能は土壌表層のみで検出され、溶出液及び土

壤下層では検出されなかった。土壤表層には未変化のシメコナゾールが 76.2～92.5% TAR、分解物 B が 0.6～11.1% TAR 検出され、シメコナゾールの下方移行性は低いと考えられた。(参照 3)

(5) 土壤吸着試験

軽埴土(石川及び茨城)、微砂質埴壤土(茨城)及び砂質埴壤土(愛知)を用いて土壤吸着試験が実施された。

シメコナゾールの土壤における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.19～28.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 219～2,330 であり、土壤吸着性が高いことが認められた。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを pH 4.0 の滅菌緩衝液(酢酸)に 0.97 mg/L の濃度で添加し、25±1°C の暗所で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

シメコナゾールの分解は速やかで、処理 30 日後の残存率は 48.8% TAR (0.47 mg/L) であった。分解物として B が認められ、処理 30 日後の分解物 B の生成量は 50.2% TAR (0.48 mg/L) であった。シメコナゾールの緩衝液中での推定半減期は 29.1 日であった。(参照 3)

(2) 加水分解試験②

シメコナゾールを pH 4.0 (リン酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液)及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に 28 mg/L の濃度で添加し、pH 4.0 の緩衝液は 50、60 及び 70°C で、それ以外は 50°C で最長 120 時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 4.0 の緩衝液中での推定半減期は 22.9 日(25°C)であった。pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液中ではシメコナゾールの分解は認められなかった。(参照 3)

(3) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]シメコナゾールを滅菌蒸留水(pH 6.75)及び自然水[土壤浸出水(滋賀)、pH 5.3]に 1.19 mg/L の濃度で添加し、25±2°C でキセノンランプの 14 日間照射(光強度: 99.5 W/m²、波長: 295 nm 以下をフィルターでカット)を行い、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中ではシメコナゾールは安定で、分解は認められなかった。自然水中では、未変化のシメコナゾールは照射 14 日後に 21.6% TAR 認められ、主要分解物として B が最大 15.9% TAR (照射 10 日後) 検出された。シメコナゾールの照射区における推定半減期は 7.2 日であった。(参照 3)

5. 土壤残留試験

沖積土・埴壤土（埼玉）、火山灰土・軽壤土（熊本）、火山灰土・埴壤土（青森）及び洪積土・埴壤土（福島）を用いて、シメコナゾール、分解物 B 及び J を分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。

結果は表 7 に示されている。分解物 J については、湛水状態では容器内及びほ場試験のいずれにおいても検出限界未満 (<0.01 mg/kg) であり、畑状態ではほ場試験の 182 日後における 0.06 mg/kg が最高値であった。（参照 3）

表 7 土壤残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
			シメコナゾール	シメコナゾール + B
容器内試験	湛水	沖積土・埴壤土	100	101
		火山灰土・軽壤土	52	52
	畑地	火山灰土・埴壤土	1 以内	45
		洪積土・埴壤土	130	166
ほ場試験	湛水 600 g ai/ha (2 回)	沖積土・埴壤土	5	5
		火山灰土・軽壤土	7	7
	畑地 350 g ai/ha (3 回)	火山灰土・埴壤土	26	80
		洪積土・埴壤土	60	73

1) 容器内試験では純品、ほ場試験では湛水状態で 1% 粒剤、畑地で 20% 水和剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験（国内）

国内において、稲、野菜及び果物等を用いて、シメコナゾール、代謝物 D 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。可食部におけるシメコナゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したしそ（葉）の 21.2 mg/kg であった。代謝物 D の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 1.70 mg/kg、代謝物 F の最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したもも（果肉）及び最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.04 mg/kg であった。（参照 26、27）

(2) 作物残留試験（海外）

海外において作物（とうがらし）を用いて、シメコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。シメコナゾールの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したとうがらしの 0.88 mg/kg であった。（参照 19、20）

(3) 魚介類における最大推定残留値

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

シメコナゾールの水産 PEC は 0.28 µg/L、BCF は 7.3（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.0102 mg/kg であった。（参照 5）

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、シメコナゾールを暴露評価対象物質として食品より摂取される推定摂取量が表 8 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からシメコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 8 食品中より摂取されるシメコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	60.3	22.5	30.7	84.3

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 3）

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 及び体重 (Irwin 法)	Fischer ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重 以上投与群で抑 制性症状 800 mg/kg 体重 投与群で 3 例、 2,000 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
	一般状態 及び体重 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	51.2	128	128 mg/kg 体重 以上投与群で抑 制性症状 320 mg/kg 体重 投与群で雄 1 例、

							800 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	体温	Fischer ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上投与群で投与後 1 時間～1 日にかけて体温低下
	ヘキソバルピタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0, 0.21, 0.52, 1.31, 3.28, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320 (腹腔内)	0.52	1.31	1.31 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長
	ペンチレンテラゾール痙攣	ICR マウス	雄 10	0, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320 (腹腔内)	20.5	51.2	51.2 mg/kg 体重以上投与群で痙攣発現時間延長、320 mg/kg 体重投与群で死亡発現時間延長、強直性痙攣及び死亡発現率低下
呼吸循環器系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雄 5	0, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上投与群で心拍数減少、2,000 mg/kg 体重投与群で血圧低下 800 mg/kg 体重投与群で 1 例、2,000 mg/kg 体重投与群で 4 例死亡
自律神経系	瞳孔径	Fischer ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	800	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で投与 1 日後に瞳孔径増加、2 日後に全例死亡
消化器	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で炭末輸送能抑制 2,000 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	$0, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$ g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 以上でアゴニスト収縮
骨格筋	握力	Fischer ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で握力低下
	横隔膜神経筋	Fischer ラット	雄 4	$0, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$ g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で神経刺激による収縮の抑制

血液	溶血、凝固	Fischer ラット	雄 5	0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上投与群で PT 延長 2,000 mg/kg 体重投与群で APTT 延長
----	-------	-------------	-----	-------------------------------	------	-----	--

8. 急性毒性試験

シメコナゾール (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 10 に示されている。(参照 3)

表 10 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	611	682	<p>投与量：417、500、600、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重</p> <p>1,037 mg/kg 体重投与群を除く雄、600 mg/kg 体重投与群を除く雌で腹臥位 864 mg/kg 体重投与群の雄で痙攣 600 mg/kg 体重以上投与群の雄、417 及び 720 mg/kg 体重投与群の雌で昏唾 500、720 及び 1,037 mg/kg 体重投与群の雄、417、864 及び 1,037 mg/kg 体重投与群の雌で流涙 417 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動低下、よろめき歩行、沈静及び呼吸緩徐 417 mg/kg 体重以上投与群の雄、417 及び 720 mg/kg 体重以上投与群の雌で横臥位 417、600、720 及び 864 mg/kg 体重投与群の雄、417 mg/kg 体重以上投与群の雌でうずくまり (投与 1 時間～4 日後)</p> <p>雄：500 mg/kg 体重以上投与群で死亡 (投与 1 日～4 日後) 雌：500、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重投与群で死亡 (投与 1 日～4 日後)</p>
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,180	1,020	<p>投与量：500、600、720、864、1,037、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重</p> <p>1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌で流涙</p>

				<p>1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864 mg/kg 体重以上投与群雌で昏睡 720、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で痙攣 1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌で削瘦 1,037 mg/kg 体重投与群の雌で異常呼吸音 864 mg/kg 体重以上投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で呼吸緩徐 864、1,037 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、500、600、864、1,037 及び 1,244 mg/kg 体重投与群の雌でうずくまり 1,037 mg/kg 体重以上投与群の雄、864 mg/kg 体重以上投与群の雌で横臥位 864 mg/kg 体重以上投与群の雄、600 及び 864 mg/kg 体重以上投与群の雌で腹臥位 720 mg/kg 体重以上投与群の雄、500 mg/kg 体重以上投与群の雌で鎮静 600、720、864、1,037 及び 1,493 mg/kg 体重投与群の雄、500 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動低下 500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄でよろめき歩行 (投与 1 時間～11 日後)</p> <p>雄：1,037 mg/kg 体重以上投与群で死亡 (投与 1 日～11 日後) 雌：864 mg/kg 体重以上投与群で死亡 (投与 1 日～11 日後)</p>
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		軽度の振戦、眼瞼閉鎖、眼周囲被毛の汚れ、鼻吻部赤色付着物
		>5.17	>5.17	

シメコナゾールの代謝物 (B、C、D、F、K 及び L) 並びに原体混在物 (M、N、O、P 及び Q) の急性毒性試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。(参照 3)

表 11 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	641	600	自発運動低下及び消失、よろめき歩行、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡
代謝物 C	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,690	1,300	自発運動低下及び消失、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡、よろめき歩行
代謝物 D	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢、呼吸緩徐 5,000 mg/kg 体重で雌 1 例死亡
代謝物 F	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,280	2,710	腹臥位、自発運動低下又は消失、体温低下
代謝物 K	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 L	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	5,000	6,120	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐
原体混在物 M	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	745	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体混在物 N	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	1,090	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体混在物 O	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,280	1,540	腹臥位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行、筋力低下
原体混在物 P	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,950	2,050	腹臥位、円背位、自発運動低下又は消失、沈静、眼瞼下垂、よろめき歩行
原体混在物 Q	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

シメコナゾール (原体) の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施されており、結果は全て陰性であった。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.19	5.92	30.2	152
	雌	1.30	6.43	32.3	158

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.92 mg/kg 体重/日、雌：6.43 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ Hb、RBC 及び MCH 減少 ・ MCHC 及び PLT 増加 ・ GGT、BUN 及びカルシウム増加 ・ Glu 及びクロール減少 ・ 脾比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、RBC 及び MCV 減少 ・ MCHC 及び PLT 増加 ・ GGT、BUN 及びカルシウム増加 ・ TG、Glu 及びクロール減少 ・ 腎絶対重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び MCV 減少 ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.15	11.5	55.1	263
	雌	2.69	13.6	66.1	316

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 20

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

ppm (2.15 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.6 mg/kg 体重/日) であると考
えられた。(参照 3)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 (投与 1 週後) 及び体 重増加抑制 (投与 2 週以降) ・摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ALP 及び AST 増加 ・A/G 比及び TG 減少 ・肝細胞単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ^a ・摂餌量減少 (投与 1 週) ・肝細胞単細胞壊死 ・巣状肝細胞壊死 ・肝の小肉芽腫
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・TP、Alb 及び T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び AST 増加 ・Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 ・TP 減少 ^b ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪 化 ^c 	100 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

^a: 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

^b: 500 ppm 投与群のみ

^c: 100 ppm 投与群の小葉中心性肝細胞脂肪化には統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.03	5.08	25.8
	雌	1.10	5.51	29.0

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝絶対及び比重量増加並びにび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.08 mg/kg 体重/日、雌: 5.51 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施さ

れた。

表 17 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.96	4.78	22.4
	雌	0.97	4.88	25.0

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：0.96 mg/kg 体重/日、雌：0.97 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 18 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 TG 及び GGT 増加 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 Alb 減少、Glob 増加、A/G 比減少 肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> び慢性肝細胞肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> び慢性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 35 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	200 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.85	6.76	56.8
	雌	1.10	8.72	70.4

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 20 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 21 に示されている。

1,600 ppm 投与群の雄において、精巣間細胞過形成及び肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。精巣間細胞過形成の増加については、対応する腫瘍である間細胞腫の発生頻度に増加は認められなかった。肝細胞腺腫に関しては、同群で変異肝細胞巣（好酸性細胞）も有意に増加しており、検体投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管褐色色素沈着等が

認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 0.85 mg/kg 体重/日、雌: 1.10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(肝細胞腺腫に関連したメカニズム試験は [14. (1)] を参照)

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

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1週以降)、摂餌量減少(投与2~5週)、食餌効率低下^a ・MCHC及びPLT増加 ・MCV、Ht及びRBC減少 ・GGT、BUN、TP、Alb及びA/G比増加 ・TG、T.Chol及びクロール減少 ・肝絶対及び比重量、腎比重量、脾比重量増加 ・び慢性肝細胞脂肪化及び小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化 ・精巣間細胞過形成 ・甲状腺小型ろ胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与24週以降)、摂餌量減少(投与1週及び20週以降) ・MCHC及びPLT増加 ・MCV、Ht及びRBC減少 ・GGT、BUN及びT.Chol増加 ・Alb、A/G比、TG及びクロール減少 ・肝絶対及び比重量、腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫及び変異肝細胞巢(好酸性細胞) ・甲状腺小型ろ胞増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿細管褐色色素沈着 ・変異肝細胞巢(好酸性細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿細管褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞脂肪化
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 統計検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

表 21 精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

所見		投与量 (ppm)			
		0	25	200	1,600
精巣間細胞腫	雄	41/80	45/80	42/80	38/80
肝細胞腺腫	雄	0/80	1/80	1/80	8/80**
肝細胞癌	雄	0/80	0/80	1/80	2/80

Fisherの直接確率計算法 ** : p<0.01

(3) 18か月間発がん性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各52匹)を用いた混餌(原体: 0、25、100及び400 ppm: 平均検体摂取量は表22参照)投与による18か月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.54	10.6	42.9
	雌	2.41	9.84	41.3

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 23 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 24 に示されている。

400 ppm 投与群の雌雄及び 100 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、肝細胞癌の発生頻度もやや増加する傾向にあった。さらに、雄では肝細胞腺腫の初発時期の早期化傾向も認められ、本検体はマウスの肝臓に対して催腫瘍性を有するものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の増加、400 ppm 投与群の雌でび慢性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm (2.54 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (9.84 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3）

（肝細胞腺腫の腫瘍に関連したメカニズム試験は [14. (1)] を参照）

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 10 週以降） ・食餌効率低下* ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊死、び慢性肝細胞肥大及び変異肝細胞巢（好酸性細胞、明細胞*） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 16 週以降） ・食餌効率低下* ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞脂肪化、肝細胞単細胞壊死及び変異肝細胞巢（好酸性細胞）
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：統計検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

表 24 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

所見		投与量 (ppm)			
		0	25	100	400
肝細胞腺腫	雄	12/52	10/52	22/52*	26/52**
	雌	1/52	1/52	1/52	12/52**
肝細胞癌	雄	2/52	3/52	3/52	7/52
	雌	0/52	0/52	1/51	3/52

Fisher の直接確率計算法 *：p<0.05 **：p<0.01

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌(原体:0、20、130 及び 800 ppm:平均検体摂取量は表 25 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	130 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	8.25	50.3
		雌	1.42	9.00
	F ₁ 世代	雄	9.71	60.8
		雌	1.63	10.5

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群雄で体重増加抑制等、130 ppm 以上投与群雌で摂餌量減少等が認められ、児動物では 800 ppm 投与群で生存率(4 日)低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 130 ppm (P 雄: 8.25 mg/kg 体重/日、F₁雄:9.71 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (P 雌:1.42 mg/kg 体重/日、F₁雌:1.63 mg/kg 体重/日)、児動物では 130 ppm (P 雄: 8.25 mg/kg 体重/日、P 雌:9.00 mg/kg 体重/日、F₁雄:9.71 mg/kg 体重/日、F₁雌:10.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、800 ppm 投与群で出産率低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、130 ppm (P 雄: 8.25 mg/kg 体重/日、P 雌: 9.00 mg/kg 体重/日、F₁雄: 9.71 mg/kg 体重/日、F₁雌: 10.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(分娩異常に関連したメカニズム試験は [14. (2)]、児動物で認められた腎盂拡張に関連したメカニズム試験は [14. (3)] を参照)

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1～3 週）、摂餌量減少（投与 2 週） ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び慢性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚^a ・子宮大型着床痕に褐色色素を含んだマクロファージの集簇 ・卵巣大型黄体 ・出産率低下（分娩時死亡 4 例、死産 2 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大及び慢性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚 ・子宮大型着床痕に褐色色素を含んだマクロファージの集簇 ・卵巣大型黄体
	130 ppm 以上	130 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 	130 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体絶対重量増加
	20 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率（4 日）低下^a ・腎盂拡張 ・上顎切歯萌出日齢遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存率（4 日）低下 ・腎盂拡張 ・上顎切歯萌出日齢遅延 	
	130 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a：統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重減少（妊娠 6～7 日）及び増加抑制、摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）及び補正体重²の低下がみられた。同群の胎児では、胚・胎児死亡率が 11%とやや高かった。これは統計学的に有意ではなかったが、背景データの範囲（2.2～10.0%）を超えており、さらに、用量設定試験においても 100 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に高かったことから、検体投与との関連が示唆された。また、100 mg/kg 体重/日投与群では、胎盤重量の増加及び骨格変異（腰肋）の腹当たりの出現頻度の有意な増加が認められた。これらの所見も用量設定試験で得られた結果と一致しており、検体投与に関連した変化と考えられた。一方、外表、内臓及び骨格奇形並びに内臓変異の

² 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

出現頻度には、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡率の上昇等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 17~18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、5、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: 1% CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に軽度の体重減少 (妊娠 6~8 日) 及び増加抑制がみられ、統計学的な有意差はなかったが、投与期間中継続的に認められたことから、投与に関連した変化と考えられた。胎児に対しては、いずれの投与群においても投与の影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

1.3. 遺伝毒性試験

(1) シメコナゾール (原体)

シメコナゾール (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 27 に示されているとおり全て陰性であったことから、シメコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 27 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株) 100~5,000 µg/7 [°] イスク 1~200 µg/7 [°] イスク 20~150 µg/7 [°] イスク (+/-S9)	陰性	
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	7.8~500 µg/7 [°] V-ト (+/-S9、各 2 回)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9、各 2 回)	陰性
	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL)	10~160 µg/mL (24 時間処理、-S9) 5~80 µg/mL (48 時間処理、-S9) 15.6~250 µg/mL (6 時間処理、+S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	試験 I : 500 ^a mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後) 試験 II : 0、125、250、500 ^a mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24 時間後)	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
^a : 予備試験の結果から最大耐量と考えられた。

(2) 代謝物及び原体混在物

代謝物 B 及び C (植物及び環境由来)、代謝物 D 及び F (動物及び植物由来)、代謝物 K 及び L (植物由来) 並びに原体混在物 M、N、O、P 及び Q の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。このほかに、原体混在物 N については CHL 細胞を用いた染色体異常試験が実施された。試験結果は表 28 に示されている。

原体混在物 N は、TA98 株においてのみ代謝活性化系非存在下で弱い復帰突然変異誘発性を示したが、菌株の生育阻害が認められる直前の投与量のみで対照群の 2 倍程度の反応であること、代謝活性化系の導入により陰性となること、含有量が 0.2% 以下の原体混在物であり暴露量は非常に少ないと想定されることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられた。その他の原体混在物及び代謝物の試験結果は全て陰性であった。(参照 3)

表 28 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9、各 2 回)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 313~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株)	100~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 156~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	100~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ(-S9) 200~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ(+S9) 156~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ(+/-S9)	
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 313~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	
代謝物 F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 156~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 313~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	陰性
代謝物 L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 313~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	陰性
原体混在物 M	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 313~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	陰性
原体混在物 N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 156~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	21~5,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ 500~4,000 µg/7 [°] ⅴ-ⅴ (+/-S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来培養細胞 (CHL)	254~2,030 µg/mL (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 O	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	18.5~4,500 µg/7 ^レ ト 125~4,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	7.4~1,800 µg/7 ^レ ト 56.3~1,800 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7 ^レ ト 156~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性

14. その他の試験

(1) 肝腫瘍発現機序検討試験

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた肝細胞腫瘍の発生机序を解明するために、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能について検討された。

① 雄 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

Fischer ラット (一群雄 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、200 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は 1.51、12.1 及び 86.9 mg/kg 体重/日) 投与による 7 日間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験が実施された。

1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及びび慢性肝細胞肥大が認められ、ミクロソーム蛋白量、P450 量及び PROD 活性が有意に増加した。また、CYP2B1 及び CYP3A2 含量が有意に増加し、CYP1A2 及び CYP4A1 含量が有意に減少した。200 ppm 投与群においても PROD 活性の有意な増加がみられた。これらの変化は PB による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、1,600 ppm 投与群の投与 3 日後において PCNA 標識率の有意な増加がみられたが、投与 7 日後では有意差はみられなかった。(参照 3)

② 雌 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

前述[14. (1)①]の追加試験として、Fischer ラット (一群雌 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、200 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は 1.55、12.5 及び 94.1 mg/kg 体重/日) 投与による 7 日間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験が実施された。

1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及びび慢性肝細胞肥大が認められ、ミクロソーム蛋白量、P450 量及び PROD 活性が有意に増加した。

また、CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 含量が有意に増加した。200 ppm 投与群では CYP1A2、CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められた。これらの変化は PB による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、200 ppm 以上の投与群の投与 3 日後において PCNA 標識率の有意な増加がみられたが、投与 7 日後では有意差はみられず、雄と同様であった。(参照 3)

以上のことから、Fischer ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度の増加には、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性の増加が関連していると考えられた。

(2) 分娩異常発現機序検討試験

① 雌 SD ラットを用いた血清中ホルモン測定試験

ラットの 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において認められた分娩異常の原因を考察するために、発情前期の SD ラット (一群雌 8 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、130 又は 800 ppm、平均検体摂取量は 1.28、8.21 及び 51.0 mg/kg 体重/日) で 28 日間投与による血清中ホルモン測定試験が実施された。

800 ppm 投与群で、黄体化ホルモンが有意に増加し、プロゲステロンが上昇傾向を示した。これらのホルモンは分娩時に低下することが知られており、繁殖試験でみられた分娩時死亡及び死産は、検体投与によってこれらのホルモン濃度の低下が阻害されたため、一部の母動物に分娩遅延が生じて分娩異常が惹起された可能性が考えられた。(参照 3)

(3) 腎盂拡張発現機序検討試験

SD ラットの 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、児動物に腎盂拡張が認められたのに対し、SD ラットの発生毒性試験 [12. (2)] では認められなかった原因を考察するため、母動物の血圧調節及び血管収縮に及ぼす影響、並びに胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験が実施された。

① 妊娠 SD ラットにおける血圧調節に及ぼす影響に関する試験

SD ラット (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照) で約 7 週間 (交配前 3 週間及び妊娠 20 日まで) 投与し、妊娠ラットにおける血圧調節に及ぼす影響について検討が実施された。

表 29 血圧調節に及ぼす影響に関する試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	130 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	育成期	1.43	9.20	56.1
	哺育期	1.57	10.1	58.4

その結果、800 ppm 投与群で母動物の血中レニン活性に低下傾向がみられたが、血圧及び心拍数には群間で差は認められず、本試験における用量では血圧や心拍数に対して影響はないと考えられた。（参照 3）

② 血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雄 6 匹）の頸動脈を用いて、アンギオテンシン I 及びアンギオテンシン II の血管収縮反応に対するシメコナゾール投与の影響について検討された。

シメコナゾールは、 3.4×10^{-7} ~ 3.4×10^{-5} M の濃度範囲において、アンギオテンシン I 及びアンギオテンシン II による両収縮反応を同等に濃度依存的に抑制したことから、アンギオテンシン I からアンギオテンシン II に変換するアンギオテンシン変換酵素活性に対する作用は有さず、受容体に対する直接的な拮抗作用を有するものと考えられた。（参照 3）

③ 胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1世代繁殖試験）

SD ラット（一群雌 16 匹）の妊娠 0~20 日又は哺育 0~21 日に混餌（原体：0、20、130 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与を実施して、胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響について検討された。

表 30 胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1世代繁殖試験）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	130 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠 0~20 日	1.42	8.70	52.3
	哺育 0~21 日	3.12	19.1	124

妊娠期暴露試験では、800 ppm 投与群で離乳児の腎盂拡張の出現頻度(8.9%)が、統計学的に有意ではないが対照群値(1.6%)を上回り、腎盂内に貯留する尿量も増加し、検体投与による腎盂拡張の誘発が示唆された。哺育期暴露試験では、母動物全例に肝腫大が認められたが、哺育児の腎臓に異常はみられなかった。（参照 3）

腎盂拡張については、妊娠期（特に後期）に検体投与された母動物から産まれた児動物において哺育中期から後期にかけて発生する（遅発性の催奇形性作用）ので、胎児期及び離乳期以前では検出されない。よって、発生毒性試験における胎児及び本試験における哺育期暴露群の哺育児においては腎盂拡張が認められなかったものと考えられる。血圧調節に及ぼす影響に関する試験[14. (3) ①]及び血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験[14. (3) ②]の結果から、この腎盂拡張は、シメコナゾールのレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害

(特に、アンギオテンシン受容体拮抗作用)に起因する可能性があると考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シメコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（キャベツ、レタス等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴Cで標識したシメコナゾールを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたシメコナゾールの体内吸収率は雄で少なくとも83.5%、雌で少なくとも74.2%であった。投与放射能は主に胆汁中に排泄された。

¹⁴Cで標識したシメコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として代謝物Dの糖抱合体、F、K及びLが認められた。

シメコナゾール、代謝物D及びFを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるシメコナゾール、代謝物D及びFの最大残留値は、それぞれしそ（葉）の21.2 mg/kg、茶（荒茶）の1.70 mg/kg、もも（果肉）及び茶（荒茶）の0.04 mg/kgであった。また、魚介類における最大推定残留値は0.0102 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、シメコナゾール投与により主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に影響が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、出産率の低下及び児動物の腎盂拡張が認められた。追加で実施された「胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1世代繁殖試験）」等の結果、腎盂拡張については、妊娠（胎生）後期に発現することが知られているレニン/アンギオテンシン系に及ぼす影響に起因する可能性が示唆された。また、発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として代謝物Dの糖抱合体、F、K及びLが認められた。代謝物D及びFはラットにおいても検出された代謝物であったこと、代謝物K及びLの急性経口毒性はシメコナゾールより弱く、遺伝毒性の結果が陰性であったことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシメコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表31に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表32に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.85 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

シメコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する

無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の9.00 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は児動物の腎盂拡張であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量 (ARfD) は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.09 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である 20 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.0085 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.85 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.09 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.00 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 31 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、 2,500 ppm	雄：5.92 雌：6.43	雄：5.92 雌：6.43
		雄：0、1.19、5.92、 30.2、152 雌：0、1.30、6.43、 32.3、158	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雌雄：肝絶対及び比 重量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、200、1,600 ppm 雄：0、0.85、6.76、 56.8 雌：0、1.10、8.72、 70.4	雄：0.85 雌：1.10 雌雄：近位尿細管 褐色色素沈着等 (雄で肝細胞腺腫 増加)	雄：0.85 雌：1.10 雌雄：近位尿細管褐 色色素沈着等 (雄で肝細胞腺腫増 加)
2世代 繁殖試験	0、20、130、800 ppm P雄：0、1.25、8.25、 50.3 P雌：0、1.42、9.00、 56.0 F ₁ 雄：0、1.48、 9.71、60.8 F ₁ 雌：0、1.63、 10.5、65.4	親動物 P雄：8.25 P雌：1.42 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：1.63 児動物 P雄：8.25 P雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 繁殖能 P雄：8.25 P雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物 雄：体重増加抑制 等 雌：摂餌量減少等 児動物：生存率低 下等 繁殖能：出産率低 下	親動物及び繁殖能 P雄：1.25 P雌：1.42 F ₁ 雄：1.48 F ₁ 雌：1.63 児動物 P雄：8.25 P雌：9.00 F ₁ 雄：9.71 F ₁ 雌：10.5 親動物及び繁殖能： 卵巣比重量増加、包 皮分離日齢早期化等 児動物：生存率低下 等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験	0、5、20、100	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡率上昇等	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡率上昇等
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、 2,500 ppm	雄：2.15 雌：13.6	雄：2.15 雌：13.6
		雄：0、2.15、11.5、 55.1、263 雌：0、2.69、13.6、 66.1、316	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大及び脂肪化等	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大及び脂肪化等
マウス	18か月間 発がん性 試験	0、25、100、400 ppm	雄：2.54 雌：9.84	雄：2.54 雌：9.84
		雄：0、2.54、10.6、 42.9 雌：0、2.41、9.84、 41.3	雄：肝細胞腺腫 雌：び慢性肝細胞 脂肪化等 (雌雄で肝細胞腺腫増加)	雄：肝細胞腺腫 雌：び慢性肝細胞脂 肪化等 (雌雄で肝細胞腺腫増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、30、150	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000 ppm	雄：5.08 雌：5.51	雄：5.08 雌：5.51
		雄：0、1.03、5.08、 25.8 雌：0、1.10、5.51、 29.0	雌雄：ALP 増加等	雌雄：ALP 増加等
イヌ	1年間 慢性毒性	0、40、200、1,000 ppm	雄：0.96 雌：0.97	雄：0.96 雌：0.97

動物種	試験 試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		雄：0、0.96、4.78、 22.4 雌：0、0.97、4.88、 25.0	雌雄：び慢性肝細胞肥大	雌雄：び慢性肝細胞肥大
ADI			NOAEL : 0.85 SF : 100 ADI : 0.0085	NOAEL : 0.85 SF : 100 ADI : 0.0085
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 32-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

動物種	試験		投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験	一般状態及び体重 (Irwin 法)	雄：0、51.2、128、320、800、2,000	雄：128 雄：抑制性症状
		血圧・心拍数	雄：0、128、320、800、2,000	雄：128 雄：心拍数減少
	急性毒性試験		417、500、600、720、864、1,037	雌雄：－ 雌雄：417 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下、よろめき歩行、沈静及び呼吸緩徐等 (投与 1 時間～4 日後)
	発生毒性試験		0、5、20、100	母動物：20 母動物：体重減少 (妊娠 6～7 日)
マウス	急性毒性試験		500、600、720、864、1,037、1,244、1,493	雌雄：－ 雄：500 mg/kg 体重以上投与群でよろめき歩行 雌：500 mg/kg 体重以上投与群でよろめき歩行、自発運動低下等 (投与 1 時間～11 日後)
ARfD				NOAEL：20 SF：100 ARfD：0.2
ARfD 設定根拠資料				ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できない

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 32-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験	0、5、20、100	胎児：20 胎児：骨格変異（腰肋）
	2世代繁殖試験	0、20、130、800 ppm	児動物：9.00
		P雌：0、1.42、9.00、56.0 F ₁ 雌：0、1.63、10.5、65.4	児動物：腎盂拡張
ARfD			NOAEL：9.00 SF：100 ARfD：0.09
ARfD 設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	AST-200 (①)	1-[2-(4-フルオロフェニル)アリル]-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
C	AST-474 (②)	1-(4-フルオロフェニル)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン
D	HMF-155 (③)	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチルジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
E	ATP-3501 (④)	2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
F	ATP-3118 (⑤)	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール
G	ATP-3502 (⑥)	2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
H	R5 (⑦)	3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酪酸
I	R11 (⑧)	2-(4-フルオロフェニル)-1-ジヒドロキシメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
J	トリアゾール (⑨)	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
K	トリアゾリル-L-アラニン (⑩)	3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-L-アラニン
L	トリアゾリル酢酸 (⑪)	(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
M		原体混在物
N		原体混在物
O		原体混在物
P		原体混在物
Q		原体混在物

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール

TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

○国内における作物残留試験成績

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 1997年度	1	600 ^G	1	43 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	43 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
	68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
	1	600 ^G	1	53	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
78			<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
2			53	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
稲 (稲わら) 1997年度	1	600 ^G	1	43 ^a	0.07	0.06	0.12	0.08	<0.02	<0.02
				52	0.09	0.07	0.08	0.08	<0.02	<0.02
			68	0.13	0.08	0.13	0.12	<0.02	<0.02	
			2	43 ^a	0.19	0.16	0.14	0.12	0.02	0.02*
	52	0.36	0.31	0.27	0.26	0.03	0.02*			
	68	0.16	0.14	0.15	0.10	0.02	0.02*			
	1	600 ^G	1	53	0.31	0.27	0.11	0.10	<0.02	<0.02
				62	0.15	0.12	0.14	0.10	<0.02	<0.02
78			0.14	0.10	0.12	0.11	<0.02	<0.02		
2			53	0.49	0.42	0.26	0.24	<0.02	<0.02	
62	0.29	0.27	0.19	0.16	<0.02	<0.02				
78	0.22	0.18	0.24	0.18	<0.02	<0.02				
稲 (玄米) 2003年度	1	600 ^G	2	21 ^a	0.04	0.04	/	/	/	/
				28 ^a	0.04	0.04	/	/	/	/
				42 ^a	0.02	0.02	/	/	/	/
稲 (稲わら) 2003年度	1	600 ^G	2	21 ^a	3.62	3.36	/	/	/	/
				28 ^a	2.09	1.70	/	/	/	/
				42 ^a	0.74	0.72	/	/	/	/
だいず (乾燥子実) 2000年度	2	160 ^{D a}	2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.05	0.04	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.04	0.03	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
			4	14	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.10	0.08	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.05	0.03	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
だいず (乾燥子実) 2002年度	2	300	2	14	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				30	0.04	0.04	/	/	/	/
				60	0.03	0.02	/	/	/	/
			4 ^a	14	0.05	0.04	/	/	/	/
				30	0.13	0.08	/	/	/	/
				60	0.04	0.03	/	/	/	/
だいず (乾燥子実) 2004年度	2	500	2	14	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				29-30	0.02	0.01	/	/	/	/
				59-60	0.01	0.01*	/	/	/	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
葉ねぎ (茎葉) 2000年度	2	75	3	3 ^a	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
葉ねぎ (茎葉) 2003年度	2	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
根深ねぎ (茎葉) 2000年度	2	75	3	3 ^a	0.18	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7 ^a	0.14	0.07*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
根深ねぎ (茎葉) 2000年度	2	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
にんにく (鱗茎) 2001年度	2	100~ 150	3	7	<0.02	<0.02				
				14	<0.02	<0.02				
				21	<0.02	<0.02				
にんにく (鱗茎) 2010年度	2	2,700 ^G +1,000 ×3、 2,700 ^G +833 ×3	4	7	<0.01	<0.01				
にんにく (鱗茎) 2013年度	2	2,700 ^G +900 ^G ×2 +653 ×3	6	7	<0.01	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
				21	<0.01	<0.01				
ごぼう (根部) 2008年	1	2,700 ^G	1	188	0.08	0.06				
				191	0.11	0.07				
	1	2,700 ^G	1	148	0.01	0.01*				
				151	<0.01	<0.01				
ごぼう (根部) 2008年	1	2,700 ^G	1	155	<0.01	<0.01				
				137	<0.01	<0.01				
				144	<0.01	<0.01				
				151	<0.01	<0.01				
				86 ^a	0.03	0.03				
				93 ^a	0.03	0.02				
ごぼう (根部) 2008年	1	2,700 ^G	1	100 ^a	0.02	0.02*				
				43	0.02	0.02				
				46	0.02	0.02*				
ほうれん そう [施設] (茎葉) 2007年	1	900 ^G	1	50	<0.01	<0.01				
				32	<0.01	<0.01				
	1	900 ^G	1	35	<0.01	<0.01				
				39	<0.01	<0.01				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト [施設] (果実) 2002年度	2	75	3 ^a	1 7 14	0.03 0.02 0.01	0.02* 0.01 0.01*	/	/	/	/
きゅうり [施設] (果実) 2000年度	2	79.5~ 125	3	1	0.08	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			5 ^a	1	0.11	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
3	0.07	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
7	0.04	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
かぼちゃ (果実) 2006年度	2	80	2	21 ^a 30 45	<0.05 <0.05 <0.05	<0.03 <0.03 <0.03	/	/	/	/
すいか [施設] (果実) 2003年度	2	75~ 150	5	1 ^a 7-8 14	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	
メロン [施設] (果実) 2000年度	2	125	3	1 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			5	1 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
みかん [施設,無袋] (果肉) 2000年度	2	250	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.02 <0.02 <0.02	0.02* <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	
みかん [施設,無袋] (果皮) 2000年度	2	250	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.30 0.15 0.08	0.20 0.11 0.08	0.05 0.06 0.03	0.02 0.03 0.02	<0.02 <0.02 <0.02	
夏みかん [無袋] (果実) 2000年度	2	319~ 350	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.20 0.08 0.06	0.11 0.04* 0.04*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	
ゆず [無袋] (果実) 2000年度	2	250~ 400	3	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.23 0.11 0.09	0.12 0.06 0.05*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	
りんご [無袋] (果実) 1997年度	2	350	1	14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
			2	14	0.04	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
			21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
30	0.05	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
			3	14	0.04	0.04*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				21	0.04	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
りんご [無袋] (果実) 2000年度	2	700~ 830	3	7	0.14	0.08	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.04	0.03*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.03	0.02*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
なし [無袋] (果実) 1998年度	2	200	2	1 ^a	0.21	0.15	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				14	0.07	0.04*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
			3	1 ^a	0.29	0.21	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				14	0.07	0.06	0.03	0.03*	<0.02	<0.02
				21	0.03	0.03*	0.03	0.03*	<0.02	<0.02
				28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				7	0.18	0.12	/	/	/	/
				14	0.15	0.09	/	/	/	/
				21	0.10	0.04*	/	/	/	/
				14	0.04	0.03*	0.03	0.03*	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
もも [無袋] (果肉) 1998年度	2	150~ 200	2	28	<0.03	<0.03	0.04	0.03*	0.02	0.02*
				14	0.04	0.03*	0.04	0.03*	0.03	0.02*
				21	<0.03	<0.03	0.03	0.03*	0.04	0.02*
			3	28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0.02*
				14	0.67	0.39	0.07	0.05*	0.04	0.03*
				21	0.24	0.18	0.06	0.04*	0.03	0.02*
				28	0.12	0.06*	0.04	0.04*	0.04	0.03*
				14	0.60	0.33	0.10	0.06*	0.07	0.04*
				21	0.31	0.20	0.09	0.04*	0.06	0.04*
				28	0.15	0.10*	0.10	0.05*	0.06	0.04*
もも [無袋] (果肉) 2000年度	2	36~40	3	1	0.31	0.21	/	/	/	/
				7	0.18	0.13	/	/	/	/
				14	0.08	0.05	/	/	/	/
もも [無袋] (果皮) 2000年度	2	36~40	3	1	10.3	6.20	/	/	/	/
				7	4.47	2.55	/	/	/	/
				14	1.27	0.80	/	/	/	/
ネクタリン [無袋] (果実) 2003年度	2	270~ 400	3	1 ^a	0.39	0.32	/	/	/	/
				7	0.14	0.08	/	/	/	/
				14	0.04	0.03*	/	/	/	/
あんず [露地,無袋] (果実) 2006年度	2	400	3	1	0.41	0.34	/	/	/	/
				3	0.32	0.27	/	/	/	/
				7	0.09	0.08	/	/	/	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
すもも [無袋] (果実) 2005年度	2	400~ 500	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
うめ [無袋] (果実) 2007年度	2	400	3	1	0.51	0.41				
				3	0.26	0.18				
				7	0.06	0.06*				
おうとう [施設] (果実) 2001年度	2	400~ 625	3	1	1.13	0.80				
				3	0.86	0.60				
				7	0.60	0.49				
				14	0.30	0.17				
いちご [施設] (果実) 2004年度	2	200	3	1	1.49	0.76				
				3	1.09	0.59				
				7	0.67	0.34				
ぶどう [施設,無袋] (果実) 2001年度	2	150~ 200	3	14 ^a	0.13	0.07*				
				21 ^a	0.07	0.04*				
				28 ^a	0.07	0.04*				
かき [無袋] (果実) 1999年度	2	175~ 218	4	7 ^a	0.10	0.06	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				14 ^a	0.09	0.06	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				21 ^a	0.07	0.04*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 1999年度 摘採10日前か ら簡易被覆	2	100	1	7	4.58	2.65	1.70	1.10	0.04	0.03
				14	0.88	0.65	0.76	0.66	0.02	0.02*
				21	0.10	0.08	0.31	0.28	<0.02	<0.02
			2 ^a	7	4.80	3.18	1.91	1.48	0.04	0.03
				14	0.91	0.64	0.94	0.77	0.02	0.02*
				21	0.12	0.09	0.34	0.33	<0.02	<0.02
茶 (浸出液) 1999年度 摘採10日前か ら簡易被覆	2	100	1	7	1.91	1.14	1.14	0.82	0.03	0.02*
				14	0.31	0.28	0.59	0.53	0.02	0.02*
				21	0.06	0.04	0.26	0.22	<0.02	<0.02
			2 ^a	7	2.01	1.45	1.21	1.16	0.03	0.03
				14	0.34	0.28	0.68	0.64	0.02*	0.02*
				21	0.09	0.06	0.28	0.21	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 2004年度	2	200	1	7	6.00	4.08				
				14	1.60	1.08				
				21	<0.50	0.31*				
			2 ^a	7	8.30	5.92				
				14	2.10	1.58				
				21	<0.50	0.33*				
茶 (浸出液) 2004年度	2	200	1	7	2.17	1.55				
				14	0.63	0.47				
				21	0.07	0.06*				
			2 ^a	7	2.58	2.09				
				14	0.78	0.67				
				21	0.10	0.08				

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (葉球) 2013年度	2	900 ^G	1	69	<0.01	<0.01				
				75	<0.01	<0.01				
				81	<0.01	<0.01				
			1	68	<0.01	<0.01				
				75	<0.01	<0.01				
				82	<0.01	<0.01				
結球レタス 〔施設〕 (茎葉) 2012年度	2	1,800 ^G	1	44	<0.01	<0.01				
				49	<0.01	<0.01				
				54	<0.01	<0.01				
			1	45	<0.01	<0.01				
				51	<0.01	<0.01				
				57	<0.01	<0.01				
サラダ菜 〔施設〕 (茎葉) 2012年度	2	1,800 ^G	1	19	0.26	0.25				
				26	0.20	0.20				
				33	0.18	0.18				
			1	32	0.13	0.12				
				39	0.05	0.04				
				46	0.04	0.04				
リーフレタス 〔施設〕 (茎葉) 2012年度	2	1,800 ^G	1	22	0.12	0.12				
				29	0.03	0.03				
				36	0.04	0.04				
			1	32	0.07	0.07				
				39	0.02	0.02				
				46	0.01	0.01				
にら 〔施設〕 (茎葉) 2012年度	2	900 ^G	1	156	<0.01	<0.01				
				163	<0.01	<0.01				
				170	<0.01	<0.01				
			1	98	0.02	0.02				
				105	0.02	0.02				
				112	<0.01	<0.01				
しょうが (根茎) 2011年度	1	333	5	7	0.07	0.07				
				14	0.04	0.04				
				21	0.05	0.05				
	1	400	5	7	0.02	0.02				
				14	0.02	0.02				
				21	0.01	0.01				
しそ 〔施設〕 (葉) 2012年度	2	80	3	1	3.78	3.76				
				3	2.17	2.13				
				7	0.61	0.59				
			3	1	21.2	21.0				
				3	13.4	13.4				
				7	5.61	5.58				
しそ 〔施設〕 (葉) 2013年度	1	80	3	1	6.90	6.90				
				3	3.08	3.06				
				7	0.88	0.88				
			3	1	6.90	6.90				
				3	3.08	3.06				
				7	0.88	0.88				

注) ・使用量欄に G 印は粒剤、D 印は粉剤、それ以外は水和剤を用いた。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、

*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

- ・ /: 分析せず
- ・ 農薬の使用回数又は使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用回数又は PHI に * を付した。また、登録されていない剤型には * を付した。

○海外における作物残留試験成績

作物名 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					シメコナゾール	
					最高値	平均値
とうがらし 2008年度	1	200 WP	2	3	0.80	0.79
				5	0.68	0.67
				7	0.55	0.51
	1	200 WP	3	3	0.88	0.87
				5	0.73	0.72
				7	0.45	0.44

注) ・使用量欄に WP 印は水和剤を用いた。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.04	39	1.56	20.4	0.82	31.3	1.25	46.1	1.84
ごぼう	0.07	3.9	0.27	1.6	0.11	3.9	0.27	4.6	0.32
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.25	9.6	2.40	4.4	1.10	11.4	2.85	9.2	2.30
ねぎ(リーキを含む。)	0.04	9.4	0.38	3.7	0.15	6.8	0.27	10.7	0.43
にら	0.02	2	0.04	0.9	0.02	1.8	0.04	2.1	0.04
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.06	20.7	1.24	9.6	0.58	14.2	0.85	25.6	1.54
ほうれんそう	0.02	12.8	0.26	5.9	0.12	14.2	0.28	17.4	0.35
しょうが	0.07	1.5	0.11	0.3	0.02	1.1	0.08	1.7	0.12
りんご	0.03	24.2	0.73	30.9	0.93	18.8	0.56	32.4	0.97
日本なし	0.12	6.4	0.77	3.4	0.41	9.1	1.09	7.8	0.94
もも	0.21	3.4	0.71	3.7	0.78	5.3	1.11	4.4	0.92
ネクタリン	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
あんず(アブリコットを含む。)	0.34	0.2	0.07	0.1	0.03	0.1	0.03	0.4	0.14
うめ	0.41	1.4	0.57	0.3	0.12	0.6	0.25	1.8	0.74
おうとう(チェリーを含む。)	0.8	0.4	0.32	0.7	0.56	0.1	0.08	0.3	0.24
いちご	0.76	5.4	4.10	7.8	5.93	5.2	3.95	5.9	4.48
茶	4.08	6.6	26.9	1	4.08	3.7	15.1	9.4	38.4
その他のハーブ	21	0.9	18.9	0.3	6.30	0.1	2.10	1.4	29.4
魚介類	0.0102	93.1	0.95	39.6	0.40	53.2	0.54	115	1.17
合計			60.3		22.5		30.7		84.3

注)・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、シメコナゾールの最大値を用いた(参照 別紙3)。

・ff:平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照24)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・摂取量:残留値及び農産物残留量から求めたシメコナゾールの推定摂取量(μg/人/日)

・米、こんにゃくいも、キャベツ、にんにく、すいか、メロン、すもも及びかぼちゃのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 19 年 2 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0205002 号）
3. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 12 月 21 日改訂）：三共アグロ株式会社、一部公表
4. 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605002 号）
5. シメコナゾールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
6. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 8 月 23 日付け府食第 800 号）
7. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 19 年 12 月 28 日付、厚生労働省告示第 156 号）
8. 食品健康影響評価について（平成 20 年 10 月 7 日付け厚生労働省発食安第 1007003 号）
9. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三共アグロ株式会社、2008 年、未公表
10. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 3 月 12 日付け府食第 241 号）
11. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年 5 月 19 日付、厚生労働省告示第 216 号）
12. 食品健康影響評価について（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 6 号）
13. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 22 年 12 月 6 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
14. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2011 年、未公表
15. ラットを用いた動物代謝試験（反復経口投与）：三共株式会社、1998 年、未公表
16. 水稻を用いた植物代謝試験：三共株式会社、1998 年、未公表
17. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 2 月 9 日付け府食第 130 号）
18. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 4 号）
19. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 2 月 14 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
20. 大韓民国におけるシメコナゾールの作物残留試験成績：三井化学アグロ株式

会社、2011年、未公表

21. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成25年8月6日付、厚生労働省告示第268号）
22. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成24年11月12日付け府食第987号）
23. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成25年3月12日付、厚生労働省告示第45号）
24. 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日）
25. 食品健康影響評価について（平成27年10月9日付け厚生労働省発生食1009第3号）
26. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成26年7月2日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
27. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2012、2013及び2014年、未公表

トリアゾール 共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討
において参考資料として利用するため、現時点で得られ
ている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	5
I. 検討対象物質の概要	6
1. 一般名	6
2. 化学名	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 構造式	7
6. 経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	8
(3) ラット③	9
2. 急性毒性試験	9
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
4. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)	11
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	12
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	12
5. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 発生毒性試験(ラット)	15
(3) 発生毒性試験(ラット)	15
(4) 発生毒性試験(ラット)	15
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	15
6. 遺伝毒性試験	16
7. その他の試験	16
(1) エストロゲン生合成	16
(2) ラット培養胎児を用いた <i>in vitro</i> 試験	16

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験	17
3. 亜急性毒性試験	18
(1) 14日間亜急性毒性試験 (ラット)	18
4. 遺伝毒性試験	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験	19
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 2週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	21
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
4. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	21
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	21
(3) 発生毒性試験 (ラット)	22
5. 遺伝毒性試験	22
III. 【トリアゾール系化合物】	23
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	23
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用	24
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用	24
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路	25
IV. まとめ	26
・ 別紙 1: 検査値等略称	31
・ 参照	32

<審議の経緯>

2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 3月 7日 第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 8月 24日 第85回農薬専門調査会幹事会
2012年 9月 3日 第445回食品安全委員会（報告）
2012年 9月 4日 から10月3日まで 国民からのご意見・情報の募集
2012年 10月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会
2013年 7月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第93回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(イヌ、ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣(アポトーシス小体、絶対重量減少)、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた90日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸

英名：1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

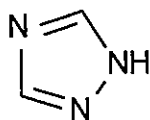
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

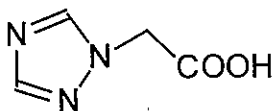
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

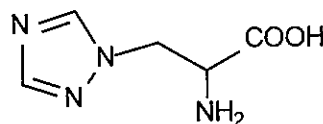
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壤中で生成される。トリアゾールアラニンは1989年にJMPRにおいて評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008年にJMPRで評価されADIが設定された。

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料 (2008 年) 及び米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 1、2)

各種運命試験 [II-1.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -トリアゾール」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80% と推定された。(参照 1)

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

(2) ラット②

SD ラット (一群雄各 5 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く (1.2 $\mu\text{g/g}$)、腎脂肪で最も低かつた (0.48 $\mu\text{g/g}$)。

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	静脈内投与				経口投与
	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄各 4 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60~65%TAR 及び糞中に 3.5~4%TAR が排泄された。また組織に 14~18%TAR、消化管に 6~9%TAR の残留が認められた。(参照 1)

(3) ラット③

SD ラット (一群雄 10 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。(参照 1、2)

表3 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD ₅₀ <5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5~20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD ₅₀ <5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³) 2,050 mg/m ³		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m ³		参照した資料に記載なし

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Magnusson&Kligman 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 1)

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (1,2,4-トリアゾール: 0、100、500 及び 2,500 ppm : 検体摂取量は表 4 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T₃及び T₄に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

¹ 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6 90日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm		
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TG 及び尿酸減少 ・網膜変性 ・脳絶対重量減少 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・小脳組織の変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞^{§1} ・脳絶対重量減少^{§2} ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）^{§1} ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

(3) 28日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 28日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm (90 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (161 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (663 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 粗毛 体重増加抑制、摂餌量減少 精巣絶対重量減少 プルキンエ細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> 振戦 体重増加抑制 脳絶対重量減少 プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 振戦 脳絶対重量減少 精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮 	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

² 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F ₁ 世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膈開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張 		
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・異常精子増加 ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・黄体数減少 ・膈開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (100 mg/kg 体重/日では有意差なし) が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 1)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16~24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形 (腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損) が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 1)

6. 遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hgp_rt* 遺伝子)、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 $\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgp_rt</i> 遺伝子)	43.2~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、37°C で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。(参照 1)

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄囊の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 処理群において、卵黄囊径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 処理群で軽度な発達遅延が認められた。(参照 1)

II-2. 【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験 [II-2.] は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール酢酸」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3~103.7% TAR、糞中に 1.2~7.4% TAR が排泄され、組織中に 0.8~3.1% TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

(2) ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、 背彎姿勢 死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 14日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/7 ⁺ レト	陰性	
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験 [II-3.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの（以下「¹⁴C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど(雄: 96.1~97.7%TAR、雌: 92.0~99.0%TAR)が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3~7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 $\mu\text{g/g}$ 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72~86 及び 8~19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69~89%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

(2) ラット②

SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82~93%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13~30%TAR はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (トリアゾールアラニン: 0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量³増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm: 検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものであったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm

³ 体重比重量を比重量という。

(370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

Bor:WISW 系ラット (一群雄 10 匹) を用いた飲水 (トリアゾールアラニン: 0、3,000 及び 10,000 ppm : それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm : 検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄各 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、500、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたため、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (929 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁵>

Wistar ラット (一群雄各 6 匹、雌 12 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニ

⁴ 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日⁶)、児動物で 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対して 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

5. 遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ , pol A ⁱ)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
		ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株, TA1538 株)	20~12,500 µg/7 レット (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500, 5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4~7)

1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 µM 若しくはシトラールを 200 µM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。(参照 4)

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール (CYP26 阻害剤) を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚 (9.5 日齢) を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚 (9.5~10.5 日齢) を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24~48 時間培養されたニワトリ胚 (ステージ 10 又は 14) では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。(参照 5)

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酸を強制経口 (0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日 ; それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当) 投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。(参照 6)

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。

(参照 7)

IV. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80%TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20 各試験における無毒性量 (1,2,4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2	雌雄：38	雄：37.9 雌：54.2
		雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41	雌雄：16	雄：33 雌：41
		雄：0、16、33、 183、210 雌：0、19、41、 234、276	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：TSH 減少等	雌雄：体重増加抑制 等
2世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm*	親動物 P雄：— P雌：—	親動物 雌雄：—	親動物 P雄：— P雌：—	
	P雄：0、15.4、 30.9、 189 P雌：0、17.5、 36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、 32.0 F ₁ 雌：0、18.9、 37.5	F ₁ 雄：— F ₁ 雌：— 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等 児動物：体重減少、 脾臓重量 減少等 繁殖能：異常精子	F ₁ 雄：— F ₁ 雌：— 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	
発生毒 性 試験	0、25、100	母動物、胎児：100		母動物、胎児：100	
		母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm	雄：90 雌：479	雌雄：90	雄：90 雌：479
		雄：0、9、47、 90、356 雌：0、12、60、 120、479	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：精巣変性	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm	雄：161 雌：633	雌雄：80	雄：161 雌：663
		雄：0、80、161、 487、988 雌：0、105、 215、663、 1,350	雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄： 精巣重量減少等	雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床 症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では F₁ 胎動物が十分に得られなかったため、F₁ 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20 各試験における無毒性量 (トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸)

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28日間 亜急性 毒性試験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90日間 亜急性 毒性試験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC減少 雌TG減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
			雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680	親動物：929 児動物：192 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)
		2世代 繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm F0 雄：0、50、 213、1,100 F0 雌：0、51、 223、1,110 F1 雄：0、47、 192、929 F1 雌：0、49、 199、988	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)
	発生毒 性試験	0、100、300、 1,000	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	
	イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、3,200、 8,000、20,000、 ppm 雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14日間 亜急性 毒性試 験	0, 100, 1,000 8,000 ppm	雌雄：703.5	雄：788.3 雌：703.5	雄：788 雌：704
			雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
-：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシマリン O-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

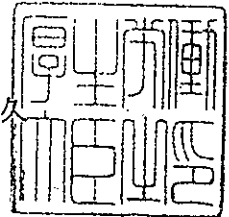
<参照>

- 1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくシモキサニルに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

シモキサニル

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

1. 概要

(1) 品目名：シモキサニル [Cymoxanil (ISO)]

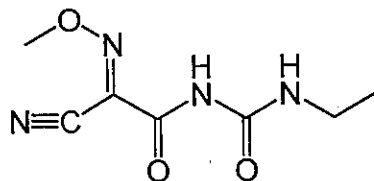
(2) 用途：殺菌剤

シアノアセトアミド系の殺菌剤で、DNA 及び RNA 合成並びに菌体内のエネルギー代謝機構に作用することで、菌糸の伸長及び胞子の発芽を抑制し、殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

1-[(*EZ*)-2-Cyano-2-methoxyiminoacetyl]-3-ethylurea (IUPAC)
Acetamide, 2-cyano-*N*-[(ethylamino)carbonyl]-2-(methoxyimino)-
(CAS : No. 57966-95-7)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₃
分子量	198.18
水溶解度	0.782 g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 0.781 (25°C、pH 5.98)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

① 12.0%シモキサニル・65.0%マンゼブ水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シモキサニルを含む農薬の総使用回数			
ばれいしょ	疫病	600～800倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	4回以内	散布	4回以内			
トマト		1000～1500倍	150～300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内		3回以内	3回以内		
きゅうり	べと病			1000倍	100～400 L/10 a				収穫30日前まで	1回
すいか	褐色腐敗病 つる枯病									
メロン	べと病	1000～1500倍	100～300 L/10 a	収穫30日前まで	1回					
はくさい							べと病 白色疫病		1000倍	100～200 L/10 a
たまねぎ	白色疫病	600～800倍	100～300 L/10 a	収穫45日前まで	2回以内					
らっきょう							べと病		1000倍	200～700 L/10 a
だいず	べと病	1000～1500倍	200～700 L/10 a	2回以内						
ぶどう										

② 24.0%シモキサニル・60.0%TPN水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シモキサニルを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	800～1500倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	4回以内	散布	4回以内
		250倍	25 L/10 a				
トマト	夏疫病	800～1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内		3回以内
	疫病	1200～2000倍					
きゅうり	葉かび病 すすかび病	1200倍					
	べと病	1500～2000倍					
	うどんこ病 褐斑病 炭疽病	1500倍					

② 24.0%シモキサニル・60.0%TPN水和剤（つづき）

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
はくさい	べと病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫14日前 まで	2回以内	散布	3回以内
メロン				収穫3日前 まで	3回以内		
たまねぎ	べと病 灰色かび病 白色疫病	1200倍		収穫7日前 まで			
あずき	茎疫病	800倍		収穫14日前 まで			
なす	すすかび病 うどんこ病	1500倍		収穫前日 まで			
だいず	茎疫病	1000倍		収穫21日前 まで	2回以内		

③ 30.0%シモキサニル・22.5%ファモキサドンドライフロアブル

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
ばれいしょ	夏疫病	1500倍	100～300 L/10 a	収穫14日前 まで	4回以内	散布	4回以内
	疫病	1000～ 2500倍					
		400倍	3.2 L/10 a				
		40倍				無人 ヘリコプター による 散布	
トマト ミニトマト	1500～ 2500倍	150～300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	
なす	葉かび病						
きゅうり メロン	褐色腐敗病						
はくさい	べと病	2500～ 5000倍	100～300 L/10 a	収穫14日前 まで	3回以内	散布	3回以内
だいず	べと病	2500倍		収穫7日前 まで			
				たまねぎ			
すいか	褐色腐敗病	2500倍		100～300 L/10 a			
らっきょう	白色疫病	1000倍	収穫21日前 まで				

③ 30.0%シモキサニル・22.5%ファモキサドンドライフロアブル (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
ぶどう	べと病	2500～ 5000倍	200～700 L/10 a	収穫21日前 まで	3回以内	散布	3回以内
	晩腐病 黒とう病 褐斑病	2500倍					
ブロッコリー	べと病	2500倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで			

④ 60.0%シモキサニル・10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
ばれいしょ	疫病	2000～ 3000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	4回以内
		750倍	25 L/10 a				

⑤ 30.0%シモキサニル・17.0%アミスルプロム顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
だいず	べと病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内
ばれいしょ	疫病	2000～ 3000倍			25 L/10 a		4回以内
		500倍					
トマト ミニトマト	べと病	3000～ 5000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり ねぎ たまねぎ		2000倍		収穫3日前 まで	4回以内		4回以内
ぶどう		3000～ 5000倍	200～700 L/10 a	収穫21日前 まで	3回以内		3回以内

⑥ 24.0%シモキサニル・10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
ぶどう	べと病	2000～ 3000倍	200～700 L/10 a	収穫30日前 まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり				収穫前日 まで			
かぼちゃ	疫病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫3日前 まで	3回以内	散布	4回以内
ねぎ	べと病			収穫14日前 まで			

⑥ 24.0%シモキサニル・10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シモキサニルを 含む農薬の 総使用回数
たまねぎ	べと病 白色疫病	2000倍	100~300 L/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内
だいず	茎疫病 べと病				2000~ 3000倍		
トマト	疫病	2000倍		収穫前日 まで	3回以内		
ミニトマト		1500~ 2000倍		収穫7日前 まで			
ばれいしょ				収穫14日前 まで			3回以内
らっきょう		白色疫病		2000倍			

(2) 海外での使用方法

① 25.0%シモキサニル・25.0%ファモキサドンドライフロアブル (米国)

作物名	適用 病害虫名	1回当たりの 使用量	栽培期間中の 最大使用量	使用時期	使用 方法
鱗茎野菜類	べと病 黒斑病	8~10 oz/A	84 oz/A 21 oz ai/A (1.47 kg ai/ha)	収穫3日前 まで	散布
ベリー類	Raspberry Leafspot Septoria Leafspot Spur Blight	6~10 oz/A	72 oz/A 18 oz ai/A (1.26 kg ai/ha)	収穫当日 まで	
うり科野菜類	Alternaria Leaf Blight 炭疽病 べと病	8~10 oz/A	32 oz/A 8 oz ai/A (0.56 kg ai/ha)	収穫3日前 まで	
葉菜類 (あぶらな属 野菜を除く) (ほうれんそ うを除く)	べと病 白さび病	8~10 oz/A	48 oz/A 12 oz ai/A (0.84 kg ai/ha)	収穫前日 まで	
ほうれんそう			84 oz/A 21 oz ai/A (1.47 kg ai/ha)		
ホップ	べと病	8 oz/A	48 oz/A 12 oz ai/A (0.84 kg ai/ha)	収穫7日前 まで	
ピーマン とうがらし類	炭疽病	8~10 oz/A	72 oz/A 18 oz ai/A (1.26 kg ai/ha)	収穫3日前 まで	

ai:active ingredient (有効成分)

② 60.0%シモキサニルドライフロアブル (米国)

作物名	適用 病害虫名	1 回当たりの 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
ホップ	べと病	3.2 oz/A 1.92 oz ai/A (0.134 kg ai/ha)	4 回以内	収穫 7 日前 まで	散布

③ 450 g/kg シモキサニル顆粒水和剤 (EU)

作物名	適用 病害虫名	1 回当たりの 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
うり科野菜類	べと病	240 g ai/ha	5 回以内	収穫 3 日前 まで	散布
アーティチョーク		225 g ai/ha	3 回以内	収穫 14 日前 まで	

④ 10.0%シモキサニル水和剤 (EU)

作物名	1 回当たりの 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
豆類 (成熟)	20 g ai/100 kg 種子	1 回以内	—	種子浸漬処理

⑤ シモキサニルドライフロアブル及びシモキサニル顆粒水和剤 (EU)

作物名	適用 病害虫名	1 回当たりの 使用量	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法
うり科野菜類 (外果皮を食用 とするもの)	べと病	110~240 g ai/ha	500~1000 L/ha	収穫3日前 まで	5回以内	散布
うり科野菜類 (外果皮を食用 としないもの)		120~240 g ai/ha	500~1000 L/ha	収穫3日前 まで	5回以内	
豆類 (未成熟) アーティチョーク		240 g ai/ha	1000 L/ha	収穫14日前 まで	4回以内	
ひまわり	<i>Phoma macdonaldii</i> <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> 黒斑病 灰色かび病 <i>Phomopsis heliati</i>	100 g ai/ha	200~600 L/ha	収穫60日前 まで	2回以内	

EU の評価書において、具体的な成分の記載がないため、使用方法の成分名にシモキサニルの含有濃度を記載していない。

⑥ 20.0%シモキサニル水和剤 (イタリア)

作物名	適用 病害虫名	1 回当たりの 使用量	使用時期	使用方法
ズッキーニ メロン さやえんどう	べと病	100~120 g/hL 20~24 g ai/hL	収穫 10 日前 まで	散布
アーティチョーク			収穫 21 日前 まで	

⑦ 60.0%シモキサニル顆粒水和剤（イタリア）

作物名	適用 病害虫名	1 回当たりの 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
ズッキーニ	べと病	400 g/ha 240 g ai/ha	4 回以内	収穫 3 日前 まで	散布
メロン		300 g/ha 180 g ai/ha			

⑧ 25.0%シモキサニル・25.0%ファモキサドンドライフロアブル（ハンガリー）

作物名	1 回当たりの 使用量	使用液量	使用時期	使用方法
ひまわり	400 g/ha 100 g ai/ha	250~350 L/ha	収穫 28 日前 まで	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

- ① 分析対象の化合物
シモキサニル

② 分析法の概要

【国内】

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。凝固法により精製した後、ジクロロメタンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びC₁₈カラム、又はグラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

あるいは、試料に 5%リン酸を加えてアセトンで抽出し、必要に応じてヘキサンで洗浄した後、酢酸エチル・ヘキサン（1：1）混液に転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、LC-MS 又は LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.005~0.05 ppm

【海外】

試料からアセトンで抽出し、次いで酢酸エチル・シクロヘキサン（1：1）混液を加えてさらに抽出する。GPC 及びシリカゲルカラムで精製した後、GC-NPD で定量する。

または、試料から酢酸エチルで抽出し、ヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルに転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、GC-NPD で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水（2：1）混液で抽出し、塩化ナトリウムを加えて塩析する。アセトニトリル層をヘキサンで洗浄した後、SAX カラム、グラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムで精製、又は SAX カラム及びグラファイトカーボンカラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）、LC-MS 又は LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.003~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 を参照。

4. ADI 及び ARFD の評価

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

(1) ADI

無毒性量：1.3 mg/kg 体重/day
(動物種) 雄イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1 年間
安全係数：100
ADI：0.013 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で弱陽性～陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、シモキサニルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARFD

無毒性量：8 mg/kg 体重/day
(動物種) ウサギ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 発生毒性試験
安全係数：100
ARFD：0.08 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてピーマン、ホップ等に、カナダにおいてばれいしょ、ラズベリー等に、EU においてアーティチョーク、ひまわりの種子等に、ニュージーランドにおいてにんにく、たまねぎ等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シモキサニルとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてシモキサニル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	17.2
幼小児 (1~6歳)	29.9
妊婦	13.6
高齢者 (65歳以上)	19.9

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

TMDI 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

シモキサニル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	12.0%水和剤	750倍散布 150-200, 200 L/10 a	3	7, 13	圃場A: 0.02(3回, 7日)
					7, 14	圃場B: <0.01(3回, 7日)
	2		400倍散布 300, 176 L/10 a	4	7, 14	圃場A: <0.01(注2)
						圃場B: <0.01(注2)
	2	30.0% ドライフロアブル	1000倍散布 150-200 L/10 a	4	7, 14	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
	2		16倍無人ヘリ散布 3.2 L/10 a	1	14, 21	圃場A: <0.01(1回, 14日)(注)
					圃場B: <0.01(1回, 14日)(注)	
2		1000倍動力噴霧機散布 200 L/10 a	1	14, 21	圃場A: <0.01(1回, 14日)	
					圃場B: <0.01(1回, 14日)	
2	24.0%水和剤	400倍散布 25 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場A: <0.05	
					圃場B: <0.05	
だいず (乾燥子実)	2	12.0%水和剤	1000倍散布 167, 150 L/10 a	3	7, 13, 21	圃場A: <0.01(3回, 21日)(注)
					7, 14, 21	圃場B: <0.01(3回, 21日)(注)
	2	30.0% ドライフロアブル	2500倍散布 200, 150 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.01
					圃場B: <0.01	
2	24.0%水和剤	800倍散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14, 21	圃場A: <0.01(注)	
					圃場B: <0.01(注)	
はくさい (茎葉)	4	12.0%水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.01(3回, 21日)(注)
						7, 14
			1000倍散布 180-200, 200 L/10 a			圃場C: <0.01(3回, 14日)(注)
						圃場D: 0.03(3回, 14日)(注)
たまねぎ (鱗茎)	2	12.0%水和剤	1000倍散布 150-300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
2	30.0% ドライフロアブル	1500倍散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: <0.01(注)	
						圃場B: <0.01(注)
らっきょう (鱗茎)	2	12.0%水和剤	600倍散布 250, 200 L/10 a	3	14, 21, 30	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
2	30.0% ドライフロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	3	21, 28, 36	圃場A: <0.01	
						圃場B: <0.01
21, 28, 43						圃場B: <0.01
ミニトマト (果実)	2	30.0% ドライフロアブル	1500倍散布 300, 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 0.30
						圃場B: 0.17
トマト (果実)	2	12.0%水和剤	1000倍散布 300, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.04(注)
	2			1000倍散布 300 L/10 a		1, 3
2		600倍散布 300 L/10 a	3	1, 3	圃場E: 0.24(注)	
						圃場F: 0.24(注)
2	30.0% ドライフロアブル	1500倍散布 250-300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.04	
						圃場B: 0.06
なす (果実・へたを除去)	2	24.0%水和剤	1500倍散布 220, 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: <0.05
						圃場B: 0.16
なす (果実)	2	30.0% ドライフロアブル	2500倍散布 150, 255.3 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.10
						圃場B: 0.14

シモキサニル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)}
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
きゅうり (果実)	2	24.0%水和剤	1500倍散布 200, 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.07
						圃場B: 0.05
	6	12.0%水和剤	1000倍散布 300, 200 L/10 a	3	1, 3	圃場A: 0.06
						圃場B: 0.07
			1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場C: 0.05
						圃場D: 0.03
1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場E: 0.06			
			圃場F: 0.05			
すいか (果肉)	2	12.0%水和剤	1000倍散布 200, 185 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.01 圃場B: <0.05(3回, 7日)
メロン (果肉)	4	12.0%水和剤	1000倍散布 200-250 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.01
						圃場B: <0.01
ぶどう (果実)	4	12.0%水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	4	21, 30, 45	圃場A: <0.01(3回, 3日) (#)
						圃場B: <0.01(3回, 3日) (#)
				3	14, 21, 30	圃場C: <0.01(4回, 42日) (#)
						圃場D: <0.01(4回, 42日) (#)
あずき (乾燥子実)	2	24.0%水和剤	800倍散布 200, 100 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.02(3回, 30日) (#)
						圃場B: 0.01(3回, 30日) (#)

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

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

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

シモキサニル作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件*			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	1	25.0% ドライフロアブル	計7.0 oz ai/A 散布	7	0, 1, 3, 7, 14	圃場A: 0.50	
	1		計10.5 oz ai/A 散布	7	0, 1, 3, 7, 14	圃場A: 0.11	
	8		計14.0 oz ai/A 散布	7	3	0, 1, 3, 7, 14	圃場A: 0.05
							圃場B: 1.95
							圃場C: ND
							圃場D: 0.17
							圃場E: 0.055
	8		計21.0 oz ai/A 散布	7	3	0, 1, 3, 7, 14	圃場A: 0.11 (#) 注2)
							圃場B: 2.6 (#)
							圃場C: 0.057 (#)
							圃場D: 0.40 (#)
							圃場E: 0.12 (#)
7	計1.253~1.274 kg ai/ha 散布	6	1, 3		圃場F: 1.85 (#)		
					圃場G: 0.50 (#)		
					圃場H: ND (#)		
					圃場A: 2.75		
					圃場B: 1.2		
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	1	25.0% ドライフロアブル	計7.0 oz ai/A 散布	7	0, 1, 3, 7, 14	圃場A: <0.05	
	1		計10.5 oz ai/A 散布	7	0, 1, 3, 7, 14	圃場A: <0.05	
	8		計14.0 oz ai/A 散布	7	3	0, 1, 3, 7, 14	圃場A: <0.05
							圃場B: 0.425
							圃場C: ND
							圃場D: <0.05
							圃場E: ND
	8		計21.0 oz ai/A 散布	7	3		圃場F: 0.135
							圃場G: ND
							圃場H: ND
						0, 1, 3, 7, 14	圃場A: <0.05 (#)
							圃場B: 0.795 (#)
7	計1.253~1.274 kg ai/ha 散布	6	1, 3		圃場C: <0.05 (#)		
					圃場D: ND (#)		
					圃場E: ND (#)		
					圃場F: 0.41 (#)		
					圃場G: <0.05 (#)		
		圃場H: ND (#)					
		圃場A: 2.5					
		圃場B: 0.078					
		圃場C: <0.05					
		圃場D: ND					
		圃場E: 0.089 (6回, 3日)					
		圃場F: 0.062 (6回, 3日)					
		圃場G: 0.046					

シモキサニル作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
リーフレタス (茎葉)	7	25.0% ドライフロアブル	計0.839~0.856 kg ai/ha 散布	4	1, 2	圃場A: 1.3
						圃場B: 1.65
						圃場C: 1.7
						圃場D: <0.05
						圃場E: 3.65(4回, 2日)
						圃場F: 2.9
						圃場G: 13.5
セルリー (茎葉)	13	25.0% ドライフロアブル	計0.80~1.05 kg ai/ha 散布	4	1, 2	圃場A: 1.05
						圃場B: 0.83
						圃場C: 0.48
						圃場D: 0.72
						圃場E: 1.35
						圃場F: 0.38
						圃場G: 0.33
						圃場H: 0.495
						圃場I: 0.78
						圃場J: 2.35
						圃場K: 0.16
						圃場L: <0.05
						圃場M: 0.067(4回, 2日)
						ねぎ (茎葉)
圃場B: 0.22						
4	圃場C: 0.125					
	圃場D: 0.405					
たまねぎ (鱗茎)	2	25.0% ドライフロアブル	計1.471~1.478 kg ai/ha 散布	7	2	圃場A: ND(#)
						圃場B: ND(#)
	4		計1.484~1.518 kg ai/ha 散布	7	3	圃場C: ND
						圃場D: ND
						圃場E: ND
	1		計1.490 kg ai/ha 散布	7	1, 3, 7, 14	圃場F: ND
						圃場A: ND
1	計1.275 kg ai/ha 散布	6	3	圃場A: ND		
1	計1.910 kg ai/ha 散布	6	1, 3, 8, 15	圃場A: ND(#)		
きゅうり (果実)	6	25.0% ドライフロアブル	計14 oz ai/A 散布	7	3	圃場A: ND(#)
						圃場B: ND(#)
						圃場C: ND(#)
					0, 1, 3, 7, 15, 21, 28	圃場D: ND(#)
						圃場E: ND(#)
						圃場F: ND(#)
	6		計21 oz ai/A 散布	7	3	圃場A: ND(#)
						圃場B: ND(#)
						圃場C: ND(#)
					0, 1, 3, 7, 15, 21, 28	圃場D: ND(#)
						圃場E: <0.05(#)
						圃場F: ND(#)

シモキサニル作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)			
		剤型	使用量・使用方法	回数					
カンタロープ (果実)	6	25.0% ドライフロアブル	計14 oz ai/A 散布	7	3	圃場A : ND (#)			
	6					計21 oz ai/A 散布	7	3	圃場B : ND (#)
						圃場D : ND (#)			
						圃場E : <0.05 (#)			
					0, 1, 3, 7, 14	圃場F : ND (#)			
						圃場A : ND (#)			
						圃場B : ND (#)			
						圃場C : ND (#)			
						圃場D : <0.05 (#)			
						圃場E : <0.05 (#)			
					0, 1, 3, 7, 14	圃場F : <0.05 (#)			
ピーマン (果実)	6	25.0% ドライフロアブル	計18 oz ai/A (計1.26 kg ai/ha) 散布	6	3	圃場A : ND			
	1					4	9	3	圃場B : <0.05
									2
					圃場E : 0.11				
					0, 3, 5, 21, 28	圃場F : <0.05			
						圃場G : ND			
						圃場H : ND			
						圃場I : ND			
						圃場J : ND			
						圃場K : ND			
とうがらし (果実)	4	25.0% ドライフロアブル	計18 oz ai/A (計1.26 kg ai/ha) 散布	6	3	圃場A : <0.05			
	1					2	9	3, 5	圃場B : <0.05
					5	圃場D : <0.05			
					3	圃場A : ND			
						圃場B : ND			
ほうれんそう (茎葉)	7	25.0% ドライフロアブル	計1.295~1.369 lb ai/A 散布	7	1, 2	圃場A : 11.01			
						圃場B : 7.57			
						圃場C : 3.34			
						圃場D : 2.38			
						圃場E : 2.15			
						圃場F : 1.37			
						圃場G : 3.76			
ホップ (穂花)	3	60.0% ドライフロアブル	0.173~0.179 kg ai/ha 散布	4	6	圃場A : 0.482			
						3	25.0% ドライフロアブル	計1.68 kg ai/ha 散布	6
					7	圃場A : 1.17 (#)			
					8	圃場B : 1.33 (#)			
						圃場C : 3.76 (#)			

シモキサニル作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) ^{注1)}
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ラズベリー (果実)	5	25.0% ドライフロアブル	計1.261 kg ai/ha 散布	6	Q	圃場A : 0.35
						圃場B : 0.965
						圃場C : 0.535
						圃場D : 0.43
						圃場E : 0.29
ブラックベリー (果実)	1	25.0% ドライフロアブル	計1.261 kg ai/ha 散布	6	Q	圃場A : 1.55
ボイセンベリー (果実)	1	25.0% ドライフロアブル	計1.261 kg ai/ha 散布	6	Q	圃場A : 2.1

ND : not detected (検出限界 : レタス, きゅうり, カントロップ, ピーマン, とうがらし 0.02 ppm, ねぎ, たまねぎ 0.05 ppm)

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

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

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

シモキサニル作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
えんどうまめ (乾燥子実)	5	32.5%水和剤	19-21.2 g ai/100 kg種子 種子浸漬処理	1	129	圃場A : <0.02
					113	圃場B : <0.02
					101	圃場C : <0.02
					136	圃場D : <0.02
					110	圃場E : <0.02
ズッキーニ (果実)	16	20.0%水和剤	229-251 g ai/ha 散布	4	3	圃場A : ND
						圃場B : ND
						圃場C : ND
						圃場D : ND
						圃場E : 0.047
						圃場F : ND
						圃場G : 0.017
						圃場H : ND
						圃場I : ND
						圃場J : 0.033
						圃場K : <0.01
						圃場L : ND
						圃場M : ND
	圃場N : <0.01					
圃場O : ND						
圃場P : ND						
2	450 g/kg 顆粒水和剤	238-248 g ai/ha 散布	5	3	圃場A : <0.05	
圃場B : <0.05						
メロン (果皮)	16	20.0%水和剤	233-251 g ai/ha 散布	4	3	圃場A : <0.01
						圃場B : 0.071
						圃場C : 0.029
						圃場D : <0.01
						圃場E : 0.14
						圃場F : 0.12
						圃場G : 0.037
						圃場H : 0.025
						圃場I : 0.034
						圃場J : 0.019
						圃場K : 0.024
						圃場L : 0.038
						圃場M : 0.040
						圃場N : 0.011
	圃場O : 0.040					
圃場P : 0.13						
2	450 g/kg 顆粒水和剤	161-188 g ai/ha 散布	4	11, 14	圃場A : <0.05	
圃場B : <0.05						

シモキサニル作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
メロン (果肉)	16	20.0%水和剤	233-251 g ai/ha 散布	4	3	圃場A : ND
						圃場B : ND
						圃場C : ND
						圃場D : ND
						圃場E : ND
						圃場F : ND
						圃場G : ND
						圃場H : ND
						圃場I : ND
						圃場J : ND
						圃場K : ND
						圃場L : ND
						圃場M : ND
						圃場N : ND
						圃場O : ND
						圃場P : ND
	2	450 g/kg 顆粒水和剤	161-188 g ai/ha 散布	4	11, 14	圃場A : <0.05
						圃場B : <0.05
さやえんどう. (さやつき子実)	8	20.0%水和剤	234-248 g ai/ha 散布	4	6, 14	圃場A : <0.01
			232-251 g ai/ha 散布	4	14	圃場B : ND
						圃場C : ND
						圃場D : ND
						圃場E : ND
						圃場F : ND
						圃場G : <0.01
						圃場H : ND
						圃場A : ND
						圃場B : ND
アーティチョーク	4	20.0%水和剤	235-251 g ai/ha 散布	4	14	圃場C : ND
						圃場D : ND
						圃場A : <0.05
						圃場B : <0.05
	2	450 g/kg 顆粒水和剤	215-230 g ai/ha 散布	3	14, 21	圃場A : <0.05
						圃場B : <0.05

シモキサニル作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
ひまわり (種子)	3	25.0%水和剤	506-518 g ai/ha 散布	2	44	圃場A : ND (#) 注2)
					101	圃場B : ND (#)
					68	圃場C : ND (#)
	8		95-105 g ai/ha 散布	2	57	圃場A : ND
					83	圃場B : ND
					44	圃場C : ND (#)
					53	圃場D : ND
					62	圃場E : ND
					36	圃場F : ND (#)
					44	圃場G : ND (#)
48	圃場H : ND					

ND : not detected (検出限界 : 0.003 ppm)

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

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
小豆類	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005(あずき)
えんどう	0.5	0.5			0.5 EU	【<0.02(n=5)(EU)】
ばれいしょ	0.2	2	○			<0.05, <0.05
クレソン	19	19			19 米国	【<0.02-2.75(n=17)(レタス外葉あり)、<0.02-2.5(n=17)(レタス外葉なし)、<0.05-13.5(n=7)(リーフレタス)、1.37-11.01(n=7)(ほうれんそう)(米国)】
はくさい	0.2	0.2	○			<0.01-0.03(\$)(#)(n=4)
ブロッコリー	1		申			0.07, 0.47(\$)
アーティチョーク	0.1	0.1			0.1 EU	【<0.003-<0.05(n=6)(EU)】
エンダイブ	19	19			19 米国	【米国レタス、ほうれんそう参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	2				
たまねぎ	0.05	0.05	○		0.05 米国	【<0.05(n=6)(米国)】
ねぎ(リーキを含む。)	1	1	○・申		1.1 米国	【<0.05-0.405(n=4)(米国)】
にんにく	0.05	0.05			0.05 米国	【米国たまねぎ参照】
にら	1	1			1.1 米国	【米国ねぎ参照】
その他のゆり科野菜	0.05	0.05	○			<0.01(n=2)(らっきょう)
パセリ	19	19			19 米国	【米国レタス、ほうれんそう参照】
セロリ	6	6			6.0 米国	【<0.05-2.35(n=13)(米国)】
トマト	0.7	2	○			0.17, 0.30(\$)
ピーマン	0.2	0.2			0.2 米国	【<0.02-0.12(n=13)(米国)】
なす	0.5	0.5	○			0.10, 0.14
その他のなす科野菜	0.2	0.2			0.2 米国	【<0.02-<0.05(n=7)(とうがらし)(米国)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	2	○			0.05, 0.07
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1	0.1	○		0.1 EU	【<0.003-0.047(n=18)(ズッキーニ)(EU)】
しろりり	0.05	0.05			0.05 米国	【<0.02-<0.05(#)(n=12)(きゅうり)、<0.02-<0.05(#)(n=12)(カンタロープ)(米国)】
すいか	0.2	0.05	○			<0.05, <0.05
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
まくわり※	0.04	0.04			0.1 EU	【<0.003-<0.05(n=18)(メロン(果肉))(EU)】
その他のうり科野菜	0.1	0.1			0.1 EU	【EUズッキーニ参照】
未成熟えんどう	0.5	0.5			0.5 EU	【<0.003-<0.01(n=8)(さやえんどう)(EU)】
ラズベリー	4	4			4.0 米国	【0.29-0.965(n=5)(ラズベリー)(米国)、1.55(ブラックベリー)(米国)】
ブラックベリー	4	4			4.0 米国	【米国ラズベリー、ブラックベリー参照】
その他のベリー類果実	4	4			4.0 米国	【米国ラズベリー、ブラックベリー参照】
ぶどう	0.1	1	○			<0.01, 0.02
ひまわりの種子	0.1	0.1			0.1 EU	【<0.003(n=5)(ひまわり(種子))(EU)】
ホップ	7	7			7.0 米国	【0.153-0.608(n=3)(米国)】

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のスパイス	0.1	0.1			0.1 EU	【EUひまわり(種子)参照】
その他のハーブ	19	19			19 米国	【米国レタス、ほうれんそう参照】

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

※まくわりにおいては、EUのメロンの基準値0.1に果肉への加工係数0.4(可食部係数。果実全体の残留濃度に対する果肉の残留濃度の比)を乗じた値0.04を参照して基準値案とした。

シモキサニル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.05	2.0	1.0	1.6	2.3
小豆類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.1
えんどう	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ	0.2	7.7	6.8	8.4	7.0
クレソン	19	1.9	1.9	1.9	1.9
はくさい	0.2	3.5	1.0	3.3	4.3
ブロッコリー	1	5.2	3.3	5.5	5.7
アーティチョーク	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	19	1.9	1.9	1.9	1.9
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	19.2	8.8	22.8	18.4
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
ねぎ (リーキを含む。)	1	9.4	3.7	6.8	10.7
にんにく	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
にら	1	2.0	0.9	1.8	2.1
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
パセリ	19	1.9	1.9	1.9	3.8
セロリ	6	7.2	3.6	1.8	7.2
トマト	0.7	22.5	13.3	22.4	25.6
ピーマン	0.2	1.0	0.4	1.5	1.0
なす	0.5	6.0	1.1	5.0	8.6
その他のなす科野菜	0.2	0.2	0.0	0.2	0.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.3	6.2	2.9	4.3	7.7
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.1	0.9	0.4	0.8	1.3
しろうり	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すいか	0.2	1.5	1.1	2.9	2.3
メロン類果実	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
まくわうり	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.1	0.3	0.1	0.1	0.3
未成熟えんどう	0.5	0.8	0.3	0.1	1.2
ラズベリー	4	0.4	0.4	0.4	0.4
ブラックベリー	4	0.4	0.4	0.4	0.4
その他のベリー類果実	4	0.4	0.4	0.8	0.4
ぶどう	0.1	0.9	0.8	2.0	0.9
ひまわりの種子	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ホップ	7	0.7	0.7	0.7	0.7
その他のスパイス	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	19	17.1	5.7	1.9	26.6
計		123.1	64.2	103.3	144.8
ADI比 (%)		17.2	29.9	13.6	19.9

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

シモキサニル推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.5	0.5	0.5	1
小豆類	いんげん	0.02	0.02	0.0	0
ぼれいしょ	ぼれいしょ	0.2	0.2	1.9	2
はくさい	はくさい	0.2	0.2	2.6	3
ブロッコリー	ブロッコリー	1	1	6.0	8
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	2	2	11.3	10
	非結球レタス類	2	2	8.1	10
	レタス	2	2	11.5	10
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.4	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	1	1	3.8	5
にんにく	にんにく	0.05	0.05	0.0	0
にら	にら	1	1	1.3	2
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	0.05	0.05	0.1	0
	らっきょう	0.05	0.05	0.1	0
パセリ	パセリ (生)	19	19	3.0	4
	パセリ (乾燥)	19	19	17.0	20
セロリ	セロリ	6	6	33.1	40
トマト	トマト	0.7	0.7	7.7	10
ピーマン	ピーマン	0.2	0.2	0.5	1
なす	なす	0.5	0.5	3.2	4
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	0.2	0.2	0.3	0
	ししとう	0.2	0.2	0.2	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.3	0.3	1.9	2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.1	0.1	1.0	1
	ズッキーニ	0.1	0.1	0.7	1
しろうり	しろうり	0.05	0.05	0.4	1
すいか	すいか	0.2	0.2	6.6	8
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	0.8	1
	とうがん	0.1	0.1	1.7	2
その他のうり科野菜	にがうり	0.1	0.1	0.8	1
	未成熟えんどう (さや)	0.5	0.5	0.8	1
未成熟えんどう	未成熟えんどう (豆)	0.5	0.5	0.8	1
ぶどう	ぶどう	0.1	0.1	1.3	2
ホップ	ホップ	7	7	0.2	0

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

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

シモキサニル推定摂取量(短期) : 幼児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI 7日平均 (ppm)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.5	0.5	0.6	1
ばれいしょ	ばれいしょ	0.2	0.2	4.5	6
はくさい	はくさい	0.2	0.2	3.1	4
ブロッコリー	ブロッコリー	1	1	14.4	20
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	レタス類	2	2	19.6	20
	非結球レタス類	2	2	27.8	30
	レタス	2	2	17.7	20
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.9	1
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	1	1	6.5	8
にんにく	にんにく	0.05	0.05	0.0	0
にら	にら	1	1	2.1	3
パセリ	パセリ(生)	19	19	3.3	4
トマト	トマト	0.7	0.7	19.0	20
ピーマン	ピーマン	0.2	0.2	1.3	2
なす	なす	0.5	0.5	7.8	10
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.3	0.3	4.4	6
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.1	0.1	1.6	2
すいか	すいか	0.2	0.2	17.3	20
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	1.5	2
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	0.5	0.5	0.6	1
	未成熟えんどう(豆)	0.5	0.5	0.9	1
ぶどう	ぶどう	0.1	0.1	3.1	4

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成 8年 4月25日	初回農薬登録
平成17年11月29日	残留基準告示
平成23年 1月 7日	インポートトレランス申請（えんどう、ホップ等）
平成23年 1月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年12月16日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年 9月18日	残留農薬基準告示
平成27年11月24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ブロッコリー及びねぎ）
平成28年 2月16日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年 3月 8日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年10月 6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年10月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

● 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部长
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

シモキサニル

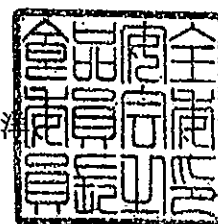
食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.05	
小豆類 ^{注1)}	0.02	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
えんどう	0.5	
ばれいしょ	0.2	
クレソン	19	
はくさい	0.2	
ブロッコリー	1	
アーティチョーク	0.1	
エンダイブ	19	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	
たまねぎ	0.05	注2)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
ねぎ(リーキを含む。)	1	
にんにく	0.05	
にら	1	
その他のゆり科野菜 ^{注2)}	0.05	
パセリ	19	
セロリ	6	
トマト	0.7	注3)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
ピーマン	0.2	
なす	0.5	
その他のなす科野菜 ^{注3)}	0.2	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	注4)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類果実及びまくわり以外のものをいう。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1	
しろり	0.05	
すいか	0.2	
メロン類果実	0.05	
まくわり	0.04	
その他のうり科野菜 ^{注4)}	0.1	
未成熟えんどう	0.5	
ラズベリー	4	注5)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
ブラックベリー	4	
その他のベリー類果実 ^{注5)}	4	
ぶどう	0.1	注6)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
ひまわりの種子	0.1	
ホップ	7	注7)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
その他のスパイス ^{注6)}	0.1	
その他のハーブ ^{注7)}	19	



府 食 第 130 号
平成 28 年 3 月 8 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 2 月 5 日付け厚生労働省発食安 0205 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシモキサニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シモキサニルの一日摂取許容量を 0.013 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.08 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

シモキサニル

(第2版)

2016年3月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) 畜産動物(ヤギ).....	12
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) ぶどう、ばれいしょ及びトマト.....	12
(2) レタス①.....	13
(3) レタス②.....	13
(4) ばれいしょ①.....	13
(5) ばれいしょ②.....	14
(6) トマト.....	14
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験(緩衝液)①.....	15
(2) 加水分解試験(緩衝液)②<参考資料>.....	15
(3) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)①.....	16
(4) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)②.....	16
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物残留試験.....	16
7. 一般薬理試験.....	17

8. 急性毒性試験.....	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	19
10. 亜急性毒性試験.....	20
(1) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット).....	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	20
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	21
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	22
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	22
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②.....	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	24
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①.....	24
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②.....	24
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	25
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	27
(5) 18か月間発がん性試験(マウス)①.....	27
(6) 18か月間発がん性試験(マウス)②.....	28
12. 生殖発生毒性試験.....	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①.....	29
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②.....	30
(3) 発生毒性試験(ラット)①.....	31
(4) 発生毒性試験(ラット)②.....	32
(5) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	32
(6) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	33
(7) 発達神経毒性試験(ラット).....	33
13. 遺伝毒性試験.....	34
14. その他の試験.....	35
(1) 28日間反復経口免疫毒性試験(ラット).....	35
(2) 28日間反復経口免疫毒性試験(マウス).....	35
III. 食品健康影響評価.....	37
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	48
・別紙2: 検査値等略称.....	49
・別紙3: 作物残留試験成績(国内).....	50
・別紙4: 作物残留試験成績(海外).....	54
・別紙5: 推定摂取量.....	62
・参照.....	63

<審議の経緯>

—第1版関係—

1996年	4月	25日	農薬初回登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2011年	1月	7日	インポートトレランス設定の要請(レタス、ホップ等)
2011年	1月	24日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0120第3号)、関係書類の接受(参照2~12)
2011年	1月	27日	第364回食品安全委員会(要請事項説明)
2011年	8月	30日	第10回農薬専門調査会評価第一部会
2014年	8月	21日	追加資料受理(参照13、14)
2014年	8月	22日	第38回農薬専門調査会評価第一部会
2014年	9月	11日	第112回農薬専門調査会幹事会
2014年	9月	30日	第531回食品安全委員会(報告)
2014年	10月	1日	から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	12月	3日	第117回農薬専門調査会幹事会
2014年	12月	9日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年	12月	16日	第542回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照15)
2015年	9月	18日	残留農薬基準告示(参照16)

—第2版関係—

2015年	11月	24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:ブロッコリー及びねぎ)
2016年	2月	5日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0205第2号)
2016年	2月	9日	関係書類の接受(参照17~19)
2016年	2月	16日	第595回食品安全委員会(要請事項説明)
2016年	3月	8日	第598回食品安全委員会(審議) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)

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

(2015年6月30日まで)

熊谷進(委員長)
佐藤洋(委員長代理)
山添康(委員長代理)
三森国敏(委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2015年7月1日から)

佐藤洋(委員長)
山添康(委員長代理)
熊谷進
吉田緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

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

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

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

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

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

上路雅子
 永田 清
 長野嘉介
 本間正充

松本清司
 山手丈至**
 吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
 赤池昭紀 (座長代理)
 相磯成敏

津田修治
 福井義浩
 堀本政夫

山崎浩史
 義澤克彦
 若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)
 松本清司 (座長代理)
 泉 啓介

桑形麻樹子
 腰岡政二
 根岸友恵

藤本成明
 細川正清
 本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)
 納屋聖人 (座長代理)
 浅野 哲

小野 敦
 佐々木有
 田村廣人

永田 清
 八田稔久
 増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳* (座長)
 長野嘉介 (座長代理*;
 座長**)

川口博明
 代田眞理子

根本信雄
 森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

*: 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

*: 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

シアノアセトアミド系殺菌剤「シモキサニル」(CAS No.57966-95-7)について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(ブロッコリー及びねぎ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(ラット及びマウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シモキサニル投与による影響は、主に精巣(萎縮、長円形精子細胞変性、乏精子症:イヌ)、精巣上体(萎縮、多核精子細胞増加、精子肉芽腫等)、胸腺(重量減少及び萎縮:イヌ)及び眼(網膜萎縮)に認められた。発がん性、発達神経毒性、免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では、中間用量以上投与群の雄で過剰反応及び攻撃性増加並びに網膜萎縮、同群の雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性等の神経毒性が認められた。ラットを用いた2世代繁殖試験の高用量群において黄体数、着床数減少等が認められた。発生毒性試験においてラットでは胸骨分節形成不全、腎盂拡張等、ウサギでは内臓異常(心室拡張及び腎盂拡張)及び口蓋裂が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をシモキサニル(親化合物のみ)と設定した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験②の雄の無毒性量1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

シモキサニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の8 mg/kg 体重/日であった。また、マウス90日間反復投与毒性試験の無毒性量は、この値に近い8.25 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、これらの値を総合的に判断し、ウサギを用いた発生毒性試験の8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.08 mg/kg 体重を急性参照用量(ARFD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シモキサニル

英名：cymoxanil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-[(*EZ*)-2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル]-3-エチルウレア

英名：1-[(*EZ*)-2-cyano-2-methoxyiminoacetyl]-3-ethylurea

CAS (No. 57966-95-7)

和名：2-シアノ-*N*-[(エチルアミノ)カルボニル]-2-(メトキシイミノ)
アセトアミド

英名：2-cyano-*N*-[(ethylamino)carbonyl]-2-(methoxyimino)
acetamide

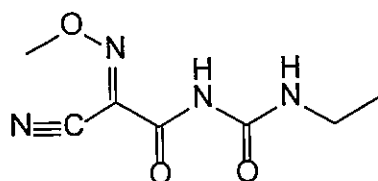
4. 分子式

$C_7H_{10}N_4O_3$

5. 分子量

198.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

シモキサニルは、米国デュポン社によって開発されたシアノアセトアミド系の殺菌剤で、DNA 及び RNA の合成並びに菌体内の代謝機構に作用し、菌糸の伸長及び胞子の発芽を抑制すると考えられている。

日本では 1996 年に初回農薬登録された。海外では米国、EU、アジア諸国、中南米諸国、南アフリカ等で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブロッコリー及びびねぎ）
がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、シモキサニルの 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものの (以下「 ^{14}C -シモキサニル」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からシモキサニルの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

①吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に ^{14}C -シモキサニルを 2.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 又は 120 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

(参照 2、7、8)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重		120 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	2.7	3.3	5.2	3.2
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	4.3	5.5	143	135
$T_{1/2}$ (hr)	24.1	23.1	19.5	18.7
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	79.6	81.6	3,220	3,250

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における単回投与後 48 時間の尿、胆汁及び組織中の残留放射能から推定された吸収率は、少なくとも雄で 75.6%、雌で 75.5%であった。(参照 2)

②分布

SD ラット (一群雌雄各 4~5 匹) に ^{14}C シモキサニルを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

特定の組織への残留はないと考えられた。(参照 2、7、8)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	96 時間後
2.5 mg/kg 体重	雄	血漿(4.6)、全血(3.1)、心臓(2.4)、 腎臓(2.3)、肝臓(2.1)	肝臓(0.24)、腎臓(0.22)、全血 (0.14)
	雌	血漿(4.7)、腎臓(3.8)、全血(2.9)、 皮膚(2.8)、肝臓(2.7)	腎臓(0.26)、肝臓(0.20)、甲状腺 (0.14)、全血(0.11)
120 mg/kg 体重	雄	血漿(127)、全血(83.0)、腎臓 (79.0)、心臓(72.6)、肺(63.5)、甲 状腺(59)、肝臓(56.2)、副腎(52)	皮膚(8.1)、腎臓(8.0)、肝臓(7.0)、 全血(4.4)
	雌	血漿(107)、腎臓(81.5)、全血 (72.4)、甲状腺(72)、子宮(71.7)、 心臓(59.1)、卵巣(57.0)、肺 (54.0)、肝臓(43.3)	腎臓(9.4)、肝臓(6.9)、皮膚(5.5)、 甲状腺(4)、全血(3.7)

^a: 投与 4 時間後

③代謝

a. ラット① (*in vivo*)

体内分布試験 [1. (1)②] 及び胆汁排泄試験 [1. (1)④b.] で採取された尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中には未変化のシモキサニルは認められず、極性成分が 36.7~55.0%TAR 認められたほか、代謝物 A が 6.5~33.0%TAR 認められた。投与後 72 時間の糞中には未変化のシモキサニルは痕跡程度 (<1%TAR) 検出され、ほかに極性成分が 8.5~13.1%TAR 認められ、代謝物 A は 0.1%TAR 未満であった。投与後 48 時間の胆汁中には未変化のシモキサニルは認められず、代謝物 A が 2.1~2.8%TAR、極性成分が 4.1~5.6%TAR 認められた。

シモキサニルはラット体内で、代謝物 A 又はシモキサニルの閉環体 C に変換され、さらに H (グリシン) 及び極性アミノ酸抱合体の極性成分へと代謝されると考えられた。(参照 2)

b. ラット② (*in vitro* 及び *in vivo*)

ラット肝ミクロソーム画分に ¹⁴C-シモキサニルを添加し、得られた肝ミクロソーム反応混合液を用い代謝物同定・定量試験が実施された。

ラット肝ミクロソーム画分中では、処理 4 時間後に未変化のシモキサニルは認められなかった。酸加水分解後に代謝物 H が 60~70%TAR 認められたほか、代謝物 A、B 及び J が検出された。

また、SD ラット (雄 1 匹) に非標識のシモキサニルを 24 時間混餌 (2,500 ppm) 投与した後、¹⁴C-シモキサニルを 5.2 mg/kg 体重の用量で 4 日間反復経口投与し、採取された尿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には未変化のシモキサニルは認められず、代謝物 H 由来のペプチドが 33%TAR 認められたほか、代謝物 A が 16%TAR、代謝物 H、B、J 及び馬尿酸

が7%TAR以下認められた。(参照2)

④排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SDラット(一群雌雄各5匹)に¹⁴C-シモキサニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識体を低用量で14日間反復経口投与後、15日目に¹⁴C-シモキサニルを低用量で単回経口投与(以下[1.(1)]において「反復投与」という。)し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後96時間の尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

投与後96時間の排泄率は、尿中が63.8~74.8%TAR、糞中が15.7~23.6%TARであり、主に尿中に排泄された。85%TAR以上は、投与後48時間で排泄された。(参照2、7、8)

表3 投与後96時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与群 投与量	単回				反復	
	2.5 mg/kg 体重		120 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	63.8	68.3	72.8	74.4	74.8	67.4
糞	23.6	17.3	16.7	17.4	15.7	20.3
合計	87.4	85.6	89.5	91.8	90.5	87.7

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雌雄5匹)に¹⁴C-シモキサニルを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表4に示されている。

投与後48時間に雄で8.33%TAR、雌で6.22%TARが胆汁中へ排泄され、尿及び糞中排泄試験[1.(1)④]の結果から、約6~9%TARが胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中への排泄率は、雄で85.4%TAR、雌で85.5%TARで、主に尿中に排泄された。(参照2)

表4 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

排泄率	雄	雌
尿	62.6	65.0
糞	14.5	14.3
胆汁	8.33	6.22
ケージ洗浄液	1.11	1.43
組織	4.67	4.25
合計	91.2	91.2

(2) 畜産動物 (ヤギ)

泌乳期ザーネン系ヤギ (雌 1 匹) に ^{14}C -シモキサニルを 10 mg/kg 体重/日で 3 日間反復経口投与し、体内運命試験が実施された。

排泄率は、尿中が 23.6%TAR、糞中が 18.3%TAR であった。

最終投与 24 時間後の残留放射能は、カーカス¹に 6.54%TAR (脂肪 : 0.06 mg/kg、筋肉 : 0.09 mg/kg)、肝臓に 3.53%TAR (2.13 mg/kg)、腎臓に 0.13%TAR (0.50 mg/kg) であり、乳汁中には、1 回目投与後 72 時間で 2.64%TAR (0.149~0.327 mg/kg) 検出された。残留放射能中に未変化のシモキサニルは認められなかった。乳汁中にはラクトースが 46%TRR、カプロン酸などの脂肪酸類が 5.7%TRR 認められた。肝臓の抽出画分中には加水分解処理後にギ酸が 39.4%TRR、酢酸が 14.0%TRR 認められた。筋肉及び脂肪中の残留放射能は僅かであり、代謝物は同定されなかった。

シモキサニルは、ヤギ体内において速やかに代謝された後、最終的には脂肪酸等の生体中構成成分に取り込まれると考えられた。(参照 7、8、9)

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう、ばれいしょ及びトマト

①ぶどう

ぶどう (品種 : Catawba) 果樹に ^{14}C -シモキサニルを 210 g ai/ha (慣行使用量) の用量で週 2 回、計 8 回茎葉処理し、最終処理直後並びに 1、4、10 及び 18 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終処理直後から 18 日後まで果実中の残留放射能濃度は 2.1~2.5 mg/kg で推移し、処理 18 日後の表面洗浄液中では 1%TRR 未満であった。

最終処理 10 日後の果実中の残留放射能中には、酢酸エチル抽出画分中に未変化のシモキサニルが 4.0%TRR (0.10 mg/kg)、代謝物 C が 0.6%TRR (0.01 mg/kg) 及び代謝物 E が 0.1%TRR 未満 (0.01 mg/kg 未満)、水溶性画分中 (64.7%TRR) に代謝物 H が 23.0%TRR (0.55 mg/kg) 認められたほか代謝物 H 以外のアミノ酸、酢酸、脂肪酸、ポリカルボン酸、糖等が認められた。(参照 2、6)

②ばれいしょ

ばれいしょ (品種 : Sebag 及び Kennebec) を屋外で 2 か月生育させた後、 ^{14}C -シモキサニルを 210 g ai/ha (慣行使用量) で週 1 回、計 5 回茎葉処理し、最終処理 10 日後に塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終処理 10 日後の塊茎中の総残留放射能は 1.45~2.41 mg/kg であり、99.0%TRR 以上が水溶性物質であった。水溶性画分中には未変化のシモキサニ

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

ルは認められず、代謝物 H が 57.8%TRR (1.39 mg/kg) 認められたほか代謝物 H 以外のアミノ酸、デンプン及びグルコースが認められた。(参照 2、6)

③ トマト

トマト (品種 : Pixie) を播種 6 週後にポットに植え付けた後、¹⁴C-シモキサニルを 140 g ai/ha (慣行使用量) の用量で週 1 回、計 7 回茎葉処理し、最終処理 1、2、3 及び 5 週後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

果実中の総残留放射能は散布 7 日後の 7.9 mg/kg から散布 37 日後の 2.6 mg/kg まで減少した。残留放射能成分中に未変化のシモキサニルは認められず、酸加水分解後の水溶性画分 (69.8%TRR) 及び抽出残渣 (24.8%TRR) 中に代謝物 H が 25.0%TRR (1.48 mg/kg) 及び 5.0%TRR (0.29 mg/kg) 認められた。

(参照 2、6)

(2) レタス①

リーフレタス (品種 : Peizehead) をポットに播種し、水和剤に調整した ¹⁴C-シモキサニルを 841 g ai/ha (慣行使用量) の用量で 4 回茎葉処理し、茎葉を採取 (各回散布直後、2 回目散布 7 日後及び最終散布 3 日後) して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は 1 回目散布直後が 88.0 mg/kg、最終散布 3 日後が 10.8 mg/kg であった。

最終散布 3 日後の総残留放射能のうち、64.6%TRR が抽出液画分、7.5%TRR が表面洗浄液、27.9%TRR が抽出残渣に認められた。表面洗浄液中には未変化のシモキサニルが 2.1%TRR 認められ、代謝物 D 及び I が僅かに認められた。抽出液画分中には代謝物 H が 30.6%TRR (3.3 mg/kg)、代謝物 D 及び I がいずれも 6%TRR 未満認められたほか、グルコースが 19.6%TRR 検出された。

(参照 2、6、8)

(3) レタス②

レタス (品種 : Patty) をポットに播種し、水和剤に調整した ¹⁴C-シモキサニルを 240 g ai/ha の用量で 9~22 日の間隔で 3 回茎葉処理した後、最終処理 11 日後の茎葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は 1.07 mg/kg で抽出液画分中には未変化のシモキサニルが 1.4%TRR (0.015 mg/kg) 認められた。水溶性画分中には代謝物 H が 13.0%TRR (0.139 mg/kg) 及び代謝物 A が 18.1%TRR (0.193 mg/kg) 認められたほか同定された成分はなかった。(参照 8)

(4) ばれいしょ①

ばれいしょ (品種 : Red Pontiac) を屋外で 2 か月生育させた後、水和剤に調

整した¹⁴C-シモキサニルを 403 g ai/ha (最大使用量の約 1.3 倍) の用量で 3 回散布処理し、1~3 回目散布直後の茎葉並びに最終散布 3 日後の塊茎及び茎葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終散布 3 日後の塊茎中の総残留放射能は 0.69 mg/kg であった。残留放射能中に未変化のシモキサニルは認められなかった。水溶性画分 (90%TRR) には、代謝物 H が 78.5%TRR (0.54 mg/kg)、抽出残渣 (10%TRR) 中にはグルコースが 8.1%TRR (0.06 mg/kg) 認められた。(参照 2、8)

(5) ばれいしょ②

ばれいしょ (品種: Bild Star) を屋外で生育させた後、水和剤に調整した¹⁴C-シモキサニルを 240 g ai/ha の用量で、7~16 日間隔で 8 回茎葉処理した後、最終処理 10 日後の塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は 1.05 mg/kg で 56.2%TRR が抽出画分に認められた。抽出画分中には加水分解処理後に代謝物 H が 27.0%TRR (0.282 mg/kg) 認められたほかに同定された成分はなかった。(参照 8)

(6) トマト

トマト (品種: Heinz H8892) を温室内のポットで栽培し、発芽後にほ場に移植した後、¹⁴C-シモキサニルを 628 g ai/ha で 3 回散布処理し、茎葉及び成熟果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

茎葉の総残留放射能は最終散布直後の 31.4 mg/kg から 3 日後には 15.4 mg/kg に減少した。

最終散布 3 日後の果実中の総残留放射能は 1.10 mg/kg で 74.1%TRR が抽出画分に認められた。酵素処理して得られた画分を合わせた抽出性放射能 (92.9%TRR) 中に未変化のシモキサニルが 1.1%TRR (0.01mg/kg)、代謝物 H が 65.2%TRR (0.72 mg/kg) 認められたほか糖類が 9.56%TRR (0.11 mg/kg) 認められた。(参照 2)

植物において、シモキサニルは速やかに代謝され、ぶどう、ばれいしょ及びトマトでは閉環体 C を経由して代謝物 H となり、糖をはじめとする天然成分に取り込まれると考えられた。レタスではそのほかに、代謝物 I を経由し、閉環体 D に代謝されると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

軽埴土 (茨城) の滅菌及び非滅菌処理区の土壌水分を最大容水量の 50% に調整し、¹⁴C-シモキサニルを 5 mg/kg 乾土で添加し約 25°C で 15 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

滅菌及び非滅菌処理区でシモキサニルは速やかに分解され、推定半減期は、滅菌土壌で 26.6 時間、非滅菌土壌で 13.7 時間であった。

いずれの処理区においても処理 15 日後には約 50%TAR の残留放射能が結合性残渣に検出された。土壌中の主な分解物は C 及び E であり、滅菌及び非滅菌処理区において C は最大で 24.5 及び 26.8%TAR、E は最大で 6.6 及び 8.4%TAR 認められた。 $^{14}\text{CO}_2$ は滅菌区では 1.0%TAR 以下であったが、非滅菌区では経時的に 30.8%TAR まで増加が認められた。(参照 2)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [軽埴土 (石川、和歌山及び高知) 及びシルト質埴壤土 (茨城)] を用いたシモキサニルの土壌吸着試験が実施された。

結果は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 シモキサニルの土壌吸着試験概要

土性	軽埴土			シルト質埴壤土
	採取場所	石川	和歌山	高知
K_{Fads}	5.45	0.74	3.24	2.51
K_{FadsOC}	534	56	244	61

K_{Fads} : Freundlich の吸着係数

K_{FadsOC} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (緩衝液) ①

pH 0.1、5、6、7、8 及び 9 の各滅菌緩衝液 (詳細不明) に ^{14}C -シモキサニルを 10 及び 300 ppm で添加し、暗条件下 15 又は 60°C で最長 33 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

シモキサニルの 15°C における推定半減期は、pH 0.1 で 200 日以上、pH 5 及び 6 で 300 日以上であったが、pH に依存して反応速度は上昇し、pH 7 で 4.6 ~ 7.7 日、pH 8 で 0.84 日、pH 9 の半減期は分解が早かったために求められなかった。pH 7 で 60°C の条件下では分解速度は急速に上昇した。

pH 7、8 及び 9 においては分解物 A、C、E 及び F が認められ、アルカリ条件下では環化、転位・分解反応が起こると考えられた。(参照 2)

(2) 加水分解試験 (緩衝液) ② <参考資料²⁾>

推定半減期は、pH 4.0 で 1 年以上、pH 7.0 で 2.2 日及び pH 9.0 で 1.2 時間であった。(参照 3)

²⁾ 試験の詳細が不明であったため参考資料とした。

(3) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）①

pH 5 の滅菌緩衝液（酢酸）及び pH 7 の自然水（池水、米国）に ¹⁴C-シモキサニルを 25 mg/L 添加し、25±1°C で最長 15 日間、キセノン光（pH 5 ; 373 W/m²、pH 7 ; 369 W/m²、波長 300~800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区は、同様な条件で暗所下で 30 日間、試験を実施した。

推定半減期は表 6 に示されている。光照射区の pH 5 緩衝液中の分解物として、C、D、E、F 及び G が認められた。（参照 2）

表 6 シモキサニルの推定半減期（日）

供試水	光照射区		暗所対照区
	キセノン光	太陽光*換算	
pH 5 緩衝液	1.8 日	0.68 日	148 日
自然水	5.2 時間	0.035 日	12.6 時間

*：北緯 35 度、春の太陽光換算値

(4) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）②

pH 5 の緩衝液を用いて 25°C で水中光分解試験が実施された。

光照射区の推定半減期は 3.02 日、太陽光換算（北緯 40 度、夏）では 12.1 日であった。暗所対照区では照射 6 日後に 92% TAR であった。（参照 3）

5. 土壌残留試験

火山灰埴壤土（岩手）及び沖積埴壤土（長野）を用いて、シモキサニル及び分解物 C を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 7 に示されている。（参照 2）

表 7 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			シモキサニル	シモキサニル+ 分解物 C
容器内試験	0.4 mg/kg ¹⁾	火山灰埴壤土	約 21.6 時間	約 21.6 時間
		沖積埴壤土	約 31.2 時間	約 31.2 時間
ほ場 試験	畑地 320 g ai/ha ²⁾ (3 回施用)	火山灰埴壤土	約 3.5 日	約 3.6 日
		沖積埴壤土	約 2.9 日	約 3.1 日

1)純品、2)水和剤

6. 作物残留試験

国内において、ばれいしょ等を用いてシモキサニルを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。シモキサニルの最大残留値は散布 1 日後に収穫されたブロッコリー（花蕾）で認められた 0.47 mg/kg であった。

海外において、結球レタス等を用いて、シモキサニルを分析対象とした作物残

留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。シモキサニルの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたリーフレタスの 13.5 mg/kg であった。(参照 2、18)

上記の国内における作物残留試験に基づき、シモキサニルを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 8 に示されている(別紙 5 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からシモキサニルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 8 食品中より摂取されるシモキサニルの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	19.7	10.3	18.1	22.9

7. 一般薬理試験

シモキサニルを用い、ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2)

表9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、30、100、300、1,000 (経口) ¹⁾	100	300	1,000 mg/kg 体重で死亡 (2 例)、反応性及び体温の低下 (1 例)
	睡眠延長 (ヘキソバルピタール)	ICR マウス	雄 8	0、30、100、300(経口) ¹⁾	100	300	300 mg/kg 体重で有意に延長
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、30、100、300(経口) ¹⁾	30	100	100 mg/kg 体重以上で強直性屈曲、強直性伸展及び間代性痙攣
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、30、100、300(経口) ¹⁾	300	—	影響なし
循環器系	呼吸、血圧、心拍数及び心電図	日本白色種ウサギ	雄 4	0、0.1、1、10(静脈内) ²⁾	1	10	10 mg/kg 体重で血圧低下、呼吸数及び呼吸流量増加
自律神経系	摘出回腸平滑筋	Hartley モルモット	雄 4	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro) ²⁾	10 ⁻⁴	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、30、100、300(経口) ¹⁾	100	300	300 mg/kg 体重の生存例で腸管輸送能低下 300 mg/kg 体重で死亡例 (2 例)
骨格筋	横隔膜神経節	Wistar ラット	雄 4	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mg/mL (in vitro) ²⁾	10 ⁻⁴	—	影響なし
血液	凝固系	Wistar ラット	雄 6	0、30、100、300(経口) ¹⁾	100	300	300 mg/kg 体重でプロトロンビン時間が有意に延長

1) 溶媒：0.5%トラガント水溶液

2) 溶媒：DMSO

—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

シモキサニル (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 2、3、4、5、6、7、9)

表 10 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ¹⁾ 雌雄各 10 匹	760	1,200	雌雄で嗜眠、低位姿勢及び虚脱状態 (投与 1 時間後)、円背位、腹臥位、目や鼻の分泌物 (投与 3~6 日後) 雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット (雌雄、 匹数不明)	3,100		立毛、異常姿勢、異常歩行、振戦、嗜眠、呼吸数減少、四肢蒼白、尿量増加、流涎、痙攣、爪先歩き、興奮、脱毛、衰弱、体温低下、眼球突出、黄色着色尿 雌で死亡例あり
	ICR マウス ¹⁾ 雌雄各 10 匹	1,100	660	雌雄で嗜眠、虚脱状態、低位姿勢及び呼吸困難 (投与日)、円背位、眼や鼻の分泌物、会陰部の汚れ、立毛、被毛の汚れ、閉眼及び瀕死状態 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット (雌雄、 匹数不明) <参考資料 ³⁾ >	>2,000		毒性所見なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	1 例で紅斑 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		円背位、歩行及び行動異常 雄で振戦及び背部びらん 雄：4,980 mg/m ³ 投与群で死亡例
		>5,060	>5,060	
	SD ラット (雌雄、 匹数不明) <参考資料 ⁴⁾ >	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、つまずき歩行、嗜眠、眼瞼縁の赤着色、生殖器周囲の黄着色等 雌で死亡例あり
		>3.90		

1) 検体の溶解には脱イオン水が用いられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して刺激性は認められず、皮膚に対しては刺激性なし~弱い刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 2、3)

3 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

4 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)

SD ラット (一般毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、神経毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.54	47.6	102	224
	雌	8.00	59.9	137	333

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

3,000 ppm 投与群の精巣に長円形精子細胞の変性が認められたが、精子形成サイクルの各ステージを構成する生殖細胞の種類に異常はなかった。

FOB 及び神経病理検査では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 750 ppm (47.6 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (137 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、3、4、6、7、9、10)

表 12 90 日間亜急性毒性試験/神経毒性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣の長円形精子細胞変性増加 ・精巣上体の精子減少及び細胞残屑 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (0~7 日) ・歯周囲の炎症/壊死
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (0~7 日) ・WBC 及び Lym 減少 	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
750 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、500、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	42.6	85.1	174
	雌	48.1	97.8	188

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (85.1 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (雌：188 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照：3、7、10)

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ MCHC 減少	2,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、500、1,750、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	1,750 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.25	82.4	294	566	1,310
	雌	11.3	121	433	846	1,130

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、3,500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量⁵増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (8.25 mg/kg 体重/日)、雌で 1,750 ppm (433 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4、6、7)

(免疫毒性に関する試験は [14. (2)] を参照)

⁵ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・死亡又は切迫と殺（全例） [蒼白、円背位、膵臓腺房細胞壊死、腸間膜リンパ節炎症]	・死亡又は切迫と殺（全例） [蒼白、円背位、膵臓腺房細胞壊死、腸間膜リンパ節炎症、脾臓萎縮、胸腺萎縮、脳出血]
3,500 ppm	・WBC ^a 、Neu ^a 及びLym ^a 減少	・WBC 及び Lym 減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加
1,750 ppm		1,750 ppm 以下
500 ppm 以上	・体重増加抑制（0～7 日）	毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

注) 7,000 ppm 投与群は試験 15 日後までに全例が死亡又は切迫と殺されたため、当該用量のみの所見を示した。

^a : 有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

Swiss マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、450 及び 1,350 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.7	84.4	257
	雌	32.9	97.3	303

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雌雄で肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 450 ppm（雄：84.4 mg/kg 体重/日、雌：97.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、7、9、10）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,350 ppm	・体重増加抑制 ・T.Bil 増加 ・肝細胞空胞化 ^a	・TP 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞空胞化 ^a
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 統計処理は行われていないが、投与の影響と判断された。

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200 及び 250/500 ppm⁶：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	200 ppm	250/500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3	5	5/11
	雌	3	5	5/11

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で RBC 減少等、250/500 ppm 投与群の雌で体重減少等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (3 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4、6、7、10)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250/500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 (0~4 週) 及び体重増加抑制 (0~4 週) ・ APTT 延長 ・ Alb、カルシウム、クロール及びリン減少 ・ 尿比重増加 ・ 精巣上体絶対及び比重量減少 ・ 精巣の未発達 (1 例) ^a ・ 乏精子症 (2 例) ^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺 (1 例) [活動低下、体重低下、排便量減少、脱水による皮膚の弾性低下、RBC、Hb 及び Ht 減少並びに APTT 延長、盲腸粘膜下層における化膿性び慢性炎症、肺における化膿性炎症及び多発性肉芽腫性炎症] ・ 体重減少 (0~1 週)、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ Alb、TP、A/G 比、カルシウム及び塩化物減少、GGT 増加 ・ 尿比重増加
200 ppm 以上	・ RBC、Hb 及び Ht 減少	200 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

^a : 統計処理は行われていないが、投与の影響と判断された。

^b : 有意差はないが投与の影響と判断した。

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、400 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.9	9.7	14.2
	雌	5.2	9.9	15.5

⁶ 投与 2 週間後までは 250 ppm、投与 2 週間後からは 500 ppm で混餌投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 200 ppm (雄：4.9 mg/kg 体重/日、雌：5.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 22 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・摂餌量減少 ・Mon 増加	・Hb 減少 ・子宮絶対及び比重量減少
400 ppm 以上	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少 ^a ・胸腺萎縮	・体重増加抑制 ・Ht 増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・胸腺萎縮
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①

ビーグル犬(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(原体：雄；0、50、100 及び 200 ppm、雌；0、25、50 及び 100 ppm；平均検体摂取量は表 23 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 1年間慢性毒性試験(イヌ)①の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	/	1.8	3.0	5.7
	雌	0.7	1.6	3.1	/

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

雄では 200 ppm 投与群で RBC 減少等、雌では検体投与による影響は認められなかったため、本試験の無毒性量は雄で 100 ppm (3.0 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 100 ppm (3.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、10)

表 24 1年間慢性毒性試験(イヌ)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・摂餌量低下 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少	/
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体：雄；0、50、100 及び

200 ppm、雌；0、25、50 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	/	1.3	2.8	5.6
	雌	0.8	1.4	2.9	/

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

200 ppm 投与群で認められた精巣及び精巣上体の病理組織学的変化は、同週齢のビーグル犬の背景データの範囲内であったが、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）① [10. (5)] で精巣及び精巣上体に影響が認められていたことから、検体投与の影響と判断した。

雄では 100 ppm 以上投与群で精巣の萎縮が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、本試験の無毒性量は雄で 50 ppm (1.3 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 100 ppm (2.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 9、10）

表 26 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ure 減少 ・ 胸腺絶対重量減少 ・ 精巣の萎縮 (3 例) ・ 精巣上体の萎縮及び細胞残渣 (いずれも 1 例) ・ 水晶体変性 (1 例) 	/
100 ppm 以上	・ 精巣の萎縮 (2 例)	100 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 62 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、700 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された⁷。

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	700 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.98	4.08	30.3	90.1
	雌	2.71	5.36	38.4	126

⁷ 雌雄とも生存率の低下により 23 か月で試験を終了した。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

700 ppm 以上投与群の雄で過剰反応及び攻撃性増加並びに網膜萎縮、同群の雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性等の神経毒性が認められた。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄で網膜萎縮等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 4.08 mg/kg 体重/日、雌: 5.36 mg/kg 体重/日) であると考えられた。700 ppm 以上投与群の雌雄で神経毒性が認められた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、4、6、7、9、10)

表 28-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 肺の出血及び肉芽腫性炎症 精巣上体の多核精子細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(0~14日) 脾絶対及び比重量増加 肝臓の門脈炎症 肺の組織球症、肺胞管腔/中隔炎症、肉芽腫性炎症、胸膜線維化/炎症、肺胞壁の扁平上皮化生、II型細胞過形成 膵臓の炎症/線維化/色素沈着、多発性動脈炎及び漿膜炎 胃の漿膜/大網炎症 十二指腸の慢性活動性炎症/陰窩拡張 空腸、回腸及び結腸の多発性動脈炎及び慢性活動性炎症/陰窩拡張 腸間膜リンパ節ろ胞萎縮及び多発性動脈炎 膀胱の炎症及び移行上皮過形成 骨髄の造血亢進
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 過剰反応及び攻撃性増加 体重増加抑制(56~63日) 網膜萎縮 精巣の長円形精子細胞変性及び多核精子細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓の炎症/壊死/線維化/出血 網膜萎縮 肺の多発性動脈炎 坐骨神経軸索/ミエリン変性
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 28-2 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・精巣上体の多核精子細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・網膜萎縮
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・過剰反応及び攻撃性増加 ・体重増加抑制 ・網膜萎縮 ・精巣の長円形精子細胞変性 	
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

Wistar ラット（慢性毒性試験群：対照；雌雄 10 匹、1,200 ppm 投与群；雌雄 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.7	23.5	58.8
	雌	6.4	31.6	67.3

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で直腸のリンパ過形成等、1,200 ppm 投与群の雌で結腸のリンパ過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (4.7 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (31.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3、7、10）

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 減少 ・化膿性気管支肺炎 ・精細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 及び MCHC 減少 ・化膿性気管支肺炎 ・結腸のリンパ過形成
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・直腸のリンパ過形成 	500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.19	42.0	216	446
	雌	5.83	58.1	298	582

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で精巣上体の頭部精巣上体管拡張等、300 ppm 以上投与群の雌で十二指腸の腺嚢胞/拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.19 mg/kg 体重/日、雌：5.83 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、4、6、7、9、10）

（免疫毒性に関する試験は [14. (2)] を参照）

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少、MCV 増加 ・ 精巣絶対及び対脳重比減少 ・ 精細管萎縮（両側） ・ 精巣上体の乏精子症（片側） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡率増加 ・ 蒼白、衰弱及び円背位 ・ 摂餌量減少 ・ MCHC 減少、PLT 及び Lym 減少 ・ 脾臓の腺房細胞壊死^a
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（0～14 日） ・ 空腸の腺嚢胞/拡張 ・ 精巣上体の乏精子症（両側）及び精子肉芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（35～49 日） ・ WBC 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎及び脳絶対重量減少 ・ 肝臓のアポトーシス/色素沈着/肉芽腫及び小葉中心性肝細胞肥大 ・ 空腸の腺嚢胞/拡張
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓のアポトーシス/色素沈着/肉芽腫及び小葉中心性肝細胞肥大 ・ 精巣上体の頭部精巣上体管拡張、リンパ球集簇及び頭部精子貯留/嚢胞性拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過形成胃疾患 ・ 十二指腸の腺嚢胞/拡張
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：有意差はないが投与の影響と判断した。

(6) 18 か月間発がん性試験（マウス）②

Swiss マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、120、600 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm	600 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.5	18.7	91.4	178
	雌	9.5	18.6	91.9	179

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量低下等が認められたので、無毒性量は雌雄で 600 ppm (雄 : 91.4 mg/kg 体重/日、雌 : 91.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3、7、10)

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・Neu 増加、Lym 減少 ・腸間膜リンパ節退色 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・Neu 増加、Lym 減少 ・卵胞嚢胞
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 29~30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.50	32.1	97.9
		雌	7.85	40.6	130
	F ₁ 世代	雄	7.39	37.4	126
		雌	8.85	44.5	148

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雄及び 1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が、児動物では 500 ppm 以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 100 ppm (P 雄 : 6.50 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 7.39 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌 : 40.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 44.5 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 6.50 mg/kg 体重/日、P 雌 : 7.85 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 7.39 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 8.85 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3、4、7、10)

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,500 ppm		・体重増加抑制 (0~7 日)	・体重増加抑制 及び摂餌量低下 ・尾部末端欠損 ・尾部の壊死及び潰瘍 ・精巣絶対重量低下	・体重増加抑制 及び摂餌量低下 ・乳腺肥大及び腫瘍 ・尾部末端欠損 ・尾部の壊死及び潰瘍
	500 ppm 以上	・体重増加抑制 (70~112 日) 及び摂餌量低下 (28~49 日)	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm	毒性所見なし			
児動物	1,500 ppm	・低体重 ・同腹新生児数減少 ・同腹生存児数減少 ・4 日目生存率減少			
	500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし		・低体重	
	100 ppm			毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、150、450 及び 1,350 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	10.5	31.6	94.0
		雌	14.9	42.8	116
	F ₁ 世代	雄	11.6	35.1	111
		雌	15.0	45.1	132

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

児動物では、F₁ 世代の 1,350 ppm 投与群で、生後 14 日及び 21 日の生存率低下（いずれも有意差あり）が認められ、F₂ 世代の 1,350 ppm 投与群で、F₁ 親動物の黄体数及び着床数減少に関連すると考えられる産児数の減少、死亡児数増加及び生存児数減少が認められたが、これらの変動は背景データの範囲内であ

った。

本試験において、親動物では 1,350 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 450 ppm 以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 450 ppm (P 雄 : 31.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 42.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 35.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 45.1 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも 150 ppm (P 雄 : 10.5 mg/kg 体重/日、P 雌 : 14.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 11.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,350 ppm 投与群で黄体数減少等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 450 ppm (P 雄 : 31.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 42.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 35.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 45.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6、7、9、10)

表 38 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	1,350 ppm	・体重増加抑制 (1~14 週)	・体重増加抑制 (2 週以降) 及び摂餌量低下 (0~10 週)	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・黄体形成、着床数、着床後胚損失率及び生存児率減少
	450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,350 ppm	・生存児数減少		
	450 ppm 以上	・低体重		・低体重
	150 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、25、75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、母動物では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、4、6、7、9、10)

表 39 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛 ・生存胎児数減少 ・吸収胚増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延（胸骨分節、骨盤）及び波状肋骨増加
75 mg/kg 体重/日		
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠 7～9 日）及び摂餌量低下（妊娠 7～9 日） 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延（頭蓋骨、椎骨）
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 27 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、60 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

母動物では 120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等、胎児では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で腎盂拡張増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 3、7、9、10）

表 40 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠 6～15 日）及び摂餌量低下（妊娠 6～16 日） ・後期吸収胚^b、着床後胚損失率^b及び吸収胚数増加^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延（指節骨、尾椎） ・胸椎椎体分離の増加
60 mg/kg 体重/日以上	60 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延（第 7 頸椎、趾節骨） ・胸骨分節形成不全増加
30 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・腎盂拡張増加^a ・骨化遅延（頭頂間骨、上後頭骨、胸骨分節） ・亜鈴型胸椎椎体増加 ・過剰肋骨増加

a：30 及び 120 mg/kg 体重/日投与群で有意差あり。

b：統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

(5) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 17～20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1、4、8 及び 32 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では検体投与による影響は認められなかった。胎児では 32 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間中に体重減少が認められた母動物（2 例）の胎児で口蓋裂

(2例、1.7%)が認められ、統計学的な有意差は認められなかったが、試験実施施設における背景データ⁸を超えて認められた。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では32 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量32 mg/kg 体重/日、胎児で8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照2、3、4、7、9、10)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、5、15 及び 25 mg/kg 体重/日、0.5%CMC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 6~18 日) 及び摂餌量低下 (妊娠 6~19 日) が、胎児では、25 mg/kg 体重/日投与群で内臓異常 (心室拡張及び腎盂拡張)、13 浮遊肋骨増加及び骨化遅延 (前肢中節骨) が認められたので、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。胎児では母動物に毒性のみられる用量で内臓異常が認められた。(参照3、7、10)

(7) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6 日~哺育 21 日に強制経口 (原体: 0、5、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC) 投与して、発達神経毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の哺育 1~4 日の全児が死亡した母動物数の増加 (有意差なし)、体重増加抑制 (妊娠 6~9 日以降) 及び摂餌量低下 (妊娠 6~12 日) が認められた。

児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で死亡又は喰殺された児動物数増加、児動物生存数減少及び腹当たりの生存児数減少、同群の雌雄で体重増加抑制が認められた。脳重量及び肉眼的検査、受動回避試験、水迷路試験、自発運動量、聴覚驚愕反応及び肉眼的検査が実施されたが、検体投与による影響は認められなかった。100 mg/kg 体重/日投与群の雌で最大小脳厚増加、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で大脳の前頭部から後頭部の長さが増加したが、いずれも検体投与による影響ではなく、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で生存数減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物ともに 50 mg/kg 体重/日と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照2、4、6、7)

⁸ 1980~1984 年の 20 試験における口蓋裂の発現頻度: 0~1.1%

1.3. 遺伝毒性試験

シモキサニルの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞、ラット肝細胞及び精母細胞を用いた UDS 試験、ラットを用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。細菌を用いた DNA 修復試験において、代謝活性化系非存在下で弱陽性、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性、並びにラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験において陽性であった。しかし、細菌を用いた復帰突然変異試験並びに *in vivo* での小核試験、染色体異常試験及び UDS 試験では全て陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、4、6、7、9、10)

表 41 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	78~2,500 µg/ディスク (+/-S9)	-S9 : 弱陽性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	31.3~2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA 98、TA 100、TA1535 株)	10~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA 100、 TA 1535、TA1537、 TA1538 株)	50~400 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 (系統不明)	5~2,000 µg/mL	陽性
	遺伝子突然変異試験 ① (<i>Hprt</i>)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	5~750 µg/mL (-S9) 10~1,500 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ② (<i>Hprt</i>)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	100~400 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	16~81 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験②	ヒトリンパ球細胞 (男性及び女性、例数 不明)	0.1~1.5 µg/mL (+/-S9)	陽性

<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞及び精母細胞) (一群雄 5 匹)	0、500、1,000 mg/kg 体重	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 20 匹)	0、50、100、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験①	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 4~6 匹)	雄：0、125、225、450 mg/kg 体重 雌：0、125、225、350 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験②	Swiss マウス (詳細不明)	0、50、250、500 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 28 日間反復経口免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) に混餌 (原体 : 0、200、400、800 及び 1,600 ppm : 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与し、投与 22 日後にヒツジ赤血球を静脈内に投与する 28 日間反復経口免疫毒性試験が実施された。

表 42 28 日間反復経口免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	400 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	27	54	108
	雌	16	31	59	117

1,600 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、同群の雌で摂餌量低下及び 800 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

いずれの投与群においても SRBC-IgM 特異抗体並びに脾臓及び胸腺の重量変化は認められなかった。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雄及び 800 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm (54 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (31 mg/kg 体重/日) であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。(参照 2)

(2) 28 日間反復経口免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) に混餌 (原体 : 雄 ; 0、30、300、600 及び 1,200 ppm、雌 ; 0、30、300、1,200 及び 2,400 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与し、投与 23 日後にヒツジ赤血球を静脈内に投与する 28 日間反復経口免疫毒性試験が実施された。

表 43 28 日間反復経口免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	600 ppm	1,200 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	56	108	218	
	雌	7	71		269	552

いずれの投与群においても SRBC-IgM 特異抗体並びに脾臓及び胸腺の重量変化を含め検体投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量はいずれも最高用量の雄で 1,200 ppm (218 mg/kg 体重/日)、雌で 2,400 ppm (552 mg/kg 体重/日) であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シモキサニル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ブロッコリー及びねぎ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたシモキサニルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたシモキサニルの吸収率は投与後 48 時間で少なくとも雄で 75.6%、雌で 75.5%であった。投与後 96 時間の排泄率は、尿中が 63.8~74.8%TAR、糞中が 15.7~23.6%TAR であり、主に尿中に排泄された。尿及び胆汁中に未変化のシモキサニルは認められず、糞中には痕跡程度 (<1%TAR) 検出された。シモキサニルはラット体内で、代謝物 A 又はシモキサニルの閉環体 C に変換され、さらに H (グリシン) 及び極性アミノ酸抱合体へと代謝されると考えられた。畜産動物 (ヤギ) では、最終投与 24 時間後の可食部の残留放射能中に未変化のシモキサニルは認められなかった。シモキサニルはヤギ体内で速やかに代謝された後、最終的には脂肪酸等の生体中構成成分に取り込まれると考えられた。

^{14}C で標識されたシモキサニルを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の未変化のシモキサニルは僅かであった。主要残留成分は代謝物 H が 13.0~78.5%TRR (0.139~3.3 mg/kg) 及び A が 18.1%TRR (0.193 mg/kg、レタス) であった。

シモキサニルを分析対象とした作物残留試験が実施され、国内でのシモキサニルの最大残留値はブロッコリー (花蕾) の 0.47 mg/kg、海外でのシモキサニルの最大残留値はリーフレタスの 13.5 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シモキサニル投与による影響は、主に精巣 (萎縮、長円形精子細胞変性、乏精子症: イヌ)、精巣上体 (萎縮、多核精子細胞増加、精子肉芽腫等)、胸腺 (重量減少及び萎縮: イヌ) 及び眼 (網膜萎縮) に認められた。発がん性、発達神経毒性、免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、中間用量以上投与群の雄で過剰反応及び攻撃性増加並びに網膜萎縮、同群の雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性等の神経毒性が認められた。ラットを用いた 2 世代繁殖試験の高用量群において黄体数、着床数減少等が認められた。発生毒性試験においてラットでは胸骨分節形成不全増加、腎盂拡張増加等、ウサギでは内臓異常 (心室拡張及び腎盂拡張) 及び口蓋裂が認められた。

植物体内運命試験では代謝物 A 及び H が 10%TRR を超えて認められたが、ラットにおいても検出された代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をシモキサニル (親化合物のみ) と設定した。

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

ラットを用いた発生毒性試験②において胎児で骨格異常が認められ、無毒性量

が設定できなかつた (30 mg/kg 体重/日未満) が、より低用量まで検討されたラットを用いた発生毒性試験①では胎児の無毒性量 (10 mg/kg 体重/日) が得られているため、胎児への無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の雄の無毒性量 1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

シモキサニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 8 mg/kg 体重/日であった。また、マウス 90 日間反復投与毒性試験の無毒性量は、この値に近い 8.25 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、これらの値を総合的に判断し、ウサギを用いた発生毒性試験の 8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.08 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.013 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	1 年間慢性毒性試験②
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.08 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~18 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 43 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性/神経毒 性併合試験	0、100、750、1,500、 3,000 ppm	雄：47.6 雌：59.9 雌雄：体重増加抑制等 雌雄：体重増加抑制等	雄：6.54 雌：137 雄：精子細胞変性等 雌：体重増加抑制	雄：47.6 雌：59.9 雌雄：体重増加抑制 (亜急性神経毒性は認め られない)	雄：47.6 雌：59.9 雌雄：体重増加抑制
		0、500、1,000、2,000 ppm	雄：85 雌：187 雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし	雄：42.6 雌：48.1 雌雄：肝及び比重量増加 等	雄：85.1 雌：188 雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし	
		雄：0、42.6、85.1、 174 雌：0、48.1、97.8、 188	雄：4.08 雌：5.36 雄：体重増加抑等 雌：網膜萎縮等	雄：4.1 雌：5.4 雄：長円形精子細胞変性 等 雌：雄：4.08 雌：5.36	雄：4.08 雌：5.36 雌雄：網膜萎縮等	雄：4.08 雌：5.36 雌雄：網膜萎縮等
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、100、500、1,200 ppm	雄：4.7 雌：31.6 雄：直腸のリンパ過形成 雌：化膿性気管支肺炎	雄：4.7 雌：31.6 雄：直腸のリンパ過形成 雌：化膿性気管支肺炎	雄：4.7 雌：31.6 雄：直腸のリンパ過形成 雌：結腸のリンパ過形成	
		雄：0、4.7、23.5、58.8 雌：0、6.4、31.6、67.3	雄：4.08 雌：5.36 雄：体重増加抑等 雌：網膜萎縮等	雄：4.1 雌：5.4 雄：長円形精子細胞変性 等 雌：雄：4.08 雌：5.36	雄：4.08 雌：5.36 雌雄：網膜萎縮等 (発がん性は認められな い)	雄：4.08 雌：5.36 雌雄：網膜萎縮等 (発がん性は認められな い)

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) ¹⁾			農薬抄録
			米国	EU	食品安全委員会 等	
2世代 繁殖試験①	0、100、500、1,500 ppm P雄：0、6.50、32.1、 97.9 P雌：0、7.85、40.6、 130 F ₁ 雄：0、7.39、37.4、 126 F ₁ 雌：0、8.85、44.5、 148	(発がん性は認められな い)	(発がん性は認められな い)	(発がん性は認められな い)	親動物 雄：6.50 雌：7.85 兒動物 雄：7.39 雌：8.85 親動物 雌雄：体重増加抑制 兒動物 F _{2B} 雌雄：低体重	
		親動物 雄：6.5 雌：7.9 兒動物 雄：6.5 雌：7.9 親動物 雌雄：体重増加抑制等 兒動物 F ₁ 世代：生存率減少等	親動物 雄：6.5 雌：6.6 兒動物 雄：6.5 雌：6.6 親動物 雌雄：体重増加抑制等 兒動物 F ₂ 世代：低体重	親動物 P雄：6.50 P雌：40.6 F ₁ 雄：7.39 F ₁ 雌：44.5 兒動物 P雄：6.50 P雌：7.85 F ₁ 雄：7.39 F ₁ 雌：8.85 親動物 雌雄：体重増加抑制等 兒動物 低体重		(繁殖能に対する影響は 認められない)
2世代 繁殖試験②	0、150、450、1,350 ppm	親動物 雄：31.6	親動物 雄：10.5	親動物 P雄：31.6		

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
		P 雄 : 0、10.5、31.6、 94.0 P 雌 : 0、14.9、42.8、 116 F ₁ 雄 : 0、11.6、35.1、 111 F ₁ 雌 : 0、15.0、45.1、 132	雌 : 42.8 児動物 雄 : 10.5 雌 14.9 繁殖性 雄 : 94 雌 : 42.8 親動物 雌雄 : 体重増加抑制等 児動物 F ₁ 及び F ₂ 世代 : 低体重 繁殖性 雄 : 毒性所見なし F ₁ 雌 : 着床率低下等	雌 : 14.9 児動物 雄 : 10.5 雌 : 14.9 繁殖性 雄 : 31.6 雌 : 42.8 親動物 雌雄 : 体重増加抑制等 児動物 : 低体重 繁殖性 : 黄体数減少等	P 雌 : 42.8 F ₁ 雄 : 35.1 F ₁ 雌 : 45.1 児動物 P 雄 : 10.5 P 雌 : 14.9 F ₁ 雄 : 11.6 F ₁ 雌 : 15.0 繁殖性 P 雄 : 31.6 P 雌 : 42.8 F ₁ 雄 : 35.1 F ₁ 雌 : 45.1 親動物 雌雄 : 体重増加抑制等 児動物 : 低体重 繁殖性 : 黄体数減少等	

無毒用量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
		発生毒性 試験①	0、10、25、75、150	母動物：25 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められな い)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：半椎、外脳及び肋 骨癒合増加 (催奇形性は認められな い)
発生毒性 試験②	0、30、60、120	母動物：60 胎児：- 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格異常増加	母動物：60 胎児：- 母動物：体重増加抑制等 胎児：後頭骨未骨化等	母動物：60 胎児：- 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張増加等	
発達神経毒 性試験	0、5、50、100	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	詳細不明 (発達神経毒性は認めら れない)	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：生存数減少等 (発達神経毒性は認めら れない)	母動物：5 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (発達神経毒性は認めら れない)
90日間 亜急性 毒性試験①	0、50、500、1,750、 3,500、7,000 ppm 雄：0、8.25、82.4、 294、566、1,310 雌：0、11.3、121、 433、846、1,130	雄：8.25 雌：121 雄：体重増加抑制雌：肝 絶対及び比重量		雄：8.25 雌：433 雄：体重増加抑制 雌：肝絶対及び比重量増 加等	雄：8.25 雌：11.3 雌雄：体重増加抑制等

		無毒性量 (mg/kg体重/日)D				
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
			90日間 亜急性 毒性試験②	0、150、450、1,350 ppm 雄：0、28.7、84.4、 257 雌：0、32.9、97.3、 303	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：体重増加抑制等	雄：84.4 雌：97.3 雌雄：肝細胞空胞化等
18か月間 発がん性 試験①	0、30、300、1,500、 3,000 ppm 雄：0、4.19、42.0、 216、446 雌：0、5.83、58.1、 298、582	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：精巣上体の嚢胞性拡張等 雌：嚢胞性腸症	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：体重増加抑制等	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：精巣上体の頭部精巣 上体管拡張等 雌：十二指腸の腺嚢胞/ 拡張等	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：精巣上体の嚢胞性拡張等 雌：嚢胞性腸症	雄：4.19 雌：5.83 雌雄：精巣上体の嚢胞性拡張等 雌：嚢胞性腸症
18か月間 発がん性 試験②	0、60、120、600、 1,200 ppm 雄：0、9.5、18.7、 91.4、178 雌：0、9.5、18.6、 91.9、179	雄：178.3 雌：179.8 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められな い)	雄：91.4 雌：91.9 雌雄：摂餌量低下等 (発がん性は認められな い)	雄：91.4 雌：91.9 雌雄：摂餌量低下等 (発がん性は認められな い)	雄：91.4 雌：91.9 雌雄：摂餌量低下等 (発がん性は認められな い)	
ウサギ	発生毒性 試験①	0、1、4、8、32	母動物：32 胎児：4 母動物：毒性所見なし 胎児：骨格異常(頸椎、 胸椎及び肋骨)増加	母動物：32 胎児：8 母動物：毒性所見なし 胎児：口蓋裂等	母動物：32 胎児：8 母動物：毒性所見なし 胎児：口蓋裂	母動物及び胎児：4 母動物：体重増加抑制等 胎児：腹当たりの椎骨及 び肋骨の変化 (催奇形性は認められな い)

無毒質量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録
	発生毒性 試験②	0、5、15、25	母動物：25 胎児：15 母動物：毒性所見なし 胎児：内臓異常（心室拡張及び腎盤拡張）及び過剰肋骨増加	母動物及び胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：内臓異常（心室拡張及び腎盤拡張）及び過剰肋骨増加	母動物及び胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：内臓異常等	い)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	0、100、200、250/500 ppm	雌雄：-	雌雄：3 雌雄：血液生化学検査値 変動等	雄：3 雌：5 雄：RBC減少等 雌：体重減少等	雄：3 雌：- 雌雄：体重増加抑制等
		0、200、400、800 ppm	雌雄：-	雄：4.9 雌：5.2 雌雄：胸腺萎縮等	雄：4.9 雌：5.2 雌雄：体重増加抑制等	雄：3.0 雌：1.6 雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：0、4.9、9.7、14.2 雌：0、5.2、9.9、15.5	雌雄：-	雌雄：胸腺重量減少	雄：3.0 雌：3.1 雌雄：血液生化学検査値 変動	雄：3.0 雌：1.6 雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験①	雄：0、50、100、200 ppm 雌：0、25、50、100 ppm	雌雄：-	雌雄：血液生化学検査値 変動	雄：3.0 雌：3.1 雌雄：RBC減少等 雌：毒性所見なし	雄：3.0 雌：1.6 雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験②	雄：0、50、100、200 ppm 雌：0、25、50、100 ppm	雌雄：-	雌雄：胸腺絶対重量減少 等	雄：1.3 雌：2.9 雌雄：精巣の萎縮 雌：毒性所見なし	雄：1.3 雌：2.9 雌雄：精巣の萎縮 雌：毒性所見なし
		雄：0、1.3、2.8、5.6 雌：0、0.8、1.4、2.9				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	EU	食品安全委員会 農薬抄録
	ADI (cRfD)		NOAEL : 1.3 SF : 100 ADI : 0.013	NOAEL : 1.3 SF : 100 ADI : 0.013	NOAEL : 1.6 SF : 100 ADI : 0.016
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		LOAEL : 0.8 UF : 1,000 cRfD : 0.0008 イヌ 1 年間慢性毒性試験②	イヌ 1 年間慢性毒性試験②	イヌ 1 年間慢性毒性試験①

ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 UF : 不確実係数 SF : 安全係数
 NOAEL : 無毒性量 LOAEL : 最小毒性量 - : 無毒性量は設定できない / : 記載なし
 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 44 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験	0、100、750、1,500、3,000 ppm	雄：47.6 雌：137
		雄：0、6.54、47.6、102、224 雌：0、8.00、59.9、137、333	雌雄：体重増加抑制（0～7日）
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験①	0、50、100、700、2,000 ppm	雌：38.4
		雄：0、1.98、4.08、30.3、90.1 雌：0、2.71、5.36、38.4、126	雌：体重増加抑制（0～14日）
	2世代繁殖試験①	0、100、500、1,500 ppm	親動物 P 雌：40.6
		P 雄：0、6.50、32.1、97.9 P 雌：0、7.85、40.6、130 F ₁ 雄：0、7.39、37.4、126 F ₁ 雌：0、8.85、44.5、148	児動物 P 雄：32.1 P 雌：40.6 親動物 P 雌：体重増加抑制（0～7日） 児動物：生存児数減少
2世代繁殖試験②	0、150、450、1,350 ppm	親動物 P 雄：31.6	
	P 雄：0、10.5、31.6、94.0 P 雌：0、14.9、42.8、116 F ₁ 雄：0、11.6、35.1、111 F ₁ 雌：0、15.0、45.1、132	児動物 P 雄：31.6 P 雌：42.8 親動物 P 雄：体重増加抑制（1～14週） 児動物：生存児数減少	
発生毒性試験①	0、10、25、75、150	母動物：10 母動物：体重増加抑制（妊娠7～9日）、摂餌量低下（妊娠7～9日）	
発生毒性試験②	0、30、60、120	母動物：60 胎児：－ 母動物：体重増加抑制（妊娠6～15日）、摂餌量低下（妊娠6～16日）	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
			胎児：腎盂拡張増加、胸椎椎体分離、胸骨分節形成不全増加、亜鈴型胸椎椎体増加、過剰肋骨
	発達神経毒性試験	0、5、50、100	母動物：50 児動物：50 母動物：体重増加抑制（妊娠6～9日以降）、摂餌量低下（妊娠6～9日以降） 児動物：生存数減少、腹当たりの生存児数減少
マウス	90日間亜急性毒性試験①	0、50、500、1,750、3,500、7,000 ppm	雄：8.25
		雄：0、8.25、82.4、294、566、1,310 雌：0、11.3、121、433、846、1,130	雄：体重増加抑制（0～7日）
	18か月間発がん性試験①	0、30、300、1,500、3,000 ppm	雄：42.0
		雄：0、4.19、42.0、216、446 雌：0、5.83、58.1、298、582	雄：体重増加抑制（0～14日）
ウサギ	発生毒性試験①	0、1、4、8、32	胎児：8 胎児：口蓋裂
	発生毒性試験②	0、5、15、25	母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加抑制（妊娠6～18日）、摂餌量低下（妊娠6～19日） 胎児：内臓異常（心室拡張及び腎盂拡張）、13浮遊肋骨増加及び骨化遅延（前肢中節骨）
ARfD			NOAEL：8 SF：100 ARfD：0.08
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験① マウス90日間亜急性毒性試験①（補助的資料）

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 -：無毒性量は設定できない

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
A	2-シアノ-2-メトキシイミノ酢酸
B	2-シアノ-2-ヒドロキシイミノ酢酸
C	1-エチルジヒドロ-6-イミノ-2,3,5(3H)-ピリミジントリオン-5-(O-メチルオキシム) (anti form 異性体及び syn form 異性体)
D	[[エチルアミノカルボニル]アミノ]オキソ酢酸
E	1-エチル-5-(メトキシイミノ)-2,4-イミダゾリジン-2,4-ジオン
F	オキサム酸
G	3-エチル-4-(メトキシイミノ)-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジンカルボニトリル
H	アミノ酢酸
I	3-エチル-4-(メトキシアミノ)-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジンカルボキサミド
J	1-エチル-2,4,5-イミダゾリジントリオン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	P H I (回)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最大値	平均値	最大値	平均値
ばれいしょ [塊茎] 1993年	1	240~ 320 ^{WP}	3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	320 ^{WP}	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ [塊茎] 1996年	1	900 ^{WP}	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	528 ^{WP}	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ばれいしょ [塊茎] 1998年	1	450~ 600 ^{DF}	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	600 ^{DF}	4	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			4	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ばれいしょ [塊茎] 2003年	1	600 ^{DF}	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
	1	600 ^{DF}	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
	1	600 ^{DF}	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
1	600 ^{DF}	1	14			<0.01	<0.01	
		1	21			<0.01	<0.01	
ばれいしょ [塊茎] 2006年	1	188 ^{DF}	4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ばれいしょ [塊茎] 2007年	1	240 ^{WP}	4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
だいず [乾燥子実] 1999年	1	200 ^{WP}	3	21 ¹⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	180 ^{WP}	3	21 ¹⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず [乾燥子実] 1999年	1	240 ^{DF}	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

だいず ²⁾ [乾燥子実] 2008年	1	600 ^{WP}	3	3	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
あずき 2005年	1	600 ^{WP}	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露地) [茎葉] 1998年	1	240 ^{WP}	3	21 ³⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	21 ³⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はくさい (露地) [茎葉] 1995年	1	216~ 240 ^{WP}	3	14 ³⁾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	240 ^{WP}	3	14 ³⁾	<0.01	<0.01	0.03	0.03
ブロッコリー (露地) [花蕾] 2011年	1	300 ^{WP}	3	1	0.47	0.46	/	
	1		3	3	0.09	0.08		
	1		3	7	<0.01	<0.01		
	1		3	14	<0.01	<0.01		
	1	300 ^{WP}	3	1	0.07	0.07		
			3	3	0.03	0.03		
			3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01		
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1996年	1	180~ 360 ^{WP}	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1996年	1	400 ^{DF}	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (露地) [茎葉] 2009年	1	300 ^{WP}	4	3	0.38	0.38	0.12	0.12
			4	7	0.16	0.16	0.05	0.04
			4	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1	240 ^{WP}	4	3	0.08	0.08	0.11	0.11
			4	7	0.06	0.06	0.07	0.07
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
らっきょう [鱗茎] 2001年	1	500 ^{WP4)}	3	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	400 ^{WP}	3	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

らっきょう 【鱗茎】 2004年	1	900 ^{DF}	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		3	36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ミニトマト 【果実】 2004年	1	600 ^{DF}	3	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	0.31	0.30	0.14	0.14	
			3	7	0.04	0.04	0.02	0.02	
	1		400 ^{DF}	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1	0.17	0.17	0.17	0.17
3	7	0.09		0.08	0.03	0.03			
1	360 ^{WP}	3		14	0.03	0.03	0.02	0.02	
		3 ⁵⁾		1	0.05	0.04	0.04	0.04	
3 ⁵⁾		3	0.02	0.02	0.01	0.01			
1		240 ^{WP}	3 ⁵⁾	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
			3 ⁵⁾	1	0.11	0.10	0.07	0.07	
3 ⁵⁾	3		0.05	0.05	0.04	0.04			
1	600 ^{WP}		3 ⁵⁾	7	0.03	0.02	0.01	0.01	
			3 ⁵⁾	1	0.05	0.05	0.07	0.07	
1		360 ^{WP}	3 ⁵⁾	3	0.03	0.03	0.03	0.03	
			3 ⁵⁾	1	0.19	0.18	0.20	0.18	
1			600 ^{WP}	3 ⁵⁾	3	0.09	0.08	0.10	0.10
	3 ⁵⁾			1	0.20	0.19	0.25	0.24	
1	500~ 900 ^{DF}			3 ⁵⁾	3	0.15	0.15	0.16	0.16
		3 ⁵⁾		1	0.25	0.24	0.21	0.20	
1		352 ^{WP}		3 ⁵⁾	3	0.17	0.16	0.25	0.24
			3	1	0.04	0.04	0.03	0.03	
1			320 ^{WP}	3	3	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	3			7	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
1	180 ^{DF}			3	1	0.06	0.06	0.03	0.03
		3		3	0.01	0.01	0.03	0.03	
1		306 ^{DF}		3	7	0.01	0.01	0.02	0.02
			3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
1			320 ^{WP}	3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	3			14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
1	480 ^{WP}			3	1	0.17	0.16	0.16	0.16
		3		7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
1		320 ^{WP}		3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	1	0.10	0.10	0.07	0.07	
1			320 ^{WP}	3	3	0.02	0.02	<0.05	<0.05
	3			7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	
1	480 ^{WP}			3	1	0.15	0.14	0.09	0.09
		3		3	0.04	0.04	<0.05	<0.05	
1		320 ^{WP}		3	7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			3	1	0.06	0.06	0.07	0.07	
1			480 ^{WP}	3	3	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	3			7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	
1	320 ^{WP}			3	1	0.06	0.06	0.07	0.07
		3		3	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	
1		480 ^{WP}		3	7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			3	1	0.05	0.04	0.05	0.05	
1			320 ^{WP}	3	3	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	3			7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	

きゅうり (施設) [果実] 1993年	1	360WP	3	1	0.07	0.06	0.03	0.02
				3	3	0.02	0.02	<0.01
	1	240WP	3	1	0.07	0.07	0.04	0.04
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 1996年	1	360WP	2	1	0.03	0.03	0.06	0.06
			2	3	0.01	0.01	0.03	0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.04	0.04	0.05	0.05
			3	3	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	1	0.05	0.05	0.03	0.03
			2	3	0.01	0.01	0.02	0.02
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	3	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すいか (施設) [果実] 2000年	1	240WP	3	7	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
	1	222WP	3	7	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
メロン (施設) [果実] 1999年	1	240~ 300WP	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (施設) [果実] 1994年	1	360WP	4 ⁵⁾	21	0.02	0.02	0.03	0.02
			4 ⁵⁾	30	0.01	0.01	0.03	0.02
			4 ⁵⁾	45	0.01	0.01	0.02	0.02
	1		4 ⁵⁾	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4 ⁵⁾	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4 ⁵⁾	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (施設) (無袋) [果実] 1997年	1	360WP	3 ⁵⁾	14	0.01	0.01	0.01	0.01
			3 ⁵⁾	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3 ⁵⁾	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3 ⁵⁾	14	0.02	0.02	0.01	0.01
			3 ⁵⁾	21	0.02	0.02	0.01	0.01
			3 ⁵⁾	30	0.01	0.01	0.01	0.01
あずき 2005年	1	600WP	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注) WP: 水和剤、DF: ドライフロアブル剤

- 1)申請された使用方法は、収穫 45 日前までであるが、データがないため、最も近い収穫 21 日前の値を示した。
- 2)24%水和剤の適用にはだいたいはない。
- 3)申請された使用方法は、使用回数 1 回、収穫 30 日前までであるが、データがないため、最も近い収穫 21 日又は 14 日前の値を示した。
- 4)申請された使用方法は、100~200 L/ 10a までであるが、データがないため、250 L/ 10a で使用した値を示した。
- 5)申請された使用方法は、使用回数 2 回までであるが、データがないため、使用回数 3 回の値を示した。
- 6)全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界を平均し、<を付した。

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

農作物 (分析部位)	試験 ほ場 数	試験条件				最大残留量 ^(注1) (ppm) 【シモキサニル】
		剤型	使用量・ 使用方法	回数	経過日数	
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	8	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 1.95
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : 0.17
						ほ場 E : <0.055
						ほ場 F : 0.755
					5日	ほ場 G : 0.12
					ほ場 H : <0.02(ND)	
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	8	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 2.6
						ほ場 C : <0.0615
						ほ場 D : 0.40
						ほ場 E : 0.12
						ほ場 F : 1.85
					5日	ほ場 G : 0.50
					ほ場 H : <0.02(ND)	
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	1	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 3.15
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	1	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 8.15
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	8	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 0.425
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : 0.135
					5日	ほ場 G : <0.02(ND)
					ほ場 H : <0.02(ND)	

結球レタス (茎葉) (外葉なし)	8	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : 0.795
						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : 0.41
						ほ場 G : <0.05
					5日	ほ場 H : <0.02(ND)
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	1	25% 水和剤	28.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 0.875
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	1	25% 水和剤	42.0 oz ai/Acre 散布	7回	-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 A : 3.65
結球レタス (茎葉) (外葉付き)	7	25% 水和剤	71.1~ 72.7 ai/Acre 散布	6回	1,3日	ほ場 A : 2.75
						ほ場 B : 1.2
						ほ場 C : 0.071
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : 0.825
						ほ場 F : 0.285(6回、3日)
						ほ場 G : 0.125
結球レタス (茎葉) (外葉なし)	7	25% 水和剤	71.1~ 72.7 ai/Acre 散布	6回	1,3日	ほ場 A : 2.5
						ほ場 B : 0.078
						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : 0.089(6回、3日)
						ほ場 F : 0.0615(6回、3日)
						ほ場 G : 0.046
リーフレタス (茎葉)	7	25% 水和剤	3.357~ 3.424 kg (製品)/ha 散布	4回	1,2日	ほ場 A : 1.3
						ほ場 B : 1.65
						ほ場 C : 1.7

						ほ場 D : <0.050
						ほ場 E : 3.2
						ほ場 F : 2.9
						ほ場 G : 13.5
セルリー (茎葉)	13	25% 水和剤	3.201~ 4.2184 kg (製品)/ha 散布	4回	1,2日	ほ場 A : 1.05
						ほ場 B : 0.83
						ほ場 C : 0.48
						ほ場 D : 0.72
						ほ場 E : 1.35
						ほ場 F : 0.38
						ほ場 G : 0.33
						ほ場 H : 0.495
						ほ場 I : 0.78
						ほ場 J : 2.35
						ほ場 K : 0.16
						ほ場 L : <0.05
						ほ場 M : <0.0067(4回、2日)
ねぎ (茎葉)	4	25% 水和剤	2.631~ 2.675 lb ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : 0.22
						ほ場 C : 0.125
					4日	ほ場 D : 0.405
たまねぎ (鱗茎)	6	25% 水和剤	2.276 lb ai/Acre 散布	7回	2日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
			2.648~ 2.708lb ai/Acre 散布		3日	ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 F : <0.05(ND)
	1	25% 水和剤	2.658 lb ai/Acre 散布	7回	1,3,7,14日	ほ場 A : <0.05(ND)

	1	25% 水和剤	3.408 lb ai/Acre 散布	6回	1,3,8,15日	ほ場 A : <0.05(ND)
きゅうり (果実)	6	25% 水和剤	14 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05(ND)
					-1,0,1,3,7,15, 21,28日	ほ場 F : <0.05(ND)
きゅうり (果実)	6	25% 水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05
				7回	-1,0,1,3,7,15, 21,28日	ほ場 F : <0.05
カンタローブ (果実)	6	25% 水和剤	14 oz ai/Acre 散 布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05
					-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 F : <0.05
カンタローブ (果実)	6	25% 水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05(ND)
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : <0.05
					-1,0,1,3,7,14 日	ほ場 F : 0.059
サマースカッ シュ (果実)	5	25% 水和剤	14 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05

						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05(ND)
サマースカッシュ (果実)	5	25% 水和剤	21 oz ai/Acre 散布	7回	3日	ほ場 A : <0.05(ND)
						ほ場 B : <0.05(ND)
						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.05(ND)
						ほ場 E : <0.05
トマト (果実)	13	25% 水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	2日	ほ場 A : <0.02(ND)
					3日	ほ場 B : <0.02(ND)
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : <0.05
						ほ場 G : <0.05
						ほ場 H : <0.05
						ほ場 I : <0.05
						ほ場 J : <0.05
						ほ場 K : <0.02(ND)
						ほ場 L : <0.02(ND)
						ほ場 M : <0.02(ND)
ピーマン (果実)	6	25% 水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : <0.05
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.05
						ほ場 E : 0.11
						ほ場 F : <0.05
					4日	ほ場 G : <0.02(ND)
とうがらし (果実)	4	25% 水和剤	36 oz ai/Acre 散布	6回	3日	ほ場 A : <0.05
						ほ場 B : <0.05

						ほ場 C : <0.05
						ほ場 D : <0.05
トマト (果実)	2	50% 水和剤	120 g ai/ha 5回、 600 g ai/ha 2回 ^a 散布	7回	7日	ほ場 A : <0.05(#) ほ場 B : <0.05(#)
トマト (果実)	3	50% 水和剤	120 g ai/ha 散布	7回	7日	ほ場 A : <0.05 ほ場 B : <0.05 ほ場 C : <0.05
トマト (果実)	2	50% 水和剤	160 g ai/ha 散布	8回	7日	ほ場 A : <0.05 ほ場 B : <0.05
	1			8回	0,3,5,7日	ほ場 A : 0.09
	1			6回	0,2,4,6日	ほ場 A : 0.05
トマト (果実)	1	25% 水和剤	180 oz ai/Acre 散布	9回	3日	ほ場 A : 0.11
トマト (果実)	9	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : <0.02(ND)
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.02(ND)
						ほ場 E : <0.02(ND)
						ほ場 F : <0.05
						ほ場 G : <0.05
						ほ場 H : <0.05
						ほ場 I : <0.02(ND)
トマト (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,7,21日	ほ場 A : <0.05
トマト (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,5,22,29日	ほ場 A : 0.074
トマト (果実)	1	25% 水和剤	44 oz ai/ha 散布	11回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
トマト (果実)	1	25% 水和剤	180 oz ai/Acre 散布 ^a	9回	5日	ほ場 A : 0.275(#)

トマト (果実)	1	25% 水和剤	220 oz ai/ha 散布	11回	3日	ほ場 A : <0.05 (#)
とうがらし (果実)	1	25% 水和剤	44 oz ai/ha 散布	11回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
とうがらし (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	5日	ほ場 A : <0.02(ND)
とうがらし (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
ピーマン (果実)	4	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	3日	ほ場 A : <0.02(ND)
						ほ場 B : <0.02(ND)
						ほ場 C : <0.02(ND)
						ほ場 D : <0.02(ND)
ピーマン (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,21,34日	ほ場 A : <0.05
ピーマン (果実)	1	25% 水和剤	36 oz ai/ha 散布	9回	0,3,5,21,28日	ほ場 A : 0.23
ほうれんそう (茎葉)	7	25% 水和剤	2.589~ 2.738 lb ai/Acre 散布	7回	1,2日	ほ場 A : 11.015
						ほ場 B : 7.572
						ほ場 C : 3.340
						ほ場 D : 2.375
						ほ場 E : 2.15
						ほ場 F : 1.371
						ほ場 G : 3.764
ぶどう (果実)	13	25% 水和剤	120 g ai/ha 散布	9回	14日 ^a	ほ場 A : <0.05(#)
				12回		ほ場 B : <0.05(#)
						ほ場 C : <0.05(#)
						ほ場 D : <0.05(#)
						ほ場 E : <0.05(#)
						ほ場 F : <0.05(#)
						ほ場 G : <0.05(#)
						ほ場 H : <0.05(#)
						ほ場 I : <0.05(#)
						ほ場 J : <0.05(#)
						ほ場 K : <0.05(#)

						ほ場 L : 0.05(#)
						ほ場 M : 0.06(#)
ぶどう (果実)	1	25% 水和剤	600 g ai/ha 散布	9回	14日 ^a	ほ場 A : <0.05(#)
ぶどう (果実)	1	25% 水和剤	600 g ai/ha 散布	12回	12日 ^a	ほ場 A : 0.05(#)
ぶどう (果実)	1	30% 水和剤	1.3688 kg ai/ha 散布	10回	0,1,7,14,28 日 ^a	ほ場 A : 0.12(#)
ホップ (毬花)	3	60% ドライフロ アブル	1.0 lb ai/Acre 散布	4回	6日 ^a	ほ場 A : 0.482(#)
					7日	ほ場 B : 0.608
						ほ場 C : 0.153
ホップ (毬花)	3	25% 水和剤	6.0 lb ai/Acre 散布	6回	7日	ほ場 A : 1.17
						ほ場 A : 1.325
					8日	ほ場 B : 3.76

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

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

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

(注3) (ND)：分析値が検出限界未満であった。

<別紙 5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児(1～6歳) (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ばれいしょ	0.02	38.4	0.77	34.0	0.68	41.9	0.84	35.1	0.70
ブロッコリー	0.46	5.2	2.39	3.3	1.52	5.5	2.53	5.7	2.62
ねぎ	0.38	9.4	3.57	3.7	1.41	6.8	2.58	10.7	4.07
トマト	0.30	32.1	9.63	19.0	5.70	32.0	9.60	36.6	11.0
なす	0.16	12.0	1.92	2.1	0.34	10.0	1.60	17.1	2.74
きゅうり	0.07	20.7	1.45	9.6	0.67	14.2	0.99	25.6	1.79
合計			19.7		10.3		18.1		22.9

- 注) ・残留値は、登録されている又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 3)。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 20)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
 - ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたシモキサニルの推定摂取量(μg/人/日)
 - ・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち、残留値の最も高いミニトマトの残留値を用いた。
 - ・だいず、たまねぎ、らっきょう、すいか、メロン及びあずきは、全て定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

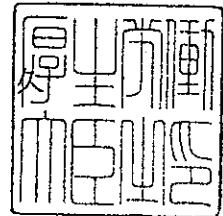
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録シモキサニル（平成 22 年 9 月 30 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
3. JMPS : FAO Specifications and evaluations for agricultural pesticides : CYMOXANIL
4. US EPA : Cymoxanil in/on Hops, Imported Lychee, Fruiting Vegetables, Head Lettuce, and Cucurbits(2003)
5. US EPA : Cymoxanil/Famoxadone-Human, Nondietary Exposure/Risk Assesment for the Use of the Fungicides Cymoxanil and Famoxadone on Grapes, Hops and Caneberries(2006)
6. US EPA : Amended(2):Human Health Risk Assessment for Cymoxanil for New Section 3 Uses in/on Grapes (2007)
7. US EPA : Cymoxanil:Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Bulb Vegetables, bLeafy Greens, and Leaf Petioles (2008)
8. EFSA : Draft Assesmen Report(DAR)05, Volume3, B7: CYMOXANIL(2007)
9. EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cymoxanil(2008)
10. EFSA : Proposal for Harmonised Classification and Labelling, Cymoxanil (2011)
11. シモキサニル 残留基準値設定資料：デュポン株式会社、未公表
12. 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 3 号）
13. 農薬抄録シモキサニル（平成 26 年 4 月 3 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
14. 追加資料要求事項に対する回答書：デュポン株式会社、未公表
15. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 27 年 9 月 18 日付け厚生労働省告示第 384 号）
16. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 12 月 16 日付け府食第 952 号）
17. 食品健康影響評価について（平成 28 年 2 月 5 日付け厚生労働省発食安 0205 第 2 号）
18. 農薬抄録シモキサニル（平成 26 年 11 月 28 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表予定
19. 作物残留試験成績：デュポン株式会社、未公表
20. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

入

厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくスピロテトラマトに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

スピロテトラマト

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

1. 概要

(1) 品目名：スピロテトラマト [Spirotetramat (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

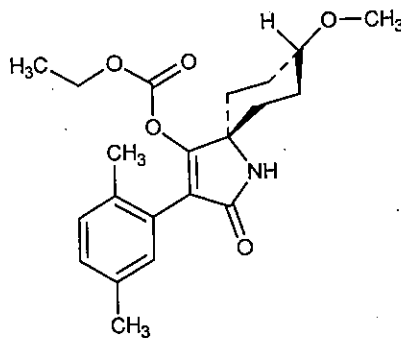
環状ケトエノール系に属する殺虫剤である。アブラムシ類、コナジラミ類及びハダニ類等のアセチル CoA カルボキシラーゼ阻害を介して脂質合成を抑制することにより殺虫効果を示すと考えられる。

(3) 化学名

cis-4-(Ethoxycarbonyloxy)-8-methoxy-3-(2,5-xilyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (IUPAC)

cis-3-(2,5-Dimethylphenyl)-8-methoxy-2-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl ethyl carbonate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{21}H_{27}NO_5$
分子量	373.44
水溶解度	33.5 mg/L (20°C、pH 4) 29.9 mg/L (20°C、pH 7) 19.1 mg/L (20°C、pH 9)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 2.51$ (pH 4 及び 7) $\log_{10}P_{ow} = 2.50$ (pH 9)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

また、とうもろこし及びキャベツ等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

22.4%スピロテトラマトフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	スピロテトラマトを含む農薬の総使用回数					
ばれいしょ	アブラムシ類	4000 倍	100～300	収穫 7 日 前まで	3 回以内	散布	3 回以内					
アスパラガス	アザミヤカ類 コナジラミ類	2000 倍	L/10 a	収穫前日 まで								
ズッキーニ	アブラムシ類 コナジラミ類	2000 倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内					
なす ピーマン とうがらし類	アザミヤカ類 アブラムシ類 コナジラミ類 チャノホリダニ ハダニ類						500 倍	50 mL/株	育苗期 後半	1 回	灌注	3 回以内 (灌注は 1 回以内)
	アブラムシ類 コナジラミ類											
トマト ミニトマト	アザミヤカ類 アブラムシ類 コナジラミ類 トマトサビダニ	2000 倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布						
	アザミヤカ類 トマトサビダニ	1000 倍	50 mL/株	育苗期 後半	1 回	灌注						
	アブラムシ類 コナジラミ類		25～50 mL/株									

22. 4%スピロテトラマトフロアブル (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	スピロテトラマトを 含む農薬の 総使用回数
きゅうり	アザミウマ類 アブラムシ類 コジラミ類 ハダニ類	2000倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内 (灌注は 1回以内)
	アザミウマ類 ハダニ類	500倍	50 mL/株	育苗期 後半	1回	株元灌注	
	アブラムシ類 コジラミ類		25~50 mL/株				
メロン すいか	アザミウマ類 アブラムシ類 コジラミ類 ハダニ類	2000倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	
	アザミウマ類 ハダニ類	500倍	50 mL/株	育苗期 後半	1回	灌注	
	アブラムシ類 コジラミ類		25~50 mL/株				
いちご	アザミウマ類 アブラムシ類 コジラミ類	2000倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	
	アザミウマ類 ハダニ類	500倍	50 mL/株	育苗期 後半	1回	灌注	
	アブラムシ類 コジラミ類		25~50 mL/株				
みょうが (花穂)	アブラムシ類	2000倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布、ただ し花穂の 発生期には マルチフィルム 被覆により 散布液が 直接花穂に 飛散しない 状態で 使用する	3回以内

22. 4%スピロテトラマトフロアブル (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	スピロテトラマトを 含む農薬の 総使用回数
みょうが (茎葉)	アブラムシ類	2000 倍	100~300 L/10 a	みょうが(花穂) の収穫前日まで ただし、花穂を収穫 しない場合にあつて は開花期終了まで	3回以内	散布	3回以内

(2) 海外での使用方法

① 240 g ai/L スピロテトラマトフロアブル (米国)

作物名	適用害虫名	1回あたりの 使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用 方法
塊茎及び球茎 状野菜類 (ばれいしょ)	アブラムシ類 コナジラミ類 ハダニ類	0.067~0.088 kg ai/ha	2回	0.175 kg ai/ha	収穫7日前 まで	散布
バナナ	アブラムシ類	0.180~0.280 kg ai/ha	5回	1.40 kg ai/ha	収穫前日 まで	
パイナップル	コカカイラムシ類	0.180 kg ai/ha	2回	0.35 kg ai/ha		
コーヒー豆	ミドリカカイラムシ	0.146~0.179 kg ai/ha	3回	0.53 kg ai/ha	収穫14日 前まで	
大豆	アブラムシ類 コナジラミ類	0.045~0.088 kg ai/ha	2回	0.175 kg ai/ha	収穫21日 前まで	
まめ科野菜類 (さやいんげ ん、さやえん どう)	アブラムシ類 コナジラミ類	0.056~0.088 kg ai/ha			収穫前日 まで	
豆類 (種実) (いんげん、 えんどう)					収穫7日前 まで	
アボカド グアバ、かき パパイヤ パッションフルーツ	アブラムシ類 カカイラムシ類 コナジラミ類	0.146~0.179 kg ai/ha	3回	0.44 kg ai/ha	収穫前日 まで	

ai:active ingredient (有効成分)

① 240 g ai/Lスピロテトラマトフロアブル (米国) (つづき)

作物名	適用害虫名	1回あたりの 使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用 方法
アブラナ属 葉菜類 (キャベツ、 ブロッコリー、 カリフラワー)	アブラムシ類 Swede midge コナジラミ類	0.056~0.088 kg ai/ha	2回	0.175 kg ai/ha	収穫前日 まで	散布
葉菜類 (アブラ属を除く) (レタス、セロリ、 ほうれんそう、 パセリ)	アブラムシ類 コナジラミ類				収穫3日 前まで	
うり科野菜類 (きゅうり、メロ ン、スカッシュ)					収穫前日 まで	

② 150 g ai/Lスピロテトラマト油分散型フロアブル (米国)

作物名	適用害虫名	1回あたりの 使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用 方法
アブラナ属 葉菜類 (キャベツ、 ブロッコリー、 カリフラワー)	アブラムシ類 コナジラミ類	0.055~0.088 kg ai/ha	2回	0.175 kg ai/ha	収穫前日 まで	散布
葉菜類 (アブラ属を除く) (レタス、セロリ、 ほうれんそう、 パセリ)	アブラムシ類 コナジラミ類 ハダニ類				収穫3日 前まで	
うり科野菜類 (きゅうり、メロ ン、スカッシュ)	アブラムシ類 コナジラミ類 ハダニ類				収穫前日 まで	
塊茎及び球茎状 野菜類 (ばれいしょ)	アブラムシ類 コナジラミ類 ハダニ類				収穫7日 前まで	

② 150 g ai/Lスピロテトラマト油分散型フロアブル (米国) (つづき)

作物名	適用害虫名	1回あたりの 使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用 方法
大豆	アブラムシ類 カガラムシ類 コジラミ類	0.088 kg ai/ha	2回	0.175 kg ai/ha	収穫21日 前まで	散布
まめ科野菜類 (さやいんげ ん、さやえん どう)	アブラムシ類 コジラミ類				収穫前日 まで	
豆類 (種実) (いんげん、 えんどう)					収穫7日前 まで	
アボカド グアバ、かき パパイヤ パッションフルーツ	カガラムシ類	0.176 kg ai/ha	3回	0.44 kg ai/ha	収穫前日 まで	

③ 240 g ai/Lスピロテトラマトフロアブル (カナダ)

作物名	適用害虫名	1回あたり の使用量	本剤の 使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用 方法
未成熟 とうもろこし	アブラムシ類	0.053~ 0.088 kg ai/ha	3回	0.264 kg ai/ha	収穫7日 前まで	散布
鱗茎類野菜 (たまねぎ、 にんにく)	ネアザシマ (幼虫)	0.088 kg ai/ha	2回	0.175 kg ai/ha	収穫3日 前まで	
鱗茎類野菜 (ねぎ、にら)					収穫7日 前まで	
ブッシュベリー (ブルーベリー、 クランベリー)及び Low growing berry	アブラムシ類 ブルーベリーミバエ ブルーベリータマハエ Lecanium Scale	0.053~ 0.140 kg ai/ha	3回	0.440 kg ai/ha	収穫7日 前まで	

④ 240 g ai/L スピロテトラマトフロアブル (豪州)

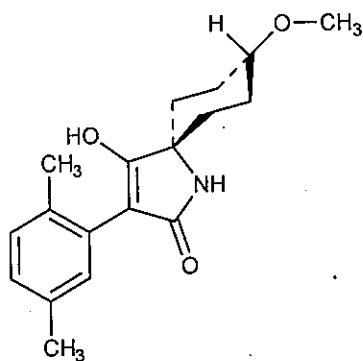
作物名	適用害虫名	1回あたりの 使用量	使用液量	本剤の 使用回数	使用時期	使用 方法
うり科 野菜類 (きゅうり)	ワタアブラムシ モモアブラムシ カハコナジラミハイト タイプ B	200~400 mL/ha (48~96 g ai/ha) または 希釈用量	希釈液 として 1,000 L/ha	3回	収穫前日 まで	散布 (アジュ バント との 混用)
あぶらな科 野菜類 (キャベツ、 ブロッコリー、 カリフラワー)	モモアブラムシ ダイコンアブラムシ カハコナジラミハイト タイプ B	20~40 mL/100 L (4.8~9.6 g ai/100L)			収穫3日 前まで	
かんきつ (オレンジ、 マンダリン)	カハラムシ類	希釈用量 20~40 mL/100 L (4.8~9.6 g ai/100L)	希釈液 として 10,000 L/ha (原液とし て4.0 L/ha)	3回 (収穫前 90日以内 は2回)	収穫21日 前まで	
綿	ワタアブラムシ カハコナジラミハイト タイプ B	300~400 mL/ha (72~96 g ai/ha)	—	2回		

3. 作物残留試験

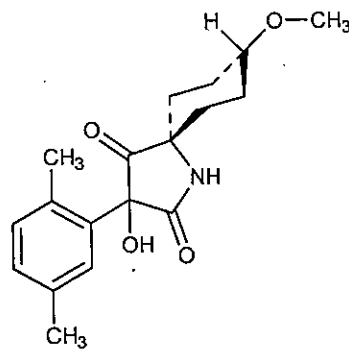
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

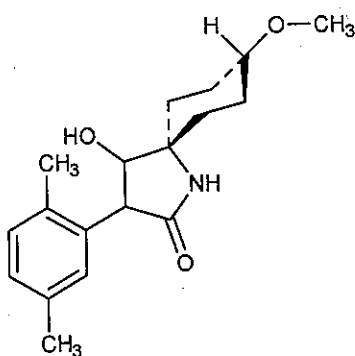
- ・スピロテトラマト
- ・シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン (以下、代謝物 M1 という)
- ・シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2,4-ジオン (以下、代謝物 M5 という)
- ・シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2-オン (以下、代謝物 M7 という)
- ・シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-4-イル=β-D-グルコピラノシド (以下、代謝物 M1 グルコシドという)



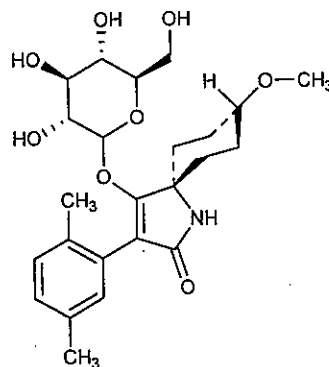
代謝物 M1



代謝物 M5



代謝物 M7



代謝物 M1 グルコシド

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1、0.02%ギ酸含有) 混液又はアセトニトリル・水・ギ酸 (400 : 100 : 0.11) 混液で抽出する。抽出物に安定同位体で標識した内部標準物質を添加し、又は抽出物を C_{18} カラム、グラファイトカーボンカラム又は SCX カラム等で精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・0.1%ギ酸 (4 : 1) 混液で抽出し、スピロテトラマトは C_{18} カラム、代謝物 M1、M5 及び M7 は C_{18} 及びグラファイトカーボン・PSA 積層カラム、代謝物 M1 グルコシドは C_{18} 及びグラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

なお、分析値については、換算係数 (代謝物 M1 : 1.24、M5 : 1.18、M7 : 1.23、M1 グルコシド : 0.81) を用いてスピロテトラマトに換算する。

定量限界:	スピロテトラマト	0.01~0.1 mg/kg
	代謝物 M1	0.01~0.12 mg/kg
	代謝物 M5	0.012~0.12 mg/kg
	代謝物 M7	0.012~0.12 mg/kg
	代謝物 M1 グルコシド	0.008~0.08 mg/kg

(2) 作物残留試験結果

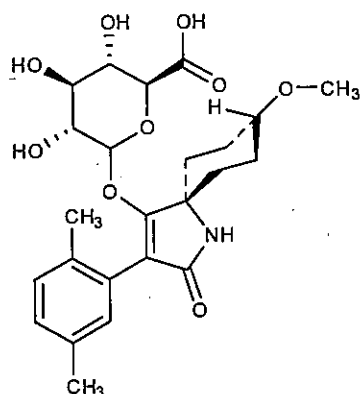
国内で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-2、1-3 及び 1-4 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ スピロテトラマト
- ・ 代謝物 M1
- ・ シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-(β-D-グルコピラノシロキシ)-8-メトキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン (代謝物 M1 のグルクロン酸抱合体。以下、代謝物 M3 という)



代謝物 M3

② 分析法の概要

乳汁、乳脂肪及び乳清はアセトニトリル (0.22%ギ酸含有) で、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓はアセトニトリル・水 (7:3、0.22%ギ酸含有) 混液で抽出を行い、内部標準物質として安定同位体 [¹³C] で標識した各分析対象成分の標準品を添加する (添加濃度: 各0.1 mg/kg)。乳汁、乳脂肪及び乳清の抽出物はC₁₈カラムで精製し、他はそのまま LC-MS/MSで定量した。

定量限界:	筋肉、脂肪、肝臓、腎臓	スピロテトラマト	0.01 mg/kg
		代謝物M1	0.01 mg/kg
		代謝物M3	0.01 mg/kg
乳、乳脂肪、乳清		スピロテトラマト	0.005 mg/kg
		代謝物M1	0.005 mg/kg
		代謝物M3	0.005 mg/kg

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

乳牛に対して、スピロテトラマトが飼料中濃度として 3、9 及び 30 ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 29 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるスピロテトラマト、代謝物 M1 及び代謝物 M3 濃度を測定した。また、乳汁については、最高用量投与群の投与開始後-1、0、1、3、7、10、14、17、21、24、26 及び 28 日目に搾乳した試料を測定し、26 日目の試料より分離した乳脂肪及び乳清についても測定した。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (mg/kg)

		3 ppm 投与群	9 ppm 投与群	30 ppm 投与群
筋肉	スピロテトラマト	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物 M1	<0.01	<0.01	0.01
	代謝物 M3	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	スピロテトラマト	<0.01	<0.01	0.03
	代謝物 M1	<0.01	0.01	0.03
	代謝物 M3	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	スピロテトラマト	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物 M1	<0.01	0.01	0.04
	代謝物 M3	<0.01	<0.01	0.02
腎臓	スピロテトラマト	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物 M1	0.02	0.10	0.41
	代謝物 M3	<0.01	<0.01	0.03
乳汁 (平均値)	スピロテトラマト	-	-	<0.005
	代謝物 M1	-	-	<0.005
	代謝物 M3	-	-	<0.005
乳脂肪 (平均値)	スピロテトラマト	-	-	<0.005
	代謝物 M1	-	-	<0.005
	代謝物 M3	-	-	<0.005
乳清 (平均値)	スピロテトラマト	-	-	<0.005
	代謝物 M1	-	-	<0.005
	代謝物 M3	-	-	<0.005

- : 分析せず

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における最大理論的飼料由来負荷 (MDB^{注)}) はそれぞれ 40 ppm 及び 22 ppm と評価している。

また、米国及びカナダでは乳牛及び肉牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^{注)}) はそれぞれ 9.0 ppm 及び 1.2 ppm と評価している。

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

(3) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果についてはスピロテトラマト及び代謝物 M1 の合計量で表した。

表 2. 畜産物の推定残留量 ; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.02	0.02	0.02	0.11	0.003

5. ADI及びARfDの評価

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

(1) ADI

無毒性量 : 12.5 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット
 (投与方法) 混餌
 (試験の種類) 発がん性試験
 (期間) 2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.12 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量 : 100 mg/kg 体重

(動物種) ラット
 (投与方法) 強制経口
 (試験の種類) 急性神経毒性試験

安全係数 : 100

ARfD : 1 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

2008年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARFDが設定されている。国際基準はばれいしょ、トマト等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国でバナナ、パイナップル等に、カナダでとうもろこし、たまねぎ等に、EUでオレンジ、ぶどう等に、豪州でキャベツ、ブロッコリー等に、ニュージーランドでキウイー、トマト等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

スピロテトラマト及び代謝物M1とする。

農産物については、作物残留試験において、親化合物の他、代謝物M1、M5、M7及びM1グルコシド（以下、4代謝物）についても分析がなされているが、下記の理由から、残留の規制対象を親化合物及び代謝物M1とする。

- ① 代謝物M7及びM1グルコシドの残留濃度の結果は、親化合物及び代謝物M1の残留濃度に比べて低いこと。
- ② 代謝物M5は、一部の作物残留試験結果において、親化合物又は代謝物M1より高い残留濃度が確認されているが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果では、代謝物M1に比べて吸収率が低く、速やかに排泄されること、また、急性毒性試験の結果では、親化合物と同様に毒性が低いことが確認されており、化学構造的にも親化合物より毒性が高くなるとは考えにくいこと。
- ③ なお、JMPRの評価における農産物の残留の規制対象も、親化合物と代謝物M1である。

畜産物については、家畜残留試験において、代謝物M3はほとんど残留が認められないことより、残留の規制対象を親化合物及び代謝物M1とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物及び畜産物の暴露評価対象物質としてスピロテトラマト（親化合物のみ）としている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	23.4
幼小児 (1~6 歳)	42.6
妊婦	20.5
高齢者 (65 歳以上)	27.2

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

注) 平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

(参考)

これまでの経緯

平成20年	7月11日	インポートトレランス申請 (ばれいしょ、はくさい、トマト等)
平成20年	8月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	11月12日	インポートトレランス申請 (たまねぎ、わた、マンゴー及びかんきつ類)
平成21年	5月14日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年	10月20日	残留農薬基準告示
平成22年	11月29日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (新規: きゅうり、なす、ピーマン等)
平成22年	12月1日	インポートトレランス申請 (だいず、小豆類、えんどう等)
平成23年	8月11日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年	12月28日	残留農薬基準告示
平成24年	12月28日	初回農薬登録
平成27年	7月31日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (適用拡大: アスパラガス)
平成27年	8月5日	インポートトレランス申請 (未成熟とうもろこし、キャベツ等)
平成28年	2月23日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	9月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	9月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

スピロトラマト作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M1グルコシド】		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		圃場A	圃場B	
ばれいしょ (塊茎)	2	22.4% フロアブル	4000倍散布 200 L/10 a	3	1, 14, 21, 28	圃場A : 0.15	圃場A : <0.01/0.14/<0.01/<0.01/<0.01	圃場B : 0.40	圃場B : <0.01/*0.387/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 14日)
						圃場A : 0.10	圃場A : 0.03/0.07/0.07/0.07	圃場B : 0.31	圃場B : 0.03/0.23/0.23/0.23
ナス (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 1.04	圃場A : *0.93/*0.13/*0.064/<0.01/*0.07 (*3回, 3日, **3回, 14日)	圃場B : 0.44	圃場B : *0.26/*0.222/*0.04/<0.01/*0.04 (*3回, 7日, **3回, 3日, ***3回, 14日)
ミニトマト (果実)	2	22.4% フロアブル	1000倍育苗ポット灌注 50 mL/育苗ポット + 2000倍散布 300 L/10 a	3 (1+2)	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.73	圃場A : *0.65/*0.129/0.05/<0.01/*0.06 (*3回, 3日, **3回, 14日)	圃場B : 0.42	圃場B : *0.18/*0.24/*0.05/<0.01/*0.04 (*3回, 7日, **3回, 1日, ***3回, 14日)
						圃場A : 1.95	圃場A : 0.62/1.39/0.10/<0.01/0.024	圃場B : 3.03	圃場B : *1.04/*2.14/*0.340/<0.01/*0.198 (*3回, 7日, **3回, 14日)
ピーマン (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 200~250 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 1.15	圃場A : 0.61/*0.599/*0.06/<0.01/*0.01 (*3回, 7日, **3回, 3日)	圃場B : 2.07	圃場B : *0.95/*1.60/*0.25/<0.01/*0.122 (*3回, 3日, **3回, 14日)
						圃場A : 0.48	圃場A : *0.26/0.22/0.03/<0.01/*0.02 (*3回, 3日, **3回, 14日)	圃場B : 0.55	圃場B : *0.33/*0.216/*0.012/<0.01/*0.049 (*3回, 3日, **3回, 14日)
なす (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.55	圃場A : 0.36/0.190/0.034/<0.01/*0.012 (*3回, 14日)	圃場B : 0.42	圃場B : 0.32/*0.15/*0.01/<0.01/*0.04 (*3回, 14日, **3回, 7日)
						圃場A : 0.55	圃場A : 0.36/0.190/0.034/<0.01/*0.012 (*3回, 14日)	圃場B : 0.42	圃場B : 0.32/*0.15/*0.01/<0.01/*0.04 (*3回, 14日, **3回, 7日)
ししとう (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 250~300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 3.86	圃場A : 2.67/1.19/0.160/<0.007/*0.053 (*3回, 14日)	圃場B : 2.08	圃場B : 1.14/*1.10/0.142/<0.007/*0.049 (*3回, 3日)
						圃場A : 2.58	圃場A : 1.68/*0.93/*0.155/<0.007/*0.040 (*3回, 3日, **3回, 7日)	圃場B : 1.94	圃場B : 1.10/0.84/*0.108/<0.007/*0.032 (*3回, 3日)
伏見甘長とう がらし (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 2.17	圃場A : 1.40/*0.838/*0.136/<0.007/0.016 (*3回, 7日, **3回, 3日)	圃場B : 2.14	圃場B : 1.16/*1.30/*0.144/<0.007/0.057 (*3回, 3日)
						圃場A : 2.32	圃場A : 1.70/*0.831/*0.120/<0.007/*0.009 (*3回, 7日, **3回, 3日)	圃場B : 1.81	圃場B : 1.14/*0.991/*0.112/<0.007/*0.049 (*3回, 7日, **3回, 3日, ***3回, 14日)
きゅうり (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 295~300 L/10a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.20	圃場A : 0.12/0.10/0.06/<0.01/<0.01	圃場B : 0.35	圃場B : 0.17/0.175/<0.01/<0.01/<0.01
						圃場A : 0.29	圃場A : 0.20/0.13/0.06/<0.01/<0.01	圃場B : 0.38	圃場B : 0.20/0.190/0.01/<0.01/<0.01
すいか (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 250~300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : <0.02	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01	圃場B : 0.02	圃場B : *0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 3日)
						圃場A : <0.02	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01	圃場B : <0.02	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
メロン (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : <0.02	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01	圃場B : <0.02	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
						圃場A : <0.02	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01	圃場B : <0.02	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
いちご (果実)	2	22.4% フロアブル	2000倍散布 208~300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.95	圃場A : 0.46/0.492/0.04/<0.01/0.02	圃場B : 3.40	圃場B : 0.92/2.48/*0.15/<0.01/0.057 (*3回, 7日)
						圃場A : 1.12	圃場A : *0.64/0.50/0.04/<0.01/0.01 (*3回, 3日)	圃場B : 2.47	圃場B : 0.90/1.57/*0.10/<0.01/0.024 (*3回, 14日)

スピロテトラマト作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) <small>注1)</small>	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M1グルコシド】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
みょうが (花菜)	2	22.4% フロアブル	2000g/10a 350 L/10a	2	1737/1742/21928	圃場A:K0801/05/7/7 圃場B:K0801/20/08/7/7 (43回, 14日)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、スピロテトラマト本体及び代謝物M1をスピロテトラマトに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

注2) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

スピロテトラマト作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M11グルコシド】	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
大豆 (種実)	20	150 g/L OD7077 [®]	0.085~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.183 kg ai/ha)	2	21	圃場A: 0.253	圃場A: <0.010/0.243/0.044/<0.010/<0.010
					21	圃場B: 0.062	圃場B: <0.010/0.052/0.012/<0.010/<0.010
					21	圃場C: 1.89	圃場C: <0.010/1.880/0.191/0.042/0.225
					21	圃場D: 0.119	圃場D: <0.010/0.109/<0.010/<0.010/<0.010
					21	圃場E: 0.044	圃場E: <0.010/0.034/<0.010/<0.010/<0.010
					7, 14, 21, 28, 34	圃場F: 1.53	圃場F: <0.010/1.520/<0.046/<0.010/0.012
					7, 14, 21, 28, 35	圃場G: 0.024	圃場G: <0.010/0.014/<0.010/<0.010/<0.010 (2回, 35日)
					21	圃場H: 0.307	圃場H: <0.010/0.297/<0.010/<0.010/<0.010
					19	圃場I: 0.403	圃場I: <0.010/0.393/0.020/<0.010/<0.010
					20	圃場J: 1.32	圃場J: <0.010/1.310/0.076/<0.010/0.024
	20	圃場K: 1.85	圃場K: <0.010/1.840/0.097/<0.010/0.020				
	18	圃場L: 0.742	圃場L: <0.010/0.732/0.020/<0.010/0.026				
	19	圃場M: 0.149	圃場M: <0.010/0.139/<0.010/<0.010/<0.010				
	20	圃場N: 0.75	圃場N: <0.010/0.740/0.024/<0.010/0.054				
	21	圃場O: 0.058	圃場O: <0.010/0.048/<0.010/<0.010/<0.010				
	21	圃場P: 0.038	圃場P: <0.010/0.028/<0.010/<0.010/<0.010				
	21	圃場Q: 1.09	圃場Q: <0.010/1.080/0.038/<0.010/<0.010				
	19	圃場R: 0.986	圃場R: <0.010/0.976/0.028/<0.010/<0.010				
	21	圃場S: 0.258	圃場S: <0.010/0.248/<0.010/<0.010/<0.010				
	21	圃場T: 0.123	圃場T: <0.010/0.113/<0.010/<0.010/<0.010				
5	240 g/L 7077 [®]	0.085~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.183 kg ai/ha)	2	21	圃場A: 0.335	圃場A: <0.010/0.325/0.068/<0.010/<0.010	
				21	圃場B: 1.1	圃場B: <0.010/1.090/0.132/0.028/0.122	
				21	圃場C: 0.265	圃場C: <0.010/0.255/<0.010/<0.010/<0.010	
				19	圃場D: 0.338	圃場D: <0.010/0.328/0.013/<0.010/<0.010	
				20	圃場E: 1.46	圃場E: <0.010/1.450/0.082/<0.010/0.024	
いんげん (種実)	7	150 g/L OD7077 [®]	0.087~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.181 kg ai/ha)	2	6	圃場A: 0.062	圃場A: <0.010/0.052/<0.010/0.075/0.019
					7	圃場B: 0.095	圃場B: <0.010/0.085/0.010/<0.010/<0.010
					7	圃場C: 0.062	圃場C: <0.010/0.052/0.018/0.074/0.022
					7	圃場D: <0.020	圃場D: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010
					7	圃場E: 0.705	圃場E: <0.010/0.695/0.030/<0.010/0.035
	7	圃場F: 0.53	圃場F: <0.010/0.520/0.047/0.475/0.125				
	3, 7, 10, 14	圃場G: 0.47	圃場G: <0.010/0.460/0.016/<0.010/<0.010 (2回, 14日)				
2	240 g/L 7077 [®]	0.087~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.181 kg ai/ha)	2	6	圃場A: 0.062	圃場A: <0.010/0.052/<0.010/0.075/0.019	
				7	圃場B: 0.1	圃場B: <0.010/0.090/0.012/<0.010/<0.010	
えんどう (種実)	5	150 g/L OD7077 [®]	0.084~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.181 kg ai/ha)	2	7	圃場A: 0.144	圃場A: <0.014/0.130/<0.010/<0.010/<0.010
					7	圃場B: 0.178	圃場B: <0.010/0.985/0.020/<0.010/<0.010
					7	圃場C: 0.694	圃場C: <0.024/0.670/0.027/<0.010/0.012
					7	圃場D: 0.181	圃場D: <0.016/0.165/<0.010/<0.010/<0.010
	3, 7, 10, 13	圃場E: 0.036	圃場E: <0.024/0.012/<0.010/<0.010/<0.010				
1	240 g/L 7077 [®]	0.084~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.181 kg ai/ha)	2	7	圃場A: 0.178	圃場A: <0.013/0.165/<0.010/<0.010/<0.010	
ばれいしょ (莖葉)	16	100 g/L OD7077 [®]	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.180 kg ai/ha)	2	7	圃場A: 0.354	圃場A: <0.010/0.344/0.038/<0.010/<0.010
					6	圃場B: 0.151	圃場B: <0.010/0.141/0.015/<0.010/<0.010
					3, 7, 10, 14, 20	圃場C: 0.195	圃場C: <0.010/0.185/0.034/<0.010/<0.010
					7	圃場D: 0.258	圃場D: <0.010/0.248/0.037/<0.010/<0.010
					7	圃場E: 0.168	圃場E: <0.010/0.158/0.017/<0.010/<0.010
					7	圃場F: 0.037	圃場F: <0.010/0.027/<0.010/<0.010/<0.010
					7	圃場G: 0.366	圃場G: <0.010/0.356/0.064/<0.010/<0.010
					7	圃場H: 0.045	圃場H: <0.010/0.035/<0.010/<0.010/<0.010
					7	圃場I: 0.067	圃場I: <0.010/0.057/<0.010/<0.010/<0.010
					7	圃場J: <0.020	圃場J: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010
	7	圃場K: 0.048	圃場K: <0.010/0.038/<0.010/<0.010/<0.010				
	7	圃場L: 0.05	圃場L: <0.010/0.040/<0.010/<0.010/<0.010				
	3, 6, 8, 13, 20	圃場M: 0.106	圃場M: <0.010/0.096/<0.010/<0.010/<0.010 (2回, 20日)				
	7	圃場N: 0.136	圃場N: <0.010/0.126/0.011/<0.010/<0.010				
	7	圃場O: 0.085	圃場O: <0.010/0.075/<0.010/<0.010/<0.010				
	7	圃場P: 0.046	圃場P: <0.010/0.036/<0.010/<0.010/<0.010				
4	240 g/L 7077 [®]	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.180 kg ai/ha)	2	7	圃場A: 0.105	圃場A: <0.010/0.095/0.013/<0.010/<0.010	
				7	圃場B: 0.036	圃場B: <0.010/0.026/<0.010/<0.010/<0.010	
				7	圃場C: 0.051	圃場C: <0.010/0.041/<0.010/<0.010/<0.010	
				7	圃場D: 0.032	圃場D: <0.010/0.022/<0.010/<0.010/<0.010	
ブロッコリー (花蕾)	4	100 g/L OD7077 [®]	0.088 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.177 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場A: 0.257	圃場A: <0.010/0.247/0.491/<0.010/0.067 (2回, 7日)
					1, 3, 7, 10	圃場B: 0.191	圃場B: <0.040/0.151/0.336/<0.010/<0.010 (2回, 7日)
					1	圃場C: 0.343	圃場C: <0.029/0.314/0.016/<0.010/<0.010
	1, 3, 7	圃場D: 0.086	圃場D: <0.010/0.076/0.066/<0.010/<0.010 (2回, 7日)				
1	240 g/L 7077 [®]	0.088 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.177 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場A: 0.317	圃場A: <0.011/0.306/0.388/<0.010/0.039 (2回, 7日)	

スピロテトラマト作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{註1)}	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M1グルコシド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
カリフラワー (花蕾)	3	100 g/L OD7077 ^h	0.086 ~ 0.090 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.178 kg ai/ha)	2	1, 3, 7 1, 3, 7 1, 3, 7	圃場A: 0.108 圃場B: 0.26 圃場C: 0.09	圃場A: <0.010/0.098/0.207/<0.010/<0.010 圃場B: <0.010/0.250/0.244/<0.010/<0.010 圃場C: <0.010/0.080/0.308/<0.010/0.020 (2回, 7日)
	1	240 g/L 7077 ^h	0.086 ~ 0.090 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.178 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場A: 0.065	圃場A: <0.001/0.055/0.165/<0.010/<0.010
キャベツ (葉球) (外葉あり)	6	100 g/L OD7077 ^h	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.178 kg ai/ha)	2	1, 3, 7 1, 3, 7 1, 3, 7, 10 1, 3, 7 1, 3, 7	圃場A: 0.022 圃場B: 0.48 圃場C: 0.066 圃場D: 0.224 圃場E: 0.129 圃場F: 0.839	圃場A: <0.010/0.012/0.023/<0.010/<0.010 圃場B: 0.316/0.164/0.144/<0.010/<0.010 圃場C: <0.010/0.056/0.119/<0.010/0.020 (2回, 7日) 圃場D: 0.126/0.098/0.232/<0.010/0.014 圃場E: 0.096/0.033/0.018/<0.010/<0.010 圃場F: 0.725/0.114/0.048/<0.010/0.014
	1	240 g/L 7077 ^h	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.178 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場A: <0.020	圃場A: <0.010/<0.010/0.014/<0.010/<0.010
キャベツ (葉球) (外葉無し)	6	100 g/L OD7077 ^h	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.178 kg ai/ha)	2	1, 3, 7 1, 3, 7 1 1, 3, 7 1, 3, 7	圃場A: <0.020 圃場B: 0.057 圃場C: 0.036 圃場D: 0.05 圃場E: 0.027 圃場F: 0.079	圃場A: <0.010/<0.010/0.024/<0.010/<0.010 圃場B: <0.010/0.047/0.081/<0.010/<0.010 (2回, 7日) 圃場C: <0.010/0.026/0.058/<0.010/0.011 圃場D: <0.010/0.040/0.134/<0.010/<0.010 (2回, 7日) 圃場E: <0.010/0.017/0.022/<0.010/<0.010 圃場F: 0.043/0.036/0.066/<0.010/<0.010
	1	240 g/L 7077 ^h	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.178 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場A: <0.020	圃場A: <0.010/<0.010/0.017/<0.010/<0.010 (2回, 7日)
レタス (葉菜) (外葉あり)	6	100 g/L OD7077 ^h	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.173~180 kg ai/ha)	2	3, 7 3, 7 0, 1, 3, 7, 10 3, 7 3, 7 3, 7	圃場A: 0.634 圃場B: 0.141 圃場C: 0.156 圃場D: 0.594 圃場E: 0.572 圃場F: 0.591	圃場A: 0.294/0.340/0.074/<0.010/0.034 圃場B: 0.010/0.131/0.028/<0.010/0.129 圃場C: 0.052/0.104/0.042/<0.010/0.018 圃場D: 0.325/0.269/0.084/<0.010/0.020 圃場E: 0.369/0.203/0.204/<0.010/0.029 圃場F: 0.310/0.281/0.181/<0.010/0.040
	2	240 g/L 7077 ^h	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.173~180 kg ai/ha)	2	3, 7 3, 7	圃場A: 0.111 圃場B: 0.796	圃場A: 0.018/0.093/0.022/<0.010/0.087 圃場B: 0.414/0.382/0.128/<0.010/0.023
レタス (葉菜) (外葉無し)	5	100 g/L OD7077 ^h	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.173~180 kg ai/ha)	2	3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7	圃場A: 0.302 圃場B: 0.079 圃場C: 0.144 圃場D: 0.119 圃場E: 0.061	圃場A: 0.084/0.218/0.059/<0.010/0.012 圃場B: <0.010/0.070/0.015/<0.010/0.062 (2回, 7日) 圃場C: 0.048/0.096/0.044/<0.010/<0.010 圃場D: <0.010/0.109/0.046/<0.010/<0.010 (2回, 7日) 圃場E: <0.010/0.051/0.043/<0.010/<0.010
	2	240 g/L 7077 ^h	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.173~180 kg ai/ha)	2	3, 7 3, 7	圃場A: 0.097 圃場B: 0.162	圃場A: <0.010/0.087/0.018/<0.010/0.066 圃場B: 0.055/0.107/0.052/<0.010/<0.010
リーフレタス (葉菜)	6	100 g/L OD7077 ^h	0.087~0.093 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.181 kg ai/ha)	2	3, 7 0, 1, 3, 7, 10 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7	圃場A: 0.512 圃場B: 0.549 圃場C: 0.11 圃場D: 0.848 圃場E: 1.431 圃場F: 0.655	圃場A: 0.218/0.294/0.064/<0.010/0.122 圃場B: 0.035/0.514/0.051/<0.010/0.401 圃場C: <0.010/0.100/0.037/<0.010/0.041 圃場D: 0.380/0.468/0.083/<0.010/0.104 圃場E: 0.935/0.496/0.138/<0.010/0.025 圃場F: 0.149/0.506/0.037/<0.010/0.026
	1	240 g/L 7077 ^h	0.087~0.093 kg ai/ha 散布 (計0.171~0.181 kg ai/ha)	2	3, 7	圃場A: 0.129	圃場A: 0.013/0.116/0.046/<0.010/0.034
セロリ (葉菜)	7	100 g/L OD7077 ^h	0.085~0.089 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.179 kg ai/ha)	2	3, 7 0, 1, 3, 7, 10 3 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7	圃場A: 0.27 圃場B: 0.332 圃場C: 0.259 圃場D: 0.226 圃場E: 1.899 圃場F: 0.433 圃場G: 2.328	圃場A: 0.171/0.099/0.066/<0.010/0.023 圃場B: 0.162/0.170/0.198/<0.010/0.079 圃場C: 0.113/0.146/0.182/<0.010/0.087 圃場D: 0.096/0.130/0.088/<0.010/0.044 圃場E: 1.355/0.544/0.235/<0.010/0.050 圃場F: 0.269/0.164/0.153/<0.010/0.032 圃場G: 1.806/0.521/0.085/<0.010/0.110
	2	240 g/L 7077 ^h	0.085~0.089 kg ai/ha 散布 (計0.173~0.179 kg ai/ha)	2	3, 7 3, 7	圃場A: 0.283 圃場B: 0.285	圃場A: 0.197/0.086/0.136/<0.010/0.056 (2回, 7日) 圃場B: 0.160/0.125/0.081/<0.010/0.029
きゅうり (果実)	7	100 g/L OD7077 ^h	0.081~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.165~180 kg ai/ha)	2	1 1 1 0, 1, 7, 10 1 1 1	圃場A: <0.020 圃場B: <0.020 圃場C: <0.020 圃場D: <0.020 圃場E: 0.02 圃場F: <0.020 圃場G: 0.042	圃場A: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010 圃場B: <0.010/<0.010/0.022/<0.010/<0.010 圃場C: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010 圃場D: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010 圃場E: <0.010/0.010/<0.010/<0.010/<0.010 圃場F: <0.010/<0.010/0.016/<0.010/<0.010 圃場G: 0.032/0.010/0.013/<0.010/<0.010
	2	240 g/L 7077 ^h	0.081~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.165~180 kg ai/ha)	2	1 1	圃場A: <0.020 圃場B: <0.020	圃場A: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010 圃場B: <0.010/<0.010/0.014/<0.010/<0.010

スピロテトラマト作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M11/グルコシド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
メロン (果実)	6	100 g/L OD7077 [®] #	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~179 kg ai/ha)	2	1	圃場A: 0.022	圃場A: <0.010/0.012/0.012/<0.010/<0.010
					1, 3, 7, 10	圃場B: <0.020	圃場B: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010 (2回, 1日)
メロン (果実)	2	240 g/L7077 [®] #	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~179 kg ai/ha)	2	1	圃場C: 0.068	圃場C: <0.044/0.024/<0.010/<0.010/<0.010
					1	圃場D: 0.044	圃場D: <0.022/0.022/<0.010/<0.010/<0.010
メロン (果実)	2	240 g/L7077 [®] #	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~179 kg ai/ha)	2	1	圃場E: 0.024	圃場E: <0.011/0.013/<0.010/<0.010/<0.010
					1	圃場F: <0.020	圃場F: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010
スカッシュ (果実)	5	100 g/L OD7077 [®] #	0.087~0.093 kg ai/ha 散布 (計0.176~181 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場A: 0.076	圃場A: <0.010/0.066/0.076/<0.010/<0.010
					0, 1, 3, 7, 10	圃場B: <0.020	圃場B: <0.010/<0.010/0.010/<0.010/<0.010
スカッシュ (果実)	2	240 g/L7077 [®] #	0.087~0.093 kg ai/ha 散布 (計0.176~181 kg ai/ha)	2	1	圃場C: <0.020	圃場C: <0.010/<0.010/0.013/<0.010/<0.010
					1, 3, 7	圃場D: 0.022	圃場D: <0.010/0.012/0.026/<0.010/<0.010
ほうれんそう (茎葉)	6	100 g/L OD7077 [®] #	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.172~0.183 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場E: <0.020	圃場E: <0.010/<0.010/0.016/<0.010/<0.010
					0, 1, 3, 7, 10	圃場A: 0.099	圃場A: <0.060/0.039/0.013/<0.010/<0.010
ほうれんそう (茎葉)	1	240 g/L7077 [®] #	0.086~0.092 kg ai/ha 散布 (計0.172~0.183 kg ai/ha)	2	1, 3, 7	圃場B: <0.020	圃場B: <0.010/<0.010/0.010/<0.010/<0.010
					3, 6	圃場A: 0.686	圃場A: <0.128/0.558/0.176/<0.010/0.074
きやいんげん	6	150 g/L OD7077 [®] #	0.087~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	0, 1, 3, 7, 10	圃場B: 0.12	圃場B: <0.025/0.095/0.057/<0.010/0.034
					3, 7	圃場C: 1.33	圃場C: <0.569/0.761/0.155/<0.010/0.010
きやいんげん	2	240 g/L7077 [®] #	0.087~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	3, 7	圃場D: 2.72	圃場D: <1.062/1.658/0.324/<0.010/0.016
					3, 7	圃場E: 1.112	圃場E: <0.481/0.631/0.062/<0.010/0.012
きやいんげん	2	240 g/L7077 [®] #	0.087~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	3, 7	圃場F: 0.814	圃場F: <0.228/0.586/0.168/<0.010/0.025
					1	圃場A: 0.995	圃場A: <0.899/0.096/<0.010/<0.010/1.481
さやえんどう	4	150 g/L OD7077 [®] #	0.088~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	1	圃場A: 0.512	圃場A: <0.072/0.440/0.232/<0.010/<0.010
					1	圃場B: 0.621	圃場B: <0.238/0.383/0.090/<0.010/0.025
さやえんどう	2	240 g/L7077 [®] #	0.088~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	1	圃場C: 0.36	圃場C: <0.171/0.189/0.078/<0.010/0.025
					1, 5, 9, 13	圃場D: 0.089	圃場D: <0.010/0.337/0.089/<0.010/0.012 (2回, 5日)
さやえんどう	2	240 g/L7077 [®] #	0.088~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	1	圃場E: 0.052	圃場E: <0.010/0.042/0.066/<0.010/<0.010
					1	圃場F: 0.145	圃場F: <0.022/0.123/0.054/<0.010/<0.010
さやえんどう	4	150 g/L OD7077 [®] #	0.088~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	1	圃場A: 1.11	圃場A: <0.078/1.032/0.075/<0.010/0.011
					1	圃場B: 0.621	圃場B: <0.290/0.331/0.047/<0.010/0.015
さやえんどう	2	240 g/L7077 [®] #	0.088~0.091 kg ai/ha 散布 (計0.177~0.182 kg ai/ha)	2	1	圃場C: 0.556	圃場C: <0.168/0.388/0.033/<0.010/<0.010
					1	圃場A: 1.194	圃場A: <0.119/1.075/0.064/<0.010/0.011
パイナップル (果実)	1	240 g/L7077 [®] #	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~179 kg ai/ha)	2	1, 3, 7, 10	圃場A: 0.055 圃場B: 1.69 圃場C: 1.04 圃場D: 1.36	圃場A: <0.023/0.25/0.055/<0.010/0.011 圃場B: <0.12/0.19/0.031/<0.010/<0.010 圃場C: <0.010/0.010/0.027/<0.010/0.010 圃場D: <0.010/0.26/0.035/<0.010/<0.010 (5回, 14日)
アボカド (果実)	10	150 g/L OD7077 [®] #	0.280~0.404 kg ai/ha 散布 (計0.857~1.02 kg ai/ha)	3	1, 3	圃場A: 0.202	圃場A: <0.120/0.082/0.021/<0.010/<0.012 (3回, 3日) (#)
					1, 3	圃場B: 0.148	圃場B: <0.082/0.066/0.011/<0.010/<0.010 (#)
アボカド (果実)	2	240 g/L7077 [®] #	0.280~0.404 kg ai/ha 散布 (計0.857~1.02 kg ai/ha)	3	1, 3, 5, 7	圃場C: 0.098	圃場C: <0.036/0.062/0.011/<0.010/<0.010 (#)
					1, 3	圃場D: 0.108	圃場D: <0.036/0.072/0.018/<0.010/<0.010 (#)
アボカド (果実)	2	240 g/L7077 [®] #	0.280~0.404 kg ai/ha 散布 (計0.857~1.02 kg ai/ha)	3	1, 3	圃場E: 0.042	圃場E: <0.012/0.030/<0.010/<0.010/<0.010 (#)
					1, 3	圃場F: 0.030	圃場F: <0.010/0.020/<0.010/<0.010/<0.010 (#)
アボカド (果実)	2	240 g/L7077 [®] #	0.280~0.404 kg ai/ha 散布 (計0.857~1.02 kg ai/ha)	3	1, 3	圃場G: 0.283	圃場G: <0.209/0.075/0.013/<0.010/<0.010 (#)
					1, 3	圃場H: 0.270	圃場H: <0.176/0.094/0.018/<0.010/<0.010 (3回, 3日) (#)
アボカド (果実)	2	240 g/L7077 [®] #	0.280~0.404 kg ai/ha 散布 (計0.857~1.02 kg ai/ha)	3	1, 3	圃場I: 0.096	圃場I: <0.072/0.024/0.024/<0.010/<0.010 (3回, 3日) (#)
					1, 3	圃場J: 0.088	圃場J: <0.066/0.022/0.022/<0.010/<0.010 (3回, 3日) (#)
パイナップル (果実)	5	240 g/L7077 [®] #	0.085~0.090 kg ai/ha 散布 (計0.171~179 kg ai/ha)	2	0, 1, 3, 7, 10	圃場A: 0.052 圃場B: 0.024 圃場C: 0.076 圃場D: 0.030 圃場E: 0.040	圃場A: <0.022/0.017/<0.010/<0.010/<0.010 圃場B: <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/<0.010 圃場C: <0.010/0.010/0.015/<0.010/<0.010 圃場D: <0.010/0.010/<0.010/<0.010/<0.010 圃場E: <0.010/0.010/<0.010/<0.010/<0.010
					1, 3, 5, 7	圃場A: 0.357	圃場A: <0.246/0.111/0.030/0.010/<0.010 (3回, 3日) (#)
グアバ (果実)	4	150 g/L OD7077 [®] #	0.274~0.309 kg ai/ha 散布 (計0.852~0.886 kg ai/ha)	3	1, 3	圃場B: 0.428	圃場B: <0.190/0.238/0.036/<0.010/<0.010 (#)
					1, 3	圃場C: 0.764	圃場C: <0.428/0.336/0.026/0.016/<0.010 (3回, 3日) (#)
グアバ (果実)	1	240 g/L7077 [®] #	0.274~0.309 kg ai/ha 散布 (計0.852~0.886 kg ai/ha)	3	1, 3	圃場D: 0.907	圃場D: <0.560/0.347/0.026/0.026/<0.010 (#)
					1, 3	圃場A: 0.277	圃場A: <0.250/0.127/0.036/<0.010/<0.010 (#)

スピロテトラマト作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M1グルコシド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
マンパイヤ (果実)	8	150 g/L 0D70777 [®]	0.272~0.299 kg ai/ha 散布 (計0.851~0.877 kg ai/ha)	3	1,3	圃場A : 0.164	圃場A : 0.025/0.139/0.027/<0.010/0.01 (#)
					1,3	圃場B : 0.086	圃場B : 0.016/0.070/0.020/<0.010/<0.010 (#)
					1,3	圃場C : 0.162	圃場C : 0.032/0.130/0.023/<0.010/0.012 (#)
					1,3	圃場D : 0.124	圃場D : 0.022/0.104/0.011/<0.010/<0.010 (#)
					1,3	圃場E : 0.090	圃場E : <0.010/0.080/<0.010/<0.010/0.022 (3回, 3日) (#)
					1,3	圃場F : 0.068	圃場F : <0.010/0.058/0.010/<0.010/0.012 (#)
					1,3	圃場G : 0.096	圃場G : <0.010/0.086/<0.010/<0.010/0.011 (#)
					1,3	圃場H : 0.049	圃場H : 0.017/0.032/0.022/0.018/0.024 (#)
	1	240 g/L70777 [®]	0.272~0.299 kg ai/ha 散布 (計0.851~0.877 kg ai/ha)	3	1,3	圃場A : 0.162	圃場A : 0.042/0.120/0.021/<0.010/<0.010 (3回, 3日) (#)
	3	240 g/L70777 [®]	0.1075~0.11475 kg ai/ha 散布 (計0.3225~0.34425 kg ai/ha)	3	1,3 7 14 21	圃場A : 0.038 圃場B : 0.031 圃場C : 0.02 圃場D : 0.021 圃場E : 0.023 (3回, 21日)	圃場A : <0.010/0.028/<0.010/<0.010/0.011 圃場B : <0.010/0.021/<0.010/<0.010/0.011 圃場C : <0.010/<0.010/<0.010/<0.010/0.011 圃場D : <0.010/0.011/<0.010/<0.010/0.011 圃場E : <0.010/<0.018/<0.010/<0.010/0.011 (3回, 21日)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、スピロテトラマト及び代謝物M1をスピロテトラマトに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

スピロテトラマト作物残留試験一覧表 (カナダ)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)}	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M1グルコシド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
とうもろこし (5522) (5523)	8	20.7g/L 702712	0.073~0.095 (55.0V/L) 550 (#0.250~0.275 (55.0V/L) 550)	3	1, 3, 7, 9	0.54	<0.01/<0.05/<0.03/<0.01/<0.01
					7	0.41	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					8	0.037	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.04	<0.01/<0.03/<0.01/<0.01/<0.01
					6	0.24	<0.01/<0.02/<0.05/<0.01/<0.01
					6	0.095	<0.01/<0.05/<0.05/<0.01/<0.01
					7	0.091	<0.01/<0.05/<0.02/<0.01/<0.01
					8	0.43	<0.01/<0.01/<0.09/<0.01/<0.01
小麦 (129)	10	20.7g/L 702712	0.021~0.027 (55.0V/L) 550 (#0.021~0.025 (55.0V/L) 550)	3	1	0.05	<0.01/<0.05/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.035	<0.01/<0.05/<0.01/<0.01/<0.01
					1, 3, 7, 9	0.27	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.37	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.05	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.02/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7, 9, 10	0.057 (#0.05) (55.0V/L)	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (55.0V/L) (55.0V/L)
					7	0.01	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
小麦 (130)	10	20.7g/L 702712	0.021~0.027 (55.0V/L) 550 (#0.021~0.025 (55.0V/L) 550)	3	1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					1, 3, 7, 9	0.27	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.37	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.05	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.02/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7, 9, 10	0.057 (#0.05) (55.0V/L)	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (55.0V/L) (55.0V/L)
					7	0.01	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
小麦 (131)	10	20.7g/L 702712	0.021~0.027 (55.0V/L) 550 (#0.021~0.025 (55.0V/L) 550)	3	1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					1, 3, 7, 9	0.27	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.37	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.05	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.02/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7, 9, 10	0.057 (#0.05) (55.0V/L)	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (55.0V/L) (55.0V/L)
					7	0.01	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
小麦 (132)	10	20.7g/L 702712	0.021~0.027 (55.0V/L) 550 (#0.021~0.025 (55.0V/L) 550)	3	1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					1, 3, 7, 9	0.27	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.37	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.05	<0.01/<0.02/<0.01/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.02/<0.01/<0.01
					1	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7, 9, 10	0.057 (#0.05) (55.0V/L)	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (55.0V/L) (55.0V/L)
					7	0.01	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					7	0.02	<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、スピロテトラマト及び代謝物M1をスピロテトラマトに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

スピロテトラマト作物残留試験一覧表(豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M11グルコシド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
きゅうり (果実)	4	240 g/L 7077 ^h	10.8 g ai/水100 L散布 (展着剤加用)	3	↓ 4, 7	圃場A: 0.12	圃場A: <0.02/0.10/0.04/<0.02/<0.02
						圃場B: 0.12	圃場B: <0.02/0.10/0.02/<0.02/<0.02
						圃場C: 0.12	圃場C: <0.02/0.10/0.02/<0.02/<0.02
						圃場D: 0.23	圃場D: 0.08/0.15/0.05/<0.02/<0.02
	4	240 g/L 7077 ^h	7.2 g ai/水100 L散布 (展着剤加用)	3	↓ 4, 7	圃場A: 0.06	圃場A: <0.02/0.04/0.04/<0.02/<0.02 (3回, 1日)
						圃場B: 0.07	圃場B: <0.02/0.05/0.02/<0.02/<0.02 (3回, 1日)
						圃場C: <0.04	圃場C: <0.02/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 1日)
	4	240 g/L 7077 ^h	4.2 g ai/水100 L散布 (展着剤加用)	3	↓ 4, 7	圃場A: 0.04	圃場A: <0.02/0.02/<0.02/<0.02/<0.02 (3回, 1日)
						圃場B: 0.05	圃場B: <0.02/0.03/0.02/<0.02/<0.02 (3回, 1日)
オレンジ (果実)	4	240 g/L 7077 ^h	7.2 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	1	91	圃場A: 0.05	圃場A: <0.02/0.03/<0.02/<0.02/<0.02
					14, 28, 35	圃場B: 0.14	圃場B: *0.10/*0.04/*<0.02/*<0.02/**0.04 (*1回, 28日, **1回, 35日)
					93	圃場C: <0.04	圃場C: <0.02/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02
					17, 30, 36	圃場D: 0.05	圃場D: 0.03/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02 (1回, 17日)
	2	240 g/L 7077 ^h	7.2 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	3	17, 30, 36	圃場A: 0.11	圃場A: *0.06/*0.05/*<0.02/*<0.02/**0.02 (*3回, 17日, **3回, 30日)
					14, 28, 35	圃場B: 0.34	圃場B: 0.22/0.12/<0.02/<0.02/0.11 (3回, 28日)
	1	240 g/L 7077 ^h	7.2 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	2	15, 22, 29, 36	圃場A: 0.07	圃場A: 0.05/0.02/<0.02/<0.02/<0.02 (2回, 22日)
					17, 30, 36	圃場A: 0.05	圃場A: 0.03/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02 (1回, 17日)
	2	240 g/L 7077 ^h	7.2 g ai/100 L散布	1	14, 28, 35	圃場B: 0.20(1回, 35日)	圃場B: *0.17/**0.04/**<0.02/**<0.02/**0.02 (*1回, 35日, **1回, 28日)
					17, 30, 36	圃場A: 0.16(3回, 17日)	圃場A: *0.12/**0.06/*<0.02/*<0.02/**0.03 (*3回, 17日, **3回, 30日, ***3回, 36日)
	2	240 g/L 7077 ^h	10.8 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	3	14, 28, 35	圃場B: 0.51	圃場B: *0.38/*0.13/*<0.02/*<0.02/**0.21 (*3回, 28日, **3回, 35日)
					15, 22, 29, 36	圃場A: 0.22	圃場A: 0.18/0.04/<0.02/<0.02/<0.02 (2回, 22日)
1	240 g/L 7077 ^h	4.8 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	2	15, 22, 29, 36	圃場A: 0.12	圃場A: 0.08/0.04/<0.02/<0.02/<0.02 (2回, 22日)	
				93	圃場A: <0.04	圃場A: <0.02/<0.02/<0.02/<0.02/0.08	
マンダリン (果実)	2	240 g/L 7077 ^h	7.2 g ai/ha散布 (展着剤加用)	1	0, 17, 30, 36	圃場B: 0.11	圃場B: *0.09/*<0.02/*<0.02/*<0.02/**0.02 (*1回, 17日, **1回, 30日)
					14, 22, 29, 35	圃場A: 0.29(2回, 22日)	圃場A: *0.24/**0.06/0.05/<0.02/**0.19 (*2回, 22日, **2回, 29日, ***2回, 35日)
	1	240 g/L 7077 ^h	7.2 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	3	17, 30, 36	圃場A: 0.13(3回, 30日)	圃場A: *0.07/**0.08/**0.06/<0.02/**0.11 (*3回, 17日, **3回, 30日, ***3回, 36日)
					0, 17, 30, 36	圃場A: 0.14	圃場A: *0.12/*<0.02/*<0.02/*<0.02/**0.06 (*1回, 17日, **1回, 30日)
	1	240 g/L 7077 ^h	10.8 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	2	14, 22, 29, 35	圃場A: 0.46(2回, 29日)	圃場A: *0.42/**0.05/*0.05/**<0.02/**0.04 (*2回, 29日, **2回, 22日)
					17, 30, 36	圃場A: 0.18(3回, 17日)	圃場A: *0.12/**0.10/**0.17/*<0.02/**0.23 (*3回, 17日, **3回, 36日)
	1	240 g/L 7077 ^h	4.8 g ai/100 L散布 (展着剤加用)	2	14, 22, 29, 35	圃場A: 0.15	圃場A: 0.07/0.08/0.04/<0.02/0.07 (2回, 22日)

スピロテトラマト作物残留試験一覧表(豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)}	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロテトラマト/代謝物M1/代謝物M5 /代謝物M7/代謝物M1グルコシド】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
棉 (種子)	8	240 g/L 7077 ^g /L	144 g ai/ha 散布	2	24	圃場A : 0.14	圃場A : <0.02/0.12/<0.02/<0.02/<0.02(#)
					20	圃場B : 0.05	圃場B : <0.02/0.03/<0.02/<0.02/<0.02(#)
					21	圃場C : 0.04	圃場C : 0.02/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場D : 0.04	圃場D : <0.02/0.02/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場E : 0.05	圃場E : <0.02/0.03/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場F : 0.07	圃場F : 0.03/0.04/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場G : 0.25	圃場G : 0.19/0.06/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場H : 0.16	圃場H : 0.02/0.14/<0.02/<0.02/<0.02(#)
	7	240 g/L 7077 ^g /L	288 g ai/ha 散布	2	24	圃場A : 0.14	圃場A : <0.02/0.12/<0.02/<0.02/<0.02(#)
					20	圃場B : 0.17	圃場B : 0.11/0.06/<0.02/<0.02/<0.02(#)
					21	圃場C : 0.08	圃場C : 0.06/0.02/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場D : 0.05	圃場D : <0.02/0.03/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場E : 0.11	圃場E : 0.06/0.05/<0.02/<0.02/<0.02(#)
						圃場F : 0.29	圃場F : 0.18/0.11/<0.02/<0.02/<0.02(#)
圃場G : 0.46	圃場G : 0.32/0.14/<0.02/<0.02/<0.02(#)						

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、スピロテトラマト及び代謝物M1をスピロテトラマトに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

農薬名 スピロテトラマト

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	2		IT	1.5	1.5	カナダ
大豆	5	5		4	5.0	米国
小豆類	3	3		2	2.5	米国
えんどう	3	3		2	2.5	米国
そら豆	3		IT	2	2.5	米国
その他の豆類	3	3		2	2.5	米国
ばれいしょ	1	1	○	0.8		
さといも類(やつがしらを含む。)	0.6	0.6			0.60	米国
かんしょ	0.6	0.6			0.60	米国
やまいも(長いもをいう。)	0.6	0.6			0.60	米国
その他のいも類	0.6	0.6			0.60	米国
だいこん類(ラディッシュを含む。)	7	7		7		
かぶ類の葉	7	7		7		
クレソン	7	7		7		
はくさい	7	7		7		
キャベツ	7	2	IT	2	7	豪州
芽キャベツ	1	1				
ケール	7	7		7		
ごまつな	7	7		7		
きょうな	7	7		7		
チンゲンサイ	7	7		7		
カリフラワー	7	1	IT	1	7	豪州
ブロッコリー	7	1	IT	1	7	豪州
その他のあぶらな科野菜	7	7		7		
アーティチョーク	1			1		
チコリ	7	7		7		
エンダイブ	7	7		7		
しゅんぎく	7	7		7		
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	7	7		7		
その他のきく科野菜	7	7		7		
たまねぎ	0.8	0.5	IT	0.4	0.8	カナダ
ねぎ(リーキを含む。)	0.8		IT		0.8	カナダ
にんにく	0.8		IT		0.8	カナダ
にら	0.8		IT		0.8	カナダ
アスパラガス	1		申			
その他のゆり科野菜	0.8		IT		0.8	カナダ

農薬名 スピロテトラマト

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
パセリ	5	5				【0.111-0.796(n=8)(レタス・外葉あり)、0.061-0.302(n=7)(レタス・外葉なし)、0.11-1.431(n=7)(リーフレタス)、0.12-2.72(n=7)(ほうれんそう、セロリ(米国))】	
セロリ	5	5		4		【0.226-2.328(n=9)(米国)】	
その他のせり科野菜	5	5				【米国レタス、リーフレタス、ほうれんそう、セロリ参照】	
トマト	3	3	○	1		0.44,1.04(\$)(ミニトマト)	
ピーマン	10	10	○	1		1.95,3.03(\$)	
なす	2	2	○	1		0.48,0.55	
その他のなす科野菜	10	10	○	7		1.94-3.86(\$)(n=4)(ししとう)	
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	2	○	0.2	2	豪州	【<0.04-0.23(n=12)(豪州)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	2	2	○	0.5	2	豪州	【豪州きゅうり参照】
しろわり	0.2	0.2		0.2			<0.02-0.02(n=4)
すいか	0.1	0.1	○				<0.02(n=4)
メロン類果実	0.1	0.1	○				【<0.020-0.042(n=9)(きゅうり)、<0.020-0.099(n=7)(スカッシュ)、<0.020-0.083(n=8)(メロン)(米国)】
まくわり	0.03	0.03					
その他のうり科野菜	7	7		7			
ほうれんそう	7	7		7			
オクラ	1	1		1			
しょうが	0.6	0.6		0.60	米国		【米国ばれいしょ参照】
未成熟えんどう	3	3		1.5	2.5	米国	【0.556-1.194(n=4)(さやえんどう)(米国)】
未成熟いんげん	3	3		1.5	2.5	米国	【0.046-0.621(n=8)(さやいんげん)(米国)】
えだまめ	3	3		1.5	2.5	米国	【米国いんげん豆腐、えんどう豆腐参照】
その他の野菜	7	7		7			
みかん※1	0.4		IT	1		豪州	【豪州オレンジ、マンダリン参照】
なつみかんの果実全体	1	1		0.5	1	豪州	【豪州オレンジ、マンダリン参照】
レモン	1	1		0.5	1	豪州	【豪州オレンジ、マンダリン参照】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	1		0.5	1	豪州	【<0.04-0.51(n=13)(豪州)】
グレープフルーツ	1	1		0.5	1	豪州	【豪州オレンジ、マンダリン参照】
ライム	1	1		0.5	1	豪州	【豪州オレンジ、マンダリン参照】
その他のかんきつ類果実	1	1		0.5	1	豪州	【<0.04-0.46(n=8)(マンダリン)(豪州)】
りんご	0.7	0.7		0.7			
日本なし	0.7	0.7		0.7			
西洋なし	0.7	0.7		0.7			
マルメロ	0.7	0.7		0.7			
びわ	0.7	0.7					
もも※2	1		IT	3			
ネクタリン	3	3		3			
あんず(アブリコットを含む。)	3	3		3			
すもも(ブルーンを含む。)	5	5		5			

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
うめ	3	3		3		
おうとう(チェリーを含む。)	3	3		3		
いちご	10	10	○			0.95,3.40(\$)
ブルーベリー	3		IT	1.5	3	カナダ 【0.15-0.69(n=11)(カナダ)】
クランベリー	3		IT	0.2	3	カナダ 【<0.02-0.121(n=6)(カナダ)】
ハックルベリー	3		IT		3	カナダ 【カナダブルーベリー、クランベ リー参照】
その他のベリー類果実	3		IT		3	カナダ 【カナダブルーベリー、クランベ リー参照】
ぶどう	2	2		2		
かき	3		IT		2.5	米国 【米国グアバ参照】
バナナ	4		IT		4.0	米国 【0.55-1.69(n=4)(米国)】
パパイヤ	3	3		0.4	2.5	米国 【0.049-0.164(#)(n=9)(米国)】
アボカド	0.6	0.6		0.4	0.60	米国 【0.030-0.295(#)(n=12)(米国)】
パイナップル	0.3		IT		0.30	米国 【0.024-0.076(n=5)(米国)】
グアバ	3	3		2	2.5	米国 【0.277-0.907(#)(n=5)(米国)】
マンゴー	0.3	0.3		0.3		
パッションフルーツ	3	3			2.5	米国 【米国グアバ参照】
その他の果実	15	13		15		
綿実	1	1		0.4	1	豪州 【0.04-0.25(#)(n=8)(豪州)】
ぎんなん	0.5	0.5		0.5		
くり	0.5	0.5		0.5		
ペカン	0.5	0.5		0.5		
アーモンド	0.5	0.5		0.5		
くるみ	0.5	0.5		0.5		
その他のナッツ類	0.5	0.5		0.5		
コーヒー豆	0.2		IT		0.20	米国 【0.021-0.038(n=4)(米国)】
ホップ	15	15		15		
その他のスパイス※3	7		IT	0.5	1	豪州 【豪州オレンジ、マンダリン参 照】
その他のハーブ	7	7	○	7		
牛の筋肉	0.02	0.02		0.05	0.02	米国 【推:0.02】
豚の筋肉	0.02	0.02		0.05		【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02		0.05	0.02	米国 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.02	0.02			0.02	米国 【推:0.02】
豚の脂肪	0.02	0.02				【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.02			0.02	米国 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.02	0.02		1		【推:0.02】
豚の肝臓	0.02	0.02		1	0.02	米国 【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02		1		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.2	0.02		1		【推:0.11】
豚の腎臓	0.02	0.02		1	0.02	米国 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.02		1		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.2	0.02		1	0.20	米国 【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	0.02	0.02		1	0.02	米国 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.02		1	0.20	米国 【牛の腎臓参照】

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ポテトフレーク※4		1.6				
とうがらし(乾燥させたもの)※4		15		15		
すもも(乾燥させたもの)		5				
干しぶどう※4		4		4		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートランス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

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

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

※1 みかんにおいては、豪州のみかんの基準値1に果肉への加工係数0.36(可食部係数。果実全体の残留量に対する果肉の残留量の比)を乗じた値0.36を参照して基準値案とした。

※2 ももにおいては、ももの国際基準3に加工係数0.37(可食部係数。果実全体の残留量に対する果肉の残留量の比)を乗じた値1.11を参照して基準値案とした。

※3 その他のスパイスにおいては、豪州のみかんの基準値1に果皮への加工係数7.2(可食部係数。果実全体の残留量に対する果皮の残留量の比)を乗じた値7.2を参照して基準値案とした。

※4 加工食品であるポテトフレーク、とうがらし(乾燥させたもの)及び干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPPRにおいて、3.5(ポテトフレーク)、7(とうがらし(乾燥させたもの))及び2.6(干しぶどう)と評価されている)。

基準値案及び参考基準値の規制対象を以下の表に示す

	親化合物	代謝物				
		M1	M5	M7	M1(グルコシド)	
農産物	基準値案	○	○			
	国際基準	○	○			
	海外基準	米国	○	○	○	○
		カナダ	○	○	○	○
豪州		○	○			
畜産物	基準値案	○	○			
	国際基準	○	○			
	海外基準	米国	○	○		
		カナダ	○	○		
豪州		○	○			

スピロテトラマト推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	2	9.4	10.8	12.0	8.6
大豆	5	195.0	102.0	156.5	230.5
小豆類	3	7.2	2.4	2.4	11.7
えんどう	3	0.3	0.3	0.3	0.3
そら豆	3	2.1	0.6	2.4	2.4
その他の豆類	3	0.3	0.3	0.3	0.3
ばれいしょ	1	38.4	34.0	41.9	35.1
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.6	3.1	0.9	0.8	4.6
かんしょ	0.6	4.1	3.8	7.3	5.9
やまいも (長いもをいう。)	0.6	1.9	0.5	1.0	2.6
その他のいも類	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	7	11.9	4.2	21.7	19.6
かぶ類の葉	7	2.1	0.7	0.7	4.2
クレソン	7	0.7	0.7	0.7	0.7
はくさい	7	123.9	35.7	116.2	151.2
キャベツ	7	168.7	81.2	133.0	166.6
芽キャベツ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ケール	7	1.4	0.7	0.7	1.4
こまつな	7	35.0	12.6	44.8	44.8
きょうな	7	15.4	2.8	9.8	18.9
チンゲンサイ	7	12.6	4.9	12.6	13.3
カリフラワー	7	3.5	1.4	0.7	3.5
ブロッコリー	7	36.4	23.1	38.5	39.9
その他のあぶらな科野菜	7	23.8	4.2	5.6	33.6
アーティチョーク	1	0.1	0.1	0.1	0.1
チコリ	7	0.7	0.7	0.7	0.7
エンダイブ	7	0.7	0.7	0.7	0.7
しゅんぎく	7	10.5	2.1	18.2	17.5
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	7	67.2	30.8	79.8	64.4
その他のきく科野菜	7	10.5	0.7	4.2	18.2
たまねぎ	0.8	25.0	18.1	28.2	22.2
ねぎ (リーキを含む。)	0.8	7.5	3.0	5.4	8.6
にんにく	0.8	0.3	0.1	0.8	0.4
にら	0.8	1.6	0.7	1.4	1.7
アスパラガス	1	1.7	0.7	1.0	2.5
その他のゆり科野菜	0.8	0.5	0.1	0.2	1.0
パセリ	5	0.5	0.5	0.5	1.0
セロリ	5	6.0	3.0	1.5	6.0
その他のせり科野菜	5	1.0	0.5	1.5	1.5
トマト	3	96.3	57.0	96.0	109.8
ピーマン	10	48.0	22.0	76.0	49.0
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
その他のなす科野菜	10	11.0	1.0	12.0	12.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	41.4	19.2	28.4	51.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	2	18.6	7.4	15.8	26.0
しろうり	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2
すいか	0.1	0.8	0.6	1.4	1.1
メロン類果実	0.1	0.4	0.3	0.4	0.4
まくわうり	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	7	18.9	8.4	4.2	23.8
ほうれんそう	7	89.6	41.3	99.4	121.8
オクラ	1	1.4	1.1	1.4	1.7
しょうが	0.6	0.9	0.2	0.7	1.0
未成熟えんどう	3	4.8	1.5	0.6	7.2
未成熟いんげん	3	7.2	3.3	0.3	9.6
えだまめ	3	5.1	3.0	1.8	8.1
その他の野菜	7	93.8	44.1	70.7	98.7
みかん	0.4	7.1	6.6	0.2	10.5

スピロテトラマト推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
なつみかんの果実全体	1	1.3	0.7	4.8	2.1
レモン	1	0.5	0.1	0.2	0.6
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	1	7.0	14.6	12.5	4.2
グレープフルーツ	1	4.2	2.3	8.9	3.5
ライム	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	1	5.9	2.7	2.5	9.5
りんご	0.7	16.9	21.6	13.2	22.7
日本なし	0.7	4.5	2.4	6.4	5.5
西洋なし	0.7	0.4	0.1	0.1	0.4
マルメロ	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.7	0.4	0.2	1.3	0.3
もも	1	3.4	3.7	5.3	4.4
ネクタリン	3	0.3	0.3	0.3	0.3
あんず (アプリコットを含む。)	3	0.6	0.3	0.3	1.2
すもも (プルーンを含む。)	5	5.5	3.5	3.0	5.5
うめ	3	4.2	0.9	1.8	5.4
おうとう (チェリーを含む。)	3	1.2	2.1	0.3	0.9
いちご	10	54.0	78.0	52.0	59.0
ブルーベリー	3	3.3	2.1	1.5	4.2
クランベリー	3	0.3	0.3	0.3	0.3
ハuckleベリー	3	0.3	0.3	0.3	0.3
その他のベリー類果実	3	0.3	0.3	0.6	0.3
ぶどう	2	17.4	16.4	40.4	18.0
かき	3	29.7	5.1	11.7	54.6
バナナ	4	52.8	60.8	65.2	75.6
パパイヤ	3	0.6	0.9	0.3	0.3
アボカド	0.6	0.2	0.1	0.1	0.2
パイナップル	0.3	0.5	0.7	0.4	0.5
グアバ	3	0.3	0.3	0.3	0.3
マンゴー	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1
パッションフルーツ	3	0.3	0.3	0.3	0.3
その他の果実	15	18.0	6.0	13.5	25.5
綿実	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ぎんなん	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
くり	0.5	0.3	0.2	0.1	0.4
ペカン	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
アーモンド	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
くるみ	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のナッツ類	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
コーヒー豆	0.2	0.7	0.0	0.0	0.5
ホップ	15	1.5	1.5	1.5	1.5
その他のスパイス	7	0.7	0.7	0.7	1.4
その他のハーブ	7	6.3	2.1	0.7	9.8
陸棲哺乳類の肉類	0.02	1.2	0.9	1.3	0.8
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.2	0.3	0.2	1.0	0.2
計		1546.2	844.0	1437.3	1833.6
ADI比 (%)		23.4	42.6	20.5	27.2

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

TMDI試算: 基準値案×各食品の平均摂取量

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

スピロテトラマト推定摂取量(短期): 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値率 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
どうもろこし	スイートコーン	2	2	22.6	2
大豆	大豆	5	5	4.8	0
小豆類	いんげん	3	3	4.9	0
ばれいしょ	ばれいしょ	1	1	9.4	1
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.6	0.6	3.2	0
かんしょ	かんしょ	0.6	0.6	7.6	1
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.6	0.6	4.9	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの葉	7	7	57.8	6
かぶ類の葉	かぶの葉	7	7	18.6	2
はくさい	はくさい	7	7	90.7	9
キャベツ	キャベツ	7	7	66.8	7
ケール	ケール	7	7	56.2	6
こまつな	こまつな	7	7	29.7	3
きょうな	きょうな	7	7	23.3	2
チンゲンサイ	チンゲンサイ	7	7	52.0	5
カリフラワー	カリフラワー	7	7	51.9	5
ブロッコリー	ブロッコリー	7	7	42.1	4
その他のあぶらな科野菜	たかな	7	7	54.9	5
	菜花	7	7	19.3	2
しゅんぎく	しゅんぎく	7	7	22.8	2
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	レタス類	7	7	39.5	4
	非結球レタス類	7	7	28.2	3
	レタス	7	7	40.1	4
たまねぎ	たまねぎ	0.8	0.8	6.6	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.8	0.8	3.1	0
にんにく	にんにく	0.8	0.8	0.5	0
にら	にら	0.8	0.8	1.1	0
アスパラガス	アスパラガス	1	1	2.1	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	0.8	0.8	1.4	0
	らっきょう	0.8	0.8	0.9	0
パセリ	パセリ (生)	5	5	0.8	0
	パセリ (乾燥)	5	5	4.5	0
セロリ	セロリ	5	5	27.6	3
その他のせり科野菜	せり	5	5	8.2	1
トマト	トマト	3	3	32.8	3
ピーマン	ピーマン	10	10	25.5	3
なす	なす	2	2	12.9	1
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	10	10	16.1	2
	ししとう	10	10	10.2	1
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	12.7	1
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	2	2	19.6	2
	ズッキーニ	2	2	14.5	1
しろうり	しろうり	0.2	0.2	1.7	0
すいか	すいか	0.1	0.1	3.3	0
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.7	0
その他のうり科野菜	とうがん	7	7	119.1	10
	にがうり	7	7	56.5	6
ほうれんそう	ほうれんそう	7	7	33.9	3
オクラ	オクラ	1	1	1.5	0
しょうが	しょうが	0.6	0.6	0.5	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	3	3	4.9	0
	未成熟えんどう (豆)	3	3	5.1	1
未成熟いんげん	未成熟いんげん	3	3	5.8	1
えだまめ	えだまめ	3	3	7.6	1
その他の野菜	ずいき	7	7	70.8	7
	もやし	7	7	16.1	2
	れんこん	7	7	43.5	4
	そら豆 (生)	7	7	20.6	2
みかん	みかん	0.4	0.4	3.7	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	1	1	12.4	1
レモン	レモン	1	1	2.1	0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	1	1	9.4	1
	オレンジ果汁	1	1	9.9	1
グレープフルーツ	グレープフルーツ	1	1	17.2	2
その他のかんきつ類果実	きんかん	1	1	2.4	0
	ぼんかん	1	1	10.5	1
	ゆず	1	1	1.6	0
	すだち	1	1	1.6	0

スピロテトラマト推定摂取量（短期）：一般（1歳以上）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
りんご	りんご	0.7	0.7	10.0	1
	りんご果汁	0.7	0.7	7.4	1
日本なし	日本なし	0.7	0.7	10.6	1
西洋なし	西洋なし	0.7	0.7	9.8	1
びわ	びわ	0.7	0.7	5.0	1
もも	もも	1	1	13.6	1
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	5	5	29.3	3
うめ	うめ	3	3	4.1	0
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	3	3	7.5	1
いちご	いちご	10	10	38.1	4
ブルーベリー	ブルーベリー	3	3	4.3	0
ぶどう	ぶどう	2	2	26.9	3
かき	かき	3	3	42.9	4
バナナ	バナナ	4	4	44.7	4
アボカド	アボカド	0.6	0.6	4.3	0
パイナップル	パイナップル	0.3	0.3	4.5	0
マンゴー	マンゴー	0.3	0.3	4.0	0
その他の果実	いちじく	15	15	115.0	10
ぎんなん	ぎんなん	0.5	0.5	0.3	0
くり	くり	0.5	0.5	1.1	0
アーモンド	アーモンド	0.5	0.5	0.3	0
くるみ	くるみ	0.5	0.5	0.3	0
ホップ	ホップ	15	15	0.3	0

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

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

スピロテトラマト推定摂取量 (短期) : 幼小児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
とうもろこし	スイートコーン	2	2	48.1	5
大豆	大豆	5	5	5.7	1
ばれいしょ	ばれいしょ	1	1	22.7	2
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.6	0.6	7.5	1
かんしょ	かんしょ	0.6	0.6	15.1	2
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.6	0.6	8.2	1
はくさい	はくさい	7	7	109.7	10
キャベツ	キャベツ	7	7	109.4	10
こまつな	こまつな	7	7	62.2	6
ブロッコリー	ブロッコリー	7	7	100.9	10
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	7	7	68.8	7
	非結球レタス類	7	7	97.4	10
	レタス	7	7	61.8	6
たまねぎ	たまねぎ	0.8	0.8	14.0	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.8	0.8	5.2	1
にんにく	にんにく	0.8	0.8	0.6	0
にら	にら	0.8	0.8	1.7	0
パセリ	パセリ (生)	5	5	0.9	0
トマト	トマト	3	3	81.5	8
ピーマン	ピーマン	10	10	65.5	7
なす	なす	2	2	31.3	3
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	29.2	3
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	2	2	32.1	3
すいか	すいか	0.1	0.1	8.7	1
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	2.9	0
ほうれんそう	ほうれんそう	7	7	78.6	8
オクラ	オクラ	1	1	4.3	0
しょうが	しょうが	0.6	0.6	0.9	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	3	3	3.7	0
	未成熟えんどう (豆)	3	3	5.4	1
未成熟いんげん	未成熟いんげん	3	3	12.1	1
えだまめ	えだまめ	3	3	8.4	1
その他の野菜	もやし	7	7	29.4	3
	れんこん	7	7	71.9	7
みかん	みかん	0.4	0.4	11.0	1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	1	1	26.9	3
	オレンジ果汁	1	1	17.8	2
りんご	りんご	0.7	0.7	22.5	2
	りんご果汁	0.7	0.7	23.6	2
日本なし	日本なし	0.7	0.7	20.1	2
もも	もも	1	1	42.4	4
うめ	うめ	3	3	10.2	1
いちご	いちご	10	10	108.0	10
ぶどう	ぶどう	2	2	61.2	6
かき	かき	3	3	62.7	6
バナナ	バナナ	4	4	153.9	20
パイナップル	パイナップル	0.3	0.3	9.6	1

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成20年	7月11日	インポートトレランス申請 (ばれいしょ、はくさい、トマト等)
平成20年	8月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	11月12日	インポートトレランス申請 (たまねぎ、わた、マンゴー及びかんきつ類)
平成21年	5月14日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年	10月20日	残留農薬基準告示
平成22年	11月29日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (新規: きゅうり、なす、ピーマン等)
平成22年	12月1日	インポートトレランス申請 (だいず、小豆類、えんどう等)
平成23年	8月11日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年	12月28日	残留農薬基準告示
平成24年	12月28日	初回農薬登録
平成27年	7月31日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (適用拡大: アスパラガス)
平成27年	8月5日	インポートトレランス申請 (未成熟とうもろこし、キャベツ等)
平成28年	2月23日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	9月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	9月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穉山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

スピロテトラマト

食品名	残留基準値	
		ppm
とうもろこし		2
大豆		5
小豆類 ^{注1)}		3
えんどう		3
そら豆		3
その他の豆類 ^{注2)}		3
ばれいしよ		1
さといも類(やつがしらを含む。)		0.6
かんしよ		0.6
やまいも(長いもをいう。)		0.6
その他のいも類 ^{注3)}		0.6
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		7
かぶ類の葉		7
クレソン		7
はくさい		7
キャベツ		7
芽キャベツ		1
ケール		7
こまつな		7
きょうな		7
チンゲンサイ		7
カリフラワー		7
ブロッコリー		7
その他のあぶらな科野菜 ^{注4)}		7
アーティチョーク		1
チコリ		7
エンダイブ		7
しゅんぎく		7
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		7
その他のきく科野菜 ^{注5)}		7
たまねぎ		0.8
ねぎ(リーキを含む。)		0.8
にんにく		0.8
にら		0.8
アスパラガス		1
その他のゆり科野菜 ^{注6)}		0.8
パセリ		5
セロリ		5
その他のせり科野菜 ^{注7)}		5
トマト		3
ピーマン		10
なす		2
その他のなす科野菜 ^{注8)}		10
きゅうり(ガーキンを含む。)		2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		2
しろうり		0.2
すいか		0.1

※今回基準値を設定するスピロテトラマトとは、スピロテトラマト及び代謝物M1【シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン】をスピロテトラマト含量に換算したものの和をいう。

注1) いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びビレンズを含む。

注2) 「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注3) 「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしよ、さといも類、かんしよ、やまいも及びこんにゃく以外のものをいう。

注4) 「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注5) 「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注6) 「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注7) 「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注8) 「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

食品名	残留基準値	
	ppm	
メロン類果実	0.1	
まくわうり	0.03	
その他のうり科野菜 ^{注9)}	7	注9)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
ほうれんそう	7	
オクラ	1	
しょうが	0.6	
未成熟えんどう	3	
未成熟いんげん	3	
えだまめ	3	
その他の野菜 ^{注10)}	7	注10)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
みかん	0.4	
なつみかんの果実全体	1	
レモン	1	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	
グレープフルーツ	1	
ライム	1	
その他のかんきつ類果実 ^{注11)}	1	注11)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
りんご	0.7	
日本なし	0.7	
西洋なし	0.7	
マルメロ	0.7	
びわ	0.7	
もも	1	
ネクタリン	3	
あんず(アプリコットを含む。)	3	
すもも(プルーンを含む。)	5	
うめ	3	
おうとう(チェリーを含む。)	3	
いちご	10	
ブルーベリー	3	
クランベリー	3	
ハックルベリー	3	
その他のベリー類果実 ^{注12)}	3	注12)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
ぶどう	2	
かき	3	
バナナ	4	
パパイヤ	3	
アボカド	0.6	
パイナップル	0.3	
グアバ	3	
マンゴー	0.3	
パッションフルーツ	3	
その他の果実 ^{注13)}	15	注13)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
綿実	1	
ぎんなん	0.5	
くり	0.5	
ペカン	0.5	
アーモンド	0.5	
くるみ	0.5	

食品名	残留基準値	
	ppm	
その他のナッツ類 ^{注14)}	0.5	
コーヒー豆	0.2	
ホップ	15	
その他のスパイス ^{注15)}	7	
その他のハーブ ^{注16)}	7	
牛の筋肉	0.02	
豚の筋肉	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注17)} の筋肉	0.02	
牛の脂肪	0.02	
豚の脂肪	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	
牛の肝臓	0.02	
豚の肝臓	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	
牛の腎臓	0.2	
豚の腎臓	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	
牛の食用部分 ^{注18)}	0.2	
豚の食用部分	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	

注14)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注15)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注16)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注17)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

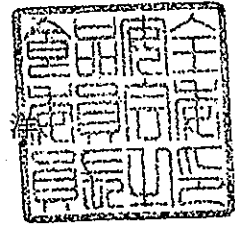
注18)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 88 号
平成 28 年 2 月 23 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 9 月 29 日付け厚生労働省発食安 0929 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたスピロテトラマトに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

スピロテトラマトの一日摂取許容量を 0.12 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

スピロテトラマト (第3版)

2016年2月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット	11
(2) ラット (代謝物 M5)	15
(3) ラット (代謝物 M1 グルコシド)	16
(4) 畜産動物 (ヤギ)	17
(5) 畜産動物 (ニワトリ)	19
(6) 固定化肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 代謝に関する種間差の検討	20
(7) 生理学的薬物動態の解析 (薬物動態 PK-Slim を用いたシミュレーション) <参考データ>	21
2. 植物体内運命試験	21
(1) りんご	21
(2) レタス	22
(3) ばれいしょ	22
(4) わた	22
(5) りんご培養細胞を用いた植物体内運命試験 (<i>in vitro</i>)	23
3. 土壌中運命試験	24
(1) 好氣的土壌中運命試験	24
(2) 好氣的土壌中運命試験 (屋外試験)	24
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験	25
(4) 土壌表面光分解試験	25
(5) 好氣的土壌中運命試験 (分解物 M1)	26

(6) 好気的土壤中運命試験 (分解物 M27)	27
(7) 土壤吸脱着試験	27
(8) 土壤吸着試験 (分解物 M1)	27
(9) 土壤吸脱着試験 (分解物 M5) ①	27
(10) 土壤吸着試験 (分解物 M5) ②	28
4. 水中運命試験	28
(1) 加水分解試験	28
(2) 水中光分解試験 (緩衝液)	28
(3) 水中光分解試験 (自然水)	28
(4) 加水分解試験 (分解物 M1)	29
(5) 水中光分解試験 (分解物 M1)	29
(6) 加水分解試験 (分解物 M5)	29
5. 土壤残留試験	30
6. 作物等残留試験	30
(1) 作物残留試験	30
(2) 畜産物残留試験 (泌乳牛)	31
(3) 推定摂取量	31
7. 一般薬理試験	31
8. 急性毒性試験	32
(1) 急性毒性試験	32
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	33
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	34
10. 亜急性毒性試験	34
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	34
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	35
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	35
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	36
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	36
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	36
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	37
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	38
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス)	38
12. 生殖発生毒性試験	39
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	39
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	40
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	40
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	41

13. 遺伝毒性試験	41
14. その他の試験	42
(1) 雄ラットに対する精巣毒性の検討	42
(2) 雄ラットに対する精巣毒性の検討 (代謝物 M1)	43
(3) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)	43
Ⅲ. 食品健康影響評価	45
▪ 別紙 1: 代謝物/分解物略称	52
▪ 別紙 2: 検査値等略称	54
▪ 別紙 3: 作物残留試験	55
▪ 別紙 4: 作物残留試験	67
▪ 別紙 5: 作物残留試験	143
▪ 別紙 6: 畜産物残留試験 (泌乳牛)	153
▪ 別紙 7: 推定摂取量	154
▪ 参照	155

<審議の経緯>

—第1版関係—

2008年	7月	11日	インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ、はくさい、トマト等）
2008年	8月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0818002号）、関係書類の接受（参照1～69）
2008年	8月	21日	第251回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	10月	22日	第20回農薬専門調査会確認評価第一部会
2008年	11月	12日	インポートトレランス設定の要請（たまねぎ、わた、マングー及びかんきつ類）
2008年	11月	18日	追加資料受理（参照70）
2009年	2月	24日	第48回農薬専門調査会幹事会
2009年	3月	19日	第278回食品安全委員会（報告）
2009年	3月	19日	から4月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2009年	5月	12日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009年	5月	14日	第285回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照71）
2010年	10月	20日	残留農薬基準告示（参照72）

—第2版関係—

2010年	11月	29日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：きゅうり、なす、ピーマン等）
2010年	12月	1日	インポートトレランス設定の要請（だいず、あずき類、えんどう等）
2011年	1月	20日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0120第4号）
2011年	1月	24日	関係書類の接受（参照73～78）
2011年	1月	27日	第364回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	8月	11日	第395回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照79）
2012年	12月	28日	残留農薬基準告示（参照80）

—第3版関係—

2015年	7月	30日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：アスパラガス）
2015年	8月	5日	インポートトレランス設定の要請（未成熟とうもろこ

			し、キャベツ等)
2015年	9月	29日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0929第1号)
2015年	9月	30日	関係書類の接受(参照81~84、86、87)
2015年	10月	6日	第579回食品安全委員会(要請事項説明)
2015年	10月	29日	第50回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	12月	16日	第130回農薬専門調査会幹事会
2016年	1月	12日	第590回食品安全委員会(報告)
2016年	1月	13日	から2月11日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年	2月	17日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年	2月	23日	第596回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

(2011年1月6日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

*: 2009年7月9日から

*: 2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

佐々木有

本多一郎

長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**
加藤美紀

代田真理子
玉井郁巳
中塚敏夫

森田 健
山手丈至
與語靖洋
*: 2015年6月30日まで
**: 2015年9月30日まで

要 約

環状ケトエノール系殺虫剤である「スピロテトラマト」(CAS No. 203313-25-1)について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(アスパラガス、未成熟とうもろこし、キャベツ等)、亜急性神経毒性試験(ラット)及び免疫毒性試験(ラット)の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、レタス等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(ラット)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、スピロテトラマト投与による影響は、主に肝臓(重量増加:ラット)、腎臓(尿細管拡張:ラット)、肺(肺胞マクロファージ集簇、間質性肺炎等:ラット)及び精巣(精細管変性等:ラット)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、異常精子の増加が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物における暴露評価対象物質をスピロテトラマト(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験における12.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、スピロテトラマトの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：スピロテトラマト

英名：spirotetramat (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：シス-4-(エトキシカルボニルオキシ)-8-メトキシ-3-(2,5-キシリル)-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン

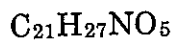
英名：*cis*-4-(ethoxycarbonyloxy)-8-methoxy-3-(2,5-xylyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one

CAS (No. 203313-25-1)

和名：シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イル エチルカルボナート

英名：*cis*-3-(2,5-dimethylphenyl)-8-methoxy-2-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl ethyl carbonate

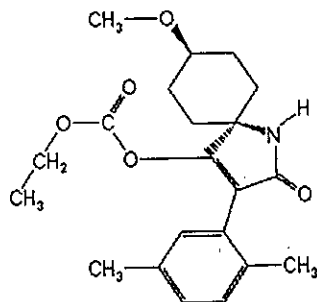
4. 分子式



5. 分子量

373.45

6. 構造式



7. 開発の経緯

スピロテトラマトはバイエル クロップサイエンス社によって開発された環状ケトエノール構造を有する殺虫剤であり、作用機作は昆虫のアセチル CoA カルボキ

シラーゼ阻害と考えられている。海外では北米、豪州及び欧州の各国で農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：アスパラガス）及びインポートトレランス設定（未成熟とうもろこし、キャベツ等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]に用いたスピロテトラマト並びに代謝物 M1、M1 グルコシド、M5 及び M27 の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からスピロテトラマトの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

略称	標識位置
[aza-3- ¹⁴ C] スピロテトラマト	スピロテトラマトのアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-5- ¹⁴ C] スピロテトラマト	スピロテトラマトのアザスピロデセニル環の 5 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-3- ¹⁴ C]M1	代謝物 M1 のアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-5- ¹⁴ C]M1	代謝物 M1 のアザスピロデセニル環の 5 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-3- ¹⁴ C]M1 グルコシド	代謝物 M1 グルコシドのアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-3- ¹⁴ C]M5	代謝物 M5 のアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[met- ¹⁴ C]M27	代謝物 M27 のメトキシ基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 2 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（非標識スピロテトラマトを 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与。以下[1. (1)]において「反復投与」という。）して、体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

投与量や投与方法（回数）に関係なく雄と比較して雌の方が速やかに T_{max} に達した。低用量単回投与群では $T_{1/2}$ の α 相は雄で速やかであったが、 β 相では性差はみられなかった。高用量群及び反復投与群では、高用量群の β 相を除き雌の方が速やかに消失する傾向がみられた。（参照 2）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口				反復経口	
	2		100		2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.89	0.09	2.03	0.77	0.45	0.35
C _{max} (µg/g)	4.41	4.15	210	117	5.21	2.98
T _{1/2} (hr)	α相	0.31	4.79	1.70	0.19	3.62
	β相	20.1	29.7	17.5	27.2	92.7
AUC (hr・µg/g)	16.4	10.2	1,380	451	14.6	7.46

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]から得られた投与後 48 時間の尿中排泄率が 87.9%TAR 以上であったことから、吸収率は少なくとも 87.9%であると考えられた。(参照 2)

② 分布

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。肝臓及び腎臓に分布する傾向が認められたが、いずれの投与群においても組織内残留は低かった。(参照 2)

表2 投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度(µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	残留放射能濃度
単回経口	2	雄	肝臓(0.0076)、血漿(0.0011)、赤血球(0.0010)
		雌	腎臓(0.0040)、肝臓(0.0035)、血漿(0.0015)、赤血球(0.0013)
	100	雄	肝臓(0.179)、腎臓(0.107)、血漿(0.0703)、赤血球(0.0385)
		雌	腎臓(0.0609)、肝臓(0.0502)、血漿(0.0267)、赤血球(0.0250)
反復経口	2	雄	肝臓(0.0094)、腎臓(0.0024)、血漿(0.0009)、赤血球(0.0007)
		雌	腎臓(0.0027)、肝臓(0.0019)、血漿(0.0010)、赤血球(0.0007)

また、Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) に[aza-3-¹⁴C]スピロトラマトを 3 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 1 及び 4 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

雌雄とも腎臓及び肝臓で高い残留放射能が認められた。いずれの臓器及び組織内においても投与 4 時間後には投与 1 時間後に比べて残留放射能濃度が減少した。

(参照 3)

表3 投与1及び4時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与1時間後	投与4時間後
3	雄	腎髄質(12.7)、腎皮質(10.6)、肝臓(7.44)、血液(2.71)	腎髄質(7.61)、肝臓(5.44)、腎皮質(4.81)、血液(1.29)
	雌	腎髄質(7.31)、腎皮質(5.15)、肝臓(4.50)、血液(1.20)	腎髄質(2.62)、腎皮質(1.49)、肝臓(1.32)、血液(0.37)

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]における尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表4に示されている。

未変化のスピロテトラマトはいずれの投与群からも認められず、主要代謝物としてM1及びM2が認められた。尿中では代謝物M1が全ての投与群において最も多く認められ、糞中では低用量群の雌で代謝物M1が最も多く認められたが、その他の群では代謝物M2が最も多く認められた。代謝物M1の生成量は雄と比較して雌の方が高く、代謝物M2の生成量は雌と比較して雄の方が高い傾向にあった。ほかに微量代謝物としてM3、M4、M5及びM6が認められた。

ラットにおけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、アザスピロデセニル環側鎖の炭酸エステル結合の加水分解による代謝物M1の生成とそれに続くO脱メチル化による代謝物M2への変換と推察された。そのほか、エノール体のグルクロン酸抱合化による代謝物M3の生成、エノール体のピラミジン環の水酸化による代謝物M5の生成及びエノール体の2,5-ジメチルフェニル基の5位のメチル基の酸化による代謝物M4の生成が認められた。(参照2)

表4 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	代謝物
単回経口	2	雄	尿	M1(62.5)、M2(24.3)、M5(0.81)、M4(0.80)、M3(0.44)、M6(0.15)
			糞	M2(2.6)、M1(0.55)、M4(0.46)、M6(0.15)、M3(0.07)、M5(0.06)
		雌	尿	M1(79.7)、M2(4.4)、M5(0.77)、M4(0.30)、M3(0.16)、M6(0.05)
			糞	M1(0.83)、M2(0.58)、M5(0.33)、M6(0.16)、M4(0.11)
単回経口	100	雄	尿	M1(51.4)、M2(32.4)、M4(0.90)、M3(0.69)、M5(0.28)、M6(0.18)
			糞	M2(4.7)、M1(1.6)、M4(0.68)、M6(0.47)、M3(0.11)、M5(0.21)
		雌	尿	M1(82.7)、M2(9.1)、M5(0.41)、M4(0.27)、M3(0.18)
			糞	M2(0.96)、M1(0.67)、M4(0.15)、M5(0.09)、M6(0.06)
反復経口	2	雄	尿	M1(65.6)、M2(21.5)、M4(0.72)、M5(0.53)、M3(0.36)、M6(0.13)
			糞	M2(3.2)、M4(0.48)、M1(0.44)、M6(0.23)、M3(0.07)、M5(0.06)
		雌	尿	M1(86.5)、M2(4.7)、M5(0.75)、M4(0.55)、M3(0.15)、M6(0.05)
			糞	M2(0.65)、M4(0.26)、M1(0.19)、M6(0.06)、M5(0.04)

注) いずれの投与群においても投与後 48 時間の試料を用いて分析した。

④ 排泄

投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与量及び投与方法においても投与放射能は投与後 24 時間に 85.7%TAR 以上が尿中に排泄され、糞中への排泄は僅かであった。主に尿中に排泄された。(参照 2)

表5 投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				単回経口				反復経口			
	2				100				2			
投与量 (mg/kg 体重)	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	93.0	4.9	85.7	2.3	88.3	10.0	93.0	2.8	90.9	5.9	93.2	1.4
投与後 48 時間	93.3	5.1	87.9	3.3	89.1	10.5	93.8	3.0	91.5	6.6	94.8	1.8

(2) ラット (代謝物 M5)

Wistar ラット (雄 4 匹) に [aza-3-¹⁴C]M5 を低用量で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

スピロテトラマトの血中濃度推移 [1. (1) ①a.] で得られた値と比較すると、 T_{max} に関しては同様な傾向が認められたが、消失に関しては代謝物 M5 の方が速やかであった。(参照 6)

表 6 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	2	
性別	雄	
T_{max} (hr)	0.81	
C_{max} (μg/g)	1.26	
$T_{1/2}$ (hr)	α相	0.30
	β相	4.23
AUC (hr · μg/g)	4.76	

② 分布

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

雄における組織内残留は低く、肝臓等で比較的高い残留放射能が認められた。(参照 6)

表 7 投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	残留放射能濃度
2	雄	肝臓(0.0182)、消化管(0.0103)、甲状腺(0.0066)、腎臓(0.0041)、精巣(0.0036)、副腎(0.0029)、骨格筋(0.0024)、赤血球(0.0021)、皮膚(0.0020)、脾臓(0.0012)、心臓(0.0012)、肺(0.0012)、大腿骨(0.0011)、血漿(0.0011)

③ 代謝

尿及び糞中において未変化の M5 は認められなかった。主要代謝物はいずれも M6 であり、ほかに M6 の代謝物が認められた。

ラット体内における代謝物 M5 の主要代謝経路は、O-脱メチル化による代謝物 M6 の生成、代謝物 M6 の酸化による水酸体への変換、さらに脱水素によるケト体への変換が推察された。また、代謝物 M6 のアザスピロデカン環の開裂による脱メチルグリオキシル酸アミド体及び脱メチルアミド体へと変換する経路も認

められた。(参照 6)

④ 排泄

投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。
投与放射能は投与後 24 時間に 95.2%TAR が尿及び糞中に排泄された。(参照

6)

表 8 投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	2	
性別	雄	
試料	尿	糞
投与後 24 時間	53.7	41.5
投与後 48 時間	54.5	44.1

(3) ラット (代謝物 M1 グルコシド)

Wistar ラット (雄 1 匹) に [aza-3-¹⁴C]M1 グルコシドを 0.1 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 9 に示されている。

スピロテトラマト及び代謝物 M5 の血中濃度推移 [1. (1)①a. 及び 1. (2)①] で得られた値と比較すると、代謝物 M1 グルコシドの方が緩やかに T_{max} に達することが認められた。消失に関してはスピロテトラマト及び代謝物 M5 は二相性の減衰を示したが、代謝物 M1 グルコシドは一相性の減衰を示した。(参照 7)

表 9 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	0.1
性別	雄
T _{max} (hr)	4.32
C _{max} (µg/g)	0.02
T _{1/2} (hr)	2.94
AUC (hr · µg/g)	0.268

② 代謝

尿及び糞中における主要代謝物として、M1 が 63.5%TAR 認められた。微量代謝物として M2 及び M5 がそれぞれ 5.2 及び 3.1%TAR 認められた。未変化の M1 グルコシドは 21.2%TAR 認められ、その大部分 (20.7%TAR) が糞中から回収された。

ラット体内における代謝物 M1 グルコシドの主要代謝経路は、加水分解による代謝物 M1 の生成、M1 がさらに O-脱メチル化及びピラミジン環の水酸化を受け

てそれぞれ代謝物 M2 及び M5 へと代謝される経路が推察された。(参照 7)

③ 排泄

投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

投与放射能は投与後 24 時間に 95.2%TAR が尿及び糞中に排泄された。(参照 7)

表 10 投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.1	
性別	雄	
試料	尿	糞
投与後 24 時間	52.5	42.7
投与後 48 時間	53.3	43.7

(4) 畜産動物 (ヤギ)

Weißer deutsche Edelziege 種泌乳ヤギ (雌 1 頭) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 2.22 mg/kg 体重/日で 4 日間反復経口 (朝の採乳後の第一胃にかん流シリンジにより投与) 投与して、体内運命試験が実施された。試料として第 1 回投与後 8、24、32、48、56、72、80 及び 96 時間に乳汁を、投与開始後毎日尿及び糞を、最終投与 24 時間後にと殺して臓器及び組織をそれぞれ採取した。

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

ラットにおける血中濃度推移検討試験 [1. (1) ①a.] で得られた値と比較すると、 T_{max} に関してはラットと同様な傾向が認められたが、消失に関しては泌乳ヤギの方が速やかであった。(参照 8)

表 11 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	反復経口	
投与量 (mg/kg 体重/日)	2.22	
性別	雌	
T_{max} (hr)	0.82	
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.38	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	0.28
	β 相	6.75
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	3.75	

② 分布

最終投与 24 時間後の主要組織及び乳汁中における残留放射能濃度は表 12 に示

されている。

腎臓、肝臓等で比較的高い残留放射能が認められたが、泌乳ヤギにおける組織内残留は低いと考えられた。(参照 8)

表 12 最終投与 24 時間後の主要組織及び乳汁中における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	組織中残留放射能濃度
反復経口	2.22	雌	腎臓(0.184)、肝臓(0.050)、筋肉(0.011)、乳汁(0.004)、脂肪(0.003)

③ 代謝

尿及び糞中における代謝物は表 13、乳汁及び主要組織中における代謝物は表 14 に示されている。

尿、糞、乳汁及び組織中に未変化のスピロテトラマトは認められなかった。乳汁及び組織中における主要代謝物はいずれも M1 及び M3 であり、それぞれ最大で 78.4%TRR (腎臓、0.144 µg/g)、37.4%TRR (肝臓、0.019 µg/g) 認められた。尿及び糞中における主要代謝物は M1 であった。(参照 8)

表 13 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	代謝物
反復経口	2.22	雌	尿	M1(68.7)、M3(5.0)、M2(2.6)、M5(0.2)、未同定代謝物 1~4(1.9)
			糞	M1(7.9)、M5(1.8)、M2(0.5)、M3(0.1)、未同定代謝物 4~5(0.5)

表 14 乳汁及び主要組織中における代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	代謝物
反復経口	2.22	雌	乳汁	M1(48.8)、M3(23.9)、M2(7.9)、M5(2.3)、M7(2.3)、未同定代謝物 1~5(14.9)
			筋肉	M1(72.4)、M5(9.7)、M2(7.4)
			脂肪	M1(59.9)、M3(19.4)
			肝臓	M3(37.4)、M1(33.7)、M2(6.6)、M7(4.1)、M5(2.7)、未同定代謝物 1~6(10.7)
			腎臓	M1(78.4)、M3(14.2)、M2(4.4)、M5(2.1)、未同定代謝物 2(0.9)

④ 排泄

最終投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

投与放射能の尿中への排泄率は糞中より高く、ラットで認められた結果と同様の傾向が認められた。(参照 8)

表 15 最終投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	反復経口	
投与量 (mg/kg 体重/日)	2.22	
性別	雌	
試料	尿	糞
投与後 96 時間	78.4	11.6

(5) 畜産動物 (ニワトリ)

白色レグホーン種産卵鶏 (雌 6 羽) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 1.01 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与して、体内運命試験が実施された。試料として、投与開始 2 日後から毎日卵及び排泄物を、最終投与 24 時間後にと殺して臓器及び組織をそれぞれ採取した。

① 分布

14 日間反復経口投与 24 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 16 に示されている。

腎臓、卵巣及び卵管内の卵、肝臓等で比較的高い残留放射能が認められたが、ニワトリにおける組織内残留性は低いと考えられた。(参照 9)

表 16 14 日間反復経口投与 24 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	組織中残留放射能濃度
反復経口	1.01	雌	腎臓(0.039)、卵巣及び卵管内の卵(0.019)、肝臓(0.017)、皮膚(0.009)、脂肪(0.004)、筋肉(0.003)

② 代謝

排泄物及び主要組織中における代謝物は表 17 に示されている。

排泄物及び組織中に未変化のスピロテトラマトは認められなかった。組織中における主要代謝物はいずれも M1 であり、最大 83.9%TRR (卵、0.013 µg/g) 認められた。また、卵、筋肉及び肝臓では代謝物 M3 も認められ最大 15.1%TRR (肝臓、0.003 µg/g) であった。排泄物中における主要代謝物は M1 であった。(参照 9)

表 17 排泄物及び主要組織中における代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	代謝物
反復 経口	1.01	雌	排泄物	M1(72.4)、M3(4.6)、M5(4.2)、M2(3.7)、未同定代謝物 1~4(13.5)
			卵	M1(83.9)、M3(6.9)、未同定代謝物 2(4.7)
			筋肉	M1(64.4)、M3(4.2)、未同定代謝物 2(6.9)
			脂肪	M1(18.4)、未同定代謝物 1(56.5)
			肝臓	M1(50.0)、M3(15.1)、未同定代謝物 2(3.6)

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）におけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、アザスピロデセニル環側鎖の炭酸エステル結合の加水分解による代謝物 M1 の生成とそれに続くグルクロン酸抱合による代謝物 M3 の生成であると推察された。また、代謝物 M1 の O-脱メチル化による代謝物 M2 の生成、代謝物 M1 のピラミジン環の水酸化による代謝物 M5 の生成が認められ、ヤギでは代謝物 M1 のテトラミン酸部分の二重結合の還元による代謝物 M7 の生成も認められた。

(6) 固定化肝細胞を用いた *in vitro* 代謝に関する種間差の検討

Wistar ラット（雄）、ICR マウス（雄）及びヒト（男性）から採取された固定化肝細胞（アルギン酸基質に封入されたもの）を、グルコース（25 mM）を添加した Hank's 平衡塩類溶液を用いて培養し、[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 50 又は 520 μ M 処理して、*in vitro* 代謝に関する種間差について検討された。

いずれの処理群においても未変化のスピロテトラマトは認められなかった。

50 μ M 処理群のラット固定化肝細胞における主要代謝物は M1 (87%TRR) で、ほかに代謝物 M2 (7%TRR)、代謝物 M4 (4%TRR) 及び M5 (3%TRR) が認められた。ラットでは、代謝物 M1 の O-脱メチル化を含む酸化的代謝反応が主要経路と考えられ、M1 の酸化代謝物 (M2、M4 及び M5) の生成が認められた。同用量処理群のマウス固定化肝細胞における主要代謝物は M1 (66%TRR) で、次いで M3 (30%TRR) であった。代謝物 M2、M4 及び M5 はそれぞれ 1~2%TRR 認められたのみであった。同用量処理群のヒト固定化肝細胞における主要代謝物は M1 (92%TRR) で、次いで M3 (6%TRR) であった。ほかには代謝物 M2 が 1%TRR 認められたのみであった。

520 μ M 処理群では、50 μ M 処理群と比較してラット、マウス及びヒトとも検出代謝物数の減少及び主要代謝物生成量の変動が認められ、代謝物 M1 の代謝の飽和が推察された。すなわち、いずれの動物の固定化肝細胞においても、50 μ M 処理群で認められた結果と比較すると代謝物 M1 が高い比率で検出され、ラット固定化肝細胞では他の代謝物が検出されず、マウス及びヒト固定化肝細胞においても、他の代謝物の生成量が著しく少量であった。（参照 4）

(7) 生理学的薬物動態の解析 (薬物動態 PK-Slim を用いたシミュレーション) <参考資料>

雄ラットに高用量のスピロテトラマトを投与した場合を仮定し、スピロテトラマト及び代謝物 M1 の全身暴露に対する薬物動態の飽和の影響を明らかにするため、生理学的薬物動態 (physiology based pharmacokinetic : PBPK) モデルに基づく市販ソフト PK-Slim を用いてシミュレーションを行った。

その結果、腎能動輸送 (取り込み及び排泄) プロセスの飽和により、高用量における血漿中濃度曲線の形状が大きく変化することが示唆された。

反復投与時の全身中濃度上昇を示す血漿中薬物濃度の $C_{\max}/C_{(24h)}$ ¹ は、投与量の増加に伴って顕著に変化した。投与量 2 mg/kg 体重の $C_{\max}/C_{(24h)}$ は、1,820 (腎取り込みの飽和) ~1,873 (腎排泄の飽和) であった。一方、高用量での $C_{\max}/C_{(24h)}$ は約 5 に低下し、同投与量の反復投与により全身薬物濃度が連続的に増加し得ることが示唆された。

28 日間反復経口投与時の血漿中濃度の用量依存性に関するシミュレーションでは、500 mg/kg 体重以上の投与量で血漿中濃度が上昇した。高用量では、約 15 日後の定常状態まで 1 日の平均濃度が約 2 倍ずつ高くなった。この現象が、AUC の高い非線形性を引き起こし、投与量を 2 mg/kg 体重から 1,000 mg/kg 体重に増やすことにより、 AUC_{norm} ² が単回投与時の 5 から 7 倍に増加した。(参照 5)

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

温室内栽培のりんご樹 (品種: Elstar) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 576 g ai/ha の用量で 2 回散布 (20 日間隔) し、最終散布 63 日後に果柄を除いた果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実の総残留放射能濃度は 0.61 mg/kg であった。残留放射能は果実表面のジクロロメタン洗浄液中に 48.5%TRR 認められ、全量が未変化のスピロテトラマトであった。洗浄後の果実から 49.5%TRR が抽出され、抽出残渣が 2.1%TRR であった。果実抽出液中のスピロテトラマトは 2.8%TRR のみであった。果実における主要代謝物として、M7 が 15.6%TRR (0.10 mg/kg)、M5 が 7.7%TRR (0.05 mg/kg) 認められた。また代謝物 M1 及び M1 グルコシドもそれぞれ 2.1%TRR (0.01 mg/kg) 及び 5.1%TRR (0.03 mg/kg) 認められた。微量代謝物として代謝物 M6 及び M8 並びに代謝物 M6 及び M9 の配糖体が認められたが、生成量はいずれも 3.8%TRR (0.02 mg/kg) 以下であった。

葉の総残留放射能濃度は 36.6 mg/kg であり、94.6%TRR が抽出された。抽出

¹ $C_{(24h)}$: 投与 24 時間後における血漿中放射能濃度

² AUC_{norm} : 投与量で相対化した薬物濃度曲線下面積

成分として未変化のスピロテトラマト及び代謝物 M1 がそれぞれ 72.0%TRR (26.4 mg/kg) 及び 11.6%TRR (4.26 mg/kg) 認められた。微量代謝物として、果実でも認められた M6 及び M9 の各配糖体が認められ、その生成量は合計で 8.0%TRR (2.92 mg/kg) であった。また、代謝物 M5 も 3.0%TRR (1.09 mg/kg) 認められた。(参照 10)

(2) レタス

温室内栽培のレタス (品種: Alexandrina) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 72 g ai/ha の用量で 2 回散布 (収穫 21 及び 7 日前) し、最終散布 7 日後にレタスを採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタスにおける総残留放射能濃度は 3.13 mg/kg であった。96%TRR が抽出され、そのうち未変化のスピロテトラマトが 55.9%TRR (1.75 mg/kg) と最も多く認められた。代謝物として M1、M1 グルコシド及び M5 が認められ、生成量は代謝物 M1 が 17.8%TRR (0.56 mg/kg)、代謝物 M1 グルコシドが 11.4%TRR (0.36 mg/kg) 及び代謝物 M5 が 6.2%TRR (0.20 mg/kg) であった。(参照 11)

(3) ばれいしょ

温室栽培のばれいしょ (品種: Grata) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 96 g ai/ha の用量で 3 回散布 (14 日間隔) し、最終散布 14 日後の収穫期に塊茎及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎における総残留放射能濃度は 0.24~0.26 mg/kg であり、茎葉では 11.1 mg/kg であった。

塊茎において、未変化のスピロテトラマトは検出されなかった。主要代謝物として、M1 が 65.8%TRR (0.17 mg/kg) 認められた。代謝物 M1 グルコシドも 2.5%TRR (0.006 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 M2、M4、M5、M8 及び M10 が認められ、その生成量はいずれも 6.8%TRR (0.018 mg/kg) 以下であった。また、代謝物 M2 の配糖体及び M10 の配糖体が、それぞれ 1.5%TRR (0.004 mg/kg) 及び 0.5%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。

茎葉での主要代謝物は、未変化のスピロテトラマト及び代謝物 M5 であり、それぞれ 49.4%TRR (5.46 mg/kg) 及び 24.8%TRR (2.75 mg/kg) であった。また、代謝物 M1 及び M1 グルコシドもそれぞれ 7.8%TRR (0.87 mg/kg) 及び 3.6%TRR (0.40 mg/kg) 認められた。茎葉での微量代謝物として、M2 及びその配糖体、M4 及びその配糖体が認められ、いずれも 1.1%TRR (0.12 mg/kg) 以下であった。(参照 12)

(4) わた

温室栽培のわた (品種: Cocker 315) の第 5 葉展開期に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 96 g ai/ha の用量で散布 (第 1 回散布) し、次いで綿花の 50%開花時に

216 g ai/ha の用量で散布（第 2 回散布）し、最終散布 39 日後の成熟期にわた試料〔リント（長繊維）、綿毛除去種子及びわた残体〕を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟前植物体の総残留放射能濃度は 2.38 mg/kg であり、成熟期のわた試料ではそれぞれ 1.08 mg/kg（リント）、1.61 mg/kg（わた残体）及び 0.12 mg/kg（綿毛除去種子）であった。成熟前植物体における主要成分は未変化のスピロテトラマトであり、46.9%TRR（1.11 mg/kg）を占めた。そのほかに認められた代謝物の生成量はいずれも 10%TRR 未満であった。成熟期の綿毛除去種子において、未変化のスピロテトラマトは 0.4%TRR（0.001 mg/kg 未満）と微量であった。主要代謝物は M1 で 39.8%TRR（0.047 mg/kg）認められ、M1 グルコシドは 3.5%TRR（0.004 mg/kg）認められた。代謝物 M1 に次いで代謝物 M5 が 9.0%TRR（0.011 mg/kg）認められた。家畜の飼料となりうるわた残体では、10%TRR 以上認められた成分は未変化のスピロテトラマトが 19.8%TRR（0.32 mg/kg）、代謝物 M1 が 12.1%TRR（0.20 mg/kg）及び代謝物 M5 が 29.7%TRR（0.48 mg/kg）であった。ほかに代謝物 M1 グルコシド、M2 グルコシド、代謝物 M6 及び M6 異性体のグルコシド体、代謝物 M11、M12、M14 並びに M15（2 種類の異性体）が認められたが、生成量はいずれも 10%TRR 未満であった。リントにおいて 10%TRR 以上認められた成分は、未変化のスピロテトラマトが 32.3%TRR（0.35 mg/kg）、代謝物 M5 が 10.5%TRR（0.11 mg/kg）、代謝物 M12 が 11.9%TRR（0.13 mg/kg）であった。また、代謝物 M1 及び M1 グルコシドもそれぞれ 9.5%TRR（0.10 mg/kg）及び 0.2%TRR（0.002 mg/kg）認められた。微量代謝物として、M11 及び M15（2 種類の異性体）がそれぞれ 4.4%TRR（0.05 mg/kg）以下認められ、これら微量代謝物は代謝物 M12 の前駆体であると推察された。（参照 13）

(5) りんご培養細胞を用いた植物体内運命試験 (*in vitro*)

りんご果実（品種：Boskop）由来細胞を、改良 MS（Murashige & Skoog）培地を用いて従属栄養的に培養し、その細胞懸濁液 40 mL に[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 747 µg 処理して、植物体内運命試験が実施された。処理 7 日後に植物細胞及び培養液を採取して、分析試料として使用した。

培養液抽出物の酢酸エチル相から、代謝物として M1、M5、M5 グルコシド及び M16 が認められ、水相からは M1 配糖体、M5 グルコシド、M16 配糖体（3 種類）及び M2 配糖体が認められた。植物細胞抽出物の酢酸エチル相からは、代謝物として M16 が認められた。いずれの試料からも未変化のスピロテトラマトは認められず、また、新たな代謝物は認められなかった。（参照 14）

スピロテトラマトの植物における主な代謝経路として、アザスピロデセニル環側鎖の炭酸エステル結合の加水分解による代謝物 M1 の生成と、それに続く O

脱メチル化による代謝物 M2 への変換と推察された。そのほか、エノール体のピラミジン環の水酸化による代謝物 M5 の生成、エノール体のメチル基の酸化による代謝物 M4 の生成が認められた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを砂壤土（米国）に 0.13 mg/kg 乾土（288 g ai/ha 相当）、砂壤土、シルト質壤土及びシルト土（ドイツ）に 0.77 mg/kg 乾土（288 g ai/ha 相当）となるように添加し、20±1℃、暗所で米国土壤は 360 日間、ドイツ土壤は 50 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下でスピロテトラマトの分解は速やかであり、推定半減期は 2.0～7.8 時間であった。各供試土壤において、経時的な揮発性放射能の増加が認められた。培養期間が 360 日間の米国土壤では、揮発性放射能は培養開始後 86 日に 15.7% TAR（最高値）を示し、その大部分は ¹⁴CO₂（15.5% TAR）であり、その後培養終了時（360 日）まで 12.1～15.4% TAR の水準で認められた。培養期間が 50 日間であったドイツ土壤では、揮発性放射能は培養終了時点でそれぞれ最高値 12.2% TAR（砂壤土）、15.4% TAR（シルト質壤土）及び 19.4% TAR（シルト土）を示し、その大部分は ¹⁴CO₂であった。また、培養開始直後から急速な土壤結合型残留が認められ、培養開始 1～3 日後における土壤結合型残留の最高値は 21.0～35.2% TAR であった。

各供試土壤を通じて、主要分解物は M1 及び M5 であった。なお米国土壤と比較して、ドイツ土壤では分解物 M18 及び M19 の生成量が多かった。

好氣的土壤におけるスピロテトラマトの主要分解経路は、炭酸エチルエステル結合の加水分解による分解物 M1 の生成、M1 のベンジル炭素の酸化による分解物 M5 の生成、M5 の加水分解的な開環による分解物 M11 の生成、最終的には CO₂までの分解が推察された。ほかには、分解物 M1 が O-脱メチル化された分解物 M2 の生成、M2 の酸化による分解物 M17 の生成が推察された。また、分解物 M1 の酸化的二量化により分解物 M18 及び M19 が生成された。これらはさらに分解され、土壤結合型残留及び CO₂へ至ると推察された。（参照 15）

(2) 好氣的土壤中運命試験（屋外試験）

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 2 種類の海外土壤 [砂壤土（米国）及びシルト質壤土（ドイツ）] に 288 g ai/ha となるように散布し、開放条件かつ降雨の影響がない栽培エリア（ガラス屋根下）で 127 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

砂壤土及びシルト質壤土において、未変化のスピロテトラマトは処理 1 日後にそれぞれ 72.2 及び 53.6% TAR 検出され、127 日後にはいずれも 1% TAR のみが残存した。スピロテトラマトの推定半減期は砂壤土で 1.2 日、シルト質壤土で 2.9

日であり、速やかに分解された。

屋外の好氣的土壤におけるスピロテトラマトの主要分解経路は、スピロテトラマトの急速な加水分解による分解物 M1 の生成、M1 のベンジル炭素の酸化による分解物 M5 の生成であった。分解物 M1 及び M5 の生成量は、それぞれ最大で砂壤土では 7.8 及び 25.3% TAR、シルト質壤土では、5.9 及び 23.6% TAR であった。分解物 M5 は加水分解による環開裂を受け、M11 及び M20 へと分解された。分解物 M20 は分子開裂により M21 に分解され、最終的には CO₂ まで分解されたと考えられた。また、分解物 M1 の副分解経路として、分解物 M2 の生成が推察され、分解物 M2 は分解物 M17 又は想定分解物 M6 を経て分解物 M22 へ分解されると推察された。他の副分解経路として、分解物 M1 は、二量体化による分解物 M18 及び M19 の生成が推察された。(参照 16)

(3) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを砂壤土(ドイツ)に 0.80 mg/kg 乾土(302 g ai/ha 相当)となるように添加し、20°C、暗所、好氣的条件下で 4.8 時間インキュベートした。その後、酸素除去脱イオン水 130 mL で湛水して水深 3 cm とし、窒素ガスを 15 分間通気して嫌氣的条件に誘導した。嫌氣的条件で 20°C、暗所で 180 日間インキュベートして好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下では、試験開始 4.8 時間後に未変化のスピロテトラマトが 59% TAR に減少した。嫌氣的条件下の試験開始 0.6 日(14.4 時間)後で 9.4% TAR、6 日後に 1.4% TAR、180 日後に定量限界未満に減少した。未変化のスピロテトラマトはほとんどが土壤層に存在した。主要分解物として、M1 が 180 日後の水層に 43.0% TAR、土壤層に 11.7% TAR 分布した。そのほか、分解物 M5 が 1 日後の試験系全体で 19.3% TAR 生成し、180 日後に 7.7% TAR に減少した。また、分解物 M8、M11、M18 及び M19 が土壤層及び水層のいずれからも検出されたが、全試験系を通して 8% TAR 未満であった。¹⁴CO₂ は、全試験系を通して 0.2% TAR 認められた。土壤への結合型残留放射能は、嫌氣的条件に誘導後 0.6 日で最大 17.5% TAR に達したが、180 日後には 7.9% TAR に減少した。本試験系におけるスピロテトラマトの推定半減期は、0.06 日(1.4 時間)であった。(参照 17)

(4) 土壤表面光分解試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを 2 種類の海外土壤[砂壤土(米国)、壤土(ドイツ)]に 1.9 mg/kg 乾土(288 g ai/ha 相当)となるように添加し、20±1°C で 7 日間キセノンランプ光 [[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト処理区 光強度: 1,120 W/m²、測定波長: 300~800 nm、[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマト処理区 光強度: 1,130 W/m²、測定波長: 300~800 nm] を連続照射して、土壤表面光分解試験が実施された。

スピロテトラマトの分解は、光照射区よりも暗所対照区でより速やかであった。未変化のスピロテトラマトの残留は、光照射区で7日後に31~37%TAR、暗所対照区で7日後に7~9%TAR認められた。また主要分解物としてM1及びM5が認められ、分解物M5は7日後に暗所対照区で33~34%TAR、光照射区では12~17%TAR認められた。分解物M1は、暗所対照区で13~14%TAR認められたが、光照射区では4~5%TARと微量であった。これは、生成された分解物M1が、分解物M5、M20、M21、M27等へ光分解されることが要因であると推察された。スピロテトラマトの光照射下での推定半減期は2.4~5.0日であった。また、暗所対照区でもスピロテトラマトの分解が認められ、推定半減期は0.6~1.2日であった。暗所対照区での分解が速やかであった理由として、光照射による土壤微生物活性の抑制が推察された。

光照射下において、10%TAR以上認められた分解物はM1、M5及びM27であった。ほかに分解物M19、M20及びM21が認められたが、その生成量は10%TAR未満であった。

なお、補足試験として壤土(ドイツ)及び乾燥させた砂壤土(米国)を用いて、本試験と同一条件で分解物生成への土壤特異性及び土壤水分への影響が検討された。その結果、ドイツ土壤では、7日後に分解物M20及び分解物M21がそれぞれ21.8及び7.7%TAR認められた。乾燥させた米国土壤においてスピロテトラマトの分解は本試験と比較して遅かったが、分解経路は本試験と同様であった。(参照18)

(5) 好氣的土壤中運命試験(分解物M1)

[aza-3-¹⁴C]M1又は[aza-5-¹⁴C]M1を砂壤土(米国)に0.13 mg/kg乾土、砂壤土、シルト質壤土及びシルト土(ドイツ)に0.31 mg/kg乾土となるように添加し、20±1°C、暗所で119日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理された分解物M1は好氣的条件下において二相性の分解を示した。処理後1日以内の第一相で80%TAR以上が分解し、さらに試験終了時(119日)までの第二相では2.7~6.1%TARまで分解した。分解物M1の推定半減期は0.02~0.2日(平均2.0時間)であった。

経時的な¹⁴CO₂の増加が試験終了時まで認められ、¹⁴CO₂以外の揮発性有機物質の発生は認められなかった。また、土壤からの抽出放射能は徐々に低下し、試験終了時には25%TAR未満となった。土壤結合型残留は、シルト質壤土を除く全土壤において処理1日後に、シルト質壤土では処理32日後にそれぞれプラトーとなり、試験終了時まで同水準の数値で推移した。

いずれの土壤においても10%TAR以上認められた主要分解物はM5であり、分解物M5の推定半減期は2.0~20.0日(平均8.2日)であった。ほかに分解物M2、M11、M18、M19及びM22が認められたが、その生成量はいずれも10%TAR

未満であった。

好氣的土壤における M1 の主要分解経路は、ベンジル炭素の酸化による分解物 M5 の生成であると推察された。分解物 M5 は加水分解による環開裂により分解物 M11 となり、最終的に結合型残留物及び CO₂ にまで分解されると推察された。また、分解物 M5 から想定分解物である M6 を経て M22 となり、結合型残留物となる反応も推察された。ほかに、脱メチル化による分解物 M2 の生成の後、CO₂ までの分解、又は分解物 M1 の酸化的二量化による分解物 M18 及び M19 の生成が推察された。(参照 19)

(6) 好氣的土壤中運命試験 (分解物 M27)

[met-¹⁴C]M27 を 3 種類の海外土壤 [シルト質壤土及び壤土 (ドイツ)、壤質砂土 (米国)] に 0.13 mg ai/kg となるように添加し、20±1°C、暗所で 14 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤において処理された分解物 M27 は急速に分解した。¹⁴CO₂ を除いて 5% TAR 以上生成した分解物は認められなかった。処理 14 日後の主要分解物は ¹⁴CO₂ で、その生成量は 66.3~75.8% TAR であり、また、土壤結合型残留物は最大で約 20% TAR 認められた。(参照 20)

(7) 土壤吸脱着試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを用いて、5 種類の海外土壤 [壤質砂土、砂壤土及びシルト質壤土 (ドイツ)、砂壤土 (米国)、壤土 (カナダ)] における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.70~4.80、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は 159~435 であった。また、Freundlich の脱着係数 K_{des} は 14.2~40.7、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 610~3,620 であった。吸着係数と比較して脱着係数が高く、土壤に吸着されたスピロテトラマトは溶脱しにくいと推察された。(参照 21)

(8) 土壤吸着試験 (分解物 M1)

[aza-3-¹⁴C]M1 を用いて、5 種類の海外土壤 [2 種類のシルト質壤土及び砂壤土 (ドイツ)、砂壤土 (米国)、壤土 (カナダ)] における土壤吸着試験が実施された。48 時間の平衡化時間においても吸着平衡に到達せず、急速な分解による M5 の生成が認められた。その結果、物質収支の経時的な低下が生じ、吸着係数の算出は不可能であった。(参照 22)

(9) 土壤吸脱着試験 (分解物 M5) ①

[aza-3-¹⁴C]M5 を用いて、5 種類の海外土壤 [2 種類のシルト質壤土及び砂壤土 (ドイツ)、砂壤土 (米国)、埴壤土 (カナダ)] における土壤吸脱着試験が

実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.52~2.21、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 23.0~99.1 であった。また、Freundlich の脱着係数 K_{des} は 0.67~2.84、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は 31.8~170 であった。
(参照 23)

(10) 土壌吸着試験 (分解物 M5) ②

[aza-3-¹⁴C]M5 を用いて、国内土壌 [火山灰土・砂壤土 (茨城)] における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.23、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 98 であった。(参照 74)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 1 mg/L となるように添加し、25°C、暗条件下で pH 4 及び 7 は 29~31 日間、pH 9 は 30 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

スピロテトラマトの推定半減期は pH 4 で 32.5 日、pH 7 で 8.6 日、pH 9 で 7.6 時間であった。本試験条件下において、スピロテトラマトの加水分解により分解物 M1 の生成が認められた。(参照 24)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを滅菌緩衝液 (酢酸緩衝液: pH 5) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で 7 日間キセノンランプ光 (光強度: 990 W/m²、測定波長: 290 nm 未満の波長光をカット) を連続照射して水中光分解試験が実施された。

スピロテトラマトの推定半減期は 2.7 日、東京における春の太陽光下に換算すると 27.0 日であった。光照射区では、未変化のスピロテトラマトのほかに、10% TAR 以上生成した光分解物として、M23、M24、M25 及び M26 が同定された。また暗所対照区では未変化のスピロテトラマト及び分解物 M1 が認められた。
(参照 25)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを滅菌自然水 (河川水、ドイツ、pH 7.93) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で 10 日間キセノンランプ光 (光強度: 700 W/m²、測定波長: 290 nm 未満の波長光をカット) を連続照射して水中光分解試験が実施された。

10%TAR 以上生成した主要分解物として M1、M27 及び M28 が認められた。スピロテトラマトの推定半減期は 0.19 日 (4.56 時間)、東京における春の太陽光下に換算すると 1.35 日であった。(参照 26)

(4) 加水分解試験 (分解物 M1)

[aza-3-¹⁴C]M1 又は [aza-5-¹⁴C]M1 を pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 1 mg/L となるように添加し、25°C、暗条件下で 31 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

分解物 M1 は加水分解に安定であり、各緩衝液における推定半減期は 1 年以上と推察された。(参照 27)

(5) 水中光分解試験 (分解物 M1)

非標識 M1 を滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液: pH 7) に 5.03 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で 500 分間水銀ランプ (測定波長: 290 nm 未満の波長光をカット) を連続照射して水中光分解試験が実施された。

分解物 M1 の推定半減期は 26.8~39.9 時間であった。(参照 28)

(6) 加水分解試験 (分解物 M5)

[aza-3-¹⁴C]M5 を pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 1 mg/L となるように添加し、試験①では 50°C、暗条件下で pH 4 は 7 日間、pH 7 は 72 時間、pH 9 は 240 分間、試験②では 25°C、暗条件下でいずれの緩衝液も 30 日間、試験③では pH7 及び 9 の緩衝液を 20°C、暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各試験条件下における分解物 M5 の推定半減期は表 18 に示されている。

分解物 M5 は酸性 (pH 4) で安定であった。加水分解性には pH 依存性が認められ、アルカリ域 (pH 9) で最も分解された。主要分解物は M11 であった。(参照 75)

表 18 分解物 M5 の推定半減期

	試験温度	pH	推定半減期
試験①	50℃	4	安定
		7	32.7 時間
		9	71.3 分
試験②	25℃	4	安定
		7	82.7 日
		9	4.9 日
試験③	20℃	7	333 日
		9	15.6 日

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、スピロテトラマト、分解物 M1 及び M5 を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。

スピロテトラマト及び分解物の総和の推定半減期は表 19 に示されている。（参照 76）

表 19 土壌残留試験成績

濃度 ※	土壌	推定半減期（日）	
		スピロテトラマト+M1+M5	
672 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 30（作図法）	約 48（最小自乗法）
	沖積土・埴壤土	約 10（作図法）	約 68（最小自乗法）

※：フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

国内において、ばれいしょ、野菜等を用いて、スピロテトラマト並びに代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

それぞれの最大残留値は、スピロテトラマトが処理 1 日後に収穫したししとうの 2.68 mg/kg、代謝物 M1 は処理 1 日後のいちごの 2.48 mg/kg、代謝物 M5 は処理 7 日後のピーマンの 0.345 mg/kg、代謝物 M7 は処理 14 日後のいちごの 0.009 mg/kg、代謝物 M1 グルコシドは処理 14 日後のピーマンの 0.202 mg/kg であり、スピロテトラマト及び代謝物の合計の最大残留値は、処理 1 日後のししとうの 4.07 mg/kg であった。

海外において、野菜、果実等を用いてスピロテトラマト並びに代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 及び 5 に示されている。

スピロテトラマト及び代謝物の合計の最大残留値は、処理 7 日後に収穫したホップの 5.82 mg/kg であった。(参照 29、70、77、81)

(2) 畜産物残留試験 (泌乳牛)

泌乳牛 (品種:ホルスタイン) (一群 3 匹、無処理群 1 匹) に 0、3 (1 倍量)、9 (3 倍量) 及び 30 (10 倍量) mg/kg 飼料/日に相当するスピロテトラマトを 29 日間カプセル経口投与し、スピロテトラマト並びに代謝物 M1 及び M3 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は、投与開始前日、投与開始日及び投与 1、3、7、10、14、17、21、24、26 及び 28 日の各日朝夕に 2 回搾乳し、同一日の試料を混合して、また投与 26 日の乳汁を乳脂肪と乳清に分離してそれぞれ分析試料とした。また、最終投与の翌日に乳牛をと殺し、臓器及び組織を採取して分析試料とした。

結果は別紙 6 に示されている。

30 mg/kg 飼料/日投与群の乳汁、乳脂肪及び乳清試料におけるスピロテトラマト並びに代謝物 M1 及び M3 は、全て定量限界 (0.005 µg/g) 未満であった。臓器及び組織におけるスピロテトラマト並びにスピロテトラマト、代謝物 M1 及び M3 の合計値は最大でそれぞれ 0.03 µg/g (脂肪) 及び 0.45 µg/g (腎臓) であった。(参照 82)

(3) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、スピロテトラマトを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 20 に示されている (別紙 7 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からスピロテトラマトが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

また、畜産物残留試験の結果、1 倍量投与におけるいずれの試料においても暴露評価対象物質であるスピロテトラマトの残留値は定量限界 (0.005 µg/g) 未満であったことから、推定摂取量は算出しなかった。

表 20 食品中より摂取されるスピロテトラマトの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	51.3	30.1	52.1	59.1

7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されて

いる。(参照 31)

表 21 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar Hannover ラット	雄 5 0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	自発 運動量	ICR マウス	雄 6 0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	痙攣 誘発作用	ICR マウス	雄 6 0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	体温	Wistar Hannover ラット	雄 5 0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
自律 神経系	瞳孔径	Wistar Hannover ラット	雄 5 0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環 器系	血圧、 心拍数	Wistar Hannover ラット	雄 5 0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機 能	尿量、尿中 電解質、 尿浸透圧	Wistar Hannover ラット	雄 5 0, 80, 400 2,000 (経口)	400	2,000	2,000 mg/kg 体 重投与群で尿 浸透圧の増加

注) 検体は、0.4%Tween80 添加 0.5%MC 溶液に懸濁して用いた。
—: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

スピロテトラマト (原体) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 32~34)

表 22 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重：症状及び死亡例なし
経皮	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部の赤色汚れ、生殖器付近の湿気及び黄色汚れ 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		体重増加抑制 (一過性) 粗毛、立毛、緩徐呼吸、努力性呼吸、鼻汁、喘鳴、運動性低下、反射への影響 死亡例なし
		>4.18	>4.18	

スピロトラマトの代謝物 M5、M6、M7 及び M8 のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 35~38)

表 23 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
M5	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重：症状及び死亡例なし
M6	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重：症状及び死亡例なし
M7	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重：症状及び死亡例なし
M8	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重：症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、50、100、200、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.4%Tween80 添加 0.5%MC 溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡例は認められなかった。一般状態の変化として、500 mg/kg 体重以上投与群の雄で肛門周囲の汚れが、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で尿による被毛の汚れが認められた。

2,000 mg/kg 体重投与群の雌及び 500 mg/kg 体重以上投与群の雄で運動能低下が、2,000 mg/kg 体重投与群の雌及び 200 mg/kg 体重以上投与群の雄で移動運動

能低下が認められた。

脳重量及び神経病理組織学的検査に関して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で一般状態の変化等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 39）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

スピロテトラマト（原体）のヒマラヤウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対する刺激性が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。（参照 40、41）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陽性であった。（参照 42）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット〔主群：一群雌雄各 10 匹、回復群（0 及び 10,000 ppm 投与群）：雌雄各 10 匹〕を用いた混餌（原体：0、150、600、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 10,000 ppm 投与群については、90 日間検体投与後、4 週間の回復期間をおく回復群が設けられた。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	600 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.9	35.9	148	616
	雌	11.4	46.1	188	752

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で肺泡マクロファージ集簇等が認められたので、無毒性量は雌雄で 2,500 ppm（雄：148 mg/kg 体重/日、雌：188 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(90 日間累積増加量) ・ 精巣絶対重量減少 ・ 精巣上体異常精子 ・ 精巣上体精子減少 ・ 精細管変性及び上皮脱落 ・ 肺胞マクロファージ集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺胞マクロファージ集簇
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、70、350、1,700 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	350 ppm	1,700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.8	59.6	300	1,300
	雌	16.0	72.4	389	1,520

いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,300 mg/kg 体重/日、雌：1,520 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44）

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、150、300、1,200 及び 4,000/2,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	1,200 ppm	4,000/ 2,500 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	9	33	81
	雌	6	10	32	72

^a：最高用量群は、4,000 ppm で開始したが、重度の体重減少が認められたため、投与開始 2 週間後から 2,500 ppm に変更された。

4,000 ppm 投与群の雌雄で、体重減少（投与 1～2 週）及び摂餌量減少が認められたため、投与 14 日に投与量を 2,500 ppm に変更したところ、雄では体重増加及び摂餌量が回復したが、雌では回復が認められず、2,500 ppm 投与群でも体

重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

2,500 ppm 投与群の雌雄で TT_3 減少、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で TT_4 の減少が認められたが、甲状腺重量増加及び甲状腺の病理組織学的変化は認められなかったことから、 TT_3 及び TT_4 の変化は毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、雄ではいずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められず、雌では 2,500 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少並びに RBC、Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 2,500 ppm (81 mg/kg 体重/日)、雌で 1,200 ppm (32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、400、2,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	性別	400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.6	114	585
	雌	28.3	137	707

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (投与 1 週) 及び摂餌量減少 (投与 1 週) が認められ、雌ではいずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 2,000 ppm (114 mg/kg 体重/日)、雌では本試験の最高用量 10,000 ppm (707 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 83)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 46)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 ; 雄 0、250、3,500 及び 7,500 ppm、雌 : 0、250、3,500 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量

は表 29 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	3,500 ppm	7,500/12,000 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.2	189	414
	雌	18.0	255	890

^a: 最高用量群は、雄に 7,500 ppm、雌に 12,000 ppm を投与した。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雄及び 12,000 ppm 投与群の雌で肺胞マクロファージ集簇等が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (13.2 mg/kg 体重/日)、雌で 3,500 ppm (255 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 47)

表 30 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500/12,000 ppm ^a	・肝絶対及び比重量 ³ 増加	・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・生殖器周辺及び尾の汚れ(投与 14 日以降) ・肝絶対及び比重量増加 ・肺に退色域 ・肺胞マクロファージ集簇
3,500 ppm 以上	・肺胞マクロファージ集簇	3,500 ppm 以下
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 最高用量群は、雄で 7,500 ppm、雌で 12,000 ppm を投与した。

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、600、1,800 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	20	55
	雌	5	19	48

甲状腺への影響として、全ての投与群の雌雄で TT₄ が減少し、1,800 ppm 投与群の雄で TT₃ が減少したが、いずれの投与群においても TSH に変動がなく、甲状腺機能低下を示す所見も認められなかったことから、TT₃ 及び TT₄ の減少は毒性所見とは判断されなかった。また、1,800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞径の縮

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

小が認められ、毒性所見と判断されたが、TT₃及びTT₄の減少と関係していないと考えられた。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞径の縮小が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で600 ppm (20 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量1,800 ppm (48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 48)

(3) 2年間発がん性試験(ラット)

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 55 匹)を用いた混餌(原体;雄:0、250、3,500 及び 7,500 ppm、雌:0、250、3,500 及び 12,000 ppm:平均検体摂取量は表 32 参照)投与による2年間発がん性試験が実施された。

表 32 2年間発がん性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	3,500 ppm	7,500/12,000 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.5	169	373
	雌	16.8	229	823

^a: 最高用量群は、雄に 7,500 ppm、雌に 12,000 ppm を投与した。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で腎絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 250 ppm (雄:12.5 mg/kg 体重/日、雌:16.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 49)

表 33 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500/12,000 ppm ^a	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 2 週以降) ・ 生殖器及び尾の汚れ(投与 14 日以降) ・ 後肢に鱗屑(投与 266 日以降) ・ 肺絶対及び比重量増加 ・ 肺胞マクロファージ集簇/間質性肺炎 ・ 精子細胞変性及び精巣上体に脱落精細胞/細胞残屑 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 2 週以降) ・ 生殖器及び尾の汚れ(投与 14 日以降) ・ 後肢に鱗屑(投与 245 日以降) ・ 肺絶対及び比重量増加 ・ 肺胞マクロファージ集簇/間質性肺炎 ・ 肝に胆管線維化/過形成の増加
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 尿細管拡張
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 最高用量群は、雄に 7,500 ppm、雌に 12,000 ppm を投与した。

(4) 18か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 55 匹)を用いた混餌(原体:0、70、1,700 及び 7,000/6,000 ppm:平均検体摂取量は表 34 参照)投与による18か月間発がん性

試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	1,700 ppm	7,000/6,000 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.9	263	1,020
	雌	13.7	331	1,320

^a: 最高用量群は、7,000 ppm で開始したが、投与期間（18 か月）を通した検体摂取量を限界用量の 1,000 mg/kg 体重/日とするために、投与 12 週以降に 6,000 ppm とした。

本試験において、いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 7,000/6,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,320 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 50）

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	6,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	17.2	70.7	419
		雌	20.0	82.5	485
	F ₁ 世代	雄	19.3	79.5	487
		雌	21.7	90.3	540

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

F₁ 世代親動物で、6,000 ppm 投与群の雄に異常精子の増加が認められた。これは、異常精子が著しく増加した雄 1 例によるものと考えられた。この雄と交配した雌は妊娠しなかった。この 1 例を除くと、この群における異常精子の発生頻度は対照群とほぼ同等であった。

本試験において、親動物及び児動物とも、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 1,000 ppm（P 雄：70.7 mg/kg 体重/日、P 雌：82.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：79.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：90.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、6,000 ppm 投与群の雄に異常精子の増加が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は雄で 1,000 ppm（P 雄：70.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：79.5 mg/kg 体重/日）、

雌で本試験の最高用量 6,000 ppm (P 雌 : 485 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 540 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 51)

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	6,000 ppm	・体重増加抑制及び 摂餌量減少	・摂餌量減少	・体重増加抑制及び 摂餌量減少 ・腎髄質多中心性尿 細管拡張 ・異常精子増加	・体重増加抑制及び 摂餌量減少 ・腎髄質多中心性尿 細管拡張
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	6,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	・毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、20、140 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制 (妊娠 6~7 日 : 体重減少、妊娠 6~19 日の累積体重増加抑制) 及び摂餌量減少 (妊娠 6 日以降) が認められた。

同投与群における胎児では、胎盤重量の減少、低体重、骨化遅延 (指節骨、胸骨分節、椎骨及び頭蓋骨) 及び骨格変異 (波状肋骨、第 14 肋骨の増加等) が認められた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群で奇形 (口蓋裂 1 例、小眼球 1 例、心房中隔欠損 1 例、前肢骨の形成不全 4 例、第一仙椎骨の腰椎化 3 例等) の総発生数 (合計 12 例) が対照群 (小眼球 1 例、心房中隔欠損 1 例、前肢骨の形成不全 1 例等、合計 7 例) に比べて増加したが、統計学的な有意差はなく、発生率 (4.44%) は背景データ (0~6.9%) の範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 140 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 52)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、35 及び 140 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、35 mg/kg 体重/日投与群で小眼球症の発生増加、35 mg/kg 体重/日以上投与群で甲状腺の一葉の欠損等、奇形の増加が認められたが、発生毒性試験（ラット）① [12. (2)]も併せて考えると用量相関性が認められず、また、小眼球症について発生率（1.8%）は背景データ（0～1.8%）の範囲内であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 140 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 53）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 22～30 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、160 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡（妊娠 28 日）、5 例が瀕死状態のため切迫と殺（妊娠 15～25 日）され、2 例が流産（妊娠 22 日及び 26 日）した。死亡、切迫と殺又は流産した動物では、妊娠 6～7 日以降に糞量の減少、下痢又は軟便、飲水量の減少、尿量の変化、赤色排泄物、耳介の冷感及び脱毛、体重及び摂餌量の減少が認められた。160 mg/kg 体重/日投与群の死亡動物では、盲腸内のガス状又は液体状の貯留物、胆嚢の斑点、肝臓の淡明化が認められた。

胎児では、160 mg/kg 体重/日投与群で肝小葉の明瞭化が認められた。

本試験において、母動物では 160 mg/kg 体重/日投与群で流産等、胎児では 160 mg/kg 体重/日投与群で肝小葉の明瞭化が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 54）

13. 遺伝毒性試験

スピロテトラマト（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、ラットを用いた *in vivo* UDS 試験、マウスを用いた小核試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。結果は表 37 に示されている。

In vitro 染色体異常試験の弱陽性の結果には再現性が認められず、*in vivo* 小核試験及び *in vivo* 染色体異常試験を含めその他の試験結果が全て陰性であったことから、スピロテトラマトに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 55～62）

表 37 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	①10~50 µg/mL (-S9) 20~80 µg/mL (+S9) ②12~48 µg/mL (-S9)	弱陽性
	染色体異常試験②	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	70 µg/mL (-S9) 120 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) (<i>Hgprt</i> 遺伝子座)	①2.5~80 µg/mL (-S9) ②20~70 µg/mL (-S9) ③20~140 µg/mL (+S9) ④92~140 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	125, 250, 500 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与)	陰性
	染色体異常試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	125, 250, 500 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物及び植物由来の代謝物 M5、M6 及び M7 並びに植物由来の代謝物 M8 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 38 に示されており、全て陰性であった。(参照 63~66)

表 38 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
M6				陰性
M7				陰性
M8				陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 雄ラットに対する精巣毒性の検討

Wistar Hannover ラット (一群雄 8 匹) にスピロテトラマトを、3、10、21 及び 41 日間強制経口 (原体 : 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、精巣毒性が検討された。各投与期間終了後、順次全動物をと殺し、

前立腺、精巣及び精巣上体の重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。また、精巣上体から精子を採取し、精子数の計測及び形態観察を実施した。

本試験において、一般状態の変化として体重増加抑制（投与3日以降）、被毛の汚れ、皮膚病変、自発運動の低下、流涎、削瘦及び円背位姿勢が認められた。精子検査では、21日間及び41日間投与群に異常精子の増加が認められ、41日間投与群には精子数の減少並びに精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少が認められた。病理組織学的検査では、21日間及び41日間投与群の精巣に円形精子細胞変性及び伸長精子細胞変性/消失、精巣上体に内腔異常細胞の増加が認められた。41日間投与群にはさらに精巣にセルトリ細胞の空胞化、精巣上体に精子数減少が認められた。（参照67）

（2）雄ラットに対する精巣毒性の検討（代謝物 M1）

Wistar Hannover ラット（一群雄5匹）に代謝物 M1 を21日間強制経口（代謝物 M1 : 0 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液）投与して、精巣毒性が検討された。

試料として、投与期間終了後、肝臓、精巣及び精巣上体の重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。また、精巣上体から精子を採取し、精子数の計測及び形態観察を実施した。

本試験において、一般状態の変化として体重増加抑制、被毛の汚れ、自発運動の低下及び流涎が認められた。精子検査では、形態的に異常な精子の発生率が増加した。病理組織学的検査では、精巣に伸張精子細胞変性ととも脱落した精細胞、精巣上体では、精巣での変化と関連して脱落した精細胞が認められた。（参照68）

（3）28日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄10匹）を用いた混餌（原体 : 0、500、2,500 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表39参照）投与による28日間免疫毒性試験が実施された。ヒツジ赤血球を投与26日後に静脈内投与し、その4日後に採血して血清中のヒツジ赤血球特異的 IgM を測定した。陽性対照として、シクロホスファミド(3.5 mg/kg 体重/日)を28日間強制経口投与する群が設定された。

表39 28日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	500 ppm	2,500 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	33	164	795

抗ヒツジ赤血球 IgM 濃度には、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。陽性対照群では抗ヒツジ赤血球 IgM 濃度の低下が認められた。

本試験において、12,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は 2,500 ppm (164 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下では、免疫毒性は認められなかった。(参照 84)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「スピロテトラマト」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（アスパラガス、未成熟とうもろこし、キャベツ等）、亜急性神経毒性試験（ラット）及び免疫毒性試験（ラット）の成績が新たに提出された。

¹⁴C で標識したスピロテトラマトのラットにおける動物体内運命試験の結果、スピロテトラマトは単回経口投与後、雄で 1~2 時間、雌で 0.1~0.8 時間で T_{max} に達し、吸収率は少なくとも 87.9% と算出された。排泄は速やかで、85% TAR 以上が尿中へ排泄された。未変化のスピロテトラマトは尿及び糞中には認められなかった。尿中の主要成分は代謝物 M1 (51.4~86.5% TAR) で、ほかに代謝物 M2 (4.4~32.4% TAR) が認められた。糞中の主要成分は代謝物 M2 (0.58~4.7% TAR) であった。

¹⁴C で標識したスピロテトラマトの泌乳ヤギ及びニワトリを用いた畜産動物体内運命試験の結果、乳汁、卵、臓器及び組織中には未変化のスピロテトラマトは認められなかった。泌乳ヤギでは乳汁及び組織中に代謝物 M1 及び M3、ニワトリでは卵に代謝物 M1、臓器及び組織中に代謝物 M1 及び M3 がそれぞれ 10% TRR を超えて認められた。

¹⁴C で標識したスピロテトラマトの植物体内運命試験の結果、残留放射能は未変化のスピロテトラマトに認められたほか、10% TRR を超える代謝物として M1、M5、M7、M12 及び M1 グルコシドが認められた。

スピロテトラマト並びに代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシドを分析対象化合物とした野菜、果実等の作物残留試験の結果、スピロテトラマト及び代謝物の合計の最大残留値は、国内ではししとうの 4.07 mg/kg、海外ではホップの 5.82 mg/kg であった。

スピロテトラマト並びに代謝物 M1 及び M3 を分析対象化合物とした乳牛を用いた畜産物残留試験の結果、乳汁、乳脂肪及び乳清ではスピロテトラマト及び代謝物は全て定量限界 (0.005 µg/g) 未満、臓器中の最大残留値はスピロテトラマト並びにスピロテトラマト、代謝物 M1 及び M3 の合計値でそれぞれ 0.03 µg/g (脂肪) 及び 0.45 µg/g (腎臓) であった。

各種毒性試験結果から、スピロテトラマト投与による影響は主に肝臓（重量増加：ラット）、腎臓（尿細管拡張：ラット）、肺（肺泡マクロファージ集簇、間質性肺炎等：ラット）及び精巣（精細管変性等：ラット）に認められた。神経毒性、発がん性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、異常精子の増加が認められた。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは、奇形又は変異の発生は認められなかった。これらのことから、スピロテトラマトに催奇形性はないと考えられた。

植物体内運命試験の結果、可食部又は飼料として利用される部位において代謝物

M1、M5、M7 及び M1 グルコシドが 10%TRR を超えて検出され、また、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 M1 及び M3 が 10%TRR を超えて検出された。代謝物 M1、M3 及び M5 はラットでも検出され、M7 は作物残留量及び急性毒性が低く遺伝毒性が陰性であったことから、農産物及び畜産物における暴露評価対象物質をスピロテトラマト（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 40 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 41 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の 12.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、スピロテトラマトの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

参考

<JMPR> (2008 年)

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100
<米国> (2008年)	
cRfD	0.05 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD	1 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(不確実係数)	100
<EU> (2013年)	
ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	1 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<豪州> (2009年)

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(参照 88~91)

表 40 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、600、2,500、10,000 ppm	雄：148 雌：188	雄：616 雌：752	雌雄：肺胞マク ロファージ集 簇等
		雄：0、8.9、35.9、148、 616 雌：0、11.4、46.1、188、 752			
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、400、2,000、10,000 ppm	雄：114 雌：707	雄：585 雌：-	雄：体重増加抑 制及び摂餌量 減少 雌：毒性所見な し
		雄：0、22.6、114、585 雌：0、28.3、137、707			
	1年間 慢性毒性 試験	0、250、3,500、 7,500(雄)/12,000(雌) ppm	雄：13.2 雌：255	雄：189 雌：890	雌雄：肺胞マク ロファージ集 簇等
		雄：0、13.2、189、414 雌：0、18.0、255、890			
	2年間 発がん性 試験	0、250、3,500、 7,500(雄)/12,000(雌) ppm	雄：12.5 雌：16.8	雄：169 雌：229	雌雄：腎絶対及 び比重量減少 等 (発がん性は 認められない)
		雄：0、12.5、169、373 雌：0、16.8、229、823			
	2世代 繁殖試験	0、250、1,000、6,000 ppm	親動物及び 児動物 P雄：70.7 P雌：82.5 F ₁ 雄：79.5 F ₁ 雌：90.3	親動物及び 児動物 P雄：419 P雌：485 F ₁ 雄：487 F ₁ 雌：540	親動物 雌雄：体重増加 抑制等 児動物 雌雄：体重増加 抑制等
		P雄：0、17.2、70.7、419 P雌：0、20.0、82.5、485 F ₁ 雄：0、19.3、79.5、487 F ₁ 雌：0、21.7、90.3、540	繁殖能 P雄：70.7 P雌：485 F ₁ 雄：79.5 F ₁ 雌：540	繁殖能 P雄：419 P雌：- F ₁ 雄：487 F ₁ 雌：-	繁殖能：異常精 子の増加
発生毒性 試験①	0、20、140、1,000	母動物：140 胎児：140	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児：胎盤重 量の減少等	
	0、10、35、140	母動物：140 胎児：140	母動物：- 胎児：-	母動物及び胎 児：毒性所見な し	
発生毒性 試験②	0、10、35、140	母動物：140 胎児：140	母動物：- 胎児：-	母動物及び胎 児：毒性所見な し	
マウス	90日間	0、70、350、1,700、7,000	雄：1,300	雄：-	雌雄：毒性所見

	亜急性 毒性試験	ppm	雌：1,520	雌：-	なし
		雄：0、12.8、59.6、300、 1,300 雌：0、16.0、72.4、389、 1,520			
	18 か月間 発がん性 試験	0、70、1,700、7,000 ppm	雄：1,020 雌：1,320	雄：- 雌：-	雌雄：毒性所見 なし (発がん性は 認められない)
		雄：0、10.9、263、1,020 雌：0、13.7、331、1,320			
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、40、160	母動物：40 胎児：40	母動物：160 胎児：160	母動物：流産等 胎児：肝小葉 の明瞭化 (催奇形性は 認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、150、300、1,200、 4,000/2,500 ²⁾ ppm	雄：81 雌：32	雄：- 雌：72	雄：毒性所見な し 雌：体重増加抑 制、摂餌量減少 等
		雄：0、5、9、33、81 雌：0、6、10、32、72			
	1 年間 慢性毒性 試験	0、200、600、1,800 ppm	雄：20 雌：48	雄：55 雌：-	雄：甲状腺ろ胞 径の縮小 雌：毒性所見な し
		雄：0、6、20、55 雌：0、5、19、48			
ADI			NOAEL：12.5 SF：100 ADI：0.12		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間発がん性試験		

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

2)：4,000 ppm で重度の体重減少が認められたため、投与開始 2 週間後から 2,500 ppm に引き下げられた。

-：最小毒性量は設定できなかった。

表 41 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性試験 (強制経口)	雌雄：0、50、100、200、 500、2,000	雌雄：100 雄：尿による被毛の汚れ、移動運動能低下 雌：尿による被毛の汚れ
ARfD			NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	エノール体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン
M2	脱メチルエノール体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4,8-ジヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン
M3	エノールグルクロン酸抱合体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4,8-ジヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン グルクロン酸抱合体
M4	エノールアルコール体	シス-4-ヒドロキシ-3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン
M5	ケトヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,8]デカン-2,4-ジオン
M6	脱メチルケトヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3,8-ジヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2,4-ジオン
M7	モノヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2-オン
M8	ジヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2-オン
M9	ケトヒドロキシギ酸体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-(ヘキソピラノシルオキシ)-2,4-ジオキソ-1-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル=ホルマート
M10	ケトヒドロキシアアルコール体	シス-3-ヒドロキシ-3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2,4-ジオン
M11	MA アミド体	シス-1-[(2,5-ジメチルフェニル)(ヒドロキシル)アセチル]アミノ]-4-メトキシシクロヘキサン-カルボン酸
M12	マンデル酸アミド	2-(2,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
M13	マンデル酸	(2,5-ジメチルフェニル)(ヒドロキシ)酢酸
M14	ヒドロキシモルホリンジオン体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-9-メトキシ-4-オキサ-1-アザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
M15	オレフィン体	2-(2,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-N-(4-メトキシシクロヘキサン-1-イル)アセトアミド 又は 2-(2,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-N-(4-メトキシシクロヘキシリデン)アセトアミド
M16	ヒドロキシ-ケトヒドロキシ体	-
M17	オクソエノール体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2,8-ジオン
M18	エノール二量体 1	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-em-2-オンの二量体
M19	エノール二量体 2	-
M20	グリオキシル酸アミド	(1s, 4s)-1-[(2,5-ジメチルフェニル)オキソアケチル]アミノ]-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸
M21	2,5-ジメチル安息香酸	2,5-ジメチル安息香酸
M22	オクソケトヒドロキシ体	3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2,4,8-トリオン

M23	シクロペンチル体	(1s,4s)-8'-ヒドロキシ-4-メトキシ-5'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデノ[1,2-c]ピロール]-3'(8'H)-オン
M24	2-ヒドロキシメチル体	(5s,8s)-3-[2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェニル]-8-メトキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン
M25	2-ホルミル体	2-[(5s,8s)-8-メトキシ-2-オキソ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-4-メチルベンズアルデヒド
M26	2-炭酸メチル体	炭酸 2-[(5s,8s)-8-メトキシ-2-オキソ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-3-イル]-4-メチルベンジルエチル
M27	4-メトキシシクロヘキサノン	4-メトキシシクロヘキサノン
M28	メトキシシクロヘキシニルアミノカルボン酸	1-アミノ-4-メトキシ-シクロヘキサニルカルボン酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
IgM	免疫グロブリンM
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TT ₃	総トリヨードサイロニン
TT ₄	総サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

〈別紙3：作物残留試験〉

—国内ほ場の試験—

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計							
					スピロテトラマト			M1			M5			M7				M1 グルコシド						
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値		最高値	平均値					
					公的分析機関-1																			
ばれいしよ (露地) (塊茎) 2008年	2	散布：112SC	3	7 14 21 28 7 14 21 28		<0.01	<0.01	<0.01	0.14	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.18				
						<0.01	<0.01	<0.01	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.16		
						<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.14		
						<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12	
						<0.01	<0.01	<0.01	0.31	0.31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.35	
						<0.01	<0.01	<0.01	0.35	0.35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.39	
						<0.01	<0.01	<0.01	0.32	0.31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.35	
						<0.01	<0.01	<0.01	0.28	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.32	
						アスパラガス (施設) (若茎) 2013年	2	散布： 311~324SC	3	7 14 21 28 7 14 21 28		<0.01	<0.01	<0.01	0.115	0.114	<0.006	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009
<0.01	<0.01	<0.01	0.140	0.138	<0.006							<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.17			
<0.01	<0.01	<0.01	0.105	0.100	<0.006							<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.13		
<0.01	<0.01	<0.01	0.104	0.103	<0.006							<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.14	
<0.01	<0.01	<0.01	0.392	0.376	<0.006							<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.41	
<0.01	<0.01	<0.01	0.391	0.387	<0.006							<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.42	
<0.01	<0.01	<0.01	0.355	0.347	<0.006							<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.38	
<0.01	<0.01	<0.01	0.350	0.348	<0.006							<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.38	
社内分析機関																								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					スピロネトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
ミニトマト (施設) (果実) 2008年	2	散布 : 336sc	3		公的分析機関-1											
					1	0.64	0.64	0.08	0.08	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.80
					3	0.78	0.78	0.08	0.08	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.94
					7	0.48	0.48	0.10	0.10	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.66
					14	0.66	0.65	0.13	0.13	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.92
					1	0.12	0.12	0.17	0.17	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.34
					3	0.14	0.14	0.21	0.21	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.41
					7	0.26	0.26	0.18	0.18	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.52
					14	0.16	0.16	0.12	0.12	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.36
					公的分析機関-2											
					1	0.88	0.88	0.103	0.100	0.055	0.054	<0.007	<0.007	0.016	0.016	1.06
					3	0.94	0.93	0.110	0.110	0.064	0.064	<0.007	<0.007	0.024	0.024	1.14
					7	0.85	0.83	0.114	0.109	0.053	0.050	<0.007	<0.007	0.032	0.032	1.03
					14	0.77	0.76	0.122	0.118	0.052	0.052	<0.007	<0.007	0.065	0.065	1.00
1	0.12	0.12	0.176	0.175	0.021	0.021	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.34					
3	0.18	0.18	0.224	0.222	0.032	0.032	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.46					
7	0.20	0.20	0.161	0.158	0.030	0.030	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.41					
14	0.18	0.18	0.149	0.145	0.028	0.028	<0.007	<0.007	0.032	0.032	0.39					
公的分析機関-1																
ミニトマト (施設) (果実) 2008年	2	灌注 (1回) : 0.01 g ai/高床シート + 散布 (2回) : 336sc	3		1	0.49	0.48	0.07	0.07	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.62		
					3	0.49	0.48	0.08	0.08	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.62		
					7	0.38	0.36	0.10	0.10	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.52		
					14	0.41	0.40	0.12	0.12	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.63		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	残留値 (mg/kg)													
				スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計			
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
				公的分析機関-2													
				1	0.10	0.10	0.13	0.13	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.27
				3	0.11	0.11	0.20	0.20	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.37
				7	0.18	0.18	0.24	0.24	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.50
				14	0.10	0.10	0.17	0.17	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	0.35
				公的分析機関-1													
				1	0.56	0.56	0.074	0.073	0.046	0.046	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	0.70
				3	0.67	0.65	0.084	0.084	0.045	0.044	<0.007	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.009	0.79
				7	0.53	0.52	0.109	0.109	0.037	0.036	<0.007	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.024	0.70
				14	0.53	0.52	0.134	0.129	0.045	0.044	<0.007	<0.007	<0.007	0.057	0.057	0.057	0.76
				1	0.10	0.10	0.155	0.152	0.022	0.022	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	0.29
				3	0.13	0.13	0.201	0.197	0.035	0.034	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	0.38
				7	0.12	0.12	0.233	0.228	0.035	0.034	<0.007	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.016	0.41
				14	0.14	0.14	0.186	0.179	0.045	0.044	<0.007	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.024	0.39
				公的分析機関-2													
				1	0.57	0.56	1.39	1.39	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	2.08
				3	0.56	0.55	1.14	1.13	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	1.81
				7	0.29	0.28	1.03	1.02	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	1.41
				14	0.09	0.08	0.82	0.80	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.99
				1	0.66	0.66	1.36	1.35	0.14	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.03	2.19
				3	0.63	0.60	1.29	1.26	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	2.05
				7	0.83	0.82	1.53	1.52	0.22	0.22	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.08	0.08	2.65
				14	0.46	0.45	2.00	1.93	0.26	0.26	<0.01	<0.01	<0.01	0.18	0.18	0.18	2.83
				公的分析機関-2													
				1	0.63	0.62	1.26	1.25	0.086	0.086	<0.007	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.024	1.99
				3	0.53	0.52	1.17	1.16	0.100	0.098	<0.007	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.024	1.81
				7	0.27	0.26	1.08	1.08	0.078	0.077	<0.007	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.020	1.44
				14	0.10	0.10	0.888	0.882	0.090	0.089	<0.007	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.024	1.10

ピーマン
(施設)
(果実)
2008年

散布:
224-280SC

2

3

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
					スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
ピーマン (施設) (果実) 2008年	2	灌水 (1回) : 0.02 g ai/畝セット + 散布 (2回) : 224~280 sc	3	1 3 7 14	0.98	0.95	1.44	1.44	0.173	0.168	<0.007	<0.007	0.049	0.044	2.61		
					0.94	0.91	1.88	1.88	0.194	0.190	<0.007	<0.007	0.081	0.081	3.07		
					1.05	1.04	2.01	1.99	0.345	0.340	<0.007	<0.007	0.146	0.146	3.52		
					0.56	0.56	2.15	2.14	0.267	0.266	<0.007	<0.007	0.202	0.198	3.17		
					公的分析機関-1												
					0.62	0.60	0.46	0.44	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.11
					0.55	0.55	0.50	0.48	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	1.11
					0.25	0.24	0.53	0.53	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.83
					0.08	0.08	0.54	0.54	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.70
					0.60	0.59	0.80	0.76	0.09	0.08	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	1.45
					0.77	0.77	0.88	0.88	0.13	0.12	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	1.80
					0.52	0.51	1.20	1.18	0.20	0.20	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	1.95
					0.37	0.37	1.62	1.60	0.26	0.25	<0.01	<0.01	0.11	0.11	0.11	0.11	2.34
					公的分析機関-2												
0.62	0.61	0.538	0.538	0.047	0.046	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.009	0.009	1.21					
0.40	0.40	0.469	0.465	0.048	0.046	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.009	0.009	0.*3					
0.30	0.30	0.605	0.599	0.051	0.051	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.009	0.009	0.97					
0.06	0.06	0.551	0.541	0.059	0.058	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.009	0.009	0.68					
0.69	0.66	0.864	0.852	0.096	0.093	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.016	0.016	1.63					
0.96	0.95	1.14	1.12	0.160	0.156	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.024	0.024	2.26					
0.50	0.48	1.18	1.14	0.175	0.173	<0.007	<0.007	0.057	0.057	0.057	0.057	1.86					
0.46	0.46	1.56	1.55	0.249	0.246	<0.007	<0.007	0.122	0.122	0.122	0.122	2.39					
公的分析機関-1																	
0.23	0.22	0.22	0.22	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.49					
0.19	0.19	0.18	0.18	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.41					
0.09	0.09	0.20	0.20	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.33					
<0.01	<0.01	0.16	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.21					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	用量 (g ai/ha)	回数 (回)	残留値 (mg/kg)												
				スピロネトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
				PHI (日)	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
なす (施設) (果実) 2008年	2	灌注 (1回) : 0.02 g ai/苗ポット + 散布 (2回) : 336 sc	3	1	0.20	0.19	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.43	
				3	0.17	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.37	
				7	0.10	0.17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.30
				14	0.04	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.24
					公約分析機関-2											
	2	3	1	0.24	0.227	0.215	0.025	0.024	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.50	
			3	0.27	0.219	0.216	0.030	0.029	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.52	
			7	0.11	0.207	0.205	0.020	0.020	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.009	0.015	0.35	
			14	0.02	0.172	0.169	0.011	0.011	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.015	0.022	0.22	
	2	3	1	0.20	0.156	0.152	0.007	0.007	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.024	0.024	0.39	
			3	0.33	0.217	0.216	0.013	0.012	<0.007	<0.007	0.032	0.032	0.032	0.032	0.60	
			7	0.16	0.177	0.173	0.012	0.012	<0.007	<0.007	0.032	0.032	0.032	0.032	0.38	
			14	0.14	0.126	0.124	0.011	0.011	<0.007	<0.007	0.049	0.049	0.049	0.049	0.33	
					公約分析機関-1											
	2	3	1	0.27	0.26	0.14	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.45	
			3	0.18	0.18	0.12	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.34	
7			0.05	0.05	0.13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.22		
14			<0.01	<0.01	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.15		
2	3	1	0.19	0.18	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.29		
		3	0.28	0.28	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.41		
		7	0.15	0.15	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.29		
		14	0.02	0.02	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.04	0.04	0.23		
				公約分析機関-2												
2	3	1	0.36	0.36	0.190	0.035	0.034	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.60		
		3	0.21	0.20	0.170	0.028	0.028	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.41		
		7	0.09	0.09	0.184	0.024	0.023	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.31		
		14	<0.01	<0.01	0.150	0.012	0.012	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.012	0.012	0.19		

残留値 (mg/kg)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
																最高値
ししとう (施設) (果実) 2008年	2	散布: 280~336 SC	3	1 3 7 14	0.32	0.32	0.086	0.086	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	0.43	
					0.30	0.30	0.123	0.122	0.007	0.007	<0.007	<0.007	0.016	0.012	0.45	
					0.20	0.20	0.146	0.146	0.01	0.01	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.39	
					0.10	0.10	0.117	0.115	0.009	0.009	<0.007	<0.007	0.040	0.040	0.27	
	公的分析機関-2															
				3	1 3 7 14	2.68	2.67	0.20	1.19	0.162	0.160	<0.007	<0.007	0.040	0.040	4.07
						1.67	1.66	0.99	0.99	0.155	0.150	<0.007	<0.007	0.040	0.040	2.85
						0.43	0.43	0.81	0.79	0.100	0.100	<0.007	<0.007	0.032	0.032	1.36
						0.11	0.11	1.00	1.00	0.084	0.081	<0.007	<0.007	0.057	0.053	1.25
				3	1 3 7 14	1.15	1.14	0.95	0.94	0.144	0.142	<0.007	<0.007	0.040	0.040	2.27
						0.91	0.89	1.12	1.10	0.139	0.138	<0.007	<0.007	0.049	0.049	2.18
						0.28	0.28	0.56	0.56	0.064	0.064	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.94
0.07						0.06	0.40	0.38	0.032	0.032	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.50	
公的分析機関-2																
ししとう (施設) (果実) 2008年	2	灌注(1回): 0.02 g ai/育苗セット + 散布(2回): 280~336 SC	3	1 3 7 14	1.69	1.68	0.92	0.90	0.124	0.122	<0.007	<0.007	0.024	0.024	2.73	
					1.26	1.24	0.95	0.93	0.155	0.155	<0.007	<0.007	0.032	0.024	2.36	
					0.61	0.60	0.82	0.80	0.113	0.112	<0.007	<0.007	0.040	0.040	1.56	
					0.04	0.04	0.62	0.60	0.064	0.064	<0.007	<0.007	0.032	0.032	0.74	
			3	1 3 7 14	1.13	1.10	0.84	0.84	0.105	0.104	<0.007	<0.007	0.024	0.024	2.08	
					0.70	0.68	0.86	0.84	0.111	0.108	<0.007	<0.007	0.032	0.032	1.67	
					0.21	0.21	0.50	0.48	0.057	0.056	<0.007	<0.007	0.024	0.024	0.78	
					0.05	0.05	0.22	0.21	0.025	0.024	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.30	
公的分析機関-2																
甘長とうがらし (施設) (果実) 2008年	2	散布: 336 SC	3	1 3 7 14	1.41	1.40	0.775	0.766	0.133	0.132	<0.007	<0.007	0.016	0.016	2.32	
					1.02	1.02	0.797	0.794	0.137	0.136	<0.007	<0.007	0.016	0.016	1.97	
					0.46	0.45	0.857	0.838	0.094	0.093	<0.007	<0.007	0.016	0.016	1.40	
					0.09	0.09	0.481	0.475	0.064	0.064	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.65	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
					スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
甘長とうがらし (施設) (果実) 2008年	2	灌水 (1回) : 0.02 g ai/畝 + 散布 (2回) : 336 SC	3	1	1.16	1.16	0.996	0.976	0.120	0.117	<0.007	<0.007	0.057	0.057	2.32		
					3	0.81	0.80	1.36	1.30	0.149	0.144	<0.007	<0.007	0.057	0.057	2.31	
					7	0.31	0.31	1.15	1.12	0.112	0.108	<0.007	<0.007	0.057	0.057	1.60	
					14	0.03	0.03	0.559	0.551	0.037	0.036	<0.007	<0.007	0.049	0.044	0.67	
	公約分析機関-2																
	きゅうり (施設) (果実) 2008年	2	散布 : 336 SC	3	1	1.70	1.70	0.631	0.620	0.097	0.094	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	2.43	
						3	1.05	1.05	0.698	0.689	0.120	0.120	<0.007	<0.007	0.009	0.009	1.88
						7	0.57	0.56	0.852	0.831	0.114	0.112	<0.007	<0.007	0.009	0.009	1.52
						14	0.09	0.09	0.443	0.439	0.070	0.068	<0.007	<0.007	0.009	0.009	0.61
		公約分析機関-1															
		きゅうり (施設) (果実) 2008年	2	散布 : 336 SC	3	1	0.10	0.10	0.11	0.10	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.28
							3	0.05	0.05	0.02	0.02	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
7							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05
14							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
公約分析機関-2																	
1			0.12	0.12	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.29		
			3	0.04	0.04	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11		
	7		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05			
	14		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05			
公約分析機関-1																	
1	0.13		0.12	0.064	0.063	0.040	0.040	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.24			
	3		0.06	0.06	0.033	0.032	0.028	0.028	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	0.14			
	7	0.03	0.03	0.009	0.009	0.021	0.020	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	0.08				
	14	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
						スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
					1 3 7 14	0.17 0.05 <0.01 <0.01	0.176 0.064 0.011 <0.007	0.175 0.064 0.011 <0.007	0.009 <0.006 <0.006 <0.006	0.009 <0.006 <0.006 <0.006	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.009 <0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009 <0.009	0.37 0.14 0.04 <0.04		
公的分析機関-1																	
					1 3 7 14	0.16 0.07 <0.01 <0.01	0.13 0.03 <0.01 <0.01	0.13 0.03 <0.01 <0.01	0.06 0.04 0.01 <0.01	0.06 0.04 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.37 0.15 0.05 <0.05		
公的分析機関-2																	
				3	1 3 7 14	0.20 0.05 <0.01 <0.01	0.20 0.04 <0.01 <0.01	0.18 0.05 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.41 0.12 <0.05 <0.05		
公的分析機関-1																	
					1 3 7 14	0.20 0.08 <0.01 <0.01	0.20 0.08 <0.01 <0.01	0.193 0.064 0.009 <0.007	0.048 0.029 <0.007 <0.007	0.046 0.029 <0.007 <0.007	0.041 0.038 0.012 0.006	0.040 0.038 0.012 0.006	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.009 <0.009 <0.009 <0.009	0.30 0.16 0.05 0.04	
公的分析機関-1																	
				3	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	残留値 (mg/kg)																
				スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計						
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
すいか (施設) (果実) 2008年	2	灌注 (1回) : 0.02 g ai/育苗ポット + 散布 (2回) : 280~336 sc	3	PHI (日)	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05			
					3	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05			
					7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05		
					14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05		
				公的分析機関-2	1	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04	
					3	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04	
					7	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04	
					14	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04	
				公的分析機関-1	3	PHI (日)	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
							3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
							7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
							14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
公的分析機関-2	1	<0.01	<0.007			<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04			
	3	<0.01	<0.007			<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04			
	7	<0.01	<0.007			<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04			
	14	<0.01	<0.007			<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04			
公的分析機関-1	1	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05			
	3	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05			
	7	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05			
	14	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05			
公的分析機関-2	1	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04					
	3	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04					
	7	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04					
	14	<0.01	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	<0.04					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	残留値 (mg/kg)																																																		
				PHI (日)	スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコンシド		合計																																							
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値																																								
																最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値																																	
メロン (施設) (果実) 2008年	2	散布 : 336SC	3	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.009 <0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009 <0.009	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04	公的分析機関-1																																								
														1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	公的分析機関-2																										
																												1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.007 <0.007 <0.007 <0.007	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04	公的分析機関-1											
																																											1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
				1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01																																									
														1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01																											

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	残留値 (mg/kg)																
				スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計						
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
				PHI (日)	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
いちご (施設) (果実) 2008年	2	散布： 233~336SC	3	公的分析機関-1																
				1	<0.01	0.43	0.42	0.48	0.46	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.95
				3	<0.01	0.39	0.38	0.36	0.36	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.81
				7	<0.01	0.24	0.23	0.22	0.22	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.50
				14	<0.01	0.11	0.11	0.16	0.16	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.31
				1	<0.01	0.88	0.88	2.10	2.10	0.11	0.11	<0.01	<0.01	0.11	0.11	<0.01	<0.01	0.04	0.04	3.14
				3	<0.01	0.58	0.58	1.60	1.60	0.09	0.09	<0.01	<0.01	0.09	0.09	<0.01	<0.01	0.03	0.02	2.30
				7	<0.01	0.42	0.42	0.51	0.50	0.15	0.15	<0.01	<0.01	0.15	0.15	<0.01	<0.01	0.02	0.02	2.10
				14	<0.01	0.20	0.20	0.95	0.94	0.12	0.12	<0.01	<0.01	0.12	0.12	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.29
				公的分析機関-2																
				1	<0.01	0.47	0.46	0.496	0.492	0.040	0.038	<0.007	<0.007	0.009	0.009	<0.007	<0.007	0.009	0.009	1.01
				3	<0.01	0.28	0.28	0.267	0.264	0.035	0.034	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	0.59
				7	<0.01	0.23	0.22	0.243	0.241	0.027	0.027	<0.007	<0.007	0.027	0.027	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	0.50
				14	<0.01	0.15	0.15	0.170	0.166	0.022	0.022	<0.007	<0.007	0.022	0.022	<0.007	<0.007	<0.009	<0.009	0.35

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
					スピロテトラマト		M1		M5		M7		M1 グルコシド		合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
いちご (施設) (果実) 2008年	2	灌注 (1回) : 0.02 g ai/箱砂土 + 散布 (2回) : 233~336SC	3	1 3 7 14 1 3 7 14	公的分析機関-1												
					0.93 0.72 0.45 0.19		2.48 2.13 1.69 1.26		0.110 0.099 0.116 0.130		0.108 0.099 0.114 0.130		<0.007 <0.007 0.007 0.009		0.057 0.040 0.024 0.032		3.57 2.99 2.28 1.62
					0.62 0.65 0.20 0.13		0.53 0.31 0.20 0.15		0.04 0.04 0.02 0.02		0.04 0.04 0.02 0.02		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01		0.01 <0.01 <0.01 <0.01		1.18 1.01 0.44 0.32
					0.72 0.74 0.45 0.25		0.21 0.94 1.09 0.86		0.06 0.06 0.09 0.10		0.06 0.06 0.09 0.10		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01		0.02 0.01 0.02 0.02		2.01 1.75 1.65 1.22
					0.55 0.35 0.32 0.13		0.404 0.210 0.273 0.215		0.035 0.030 0.028 0.031		0.034 0.030 0.028 0.031		<0.007 <0.007 <0.007 <0.007		<0.009 <0.009 <0.009 <0.009		0.99 0.61 0.62 0.39
					0.90 0.77 0.43 0.27		1.59 1.30 1.23 1.02		0.065 0.068 0.072 0.097		0.064 0.068 0.072 0.097		<0.007 <0.007 <0.007 <0.007		0.024 0.016 0.016 0.016		2.57 2.14 1.75 1.40

注)・SC:フロアブル剤(有効成分量22.4%)を用いた。
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
 /:実施せず。

<別紙4：作物残留試験>

—海外ほ場の試験—①

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロ テトラメト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (テキサス) 2004年	ブロッコリー 花蕾 (頭状花)	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.025	0.164	0.160	<0.010	<0.010	0.369
			1	0.030	0.118	0.164	<0.010	<0.010	0.332
			[平均]	0.028	0.141	0.162	<0.010	<0.010	0.351
			3	0.031	0.278	0.382	<0.010	0.040	0.741
			3	0.036	0.272	0.432	<0.010	0.032	0.782
			[平均]	0.034	0.275	0.407	<0.010	0.036	0.762
			7	<0.010	0.265	0.523	<0.010	0.063	0.871
			7	<0.010	0.229	0.459	<0.010	0.071	0.779
			[平均]	<0.010	0.247	0.491	<0.010	0.067	0.825
米国 (カリフォルニア) 2004年	ブロッコリー 花蕾 (頭状花)	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.123	0.138	0.272	<0.010	<0.010	0.553
			0	0.147	0.108	0.194	<0.010	<0.010	0.469
			[平均]	0.135	0.123	0.233	<0.010	<0.010	0.511
			1	0.057	0.128	0.201	<0.010	<0.010	0.406
			1	0.056	0.095	0.216	<0.010	<0.010	0.387
			1	0.029	0.061	0.230	<0.010	<0.010	0.340
			[平均]	0.048	0.095	0.216	<0.010	<0.010	0.378
			3	0.045	0.089	0.241	<0.010	<0.010	0.395
			3	0.065	0.104	0.209	<0.010	<0.010	0.398
			[平均]	0.055	0.097	0.225	<0.010	<0.010	0.397
			7	0.039	0.131	0.356	<0.010	0.011	0.547
			7	0.040	0.171	0.315	<0.010	0.012	0.548
	[平均]	0.040	0.151	0.336	<0.010	0.012	0.548		
	10	<0.010	0.124	0.328	<0.010	0.015	0.487		
	10	<0.010	0.147	0.286	<0.010	0.012	0.465		
	[平均]	<0.010	0.136	0.307	<0.010	0.014	0.476		
	ブロッコリー 花蕾 (調理後)	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.028	0.313	0.016	<0.010	<0.010	0.377
			1	0.030	0.312	0.017	<0.010	<0.010	0.379
			1	0.028	0.318	0.015	<0.010	<0.010	0.381
			[平均]	0.029	0.314	0.016	<0.010	<0.010	0.379
			1	<0.010	0.314	0.016	<0.010	<0.010	0.360
1			<0.010	0.312	0.017	<0.010	<0.010	0.359	
1			<0.010	0.318	0.015	<0.010	<0.010	0.363	
[平均]			<0.010	0.315	0.016	<0.010	<0.010	0.361	
1			<0.010	0.051	0.212	<0.010	<0.010	0.293	
ブロッコリー 花蕾 (洗浄後)	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.055	0.204	<0.010	<0.010	0.289	
		1	<0.010	0.058	0.216	<0.010	<0.010	0.304	
		1	<0.010	0.054	0.211	<0.010	<0.010	0.295	
		[平均]	<0.010	0.054	0.211	<0.010	<0.010	0.295	
		1	<0.010	0.051	0.212	<0.010	<0.010	0.293	
		1	<0.010	0.055	0.204	<0.010	<0.010	0.289	
		1	<0.010	0.058	0.216	<0.010	<0.010	0.304	
		[平均]	<0.010	0.054	0.211	<0.010	<0.010	0.295	
		1	<0.010	0.051	0.212	<0.010	<0.010	0.293	
米国 (カリフォルニア) 2004年	ブロッコリー 花蕾 (頭状花)	0.173 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.022	0.023	0.034	<0.010	<0.010	0.099
			1	0.027	0.033	0.027	<0.010	<0.010	0.107
			[平均]	0.024	0.028	0.031	<0.010	<0.010	0.103
			3	<0.010	0.051	0.053	<0.010	<0.010	0.134
			3	<0.010	0.056	0.050	<0.010	<0.010	0.136
			[平均]	<0.010	0.054	0.052	<0.010	<0.010	0.135
			7	<0.010	0.085	0.063	<0.010	<0.010	0.178
			7	<0.010	0.068	0.068	<0.010	<0.010	0.166
			[平均]	<0.010	0.077	0.066	<0.010	<0.010	0.172

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロ テトラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (テキサス) 2004年	ブロッコリー 花蕾 (頭状花)	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.034	0.121	0.150	<0.010	<0.010	0.325
			1	0.023	0.118	0.127	<0.010	<0.010	0.288
			[平均]	0.029	0.120	0.139	<0.010	<0.010	0.307
			3	0.024	0.166	0.271	<0.010	0.019	0.490
			3	0.015	0.137	0.164	<0.010	0.005	0.331
			[平均]	0.020	0.152	0.218	<0.010	0.012	0.411
			7	0.011	0.229	0.377	<0.010	0.045	0.672
			7	<0.010	0.384	0.398	<0.010	0.033	0.835
			[平均]	0.011	0.306	0.388	<0.010	0.039	0.754
米国 (カリフォルニア) 2004年	カリフラワー 花蕾 (頭状花)	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.093	0.201	<0.010	<0.010	0.324
			1	<0.010	0.102	0.213	<0.010	<0.010	0.345
			[平均]	<0.010	0.098	0.207	<0.010	<0.010	0.335
			3	<0.010	0.048	0.153	<0.010	<0.010	0.231
			3	<0.010	0.059	0.131	<0.010	<0.010	0.220
			[平均]	<0.010	0.054	0.142	<0.010	<0.010	0.226
			7	<0.010	0.094	0.190	<0.010	<0.010	0.314
			7	<0.010	0.059	0.106	<0.010	<0.010	0.195
			[平均]	<0.010	0.077	0.148	<0.010	<0.010	0.255
米国 (カリフォルニア) 2004年	カリフラワー 花蕾 (頭状花)	0.173 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.214	0.207	<0.010	<0.010	0.451
			1	<0.010	0.176	0.189	<0.010	<0.010	0.395
			[平均]	<0.010	0.195	0.198	<0.010	<0.010	0.423
			3	<0.010	0.227	0.178	<0.010	<0.010	0.435
			3	<0.010	0.227	0.213	<0.010	<0.010	0.470
			[平均]	<0.010	0.227	0.196	<0.010	<0.010	0.453
			7	<0.010	0.270	0.242	<0.010	<0.010	0.542
			7	<0.010	0.230	0.245	<0.010	<0.010	0.505
			[平均]	<0.010	0.250	0.244	<0.010	<0.010	0.524
米国 (オレゴン) 2004年	カリフラワー 花蕾 (頭状花)	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.063	0.318	<0.010	0.010	0.411
			1	<0.010	0.058	0.318	<0.010	0.011	0.407
			[平均]	<0.010	0.061	0.318	<0.010	0.011	0.409
			3	<0.010	0.045	0.267	<0.010	0.012	0.344
			3	<0.010	0.056	0.219	<0.010	<0.010	0.305
			[平均]	<0.010	0.051	0.243	<0.010	0.011	0.325
			7	<0.010	0.091	0.315	<0.010	0.020	0.438
			7	<0.010	0.070	0.302	<0.010	0.019	0.402
			[平均]	<0.010	0.081	0.308	<0.010	0.011	0.420
米国 (カリフォルニア) 2004年	カリフラワー 花蕾 (頭状花)	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	<0.010	0.045	0.135	<0.010	<0.010	0.210
			1	<0.010	0.065	0.194	<0.010	<0.010	0.289
			[平均]	<0.010	0.055	0.165	<0.010	<0.010	0.251
			3	<0.010	0.055	0.140	<0.010	<0.010	0.225
			3	<0.010	0.066	0.130	<0.010	<0.010	0.226
			[平均]	<0.010	0.061	0.135	<0.010	<0.010	0.226
			7	<0.010	0.028	0.098	<0.010	<0.010	0.156
			7	<0.010	0.027	0.087	<0.010	<0.010	0.144
			[平均]	<0.010	0.028	0.093	<0.010	<0.010	0.150

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロ トラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ジョージア) 2004年	キャベツ (露地) 葉球	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.057
			1	<0.010	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.054
			[平均]	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.056
			3	<0.010	0.013	0.024	<0.010	<0.010	0.067
			3	<0.010	0.011	0.022	<0.010	<0.010	0.063
			[平均]	<0.010	0.012	0.023	<0.010	<0.010	0.065
	7		<0.010	<0.010	0.023	<0.010	<0.010	0.063	
	7		<0.010	<0.010	0.020	<0.010	0.011	0.061	
	[平均]		<0.010	<0.010	0.022	<0.010	0.010	0.062	
	1		<0.010	<0.010	0.022	<0.010	<0.010	0.062	
	1		<0.010	<0.010	0.026	<0.010	<0.010	0.066	
	[平均]		<0.010	<0.010	0.024	<0.010	<0.010	0.064	
	3		<0.010	<0.010	0.024	<0.010	<0.010	0.064	
	3		<0.010	0.012	0.015	<0.010	<0.010	0.055	
[平均]	<0.010	0.011	0.020	<0.010	<0.010	0.061			
7	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.056			
7	<0.010	<0.010	0.022	<0.010	<0.010	0.062			
[平均]	<0.010	<0.010	0.019	<0.010	<0.010	0.059			
米国 (フロリダ) 2004年	キャベツ (露地) 葉球	0.171 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.329	0.170	0.123	<0.010	<0.010	0.642
			1	0.303	0.157	0.166	<0.010	<0.010	0.646
			[平均]	0.316	0.164	0.145	<0.010	<0.010	0.644
			3	0.053	0.125	0.174	<0.010	<0.010	0.372
			3	0.045	0.102	0.128	<0.010	<0.010	0.295
			[平均]	0.049	0.114	0.151	<0.010	<0.010	0.334
	7		0.059	0.151	0.217	<0.010	0.012	0.449	
	7		0.023	0.159	0.197	<0.010	0.016	0.405	
	[平均]		0.041	0.155	0.207	<0.010	0.014	0.427	
	1		<0.010	0.020	0.050	<0.010	<0.010	0.100	
	1		<0.010	0.029	0.052	<0.010	<0.010	0.111	
	[平均]		<0.010	0.025	0.051	<0.010	<0.010	0.106	
	3		<0.010	0.052	0.089	<0.010	<0.010	0.171	
	3		<0.010	0.036	0.066	<0.010	<0.010	0.132	
[平均]	<0.010	0.044	0.078	<0.010	<0.010	0.152			
7	<0.010	0.055	0.088	<0.010	<0.010	0.173			
7	<0.010	0.039	0.074	<0.010	<0.010	0.143			
[平均]	<0.010	0.047	0.081	<0.010	<0.010	0.158			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロネトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (カンザス) 2004年	キャベツ (露地) 葉球	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.073	0.081	0.107	<0.010	0.018	0.289
			0	0.092	0.096	0.096	<0.010	0.013	0.307
			[平均]	0.083	0.089	0.102	<0.010	0.016	0.298
			1	<0.010	0.085	0.109	<0.010	0.017	0.231
			1	<0.010	0.057	0.097	<0.010	0.015	0.189
			[平均]	<0.010	0.071	0.103	<0.010	0.016	0.210
			3	<0.010	0.061	0.146	<0.010	0.014	0.241
			3	<0.010	0.061	0.111	<0.010	0.011	0.203
			[平均]	<0.010	0.061	0.111	<0.010	0.013	0.222
			7	<0.010	0.067	0.131	<0.010	0.021	0.239
			7	<0.010	0.044	0.108	<0.010	0.018	0.190
			[平均]	<0.010	0.056	0.120	<0.010	0.020	0.215
	10	<0.010	0.032	0.073	<0.010	0.016	0.141		
	10	<0.010	0.039	0.101	<0.010	0.026	0.186		
	[平均]	<0.010	0.036	0.087	0.010	0.021	0.164		
	1	<0.010	0.129	<0.010	<0.010	<0.010	0.169		
	1	<0.010	0.127	<0.010	<0.010	<0.010	0.167		
	1	<0.010	0.116	<0.010	<0.010	<0.010	0.156		
	[平均]	<0.010	0.124	<0.010	<0.010	<0.010	0.164		
	1	<0.010	0.026	0.060	<0.010	0.011	0.117		
	1	<0.010	0.025	0.057	<0.010	0.011	0.113		
1	<0.010	0.026	0.059	<0.010	0.010	0.115			
[平均]	<0.010	0.026	0.059	<0.010	0.011	0.115			
米国 (テキサス) 2004年	キャベツ (露地) 葉球	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.182	0.090	0.156	<0.010	<0.010	0.448
			1	0.123	0.088	0.162	<0.010	<0.010	0.393
			[平均]	0.153	0.089	0.159	<0.010	<0.010	0.421
			3	0.113	0.102	0.209	<0.010	0.011	0.445
			3	0.140	0.093	0.256	<0.010	0.016	0.515
			[平均]	0.127	0.098	0.233	<0.010	0.014	0.480
	7		<0.010	0.040	0.096	<0.010	0.014	0.170	
	7		0.011	0.040	0.127	<0.010	0.016	0.204	
	[平均]		0.011	0.040	0.112	0.010	0.015	0.187	
	1		<0.010	0.016	0.053	<0.010	<0.010	0.099	
	1		<0.010	0.018	0.042	<0.010	<0.010	0.091	
	[平均]		<0.010	0.017	0.048	<0.010	<0.010	0.095	
3	<0.010	0.029	0.108	<0.010	<0.010	0.167			
3	<0.010	0.027	0.101	<0.010	<0.010	0.159			
[平均]	<0.010	0.028	0.105	<0.010	<0.010	0.163			
7	<0.010	0.031	0.158	<0.010	<0.010	0.219			
7	<0.010	0.050	0.110	<0.010	<0.010	0.191			
[平均]	<0.010	0.041	0.134	<0.010	<0.010	0.205			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2004年	キャベツ (露地) 葉球	0.172 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.059	0.029	0.014	<0.010	<0.010	0.122
			1	0.058	0.028	0.016	<0.010	<0.010	0.122
			[平均]	0.059	0.029	0.015	<0.010	<0.010	0.122
			3	0.078	0.029	0.015	<0.010	<0.010	0.142
			3	0.115	0.037	0.020	<0.010	<0.010	0.192
			[平均]	0.097	0.033	0.018	<0.010	<0.010	0.167
	キャベツ 葉球 (外側葉 を除去)		7	0.052	0.029	0.025	<0.010	<0.010	0.126
			7	0.060	0.031	0.026	<0.010	<0.010	0.137
			[平均]	0.056	0.030	0.026	<0.010	<0.010	0.132
			1	<0.010	0.013	0.017	<0.010	<0.010	0.060
			1	<0.010	0.012	0.010	<0.010	<0.010	0.052
			[平均]	<0.010	0.013	0.014	<0.010	<0.010	0.056
			3	<0.010	0.024	0.024	<0.010	<0.010	0.078
			[平均]	<0.010	0.017	0.022	<0.010	<0.010	0.069
7	<0.010	0.012	0.025	<0.010	<0.010	0.067			
7	<0.010	0.014	0.020	<0.010	<0.010	0.064			
[平均]	<0.010	0.013	0.023	<0.010	<0.010	0.066			
米国 (バージニア) 2005年	キャベツ (露地) 葉球	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.757	0.129	<0.010	<0.010	0.018	0.924
			1	0.693	0.099	0.085	<0.010	<0.010	0.897
			[平均]	0.725	0.114	0.048	0.010	0.014	0.911
			3	0.156	0.037	0.079	<0.010	0.037	0.319
			3	0.084	0.026	0.064	<0.010	0.026	0.210
			[平均]	0.120	0.032	0.072	<0.010	0.032	0.265
	キャベツ 葉球 (外側葉 を除去)		7	0.048	0.025	0.057	<0.010	0.025	0.165
			7	0.068	0.028	0.054	<0.010	0.028	0.188
			[平均]	0.058	0.027	0.056	<0.010	0.027	0.177
			1	0.052	0.035	0.063	<0.010	<0.010	0.170
			1	0.034	0.036	0.068	<0.010	<0.010	0.158
			[平均]	0.043	0.036	0.066	0.010	<0.010	0.164
			3	<0.010	0.025	0.074	<0.010	<0.010	0.129
			[平均]	<0.010	0.030	0.075	<0.010	<0.010	0.135
7	<0.010	0.028	0.075	<0.010	<0.010	0.132			
7	<0.010	0.018	0.060	<0.010	<0.010	0.108			
7	<0.010	0.024	0.066	<0.010	<0.010	0.120			
[平均]	<0.010	0.021	0.063	<0.010	<0.010	0.114			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (ジョージア) 2004年	キャベツ (露地) 葉球	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			3	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.056
			3	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	<0.010	0.051
			[平均]	<0.010	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.054
	7		<0.010	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.050	
	7		<0.010	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.050	
	[平均]		<0.010	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.050	
	キャベツ 葉球 (外側葉 を除去)		1	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.056
			1	<0.010	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.055
			[平均]	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.056
			3	<0.010	<0.010	0.012	<0.010	<0.010	0.052
			3	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.057
[平均]		<0.010	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.055		
7	<0.010	<0.010	0.020	<0.010	<0.010	0.060			
7	<0.010	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.054			
[平均]	<0.010	<0.010	0.019	<0.010	<0.010	0.057			
米国 (ジョージア) 2004年	からしな 茎葉	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.176	1.098	0.338	<0.010	0.111	1.733
			1	0.159	1.091	0.354	<0.010	0.076	1.690
			[平均]	0.168	1.095	0.346	<0.010	0.094	1.712
			3	0.049	0.348	0.177	<0.010	0.104	0.688
			3	0.058	0.357	0.206	<0.010	0.091	0.722
			[平均]	0.054	0.353	0.192	<0.010	0.098	0.705
7	<0.010	0.091	0.051	<0.010	0.096	0.258			
7	<0.010	0.097	0.050	<0.010	0.078	0.245			
[平均]	<0.010	0.094	0.051	<0.010	0.087	0.252			
米国 (ニュージャージー) 2004年	からしな 茎葉	0.184 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	1.743	3.216	0.503	<0.010	0.018	5.490
			1	1.549	3.167	0.487	<0.010	0.013	5.226
			[平均]	1.646	3.192	0.495	<0.010	0.016	5.358
			3	0.960	2.036	0.428	<0.010	0.017	3.451
			3	1.126	2.447	0.539	<0.010	0.031	4.153
			[平均]	1.043	2.242	0.484	<0.010	0.024	3.802
7	0.146	1.197	0.257	<0.010	0.053	1.663			
7	0.117	1.204	0.275	<0.010	0.048	1.654			
[平均]	0.132	1.201	0.266	<0.010	0.051	1.659			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロ テトラメト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (フロリダ) 2004年	からしな 茎葉	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.683	2.295	0.692	<0.010	0.262	3.942
			1	0.668	2.292	0.800	<0.010	0.245	4.015
			[平均]	0.676	2.294	0.746	<0.010	0.254	3.979
			3	0.119	1.472	0.499	<0.010	0.394	2.494
			3	0.175	1.428	0.515	<0.010	0.300	2.428
			[平均]	0.147	1.450	0.507	<0.010	0.347	2.461
			7	0.023	0.694	0.327	<0.010	0.245	1.299
			7	0.011	0.593	0.323	<0.010	0.347	1.284
			[平均]	0.017	0.644	0.325	<0.010	0.296	1.292
米国 (ミシシッピ) 2004年	からしな 茎葉	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.023	0.081	0.560	<0.010	0.041	0.715
			0	0.011	0.067	0.706	<0.010	0.035	0.835
			[平均]	0.017	0.074	0.633	<0.010	0.038	0.772
			1	0.026	0.045	0.668	<0.010	0.067	0.816
			1	<0.010	0.048	0.628	<0.010	0.075	0.763
			1	1.714	2.031	0.616	<0.010	0.097	4.446
			[平均]	0.583	0.708	0.637	<0.010	0.080	2.018
			3	1.917	1.621	0.401	<0.010	0.127	4.076
			3	2.675	1.524	0.307	<0.010	0.102	4.618
	[平均]	2.296	1.573	0.354	<0.010	0.115	4.347		
	7	2.422	1.332	0.094	<0.010	0.125	3.983		
	7	3.331	2.032	0.133	<0.010	0.092	5.598		
	[平均]	2.877	1.682	0.114	<0.010	0.109	4.791		
	10	1.439	0.977	0.083	<0.010	0.059	2.568		
	10	1.386	1.398	0.092	<0.010	0.085	2.971		
	[平均]	1.413	1.188	0.088	0.010	0.072	2.770		
	からしな 茎葉	【残留減少試験】 0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	1.835	2.157	0.576	<0.010	0.096	4.674
	1		1.724	1.821	0.720	<0.010	0.098	4.373	
	1		1.583	2.114	0.552	<0.010	0.096	4.355	
	[平均]		1.714	2.031	0.088	<0.010	0.072	4.467	
	からしな 茎葉 (調理後)		1	<0.010	0.458	0.016	<0.010	0.012	0.506
1	<0.010		0.366	0.013	<0.010	0.011	0.410		
1	<0.010		0.373	0.014	<0.010	0.010	0.417		
[平均]	<0.010		0.399	0.014	<0.010	0.011	0.444		
からしな 茎葉 (洗浄後)	1		0.234	0.426	0.535	<0.010	0.061	1.266	
1	0.255	0.505	0.613	<0.010	0.080	1.463			
1	0.248	0.492	0.577	<0.010	0.069	1.396			
[平均]	0.246	0.474	0.575	<0.010	0.070	1.375			
米国 (イリノイ) 2004年	からしな 茎葉	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.058	0.511	0.190	<0.010	0.036	0.805
			1	0.056	0.553	0.189	<0.010	0.039	0.847
			[平均]	0.057	0.532	0.190	<0.010	0.038	0.826
			3	0.030	0.367	0.209	<0.010	0.071	0.687
			3	0.041	0.534	0.213	<0.010	0.068	0.866
			[平均]	0.036	0.451	0.211	<0.010	0.070	0.777
			7	<0.010	0.196	0.117	<0.010	0.059	0.392
7	0.011	0.228	0.106	<0.010	0.043	0.398			
[平均]	0.011	0.212	0.112	<0.010	0.051	0.395			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロ テトラメト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (テキサス) 2004年	からしな 茎葉	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.369	0.334	0.493	<0.010	0.039	1.245
			1	0.428	0.210	0.534	<0.010	0.041	1.223
			[平均]	0.399	0.272	0.514	<0.010	0.040	1.234
			3	0.148	1.405	0.403	<0.010	0.039	2.005
			3	0.160	1.332	0.337	<0.010	0.038	1.877
			[平均]	0.154	1.369	0.370	<0.010	0.039	1.941
			7	0.150	1.200	0.144	<0.010	0.030	1.534
			7	0.088	1.149	0.209	<0.010	0.031	1.487
			[平均]	0.119	1.175	0.177	<0.010	0.031	1.511
米国 (カリフォルニア) 2004年	からしな 茎葉	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	1.160	1.405	0.758	<0.010	0.045	3.378
			1	1.240	1.332	0.754	<0.010	0.042	3.378
			[平均]	1.200	1.369	0.756	<0.010	0.044	3.378
			3	0.861	1.200	0.669	<0.010	0.095	2.835
			3	0.731	1.149	0.558	<0.010	0.072	2.520
			[平均]	0.796	1.175	0.614	<0.010	0.084	2.678
			7	0.042	0.386	0.176	<0.010	0.032	0.646
			7	0.030	0.361	0.201	<0.010	0.034	0.636
			[平均]	0.036	0.374	0.189	<0.010	0.033	0.641
米国 (カリフォルニア) 2004年	からしな 茎葉	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	1.719	1.565	1.010	<0.010	0.035	4.339
			1	1.678	1.594	1.140	<0.010	0.038	4.460
			[平均]	1.699	1.580	1.075	<0.010	0.037	4.400
			3	0.741	0.928	0.615	<0.010	0.039	2.333
			3	0.915	1.138	0.767	<0.010	0.045	2.875
			[平均]	0.828	1.033	0.691	<0.010	0.042	2.604
			7	0.029	0.339	0.191	<0.010	0.024	0.593
			7	0.026	0.335	0.198	<0.010	0.021	0.590
			[平均]	0.028	0.337	0.195	<0.010	0.023	0.592
米国 (カリフォルニア) 2004年	からしな 茎葉	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	2.029	0.930	1.292	<0.010	0.026	4.287
			1	1.985	1.040	1.146	<0.010	0.024	4.205
			[平均]	2.007	0.985	1.219	<0.010	0.025	4.246
			3	1.750	0.891	0.840	<0.010	0.031	3.522
			3	1.546	0.861	0.854	<0.010	0.028	3.299
			[平均]	1.648	0.876	0.847	<0.010	0.026	3.411
			7	0.170	0.449	0.327	<0.010	0.019	0.975
			7	0.148	0.518	0.325	<0.010	0.020	1.021
			[平均]	0.159	0.484	0.326	<0.010	0.020	0.998
米国 (イリノイ) 2004年	からしな 茎葉	0.174 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.042	0.591	0.195	<0.010	0.023	0.861
			1	0.041	0.540	0.168	<0.010	0.025	0.784
			[平均]	0.042	0.566	0.182	<0.010	0.024	0.823
			3	0.025	0.458	0.186	<0.010	0.041	0.720
			3	0.023	0.461	0.215	<0.010	0.039	0.748
			[平均]	0.024	0.460	0.201	<0.010	0.040	0.734
			7	<0.010	0.190	0.102	<0.010	0.039	0.351
			7	<0.010	0.212	0.106	<0.010	0.039	0.377
			[平均]	<0.010	0.201	0.104	<0.010	0.039	0.364

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテラ ト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ジョージア) 2004年	きゅうり 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
米国 (バージニア) 2004年	きゅうり 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	0.033	<0.010	0.073	
			[平均]	<0.010	<0.010	0.022	<0.010	0.062	
米国 (フロリダ) 2004年	きゅうり 果実	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
米国 (カンザス) 2004年	きゅうり 果実	0.165 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.052
			0	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
			[平均]	0.015	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.055
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	きゅうり 果実	【残留減少試験】 0.165 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.051
きゅうり 果実 (皮を 除去後)	【残留減少試験】 0.165 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
		1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
		[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
きゅうり 果実 (洗浄後)	【残留減少試験】 0.165 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
		1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
		[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
米国 (イリノイ) 2004年	きゅうり 果実	0.172 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	<0.010	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.056
			0	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.057
			[平均]	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.056

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトキサ ト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (テキサス) 2004年	きゅうり 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.034	<0.010	0.012	<0.010	<0.010	0.076
			1	0.029	0.010	0.014	<0.010	<0.010	
			[平均]	0.032	0.010	0.013	<0.010	<0.010	
米国 (ジョージア) 2004年	きゅうり 果実	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
米国 (イリノイ) 2004年	きゅうり 果実	0.173 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.057
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
			[平均]	<0.010	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	
米国 (フロリダ) 2004年	メロン, (マスクメロン) 果実	0.171 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.013	0.014	<0.010	<0.010	0.057
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
			[平均]	<0.010	0.012	0.012	<0.010	<0.010	
米国 (ネブラスカ) 2004年	メロン (マスクメロン) 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
			0	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
	3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		
	3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		
	[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010			
	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		
	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		
	[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010			
10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010			
10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010			
[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010				
メロン (マスクメロン) 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
		1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		
		[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		
メロン (マスクメロン) 果実 (皮除去後)	【残留減少試験】	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
		1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		
		[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010		

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトキサト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (テキサス) 2004年	メロン (マスクメロン) 果実	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.069	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.134
			1	0.020	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.062
			[平均]	0.044	0.024	<0.010	<0.010	<0.010	0.098
米国 (カリフォルニア) 2004年	メロン (マスクメロン) 果実	0.173 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.028	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	0.083
			1	0.016	0.018	<0.010	<0.010	<0.010	0.064
			[平均]	0.022	0.022	<0.010	<0.010	<0.010	0.074
米国 (カリフォルニア) 2004年	メロン (マスクメロン) 果実	0.179 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	<0.010	0.056
			1	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.051
			[平均]	0.011	0.013	<0.010	<0.010	<0.010	0.054
米国 (カリフォルニア) 2004年	メロン (マスクメロン) 果実	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (カリフォルニア) 2004年	メロン (マスクメロン) 果実	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.015	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.050
			[平均]	0.013	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.054
米国 (カリフォルニア) 2004年	メロン (マスクメロン) 果実	0.179 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.017	0.016	<0.010	<0.010	<0.010	0.063
			1	0.077	0.056	<0.010	<0.010	<0.010	0.163
			[平均]	0.047	0.036	<0.010	<0.010	<0.010	0.113
米国 (ペンシルバニア) 2004年	スカッシュ 果実	0.181 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.078	0.076	<0.010	<0.010	0.184
			1	<0.010	0.055	0.076	<0.010	<0.010	0.161
			[平均]	<0.010	0.067	0.076	<0.010	<0.010	0.173
			3	<0.010	0.025	0.052	<0.010	<0.010	0.107
			3	<0.010	0.016	0.055	<0.010	<0.010	0.101
			[平均]	<0.010	0.021	0.054	<0.010	<0.010	0.104
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネチン	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ジョージア) 2004年	スカッシュ 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	<0.010	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.055
			0	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	0.053
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	<0.010	0.051
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.050
			3	<0.010	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.050
			3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
	[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050		
	スカッシュ 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			1	<0.010	<0.010	0.018	<0.010	<0.010	0.058
			[平均]	<0.010	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	0.053
			1	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
			1	<0.010	0.023	<0.010	<0.010	<0.010	0.063
			1	<0.010	0.022	<0.010	<0.010	<0.010	0.062
			[平均]	<0.010	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	0.061
1			<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
1			<0.010	<0.010	0.007	<0.010	<0.010	0.047	
1			<0.010	<0.010	0.018	<0.010	<0.010	0.058	
[平均]			<0.010	<0.010	0.012	<0.010	<0.010	0.052	
1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
1	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	<0.010	0.051			
[平均]	<0.010	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.050			
米国 (フロリダ) 2004年	スカッシュ 果実	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.014	0.033	<0.010	<0.010	0.077
			1	<0.010	0.010	0.019	<0.010	<0.010	0.059
			[平均]	<0.010	0.012	0.026	<0.010	<0.010	0.068
			3	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.057
			3	<0.010	0.011	0.033	<0.010	<0.010	0.074
			[平均]	<0.010	0.011	0.025	<0.010	<0.010	0.066
7	<0.010	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.055			
7	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	<0.010	0.051			
[平均]	<0.010	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	0.053			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロテトラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシ ド	合計
米国 (ネブラスカ) 2004年	スカッシュ 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	0.053
			1	<0.010	<0.010	0.020	<0.010	<0.010	0.060
			[平均]	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.057
			3	<0.010	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	0.053
			3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	0.012	<0.010	<0.010	0.052
7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
米国 (カリフォルニア) 2004年	スカッシュ 果実	0.177 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.062	0.043	0.017	<0.010	<0.010	0.142
			1	0.045	0.034	<0.010	<0.010	<0.010	0.109
			[平均]	0.054	0.039	0.014	<0.010	<0.010	0.126
			3	0.077	0.050	0.014	<0.010	<0.010	0.161
			3	0.042	0.028	0.013	<0.010	<0.010	0.103
			[平均]	0.060	0.039	0.014	<0.010	<0.010	0.132
7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
7	0.020	0.015	0.012	<0.010	<0.010	0.067			
[平均]	0.015	0.013	0.011	<0.010	<0.010	0.059			
米国 (ネブラスカ) 2004年	スカッシュ 果実	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	<0.010	0.051
			1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	<0.010	0.051
			3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050			
米国 (ペンシルバニア) 2004年	トマト 果実	0.179 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.077	<0.010	<0.010	0.016	0.123
			1	<0.010	0.078	<0.010	<0.010	0.012	0.120
			[平均]	<0.010	0.078	<0.010	<0.010	0.014	0.122
			3	<0.010	0.133	<0.010	<0.010	0.031	0.194
			3	<0.010	0.101	<0.010	<0.010	0.023	0.154
			[平均]	<0.010	0.117	<0.010	<0.010	0.027	0.174
7	<0.010	0.072	<0.010	<0.010	0.021	0.123			
7	<0.010	0.062	<0.010	<0.010	0.015	0.107			
[平均]	<0.010	0.067	<0.010	<0.010	0.018	0.115			
米国 (ジョージア) 2004年	トマト 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.025	0.052	<0.010	<0.010	<0.010	0.107
			1	0.021	0.042	<0.010	<0.010	<0.010	0.093
			[平均]	0.023	0.047	<0.010	<0.010	<0.010	0.100
			3	<0.010	0.058	<0.010	<0.010	<0.010	0.098
			3	<0.010	0.047	<0.010	<0.010	<0.010	0.087
			[平均]	<0.010	0.053	<0.010	<0.010	<0.010	0.093
7	<0.010	0.056	<0.010	<0.010	0.021	0.107			
7	<0.010	0.068	<0.010	<0.010	0.023	0.121			
[平均]	<0.010	0.062	<0.010	<0.010	0.022	0.114			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (フロリダ) 2004年	トマト 果実	0.168 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.132	0.010	<0.010	<0.010	0.172
			1	<0.010	0.165	0.022	<0.010	<0.010	0.217
			[平均]	<0.010	0.149	0.016	<0.010	<0.010	0.195
			3	<0.010	0.130	0.013	<0.010	<0.010	0.173
			3	<0.010	0.195	<0.010	<0.010	<0.010	0.235
			[平均]	<0.010	0.163	0.012	<0.010	<0.010	0.204
米国 (フロリダ) 2004年	トマト 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.227	<0.010	<0.010	0.011	0.268
			7	<0.010	0.215	0.011	<0.010	0.013	0.259
			[平均]	<0.010	0.221	0.011	<0.010	0.012	0.264
			1	<0.010	0.037	<0.010	<0.010	<0.010	0.077
			1	<0.010	0.032	<0.010	<0.010	<0.010	0.072
			[平均]	<0.010	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
米国 (フロリダ) 2004年	トマト 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	<0.010	0.034	<0.010	<0.010	<0.010	0.074
			3	<0.010	0.032	<0.010	<0.010	<0.010	0.072
			[平均]	<0.010	0.033	<0.010	<0.010	<0.010	0.073
			7	<0.010	0.086	<0.010	<0.010	0.025	0.141
			7	<0.010	0.056	<0.010	<0.010	0.018	0.104
			[平均]	<0.010	0.071	<0.010	<0.010	0.022	0.123
米国 (カンザス) 2004年	トマト 果実	0.199 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.022	0.027	<0.010	<0.010	<0.010	0.079
			0	0.039	0.031	<0.010	<0.010	<0.010	0.100
			[平均]	0.031	0.029	<0.010	<0.010	<0.010	0.090
			1	<0.010	0.030	<0.010	<0.010	<0.010	0.070
			1	<0.010	0.020	<0.010	<0.010	<0.010	0.060
			[平均]	<0.010	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	0.065
			4	<0.010	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	0.065
			4	<0.010	0.019	<0.010	<0.010	<0.010	0.059
			[平均]	<0.010	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	0.062
			7	<0.010	0.025	<0.010	<0.010	0.013	0.068
7	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	0.057			
[平均]	<0.010	0.021	<0.010	<0.010	0.012	0.063			
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	10	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
			10	<0.010	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.052
			[平均]	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	<0.010	0.055
			1	0.045	0.086	<0.010	<0.010	<0.010	0.1610
			3	0.034	0.163	<0.010	<0.010	<0.010	0.227
			3	0.048	0.104	<0.010	<0.010	<0.010	0.182
3	0.043	0.129	<0.010	<0.010	0.011	0.203			
[平均]	0.042	0.132	<0.010	<0.010	0.010	0.204			
7	0.043	0.153	<0.010	<0.010	0.017	0.233			
7	0.035	0.153	<0.010	<0.010	0.018	0.226			
[平均]	0.039	0.153	<0.010	<0.010	0.018	0.230			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピノサト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.077	0.108	<0.010	<0.010	0.013	0.218
			1	0.077	0.102	<0.010	<0.010	0.011	0.210
			[平均]	0.077	0.105	<0.010	<0.010	0.012	0.214
			3	0.062	0.079	<0.010	<0.010	0.013	0.174
			3	0.064	0.101	<0.010	<0.010	0.019	0.204
			[平均]	0.063	0.090	<0.010	<0.010	0.016	0.189
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.014	0.100	<0.010	<0.010	<0.010	0.144
			1	<0.010	0.103	<0.010	<0.010	<0.010	0.143
			[平均]	0.012	0.102	<0.010	<0.010	<0.010	0.144
			4	<0.010	0.110	<0.010	<0.010	<0.010	0.150
			4	<0.010	0.103	<0.010	<0.010	<0.010	0.143
			[平均]	<0.010	0.107	<0.010	<0.010	<0.010	0.147
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.194	<0.010	<0.010	<0.010	0.234
			7	<0.010	0.202	<0.010	<0.010	<0.010	0.242
			[平均]	<0.010	0.198	<0.010	<0.010	<0.010	0.238
			1	0.051	0.080	<0.010	<0.010	<0.010	0.161
			1	0.047	0.092	<0.010	<0.010	<0.010	0.169
			[平均]	0.049	0.086	<0.010	<0.010	<0.010	0.165
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.018	0.061	<0.010	<0.010	<0.010	0.109
			3	0.012	0.038	<0.010	<0.010	<0.010	0.080
			[平均]	0.015	0.050	<0.010	<0.010	<0.010	0.095
			7	<0.010	0.046	<0.010	<0.010	<0.010	0.086
			7	<0.010	0.051	<0.010	<0.010	<0.010	0.091
			[平均]	<0.010	0.049	<0.010	<0.010	<0.010	0.089
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.012	0.071	<0.010	<0.010	<0.010	0.113
			1	0.010	0.071	<0.010	<0.010	<0.010	0.111
			[平均]	0.011	0.071	<0.010	<0.010	<0.010	0.112
			3	0.017	0.131	<0.010	<0.010	0.015	0.183
			3	0.017	0.133	<0.010	<0.010	0.018	0.188
			[平均]	0.017	0.132	<0.010	<0.010	0.017	0.186
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.129	<0.010	<0.010	0.014	0.173
			7	<0.010	0.158	<0.010	<0.010	0.021	0.209
			[平均]	<0.010	0.144	<0.010	<0.010	0.018	0.191
			1	0.014	0.087	<0.010	<0.010	<0.010	0.131
			1	0.025	0.123	<0.010	<0.010	0.012	0.180
			[平均]	0.020	0.105	<0.010	<0.010	0.011	0.156
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	<0.010	0.098	<0.010	<0.010	<0.010	0.138
			3	<0.010	0.086	<0.010	<0.010	<0.010	0.126
			[平均]	<0.010	0.092	<0.010	<0.010	<0.010	0.132
			7	0.016	0.146	<0.010	<0.010	0.016	0.198
			7	0.022	0.229	<0.010	<0.010	0.035	0.306
			[平均]	0.019	0.188	<0.010	<0.010	0.026	0.252

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.014	0.063	<0.010	<0.010	<0.010	0.107
			1	0.025	0.088	<0.010	<0.010	<0.010	0.143
			[平均]	0.020	0.076	<0.010	<0.010	<0.010	0.125
			3	0.017	0.058	<0.010	<0.010	<0.010	0.105
			3	0.013	0.077	<0.010	<0.010	<0.010	0.120
			[平均]	0.015	0.068	<0.010	<0.010	<0.010	0.113
米国 (ジョージア) 2004年	トマト 果実	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.011	0.031	<0.010	<0.010	<0.010	0.072
			1	0.012	0.033	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
			[平均]	0.012	0.032	<0.010	<0.010	<0.010	0.074
			3	<0.010	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
			3	<0.010	0.036	<0.010	<0.010	0.011	0.077
			[平均]	<0.010	0.036	<0.010	<0.010	0.011	0.076
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.177 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	<0.010	0.036	<0.010	<0.010	0.015	0.081
			7	<0.010	0.024	<0.010	<0.010	<0.010	0.064
			[平均]	<0.010	0.030	<0.010	<0.010	0.013	0.073
			1	0.060	0.064	<0.010	<0.010	<0.010	0.154
			1	0.045	0.048	<0.010	<0.010	<0.010	0.123
			[平均]	0.053	0.056	<0.010	<0.010	<0.010	0.139
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.177 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	0.053	0.078	<0.010	<0.010	<0.010	0.161
			3	0.049	0.093	<0.010	<0.010	<0.010	0.172
			[平均]	0.051	0.086	<0.010	<0.010	<0.010	0.167
			7	0.022	0.086	<0.010	<0.010	<0.010	0.138
			7	0.029	0.086	<0.010	<0.010	0.011	0.146
			[平均]	0.026	0.086	<0.010	<0.010	0.010	0.142
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.177 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.070	0.063	<0.010	<0.010	0.011	0.164
			1	0.088	0.071	<0.010	<0.010	<0.010	0.189
			[平均]	0.079	0.067	<0.010	<0.010	0.011	0.177
			3	0.070	0.049	<0.010	<0.010	<0.010	0.149
			3	0.047	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.112
			[平均]	0.059	0.042	<0.010	<0.010	<0.010	0.131
米国 (カリフォルニア) 2004年	トマト 果実	0.177 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.110	0.084	<0.010	<0.010	<0.010	0.224
			7	0.123	0.082	<0.010	<0.010	<0.010	0.235
			[平均]	0.117	0.083	<0.010	<0.010	<0.010	0.230

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロネトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (ジョージア) 2004年	ピーマン 果実	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.011	0.051	0.019	<0.010	<0.010	0.101
			0	0.011	0.059	0.023	<0.010	<0.010	0.113
			[平均]	0.011	0.055	0.021	<0.010	<0.010	0.107
			1	<0.010	0.093	0.049	<0.010	<0.010	0.172
			1	<0.010	0.089	0.037	<0.010	<0.010	0.156
			[平均]	<0.010	0.091	0.043	<0.010	<0.010	0.164
			3	<0.010	0.077	0.045	<0.010	<0.010	0.152
			3	<0.010	0.099	0.038	<0.010	<0.010	0.167
			[平均]	<0.010	0.088	0.042	<0.010	<0.010	0.160
			7	<0.010	0.190	0.060	<0.010	0.022	0.292
7	<0.010	0.108	0.053	<0.010	0.018	0.199			
[平均]	<0.010	0.149	0.057	<0.010	0.020	0.246			
10	<0.010	0.087	0.045	<0.010	0.023	0.175			
10	<0.010	0.191	0.051	<0.010	0.033	0.295			
[平均]	<0.010	0.139	0.048	<0.010	0.028	0.235			
米国 (フロリダ) 2004年	ピーマン 果実	0.172 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.102	0.058	<0.010	0.011	0.191
			1	<0.010	0.148	0.092	<0.010	0.017	0.277
			[平均]	<0.010	0.125	0.075	<0.010	0.014	0.234
			3	0.013	0.286	0.120	<0.010	0.034	0.463
			3	0.014	0.492	0.205	<0.010	0.054	0.775
			[平均]	0.014	0.389	0.163	<0.010	0.044	0.619
7	<0.010	0.361	0.145	<0.010	0.057	0.583			
7	<0.010	0.258	0.137	<0.010	0.062	0.477			
[平均]	<0.010	0.310	0.141	<0.010	0.060	0.530			
米国 (ネブラスカ) 2004年	ピーマン 果実	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.394	0.139	<0.010	0.017	0.570
			1	<0.010	0.232	0.112	<0.010	0.016	0.380
			[平均]	<0.010	0.313	0.126	<0.010	0.017	0.475
			4	<0.010	0.276	0.119	<0.010	0.015	0.430
			4	<0.010	0.269	0.134	<0.010	0.018	0.441
			[平均]	<0.010	0.273	0.127	<0.010	0.017	0.436
7	<0.010	0.242	0.083	<0.010	0.020	0.365			
7	<0.010	0.615	0.233	<0.010	0.051	0.919			
[平均]	<0.010	0.429	0.158	<0.010	0.036	0.642			
米国 (テキサス) 2004年	ピーマン 果実	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	<0.010	0.204	0.039	<0.010	<0.010	0.273
			1	<0.010	0.263	0.069	<0.010	<0.010	0.362
			[平均]	<0.010	0.234	0.054	<0.010	<0.010	0.318
			3	<0.010	0.204	0.037	<0.010	<0.010	0.271
			3	<0.010	0.210	0.051	<0.010	<0.010	0.291
			[平均]	<0.010	0.207	0.044	<0.010	<0.010	0.281
7	<0.010	0.203	0.065	<0.010	<0.010	0.298			
7	<0.010	0.247	0.036	<0.010	<0.010	0.313			
[平均]	<0.010	0.225	0.051	<0.010	<0.010	0.306			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト ラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2004年	ピーマン 果実	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.025	0.530	0.096	<0.010	0.021	0.682
			1	0.033	0.489	0.075	<0.010	0.022	0.629
			[平均]	0.029	0.510	0.086	<0.010	0.022	0.656
			3	0.026	0.690	0.078	<0.010	0.031	0.835
			3	0.016	0.609	0.116	<0.010	0.027	0.778
			[平均]	0.021	0.650	0.097	<0.010	0.029	0.807
			7	<0.010	0.446	0.131	<0.010	0.033	0.630
			7	0.014	0.749	0.229	<0.010	0.068	1.070
			[平均]	0.012	0.598	0.180	<0.010	0.051	0.850
米国 (カリフォルニア) 2004年	ピーマン 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.046	0.208	0.047	<0.010	<0.010	0.321
			1	0.034	0.106	0.042	<0.010	<0.010	0.202
			[平均]	0.040	0.157	0.045	<0.010	<0.010	0.262
			3	0.028	0.183	0.057	<0.010	<0.010	0.288
			3	0.049	0.374	0.050	<0.010	0.012	0.495
			[平均]	0.039	0.279	0.054	<0.010	0.011	0.392
			7	0.035	0.271	0.057	<0.010	0.013	0.386
			7	0.032	0.413	0.070	<0.010	0.024	0.549
			[平均]	0.034	0.342	0.064	<0.010	0.019	0.468
米国 (フロリダ) 2004年	ピーマン 果実	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.016	0.093	0.059	<0.010	<0.010	0.188
			1	0.031	0.175	0.124	<0.010	0.021	0.361
			[平均]	0.024	0.134	0.092	<0.010	0.016	0.275
			3	0.020	0.235	0.099	<0.010	0.026	0.390
			3	0.032	0.208	0.088	<0.010	0.020	0.358
			[平均]	0.026	0.222	0.094	<0.010	0.023	0.374
			7	<0.010	0.247	0.077	<0.010	0.040	0.384
			7	<0.010	0.200	0.096	<0.010	0.045	0.361
			[平均]	<0.010	0.224	0.087	<0.010	0.043	0.373
米国 (カリフォルニア) 2004年	ピーマン 果実	0.175 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	1	0.022	0.141	0.031	<0.010	<0.010	0.214
			1	0.019	0.225	0.040	<0.010	<0.010	0.304
			[平均]	0.021	0.183	0.036	<0.010	<0.010	0.259
			3	0.028	0.375	0.059	<0.010	0.016	0.488
			3	0.025	0.278	0.052	<0.010	0.013	0.378
			[平均]	0.027	0.327	0.056	<0.010	0.015	0.433
			7	<0.010	0.304	0.043	<0.010	0.023	0.390
			7	0.011	0.289	0.056	<0.010	0.024	0.390
			[平均]	0.011	0.297	0.050	<0.010	0.024	0.390

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト ラ マ	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (バージニア) 2004年	とうがらし 果実	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.067	0.856	0.139	<0.010	0.014	1.086
			1	0.088	1.116	0.143	<0.010	0.022	1.379
			[平均]	0.078	0.986	0.141	<0.010	0.018	1.233
			3	0.024	0.678	0.145	<0.010	0.026	0.883
			3	0.029	0.670	0.129	<0.010	0.020	0.858
			[平均]	0.027	0.674	0.137	<0.010	0.023	0.871
米国 (フロリダ) 2004年	とうがらし 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.796	0.088	<0.010	0.039	0.943
			7	0.011	1.267	0.129	<0.010	0.054	1.471
			[平均]	0.011	1.032	0.109	<0.010	0.047	1.207
			1	0.052	0.452	0.057	<0.010	<0.010	0.581
			1	0.053	0.402	0.060	<0.010	<0.010	0.535
			[平均]	0.053	0.427	0.059	<0.010	<0.010	0.558
米国 (カリフォルニア) 2004年	とうがらし 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.041	0.524	0.074	<0.010	0.013	0.662
			3	0.027	0.445	0.059	<0.010	0.011	0.552
			[平均]	0.034	0.485	0.067	<0.010	0.012	0.607
			7	0.036	0.710	0.138	<0.010	0.029	0.923
			7	0.028	0.421	0.110	<0.010	0.019	0.588
			[平均]	0.032	0.566	0.124	<0.010	0.024	0.756
米国 (カリフォルニア) 2004年	とうがらし 果実	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	1	0.027	0.343	0.035	<0.010	0.012	0.427
			1	0.038	0.391	0.032	<0.010	0.010	0.481
			[平均]	0.033	0.367	0.034	<0.010	0.011	0.454
			3	0.048	0.594	0.080	<0.010	0.026	0.758
			3	0.051	0.577	0.093	<0.010	0.036	0.767
			[平均]	0.050	0.586	0.087	<0.010	0.031	0.763
米国 (フロリダ) 2004年	とうがらし 果実	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.025	0.566	0.070	<0.010	0.040	0.711
			7	0.021	0.802	0.091	<0.010	0.044	0.998
			[平均]	0.038	0.684	0.081	<0.010	0.042	0.855
			1	0.060	0.610	0.036	<0.010	<0.010	0.726
			1	0.041	0.426	0.040	<0.010	<0.010	0.527
			[平均]	0.051	0.518	0.038	<0.010	<0.010	0.627
米国 (フロリダ) 2004年	とうがらし 果実	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	0.031	0.175	0.033	<0.010	<0.010	0.259
			3	0.045	0.231	0.056	<0.010	<0.010	0.352
			[平均]	0.038	0.203	0.045	<0.010	<0.010	0.306
			7	0.031	0.458	0.093	<0.010	0.019	0.611
			7	0.026	0.303	0.066	<0.010	0.013	0.418
			[平均]	0.029	0.381	0.080	<0.010	0.016	0.515

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (バージニア) 2004年	レタス 頭部	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.311	0.270	0.053	<0.010	0.025	0.669
			3	0.277	0.411	0.096	<0.010	0.042	0.836
			[平均]	0.294	0.341	0.075	<0.010	0.034	0.753
			7	0.083	0.172	0.031	<0.010	0.030	0.326
	7		0.057	0.172	0.031	<0.010	0.027	0.297	
	[平均]		0.070	0.172	0.031	<0.010	0.029	0.312	
	レタス 内側葉 (外側葉を 除く)		3	0.094	0.220	0.050	<0.010	0.011	0.385
			3	0.075	0.215	0.068	<0.010	0.013	0.381
[平均]		0.085	0.218	0.059	<0.010	0.012	0.383		
7		0.017	0.122	0.048	<0.010	0.014	0.211		
7	0.014	0.146	0.044	<0.010	0.013	0.227			
[平均]	0.016	0.134	0.046	<0.010	0.014	0.219			
米国 (フロリダ) 2005年	レタス 頭部	0.173 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.010	0.143	0.025	<0.010	0.143	0.331
			3	<0.010	0.118	0.027	<0.010	0.115	0.280
			[平均]	0.010	0.131	0.026	<0.010	0.129	0.306
			7	<0.010	0.058	0.022	<0.010	0.167	0.267
	7		<0.010	0.030	0.016	<0.010	0.102	0.168	
	[平均]		<0.010	0.044	0.019	<0.010	0.135	0.218	
	レタス 内側葉 (外側葉を 除く)		3	<0.010	0.078	0.014	<0.010	0.065	0.177
			3	<0.010	0.063	0.016	<0.010	0.058	0.157
[平均]		<0.010	0.071	0.015	<0.010	0.062	0.167		
7		<0.010	0.071	0.022	<0.010	0.099	0.212		
7	<0.010	0.066	0.018	<0.010	0.075	0.179			
[平均]	<0.010	0.069	0.020	<0.010	0.087	0.196			
米国 (カリフォルニア) 2004年	レタス 頭部	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.230	0.153	0.063	<0.010	0.010	0.466
			0	0.398	0.209	0.090	<0.010	0.011	0.718
			[平均]	0.314	0.181	0.077	<0.010	0.011	0.592
			1	0.334	0.151	0.098	<0.010	0.017	0.610
			1	0.346	0.207	0.083	<0.010	0.020	0.666
			[平均]	0.340	0.179	0.091	<0.010	0.019	0.638
			3	0.038	0.089	0.044	<0.010	0.016	0.197
			3	0.066	0.119	0.041	<0.010	0.020	0.256
			[平均]	0.052	0.104	0.043	<0.010	0.018	0.227
			7	0.014	0.057	0.043	<0.010	0.022	0.146
7	0.035	0.060	0.034	<0.010	0.021	0.160			
[平均]	0.025	0.059	0.039	<0.010	0.022	0.153			
10	<0.010	0.039	0.028	<0.010	0.018	0.105			
10	<0.010	0.043	0.026	<0.010	0.010	0.099			
[平均]	<0.010	0.041	0.027	<0.010	0.014	0.102			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピノサト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2004年	レタス 頭部	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.324	0.271	0.100	<0.010	0.021	0.726
			3	0.326	0.267	0.069	<0.010	0.018	0.690
			[平均]	0.325	0.269	0.085	<0.010	0.020	0.708
			7	0.144	0.146	0.078	<0.010	0.022	0.400
	7		0.244	0.219	0.090	<0.010	0.025	0.588	
	[平均]		0.194	0.183	0.084	<0.010	0.024	0.494	
	レタス 内側葉 (外側葉を除く)		3	0.037	0.090	0.038	<0.010	<0.010	0.185
			3	0.058	0.103	0.049	<0.010	<0.010	0.230
[平均]		0.048	0.097	0.044	<0.010	<0.010	0.208		
7		<0.010	0.055	0.035	<0.010	<0.010	0.120		
7	<0.010	0.034	0.042	<0.010	<0.010	0.106			
[平均]	<0.010	0.045	0.039	<0.010	<0.010	0.113			
米国 (カリフォルニア) 2004年	レタス 頭部	0.173 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.365	0.176	0.230	<0.010	0.032	0.813
			3	0.373	0.230	0.178	<0.010	0.026	0.817
			[平均]	0.369	0.203	0.204	<0.010	0.029	0.815
			7	0.025	0.135	0.062	<0.010	0.015	0.247
	7		0.012	0.111	0.051	<0.010	0.010	0.194	
	[平均]		0.019	0.123	0.057	<0.010	0.013	0.221	
	レタス 内側葉 (外側葉を除く)		3	<0.010	0.045	0.036	<0.010	<0.010	0.111
			3	<0.010	0.078	0.045	<0.010	<0.010	0.153
[平均]		<0.010	0.062	0.041	<0.010	<0.010	0.132		
7		<0.010	0.091	0.046	<0.010	<0.010	0.167		
7	<0.010	0.127	0.046	<0.010	<0.010	0.205			
[平均]	<0.010	0.109	0.046	<0.010	<0.010	0.185			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシ ド	
米国 (カリフォルニア) 2004年	レタス 頭部	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.338	0.327	0.197	<0.010	0.046	0.918
			3	0.282	0.234	0.165	<0.010	0.034	0.725
			[平均]	0.310	0.281	0.181	<0.010	0.040	0.822
	7		0.165	0.132	0.138	<0.010	0.034	0.479	
	7		0.215	0.170	0.138	<0.010	0.028	0.561	
	[平均]		0.190	0.151	0.138	<0.010	0.031	0.520	
レタス 内側葉 (外側葉を除く)	3	<0.010	0.047	0.043	<0.010	<0.010	0.120		
	3	<0.010	0.054	0.043	<0.010	<0.010	0.127		
	[平均]	<0.010	0.051	0.043	<0.010	<0.010	0.124		
7	<0.010	0.016	0.027	<0.010	<0.010	0.073			
7	<0.010	0.014	0.023	<0.010	<0.010	0.067			
[平均]	<0.010	0.015	0.025	<0.010	<0.010	0.070			
米国 (フロリダ) 2005年	レタス 頭部	0.180 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	<0.010	0.069	0.017	<0.010	0.067	0.173
			3	0.026	0.117	0.026	<0.010	0.107	0.286
			[平均]	0.018	0.093	0.022	<0.010	0.087	0.230
	7		<0.010	0.019	0.013	<0.010	0.084	0.136	
	7		<0.010	0.011	<0.010	<0.010	0.042	0.083	
	[平均]		<0.010	0.015	0.012	<0.010	0.063	0.110	
レタス 内側葉 (外側葉を除く)	3	<0.010	0.075	0.014	<0.010	0.051	0.160		
	3	<0.010	0.099	0.021	<0.010	0.081	0.221		
	[平均]	<0.010	0.087	0.018	<0.010	0.066	0.191		
7	<0.010	0.020	0.012	<0.010	0.071	0.123			
7	<0.010	0.037	0.010	<0.010	0.055	0.122			
[平均]	<0.010	0.029	0.011	<0.010	0.063	0.123			
米国 (カリフォルニア) 2004年	レタス 頭部	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	0.382	0.366	0.097	<0.010	0.024	0.879
			3	0.446	0.398	0.159	<0.010	0.022	1.035
			[平均]	0.414	0.382	0.128	<0.010	0.023	0.957
	7		0.110	0.188	0.073	<0.010	0.025	0.406	
	7		0.106	0.124	0.085	<0.010	0.020	0.345	
	[平均]		0.108	0.156	0.079	<0.010	0.023	0.376	
内側葉 (外側葉を除く)	3	0.048	0.107	0.051	<0.010	<0.010	0.226		
	3	0.061	0.107	0.053	<0.010	<0.010	0.241		
	[平均]	0.055	0.107	0.052	<0.010	<0.010	0.234		
7	<0.010	0.037	0.050	<0.010	<0.010	0.117			
7	0.020	0.072	0.040	<0.010	<0.010	0.152			
[平均]	0.015	0.055	0.045	<0.010	<0.010	0.135			
米国 (ジョージア) 2005年	リーフ レタス	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.226	0.303	0.063	<0.010	0.123	0.725
			3	0.209	0.286	0.065	<0.010	0.120	0.690
			[平均]	0.218	0.295	0.064	<0.010	0.122	0.708
			7	0.046	0.143	0.034	<0.010	0.134	0.367
7	0.038	0.131	0.036	<0.010	0.120	0.335			
[平均]	0.042	0.137	0.035	<0.010	0.127	0.351			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (フロリダ) 2005年	リーフ レタス	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	1.937	1.814	0.264	<0.010	0.205	4.230
			0	1.971	1.591	0.262	<0.010	0.202	4.036
			[平均]	1.954	1.703	0.263	<0.010	0.204	4.133
			1	1.008	1.598	0.242	<0.010	0.501	3.359
			1	0.461	1.193	0.171	<0.010	0.302	2.137
			[平均]	0.735	1.396	0.207	<0.010	0.402	2.748
			3	0.027	0.569	0.046	<0.010	0.374	1.026
			3	0.043	0.458	0.056	<0.010	0.429	0.996
			[平均]	0.035	0.514	0.051	<0.010	0.402	1.011
			7	<0.010	0.210	0.028	<0.010	0.296	0.554
7	<0.010	0.197	0.026	<0.010	0.271	0.514			
[平均]	<0.010	0.204	0.027	<0.010	0.284	0.534			
10	<0.010	0.126	0.012	<0.010	0.060	0.218			
10	<0.010	0.105	0.011	<0.010	0.046	0.182			
[平均]	<0.010	0.116	0.012	<0.010	0.053	0.200			
米国 (カリフォルニア) 2004年	リーフ レタス	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	<0.010	0.098	0.034	<0.010	0.036	0.188
			3	<0.010	0.102	0.040	<0.010	0.046	0.208
			[平均]	<0.010	0.100	0.037	<0.010	0.041	0.198
			7	<0.010	0.045	0.018	<0.010	0.030	0.113
7	<0.010	0.042	0.017	<0.010	0.036	0.115			
[平均]	<0.010	0.044	0.018	<0.010	0.033	0.114			
米国 (カリフォルニア) 2004年	リーフ レタス	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.453	0.502	0.095	<0.010	0.112	1.172
			3	0.306	0.434	0.071	<0.010	0.096	0.917
			[平均]	0.380	0.468	0.083	<0.010	0.104	1.045
			7	0.336	0.257	0.045	<0.010	0.159	0.807
7	0.260	0.231	0.041	<0.010	0.157	0.699			
[平均]	0.298	0.244	0.043	<0.010	0.158	0.753			
米国 (カリフォルニア) 2004年	リーフ レタス	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.995	0.510	0.133	<0.010	0.028	1.676
			3	0.874	0.482	0.143	<0.010	0.022	1.531
			[平均]	0.935	0.496	0.138	<0.010	0.025	1.604
			7	0.463	0.324	0.121	<0.010	0.041	0.959
7	0.529	0.345	0.100	<0.010	0.036	1.020			
[平均]	0.496	0.335	0.111	<0.010	0.039	0.990			
米国 (カリフォルニア) 2004年	リーフ レタス	0.171 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.142	0.502	0.033	<0.010	0.024	0.711
			3	0.156	0.509	0.041	<0.010	0.028	0.744
			[平均]	0.149	0.506	0.037	<0.010	0.026	0.728
			7	0.060	0.201	0.027	<0.010	0.027	0.325
7	0.042	0.188	0.028	<0.010	0.023	0.291			
[平均]	0.051	0.195	0.028	<0.010	0.025	0.308			
米国 (カリフォルニア) 2004年	リーフ レタス	0.181 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	0.015	0.123	0.048	<0.010	0.031	0.227
			3	<0.010	0.109	0.045	<0.010	0.037	0.211
			[平均]	0.013	0.116	0.047	<0.010	0.034	0.219
			7	<0.010	0.040	0.018	<0.010	0.039	0.117
7	<0.010	0.038	0.020	<0.010	0.046	0.124			
[平均]	<0.010	0.039	0.019	<0.010	0.043	0.121			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (フロリダ) 2004年	セロリ 茎葉	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.089	0.065	0.062	<0.010	0.022	0.248
			3	0.252	0.133	0.071	<0.010	0.024	0.490
			[平均]	0.171	0.099	0.067	<0.010	0.023	0.369
			7	<0.010	0.037	0.034	<0.010	0.031	0.122
			7	0.010	0.037	0.031	<0.010	0.027	0.115
			[平均]	0.010	0.037	0.033	<0.010	0.029	0.119
米国 (ネブラスカ) 2004年	セロリ 茎葉	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	1.088	0.522	0.185	<0.010	0.075	1.880
			0	0.767	0.390	0.150	<0.010	0.068	1.385
			[平均]	0.928	0.456	0.168	<0.010	0.072	1.633
			1	0.695	0.357	0.210	<0.010	0.082	1.354
			1	0.458	0.264	0.155	<0.010	0.071	0.958
			[平均]	0.577	0.311	0.183	<0.010	0.077	1.156
			3	0.248	0.214	0.229	<0.010	0.064	0.765
			3	0.222	0.198	0.214	<0.010	0.073	0.717
	3	0.108	0.170	0.184	<0.010	0.101	0.573		
	3	0.112	0.125	0.164	<0.010	0.081	0.492		
	3	0.119	0.144	0.197	<0.010	0.078	0.548		
	[平均]	0.162	0.170	0.198	<0.010	0.079	0.619		
	7	0.127	0.073	0.152	<0.010	0.107	0.469		
	7	0.172	0.089	0.169	<0.010	0.128	0.568		
	[平均]	0.150	0.081	0.161	<0.010	0.118	0.519		
	10	0.042	0.035	0.091	<0.010	0.131	0.309		
10	0.037	0.034	0.079	<0.010	0.155	0.315			
[平均]	0.040	0.035	0.085	<0.010	0.143	0.312			
	セロリ 茎葉	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布) 【残留減少試験】	3	0.108	0.170	0.184	<0.010	0.101	0.573
			3	0.112	0.125	0.164	<0.010	0.081	0.492
			3	0.119	0.144	0.197	<0.010	0.078	0.548
			[平均]	0.113	0.146	0.182	<0.010	0.087	0.538
	セロリ 茎葉 (外皮を除去)		3	<0.010	0.028	0.038	<0.010	0.030	0.116
			3	<0.010	0.028	0.041	<0.010	0.043	0.132
			3	<0.010	0.034	0.048	<0.010	0.054	0.156
			[平均]	<0.010	0.030	0.042	<0.010	0.042	0.135
	セロリ 茎葉 (外皮を 除去及び洗浄)		3	<0.010	0.033	0.061	<0.010	0.041	0.155
			3	<0.010	0.036	0.077	<0.010	0.053	0.186
			3	<0.010	0.035	0.076	<0.010	0.056	0.187
			[平均]	<0.010	0.035	0.071	<0.010	0.050	0.176
米国 (カリフォルニア) 2004年	セロリ 茎葉	0.179 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.107	0.134	0.093	<0.010	0.043	0.387
			3	0.085	0.126	0.084	<0.010	0.045	0.350
			[平均]	0.096	0.130	0.089	<0.010	0.044	0.369
			7	0.099	0.089	0.070	<0.010	0.053	0.321
			7	0.147	0.110	0.080	<0.010	0.051	0.398
			[平均]	0.123	0.100	0.075	<0.010	0.052	0.360
米国 (カリフォルニア) 2004年	セロリ 茎葉	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	1.401	0.539	0.246	<0.010	0.049	2.245
			3	1.309	0.548	0.224	<0.010	0.051	2.142
			[平均]	1.355	0.544	0.235	<0.010	0.050	2.194
			7	0.845	0.322	0.216	<0.010	0.071	1.464
			7	1.078	0.388	0.265	<0.010	0.082	1.823
			[平均]	0.962	0.355	0.241	<0.010	0.077	1.644

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2004年	セロリ 茎葉	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.261	0.158	0.147	<0.010	0.030	0.606
			3	0.276	0.171	0.159	<0.010	0.035	0.651
			[平均]	0.269	0.165	0.153	<0.010	0.033	0.629
			7	0.096	0.093	0.129	<0.010	0.047	0.375
			7	0.092	0.087	0.139	<0.010	0.043	0.371
[平均]	0.094	0.090	0.134	<0.010	0.045	0.373			
米国 (カリフォルニア) 2004年	セロリ 茎葉	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	1.948	0.494	0.078	<0.010	0.103	2.633
			3	1.665	0.548	0.092	<0.010	0.117	2.432
			[平均]	1.807	0.521	0.085	<0.010	0.110	2.533
			7	1.345	0.349	0.056	<0.010	0.126	1.886
			7	1.395	0.380	0.059	<0.010	0.162	2.006
[平均]	1.370	0.365	0.058	<0.010	0.144	1.946			
米国 (ネブラスカ) 2004年	セロリ 茎葉	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	0.127	0.125	0.145	<0.010	0.033	0.440
			3	0.189	0.139	0.119	<0.010	0.033	0.490
			[平均]	0.158	0.132	0.132	<0.010	0.033	0.465
			7	0.172	0.075	0.128	<0.010	0.047	0.432
			7	0.221	0.096	0.145	<0.010	0.066	0.538
[平均]	0.197	0.086	0.137	<0.010	0.057	0.485			
米国 (カリフォルニア) 2004年	セロリ 茎葉	0.173 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	0.164	0.129	0.077	<0.010	0.028	0.408
			3	0.155	0.121	0.085	<0.010	0.031	0.402
			[平均]	0.160	0.125	0.081	<0.010	0.030	0.405
			7	0.099	0.090	0.081	<0.010	0.037	0.317
			7	0.189	0.106	0.083	<0.010	0.040	0.428
[平均]	0.144	0.098	0.082	<0.010	0.039	0.373			
米国 (ペンシルバニア) 2004年	ほうれんそう 茎葉	0.183 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.216	0.943	0.296	<0.010	0.086	1.551
			3	0.040	0.173	0.055	<0.010	0.063	0.341
			[平均]	0.128	0.558	0.176	<0.010	0.075	0.946
			6	0.025	0.179	0.080	<0.010	0.072	0.366
			6	0.184	0.936	0.285	<0.010	0.097	1.512
[平均]	0.105	0.558	0.183	<0.010	0.085	0.939			
米国 (フロリダ) 2005年	ほうれんそう 茎葉	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	1.724	1.472	0.313	<0.010	0.015	3.534
			0	2.226	2.137	0.565	<0.010	0.029	4.967
			[平均]	1.975	1.805	0.439	<0.010	0.022	4.251
			1	0.031	0.215	0.099	<0.010	0.027	0.382
			1	0.026	0.173	0.088	<0.010	0.026	0.323
			[平均]	0.029	0.194	0.094	<0.010	0.027	0.353
			3	0.026	0.107	0.058	<0.010	0.034	0.235
			3	0.023	0.083	0.055	<0.010	0.033	0.204
			[平均]	0.025	0.095	0.057	<0.010	0.034	0.220
			7	0.011	0.012	0.016	<0.010	0.015	0.064
7	0.017	0.012	0.014	<0.010	0.034	0.087			
[平均]	0.014	0.012	0.015	<0.010	0.025	0.076			
10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.025	0.065			
10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.020	0.060			
[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.023	0.063			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (テキサス) 2004年	ほうれんそう 茎葉	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.561	0.815	0.143	<0.010	<0.010	1.539
			3	0.577	0.707	0.167	<0.010	0.010	1.471
			[平均]	0.569	0.761	0.155	<0.010	0.010	1.505
			7	0.090	0.146	0.033	<0.010	0.010	0.289
			7	0.163	0.167	0.045	<0.010	0.010	0.395
[平均]	0.127	0.157	0.039	<0.010	0.010	0.342			
米国 (アイダホ) 2004年	ほうれんそう 茎葉	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.852	1.581	0.324	<0.010	0.014	2.781
			3	1.272	1.734	0.325	<0.010	0.019	3.360
			[平均]	1.062	1.658	0.325	<0.010	0.017	3.071
			7	0.774	1.151	0.170	<0.010	0.017	2.122
			7	0.617	1.230	0.166	<0.010	0.019	2.042
[平均]	0.696	1.191	0.168	<0.010	0.018	2.082			
米国 (カリフォルニア) 2004年	ほうれんそう 茎葉	0.174 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.491	0.613	0.072	<0.010	0.010	1.196
			3	0.470	0.648	0.052	<0.010	0.015	1.195
			[平均]	0.481	0.631	0.062	<0.010	0.013	1.196
			7	0.320	0.298	0.032	<0.010	0.012	0.672
			7	0.327	0.262	0.024	<0.010	0.011	0.634
[平均]	0.324	0.280	0.028	<0.010	0.012	0.653			
米国 (カリフォルニア) 2004年	ほうれんそう 茎葉	0.172 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	0.223	0.585	0.162	<0.010	0.023	1.003
			3	0.233	0.587	0.174	<0.010	0.027	1.031
			[平均]	0.228	0.586	0.168	<0.010	0.025	1.017
			7	0.036	0.142	0.059	<0.010	0.029	0.276
			7	0.017	0.058	0.022	<0.010	0.029	0.136
[平均]	0.027	0.100	0.041	<0.010	0.029	0.206			
米国 (カリフォルニア) 2004年	ほうれんそう 茎葉	0.174 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	3	0.845	0.088	<0.010	<0.010	1.385	2.338
			3	0.953	0.104	<0.010	<0.010	1.577	2.654
			[平均]	0.899	0.096	<0.010	<0.010	1.481	2.496
			7	0.401	0.030	<0.010	<0.010	0.726	1.177
			7	0.369	0.021	<0.010	<0.010	0.646	1.056
[平均]	0.385	0.026	0.010	<0.010	0.686	1.117			
米国 (ペンシルバニア) 2005年	ばいしょ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.362	0.035	<0.010	<0.010	0.427
			7	<0.010	0.327	0.040	<0.010	<0.010	0.397
			[平均]	<0.010	0.345	0.038	<0.010	<0.010	0.412
米国 (ニューヨーク) 2005年	ばいしょ 塊茎	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	6	<0.010	0.135	0.014	<0.010	<0.010	0.179
			6	<0.010	0.147	0.015	<0.010	<0.010	0.192
			[平均]	<0.010	0.141	0.015	<0.010	<0.010	0.186
米国 (フロリダ) 2005年	ばいしょ 塊茎	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.285	0.047	<0.010	<0.010	0.362
			7	<0.010	0.210	0.027	<0.010	<0.010	0.267
			[平均]	<0.010	0.248	0.037	<0.010	<0.010	0.315

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ジョージア) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	<0.010	0.156	0.028	<0.010	<0.010	0.214
			3	<0.010	0.226	0.042	<0.010	<0.010	0.298
			[平均]	<0.010	0.191	0.035	<0.010	<0.010	0.256
			7	<0.010	0.151	0.031	<0.010	<0.010	0.212
			7	<0.010	0.219	0.036	<0.010	<0.010	0.285
			[平均]	<0.010	0.185	0.034	<0.010	<0.010	0.249
米国 (ジョージア) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	10	<0.010	0.150	0.032	<0.010	<0.010	0.212
			10	<0.010	0.175	0.029	<0.010	<0.010	0.234
			[平均]	<0.010	0.163	0.031	<0.010	<0.010	0.223
			14	<0.010	0.173	0.026	<0.010	<0.010	0.229
			14	<0.010	0.149	0.028	<0.010	<0.010	0.207
			[平均]	<0.010	0.161	0.027	<0.010	<0.010	0.218
米国 (ジョージア) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	20	<0.010	0.121	0.023	<0.010	<0.010	0.174
			20	<0.010	0.133	0.023	<0.010	<0.010	0.186
			[平均]	<0.010	0.127	0.023	<0.010	<0.010	0.180
			7	<0.010	0.170	0.019	<0.010	<0.010	0.219
			7	<0.010	0.146	0.015	<0.010	<0.010	0.191
			[平均]	<0.010	0.158	0.017	<0.010	<0.010	0.205
米国 (カンザス) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.170	0.019	<0.010	<0.010	0.219
米国 (カンザス) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.146	0.015	<0.010	<0.010	0.191
米国 (カンザス) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	0.158	0.017	<0.010	<0.010	0.205
米国 (イリノイ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.029	<0.010	<0.010	<0.010	0.069
米国 (イリノイ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	0.065
米国 (イリノイ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	0.027	<0.010	<0.010	<0.010	0.067
米国 (ネブラスカ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	6	<0.010	0.357	0.070	<0.010	<0.010	0.457
米国 (ネブラスカ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	6	<0.010	0.354	0.059	<0.010	<0.010	0.443
米国 (ネブラスカ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	0.356	0.065	<0.010	<0.010	0.450
米国 (ミネソタ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.179 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.036	<0.010	<0.010	<0.010	0.076
米国 (ミネソタ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.179 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.034	<0.010	<0.010	<0.010	0.074
米国 (ミネソタ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.179 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.043	<0.010	<0.010	<0.010	0.083
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.070	<0.010	<0.010	<0.010	0.110
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	0.057	<0.010	<0.010	<0.010	0.097
米国 (カリフォルニア) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (カリフォルニア) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (カリフォルニア) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.040	<0.010	<0.010	<0.010	0.080
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.037	<0.010	<0.010	<0.010	0.077
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	0.039	<0.010	<0.010	<0.010	0.079
米国 (ワシントン) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.039	<0.010	<0.010	<0.010	0.079
米国 (ワシントン) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.042	<0.010	<0.010	<0.010	0.082
米国 (ワシントン) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.175 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	[平均]	<0.010	0.041	<0.010	<0.010	<0.010	0.081

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	3	<0.010	0.056	<0.010	<0.010	<0.010	0.096
			3	<0.010	0.068	<0.010	<0.010	<0.010	0.108
			[平均]	<0.010	0.062	<0.010	<0.010	<0.010	0.102
			6	<0.010	0.086	<0.010	<0.010	<0.010	0.126
			6	<0.010	0.077	<0.010	<0.010	<0.010	0.117
			[平均]	<0.010	0.082	<0.010	<0.010	<0.010	0.122
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	8	<0.010	0.058	<0.010	<0.010	<0.010	0.098
			8	<0.010	0.079	0.011	<0.010	<0.010	0.120
			[平均]	<0.010	0.069	0.011	<0.010	<0.010	0.109
			13	<0.010	0.040	<0.010	<0.010	<0.010	0.080
			13	<0.010	0.086	0.011	<0.010	<0.010	0.127
			[平均]	<0.010	0.063	0.011	<0.010	<0.010	0.104
米国 (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	20	<0.010	0.102	<0.010	<0.010	<0.010	0.142
			20	<0.010	0.089	<0.010	<0.010	<0.010	0.129
			[平均]	<0.010	0.096	<0.010	<0.010	<0.010	0.136
			7	<0.010	0.156	0.012	<0.010	<0.010	0.198
			7	<0.010	0.096	<0.010	<0.010	<0.010	0.136
			[平均]	<0.010	0.126	0.011	<0.010	<0.010	0.167
米国 Ephrata, (ワシントン) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.177 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.069	<0.010	<0.010	<0.010	0.109
			7	<0.010	0.081	<0.010	<0.010	<0.010	0.121
			[平均]	<0.010	0.075	<0.010	<0.010	<0.010	0.115
米国 Payette, (アイダホ) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.178 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	<0.010	0.036	<0.010	<0.010	<0.010	0.076
			7	<0.010	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
			[平均]	<0.010	0.036	<0.010	0.010	0.010	0.076
米国 Stilwell, (カンザス) 2005年	ほいしよ 塊茎	0.180 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	<0.010	0.092	0.014	<0.010	<0.010	0.136
			7	<0.010	0.098	0.011	<0.010	<0.010	0.139
			[平均]	<0.010	0.095	0.013	<0.010	<0.010	0.138

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (イリノイ) 2005年	ばいしょ 塊茎	0.179 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	<0.010	0.031	<0.010	<0.010	<0.010	0.071
			7	<0.010	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	0.061
			[平均]	<0.010	0.026	<0.010	<0.010	<0.010	0.066
米国 (アイダホ) 2005年	ばいしょ 塊茎	0.178 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	<0.010	0.039	<0.010	<0.010	<0.010	0.079
			7	<0.010	0.043	<0.010	<0.010	<0.010	0.083
			[平均]	<0.010	0.041	<0.010	<0.010	<0.010	0.081
米国 (ワシントン) 2005年	ばいしょ 塊茎	0.176 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	<0.010	0.020	<0.010	<0.010	<0.010	0.060
			7	<0.010	0.024	<0.010	<0.010	<0.010	0.064
			[平均]	<0.010	0.022	<0.010	<0.010	<0.010	0.062
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.356 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.203	0.077	<0.050	<0.050	<0.050	0.430
			0	0.199	0.069	<0.050	<0.050	<0.050	0.418
			[平均]	0.201	0.073	<0.050	<0.050	<0.050	0.424
			1	0.127	0.142	<0.050	<0.050	<0.050	0.419
			1	0.111	0.137	<0.050	<0.050	<0.050	0.398
			1	0.104	0.148	<0.050	<0.050	<0.050	0.402
			1	0.095	0.063	<0.050	<0.050	<0.050	0.308
			1	0.090	0.075	<0.050	<0.050	<0.050	0.315
			[平均]	0.105	0.113	<0.050	<0.050	<0.050	0.368
			7	0.097	0.075	<0.050	<0.050	<0.050	0.322
	7	0.095	0.061	<0.050	<0.050	<0.050	0.306		
	[平均]	0.096	0.068	<0.050	<0.050	<0.050	0.314		
	10	0.081	0.061	<0.050	<0.050	<0.050	0.292		
	10	0.073	0.059	<0.050	<0.050	<0.050	0.282		
	[平均]	0.077	0.060	<0.050	<0.050	<0.050	0.287		
	15	0.081	0.059	<0.050	<0.050	<0.050	0.290		
	15	0.087	0.063	<0.050	<0.050	<0.050	0.300		
	[平均]	0.084	0.061	<0.050	<0.050	<0.050	0.295		
	オレンジ 果実	0.356 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.127	0.351	0.106	<0.050	0.057	0.691
			1	0.111	0.323	0.100	<0.050	0.050	0.634
			1	0.104	0.308	0.092	<0.050	0.054	0.608
[平均]	0.114	0.327	0.099	<0.050	0.054	0.644			
オレンジ 果肉	0.356 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
		1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
		1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250			
オレンジ 果皮	0.356 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.241	0.351	0.106	<0.050	0.057	0.805	
		1	0.218	0.323	0.100	<0.050	0.050	0.741	
		1	0.222	0.308	0.092	<0.050	0.054	0.726	
[平均]	0.227	0.327	0.099	<0.050	0.054	0.757			
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.057	0.078	<0.050	<0.050	<0.050	0.285
			1	0.055	0.079	<0.050	<0.050	<0.050	0.284
			[平均]	0.056	0.079	<0.050	<0.050	<0.050	0.285
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.360 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシ ド	
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.349 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.347 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.182	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.382
			1	0.131	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.331
			[平均]	0.157	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.357
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.352 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.094	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.294
			1	0.109	0.051	<0.050	<0.050	<0.050	0.310
			[平均]	0.102	0.051	<0.050	<0.050	<0.050	0.302
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.352 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.349 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.353 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.133	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.333
			1	0.151	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.351
			[平均]	0.142	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.342
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.103	0.072	<0.050	<0.050	<0.050	0.325
			1	0.094	0.076	<0.050	<0.050	<0.050	0.320
			[平均]	0.099	0.074	<0.050	<0.050	<0.050	0.323
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.351 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.117	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.317
			1	0.138	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.338
			[平均]	0.128	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.328
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.360 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.090	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.290
			1	0.088	0.052	<0.050	<0.050	<0.050	0.290
			[平均]	0.089	0.051	<0.050	<0.050	<0.050	0.290
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.207	<0.050	0.076	<0.050	<0.050	0.433
			1	0.194	<0.050	0.077	<0.050	<0.050	0.421
			[平均]	0.201	<0.050	0.077	<0.050	<0.050	0.427
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.119	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.319
			1	0.105	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.305
			[平均]	0.112	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.312
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.352 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.175	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.375
			1	0.174	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.374
			[平均]	0.175	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.375
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.359 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.135	0.062	<0.050	<0.050	<0.050	0.347
			1	0.156	0.069	<0.050	<0.050	<0.050	0.375
			[平均]	0.146	0.066	<0.050	<0.050	<0.050	0.361
米国 (テキサス) 2005年	オレンジ 果実	0.355 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロ ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシ ド	合計
米国 (テキサス) 2005年	オレンジ 果実	0.355 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
米国 (カリフォルニア) 2005年	オレンジ 果実	0.349 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.083	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.283
			1	0.119	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.319
			[平均]	0.101	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.301
米国 (カリフォルニア) 2005年	オレンジ 果実	0.346 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	0.058	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.258
			[平均]	0.054	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.254
米国 (カリフォルニア) 2006年	オレンジ 果実	0.360 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.119	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.319
			1	0.136	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.336
			[平均]	0.128	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.328
米国 (カリフォルニア) 2006年	オレンジ 果実	0.356 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.098	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.298
			1	0.093	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.293
			[平均]	0.096	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.296
米国 (カリフォルニア) 2005年	オレンジ 果実	0.346 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
米国 (カリフォルニア) 2005年	オレンジ 果実	0.347 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	0.053	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.253
			[平均]	0.052	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.252
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.360 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
米国 (フロリダ) 2005年	オレンジ 果実	0.350 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.213	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.413
			1	0.163	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.363
			[平均]	0.188	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.388
米国 (カリフォルニア) 2005年	オレンジ 果実	0.347 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.105	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.305
			1	0.109	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.309
			[平均]	0.107	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.307
米国 (フロリダ) 2005年	レモン 果実	0.355 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.080	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.280
			1	0.077	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.277
			[平均]	0.079	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.279
米国 (フロリダ) 2005年	レモン 果実	0.354 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	0.055	<0.050	<0.050	<0.050	0.255
			1	<0.050	0.051	<0.050	<0.050	<0.050	0.251
			[平均]	<0.050	0.053	<0.050	<0.050	<0.050	0.253
米国 (カリフォルニア) 2006年	レモン 果実	0.349 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	0.088	<0.050	<0.050	<0.050	0.288
			1	<0.050	0.095	<0.050	<0.050	<0.050	0.295
			[平均]	<0.050	0.092	<0.050	<0.050	<0.050	0.292
米国 (カリフォルニア) 2005年	レモン 果実	0.347 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.178	0.118	<0.050	<0.050	<0.050	0.446
			1	0.199	0.116	<0.050	<0.050	<0.050	0.465
			[平均]	0.189	0.117	<0.050	<0.050	<0.050	0.456

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシ ド	
米国 (カリフォルニア) 2006年	レモン 果実	0.345 kg ai/ha ^{OD} (散布)	0	0.144	0.051	<0.050	<0.050	<0.050	0.345
			0	0.207	0.065	<0.050	<0.050	<0.050	0.422
			[平均]	0.176	0.058	<0.050	<0.050	<0.050	0.384
			1	0.145	0.067	<0.050	<0.050	<0.050	0.362
			1	0.108	0.052	<0.050	<0.050	<0.050	0.310
			[平均]	0.127	0.060	<0.050	<0.050	<0.050	0.336
			7	0.072	0.057	<0.050	<0.050	<0.050	0.279
			7	0.072	0.128	<0.050	<0.050	<0.050	0.350
			[平均]	0.072	0.093	<0.050	<0.050	<0.050	0.315
			10	0.082	0.123	<0.050	<0.050	<0.050	0.355
10	0.102	0.135	<0.050	<0.050	<0.050	0.387			
[平均]	0.092	0.129	<0.050	<0.050	<0.050	0.371			
14	0.052	0.175	<0.050	<0.050	<0.050	0.377			
14	0.057	0.181	<0.050	<0.050	<0.050	0.388			
[平均]	0.055	0.178	<0.050	<0.050	<0.050	0.383			
米国 (カリフォルニア) 2005年	レモン 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.118	0.159	<0.050	<0.050	<0.050	0.427
			1	0.102	0.115	<0.050	<0.050	<0.050	0.367
			[平均]	0.110	0.137	<0.050	<0.050	<0.050	0.397
米国 (カリフォルニア) 2006年	レモン 果実	0.355 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.084	0.060	<0.050	<0.050	<0.050	0.294
			1	0.074	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.274
			[平均]	0.079	0.055	<0.050	<0.050	<0.050	0.284
米国 (カリフォルニア) 2006年	レモン 果実	0.354 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.056	0.124	<0.050	<0.050	<0.050	0.330
			1	0.051	0.103	<0.050	<0.050	<0.050	0.304
			[平均]	0.054	0.114	<0.050	<0.050	<0.050	0.317
米国 (カリフォルニア) 2005年	レモン 果実	0.353 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.142	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.342
			1	0.119	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.319
			[平均]	0.131	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.331
米国 (カリフォルニア) 2005年	レモン 果実	0.344 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	0.070	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.270
			1	0.057	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.257
			[平均]	0.064	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.264
米国 (カリフォルニア) 2005年	レモン 果実	0.350 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.105	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.305
			1	0.192	0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.392
			[平均]	0.149	0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.349

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロトラ マ	M1	M5	M7	M1 グルコシ ド	合計
米国 (フロリダ) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.354 kg ai/ha ^{OD} (散布)	0	0.056	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.256
			0	0.084	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.284
			[平均]	0.070	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.270
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			7	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			7	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			10	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
10	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250			
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250			
14	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250			
14	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250			
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250			
米国 (フロリダ) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.353 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	0.050	<0.050	<0.050	<0.050	0.250
			1	<0.050	0.063	<0.050	<0.050	<0.050	0.263
			[平均]	<0.050	0.057	<0.050	<0.050	<0.050	0.257
7	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250			
7	<0.050	<0.050	0.051	<0.050	<0.050	0.251			
[平均]	<0.050	<0.050	0.051	<0.050	<0.050	0.251			
米国 (フロリダ) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.356 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
米国 (フロリダ) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
米国 (フロリダ) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.354 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
米国 (フロリダ) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.351 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
米国 (テキサス) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.353 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
米国 (テキサス) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.355 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
米国 (カリフォルニア) 2006年	グレープ フルーツ 果実	0.347 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
米国 (カリフォルニア) 2006年	グレープ フルーツ 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布) a	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		
[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250		

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシ ド	合計
米国 (カリフォルニア) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.350 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
米国 (カリフォルニア) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.346 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
米国 (フロリダ) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.353 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
米国 (テキサス) 2005年	グレープ フルーツ 果実	0.356 kg ai/ha ^{OD} (散布)	1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250
			1	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
			[平均]	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.250	
米国 (ニューヨーク) 2005年	りんご 果実	0.434 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.052
			7	0.016	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.056
			[平均]	0.014	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.054
			14	0.032	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.076
			14	0.021	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.061
[平均]	0.027	<0.010	0.012	<0.010	<0.010	0.069			
米国 (ニューヨーク) 2005年	りんご 果実	0.434 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.021	0.011	0.016	<0.010	<0.010	0.068
			7	0.021	0.012	0.020	<0.010	<0.010	0.073
			[平均]	0.021	0.012	0.018	<0.010	<0.010	0.071
			14	0.022	0.013	0.026	<0.010	<0.010	0.081
			14	0.022	0.013	0.022	<0.010	<0.010	0.077
[平均]	0.022	0.013	0.024	<0.010	<0.010	0.079			
米国 (ペンシルバニア) 2005年	りんご 果実	0.444 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.084	0.012	0.016	<0.010	<0.010	0.132
			7	0.114	0.017	0.020	<0.010	<0.010	0.171
			[平均]	0.099	0.015	0.018	<0.010	<0.010	0.152
			14	0.078	0.016	0.021	<0.010	<0.010	0.135
			14	0.095	0.016	0.022	<0.010	<0.010	0.153
[平均]	0.087	0.016	0.022	<0.010	<0.010	0.144			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ペンシルバニア) 2005年	りんご 果実	0.438 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.070	0.018	0.026	<0.010	<0.010	0.134
			7	0.064	0.019	0.024	<0.010	<0.010	0.127
			[平均]	0.067	0.019	0.025	<0.010	<0.010	0.131
			14	0.040	0.013	0.022	<0.010	<0.010	0.095
			14	0.044	0.013	0.023	<0.010	<0.010	0.100
[平均]	0.042	0.013	0.023	<0.010	<0.010	0.098			
米国 (バージニア) 2005年	りんご 果実	0.431 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.049	0.020	0.018	<0.010	<0.010	0.107
			7	0.051	0.021	0.033	<0.010	<0.010	0.125
			[平均]	0.050	0.021	0.026	<0.010	<0.010	0.116
			14	0.034	0.015	0.011	<0.010	<0.010	0.080
			14	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.061
[平均]	0.028	0.013	0.011	<0.010	<0.010	0.071			
米国 (バージニア) 2005年	りんご 果実	0.434 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.034	0.012	0.065	<0.010	<0.010	0.131
			7	0.027	<0.010	0.082	<0.010	<0.010	0.139
			[平均]	0.031	0.011	0.074	<0.010	<0.010	0.135
			14	0.020	<0.010	0.056	<0.010	<0.010	0.106
			14	0.027	0.012	0.055	<0.010	<0.010	0.114
[平均]	0.024	0.011	0.056	<0.010	<0.010	0.110			
米国 (ジョージア) 2005年	りんご 果実	0.434 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.054	0.017	0.017	0.012	<0.010	0.110
			7	0.056	0.016	0.020	0.012	<0.010	0.114
			[平均]	0.055	0.017	0.019	0.012	<0.010	0.112
			14	0.022	<0.010	0.016	0.011	<0.010	0.069
			14	0.020	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.064
[平均]	0.021	<0.010	0.015	0.011	<0.010	0.067			
米国 (ジョージア) 2005年	りんご 果実	0.436 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.044	0.023	0.029	0.020	<0.010	0.126
			7	0.039	0.022	0.028	0.022	<0.010	0.121
			[平均]	0.042	0.023	0.029	0.021	<0.010	0.124
			14	0.018	0.016	0.029	0.021	<0.010	0.094
			14	0.019	0.017	0.025	0.023	<0.010	0.094
[平均]	0.019	0.017	0.027	0.022	<0.010	0.094			
米国 (ミシガン) 2005年	りんご 果実	0.440 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.041	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.081
			7	0.031	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.071
			[平均]	0.036	<0.010	0.010	<0.010	<0.010	0.076
			14	0.031	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.071
			14	0.023	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.091
[平均]	0.027	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.081			
米国 (ミシガン) 2005年	りんご 果実	0.441 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.022	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.063
			7	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.065
			[平均]	0.024	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.064
			14	0.018	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	0.061
			14	0.018	0.011	0.017	<0.010	<0.010	0.066
[平均]	0.018	0.011	0.015	<0.010	<0.010	0.064			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
カナダ (オンタリオ) 2005年	りんご 果実	0.439 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.012	0.014	<0.010	<0.010	<0.010	0.056
			7	0.016	0.014	<0.010	<0.010	<0.010	0.060
			[平均]	0.014	0.014	<0.010	<0.010	<0.010	0.058
			14	0.016	0.018	0.011	<0.010	<0.010	0.065
			14	0.018	0.019	0.013	0.011	<0.010	0.071
[平均]	0.017	0.019	0.012	0.011	<0.010	0.068			
カナダ (オンタリオ) 2005年	りんご 果実	0.440 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.014	0.022	0.017	0.011	<0.010	0.074
			7	0.015	0.023	0.013	0.012	<0.010	0.073
			[平均]	0.015	0.023	0.015	0.012	<0.010	0.074
			14	0.011	0.017	0.012	0.012	<0.010	0.062
			14	<0.010	0.019	0.012	0.012	<0.010	0.063
[平均]	0.011	0.018	0.012	0.012	<0.010	0.063			
米国 (ユタ) 2005年	りんご 果実	0.441 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.081	0.039	0.017	0.022	<0.010	0.169
			7	0.088	0.034	0.012	0.017	<0.010	0.161
			[平均]	0.085	0.037	0.015	0.020	<0.010	0.165
			14	0.066	0.042	0.020	0.018	<0.010	0.156
			14	0.061	0.039	0.025	0.021	<0.010	0.156
[平均]	0.064	0.041	0.023	0.020	<0.010	0.156			
米国 (ユタ) 2005年	りんご 果実	0.437 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.108	0.093	0.095	0.069	<0.010	0.375
			7	0.085	0.078	0.068	0.063	<0.010	0.304
			[平均]	0.097	0.086	0.082	0.066	<0.010	0.340
			14	0.066	0.096	0.093	0.067	<0.010	0.332
			14	0.059	0.078	0.081	0.062	<0.010	0.290
[平均]	0.063	0.087	0.087	0.065	<0.010	0.311			
米国 (カリフォルニア) 2005年	りんご 果実	0.438 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.276	0.010	<0.010	0.014	<0.010	0.320
			7	0.316	0.016	0.011	0.016	<0.010	0.369
			[平均]	0.296	0.013	0.011	0.015	<0.010	0.345
			13	0.221	<0.010	<0.010	0.019	<0.010	0.270
			13	0.230	<0.010	<0.010	0.012	<0.010	0.272
[平均]	0.226	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	0.271			
米国 (アイダホ) 2005年	りんご 果実	0.444 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.206	0.055	0.017	<0.010	<0.010	0.298
			0	0.287	0.055	0.023	<0.010	<0.010	0.385
			[平均]	0.247	0.055	0.020	<0.010	<0.010	0.342
			7	0.218	0.053	0.024	<0.010	<0.010	0.315
			7	0.236	0.057	0.030	<0.010	<0.010	0.343
			[平均]	0.227	0.055	0.027	<0.010	<0.010	0.329
			9	0.228	0.073	0.039	<0.010	<0.010	0.360
			9	0.417	0.075	0.042	<0.010	<0.010	0.554
[平均]	0.323	0.074	0.041	<0.010	<0.010	0.457			
14	0.103	0.057	0.032	<0.010	<0.010	0.212			
14	0.102	0.055	0.026	<0.010	<0.010	0.203			
[平均]	0.103	0.056	0.029	<0.010	<0.010	0.208			
21	0.104	0.056	0.039	<0.010	<0.010	0.219			
21	0.078	0.040	0.027	<0.010	<0.010	0.165			
[平均]	0.091	0.048	0.033	<0.010	<0.010	0.192			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (アイダホ) 2005年	りんご 果実	0.443 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.104	0.086	0.044	<0.010	<0.010	0.254
			7	0.097	0.086	0.045	<0.010	<0.010	0.248
			[平均]	0.101	0.086	0.045	<0.010	<0.010	0.251
			14	0.052	0.089	0.051	<0.010	<0.010	0.212
			14	0.062	0.093	0.055	<0.010	<0.010	0.230
[平均]	0.057	0.091	0.053	<0.010	<0.010	0.221			
米国 (オレゴン) 2005年	りんご 果実	0.445 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.026	0.028	0.019	0.011	<0.010	0.094
			7	0.027	0.028	0.018	<0.010	<0.010	0.093
			[平均]	0.027	0.028	0.019	0.011	<0.010	0.094
			14	0.015	0.020	0.025	<0.010	<0.010	0.080
			14	0.022	0.022	0.024	0.010	<0.010	0.088
[平均]	0.019	0.021	0.025	0.010	<0.010	0.084			
米国 (オレゴン) 2005年	りんご 果実	0.438 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.029	0.073	0.046	0.025	<0.010	0.183
			7	0.030	0.064	0.042	0.024	<0.010	0.170
			[平均]	0.030	0.069	0.044	0.025	<0.010	0.177
			14	0.026	0.055	0.041	0.023	<0.010	0.155
			14	0.024	0.054	0.041	0.021	<0.010	0.150
[平均]	0.025	0.055	0.041	0.022	<0.010	0.153			
米国 (ワシントン) 2005年	りんご 果実	0.440 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.095	0.030	0.016	<0.010	<0.010	0.161
			7	0.111	0.031	0.017	<0.010	<0.010	0.179
			[平均]	0.103	0.031	0.017	<0.010	<0.010	0.170
			14	0.095	0.034	0.023	<0.010	<0.010	0.172
			14	0.077	0.029	0.020	<0.010	<0.010	0.146
[平均]	0.086	0.032	0.022	<0.010	<0.010	0.159			
米国 (ワシントン) 2005年	りんご 果実	0.442 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.039	0.035	0.022	<0.010	<0.010	0.116
			7	0.052	0.037	0.024	<0.010	<0.010	0.133
			[平均]	0.046	0.036	0.023	<0.010	<0.010	0.125
			14	0.026	0.027	0.024	<0.010	<0.010	0.097
			14	0.033	0.030	0.022	<0.010	<0.010	0.105
[平均]	0.030	0.029	0.023	<0.010	<0.010	0.101			
米国 (オレゴン) 2005年	りんご 果実	0.445 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.057	0.023	0.015	<0.010	<0.010	0.115
			7	0.038	0.014	0.011	<0.010	<0.010	0.083
			[平均]	0.048	0.019	0.013	<0.010	<0.010	0.099
			14	0.031	0.023	0.017	<0.010	<0.010	0.091
			14	0.029	0.018	0.015	<0.010	<0.010	0.082
[平均]	0.030	0.021	0.016	<0.010	<0.010	0.087			
米国 (ニューヨーク) 2005年	りんご 果実	0.430 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.022	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.062
			7	0.023	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.063
			[平均]	0.023	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.063
			14	0.018	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.058
			14	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
[平均]	0.018	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.058			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ミシガン) 2005年	りんご 果実	0.441 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.031	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.071
			7	0.040	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.080
			[平均]	0.036	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.076
			14	0.024	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.064
			14	0.026	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.066
[平均]	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.065			
米国 (オレゴン) 2005年	りんご 果実	0.439 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.082	0.027	0.014	<0.010	<0.010	0.143
			7	0.084	0.026	0.014	<0.010	<0.010	0.144
			[平均]	0.083	0.027	0.014	<0.010	<0.010	0.144
			14	0.064	0.019	0.018	<0.010	<0.010	0.121
			14	0.106	0.023	0.025	<0.010	<0.010	0.174
[平均]	0.085	0.021	0.022	<0.010	<0.010	0.148			
米国 (ペンシルバニア) 2005年	なし 果実	0.445 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.019	<0.010	0.024	0.017	<0.010	0.080
			7	0.022	<0.010	0.028	0.019	<0.010	0.089
			[平均]	0.021	<0.010	0.026	0.018	<0.010	0.085
			14	0.034	<0.010	0.029	0.017	<0.010	0.100
			14	0.030	<0.010	0.036	0.017	<0.010	0.103
[平均]	0.032	<0.010	0.033	0.017	<0.010	0.102			
米国 (ペンシルバニア) 2005年	なし 果実	0.455 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.041	<0.010	0.037	0.022	<0.010	0.120
			7	0.037	<0.010	0.036	0.022	<0.010	0.115
			[平均]	0.039	<0.010	0.037	0.022	<0.010	0.118
			14	0.065	<0.010	0.040	0.020	<0.010	0.145
			14	0.073	0.011	0.047	0.020	<0.010	0.161
[平均]	0.069	0.011	0.044	0.020	<0.010	0.153			
米国 (カリフォルニア) 2005年	なし 果実	0.447 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	0	0.177	0.171	<0.010	<0.010	0.015	0.383
			0	0.151	0.127	<0.010	<0.010	0.012	0.310
			[平均]	0.164	0.149	<0.010	<0.010	0.014	0.347
			7	0.142	0.148	<0.010	<0.010	0.018	0.328
			7	0.088	0.119	<0.010	<0.010	0.012	0.239
			[平均]	0.115	0.134	<0.010	<0.010	0.015	0.284
			10	0.099	0.147	<0.010	<0.010	0.020	0.286
			10	0.095	0.167	<0.010	<0.010	0.022	0.304
			[平均]	0.097	0.157	<0.010	<0.010	0.021	0.295
			14	0.060	0.127	<0.010	<0.010	0.023	0.230
14	0.093	0.145	<0.010	<0.010	0.023	0.281			
[平均]	0.077	0.136	<0.010	<0.010	0.023	0.256			
米国 (カリフォルニア) 2005年	なし 果実	0.440 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	21	0.074	0.097	<0.010	<0.010	0.027	0.218
			21	0.101	0.114	<0.010	<0.010	0.027	0.262
			[平均]	0.088	0.106	<0.010	<0.010	0.027	0.240
			7	0.098	0.170	0.012	<0.010	0.026	0.316
			7	0.121	0.195	0.016	<0.010	0.031	0.373
[平均]	0.110	0.183	0.014	<0.010	0.029	0.345			
米国 (カリフォルニア) 2005年	なし 果実	0.440 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	14	0.084	0.148	0.013	<0.010	0.031	0.286
			14	0.079	0.137	0.013	<0.010	0.030	0.269
			[平均]	0.082	0.143	0.013	<0.010	0.031	0.278

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (オレゴン) 2005年	なし 果実	0.438 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.022	<0.010	0.010	0.011	<0.010	0.063
			7	0.021	<0.010	<0.010	0.015	<0.010	0.066
			[平均]	0.022	<0.010	0.010	0.013	<0.010	0.065
			14	0.022	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	0.063
			14	0.014	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.054
[平均]	0.018	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	0.059			
米国 (カリフォルニア) 2005年	なし 果実	0.439 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.097	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.137
			7	0.111	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.151
			[平均]	0.104	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.144
			14	0.084	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.124
			14	0.095	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.135
[平均]	0.090	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.130			
米国 (ワシントン) 2005年	なし 果実	0.443 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.213	<0.010	<0.010	0.016	<0.010	0.259
			7	0.194	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	0.241
			[平均]	0.204	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	0.250
			14	0.162	<0.010	<0.010	0.022	<0.010	0.214
			14	0.141	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	0.182
[平均]	0.152	<0.010	<0.010	0.017	<0.010	0.198			
米国 (ニューヨーク) 2005年	おとう 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.056	1.026	0.036	0.219	0.271	1.608
			7	0.075	0.876	0.045	0.301	0.204	1.501
			[平均]	0.066	0.951	0.041	0.260	0.238	1.555
			14	<0.010	0.682	0.049	0.275	0.345	1.361
			14	<0.010	0.455	0.085	0.487	0.401	1.438
[平均]	<0.010	0.569	0.067	0.381	0.373	1.400			
米国 (ニューヨーク) 2005年	おとう 果実	0.265 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.017	1.320	0.086	0.402	0.302	2.127
			7	<0.010	1.080	0.051	0.227	0.253	1.621
			[平均]	0.014	1.200	0.069	0.315	0.278	1.874
			14	<0.010	0.780	0.055	0.340	0.337	1.522
			14	<0.010	0.678	0.074	0.370	0.359	1.491
[平均]	<0.010	0.729	0.065	0.355	0.348	1.507			
カナダ (オンタリオ) 2005年	おとう 果実	0.270 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.043	1.280	0.044	0.102	0.092	1.561
			7	0.060	1.290	0.055	0.115	0.106	1.626
			[平均]	0.052	1.285	0.050	0.109	0.099	1.594
			14	0.031	0.861	0.045	0.154	0.120	1.211
			14	0.015	0.030	0.053	0.174	0.115	0.387
[平均]	0.023	0.446	0.049	0.164	0.118	0.799			
カナダ (オンタリオ) 2005年	おとう 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.015	1.130	0.053	0.117	0.100	1.415
			7	0.011	1.080	0.060	0.127	0.085	1.363
			[平均]	0.013	1.105	0.057	0.122	0.093	1.389
			14	<0.010	0.573	0.053	0.194	0.137	0.967
			14	0.010	0.659	0.091	0.272	0.211	1.243
[平均]	0.010	0.616	0.072	0.233	0.174	1.105			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロテ ラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (カリフォルニア) 2005年	なし 果実	0.440 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.098	0.170	0.012	<0.010	0.026	0.316
			7	0.121	0.195	0.016	<0.010	0.031	0.373
			[平均]	0.110	0.183	0.014	<0.010	0.029	0.345
			14	0.084	0.148	0.013	<0.010	0.031	0.286
			14	0.079	0.137	0.013	<0.010	0.030	0.269
			[平均]	0.082	0.143	0.013	<0.010	0.031	0.278
米国 (カリフォルニア) 2005年	なし 果実	0.445 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.108	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.153
			7	0.164	<0.010	0.020	<0.010	<0.010	0.214
			[平均]	0.136	<0.010	0.018	<0.010	<0.010	0.184
			14	0.114	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.159
			14	0.101	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.145
			[平均]	0.108	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.152
米国 (カリフォルニア) 2005年	なし 果実	0.438 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.083	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.129
			7	0.098	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.145
			[平均]	0.091	<0.010	0.017	<0.010	<0.010	0.137
			14	0.072	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	0.115
			14	0.087	<0.010	0.015	<0.010	<0.010	0.132
			[平均]	0.080	<0.010	0.014	<0.010	<0.010	0.124
米国 (ワシントン) 2005年	なし 果実	0.438 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.100	<0.010	0.025	0.058	<0.010	0.203
			7	0.114	<0.010	0.025	0.059	<0.010	0.218
			[平均]	0.062	<0.010	0.025	0.059	<0.010	0.211
			14	0.052	<0.010	0.014	0.043	<0.010	0.129
			14	0.082	<0.010	0.018	0.050	<0.010	0.170
			[平均]	0.067	<0.010	0.016	0.047	<0.010	0.150
米国 (オレゴン) 2005年	なし 果実	0.441 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.146	<0.010	0.029	<0.010	<0.010	0.205
			7	0.143	<0.010	0.024	<0.010	<0.010	0.197
			[平均]	0.145	<0.010	0.027	<0.010	<0.010	0.201
			14	0.124	<0.010	0.016	<0.010	<0.010	0.170
			14	0.124	<0.010	0.023	<0.010	<0.010	0.177
			[平均]	0.124	<0.010	0.020	<0.010	<0.010	0.174
米国 (オレゴン) 2005年	なし 果実	0.439 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.117	<0.010	0.064	0.012	<0.010	0.213
			7	0.127	<0.010	0.057	0.013	<0.010	0.217
			[平均]	0.122	<0.010	0.061	0.013	<0.010	0.215
			14	0.153	<0.010	0.052	0.016	<0.010	0.241
			14	0.087	<0.010	0.050	0.013	<0.010	0.170
			[平均]	0.120	<0.010	0.051	0.015	<0.010	0.206
米国 (オレゴン) 2005年	なし 果実	0.435 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.065	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.105
			7	0.056	<0.010	<0.010	0.012	<0.010	0.098
			[平均]	0.061	<0.010	<0.010	0.011	<0.010	0.102
			14	0.065	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.105
			14	0.042	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.082
			[平均]	0.054	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.094

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ ラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ミシガン) 2005年	おとう 果実	0.268 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.016	1.380	0.062	0.223	0.231	1.912
			7	0.022	1.610	0.065	0.218	0.205	2.120
			[平均]	0.019	1.495	0.064	0.221	0.218	2.016
			14	0.011	1.380	0.065	0.201	0.275	1.932
			14	0.027	1.500	0.073	0.265	0.321	2.186
[平均]	0.019	1.440	0.069	0.233	0.298	2.059			
米国 (ミシガン) 2005年	おとう 果実	0.267 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.012	1.220	0.100	0.332	0.368	2.032
			7	0.012	1.230	0.096	0.356	0.362	2.056
			[平均]	0.012	1.230	0.098	0.344	0.365	2.044
			14	<0.010	0.676	0.055	0.236	0.266	1.243
			14	<0.010	0.738	0.059	0.231	0.236	1.274
[平均]	<0.010	0.707	0.057	0.234	0.251	1.259			
米国 (カリフォルニア) 2005年	おとう 果実	0.270 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.078	0.434	0.031	0.011	<0.010	0.564
			7	0.089	0.592	0.037	0.022	<0.010	0.750
			[平均]	0.084	0.513	0.034	0.017	<0.010	0.657
			14	0.070	0.508	0.040	0.029	<0.010	0.657
			14	0.067	0.592	0.040	0.024	<0.010	0.733
[平均]	0.069	0.550	0.040	0.027	<0.010	0.695			
米国 (カリフォルニア) 2005年	おとう 果実	0.272 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.035	0.529	0.020	<0.010	<0.010	0.604
			7	0.012	0.170	0.020	<0.010	<0.010	0.222
			[平均]	0.024	0.350	0.020	<0.010	<0.010	0.413
			14	0.016	0.247	0.015	0.023	<0.010	0.311
			14	0.058	0.383	0.034	0.023	<0.010	0.508
[平均]	0.037	0.315	0.025	0.023	<0.010	0.410			
米国 (ワシントン) 2005年	おとう 果実	0.269 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.062	0.868	0.051	0.110	0.038	1.129
			7	0.035	0.846	0.035	0.090	0.030	1.036
			[平均]	0.049	0.857	0.043	0.100	0.034	1.083
			14	0.056	0.838	0.051	0.179	0.051	1.175
			14	0.068	0.818	0.045	0.189	0.056	1.176
[平均]	0.062	0.828	0.048	0.184	0.054	1.176			
米国 (ワシントン) 2005年	おとう 果実	0.269 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.014	1.220	0.052	0.147	0.044	1.477
			7	0.015	1.290	0.069	0.197	0.063	1.634
			[平均]	0.015	1.255	0.061	0.172	0.054	1.556
			14	0.013	0.960	0.052	0.185	0.077	1.287
			14	0.014	1.080	0.091	0.246	0.098	1.529
[平均]	0.014	1.020	0.072	0.216	0.088	1.408			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (オレゴン) 2005年	おうとう 果実	0.266 kg ai/ha ^{OD} (散布)	0	0.992	0.803	0.043	0.073	0.016	1.927
			0	0.997	0.811	0.044	0.077	0.012	1.941
			[平均]	0.995	0.807	0.044	0.075	0.014	1.934
			7	0.026	0.832	0.059	0.127	0.018	1.062
			7	<0.010	0.251	0.011	0.036	<0.010	0.318
			[平均]	0.018	0.542	0.035	0.082	0.014	0.690
10	<0.010	0.095	<0.010	0.03	<0.010	0.155			
10	<0.010	0.052	<0.010	<0.010	<0.010	0.092			
[平均]	<0.010	0.094	<0.010	0.020	<0.010	0.124			
14	<0.010	0.055	<0.010	0.014	<0.010	0.099			
14	<0.010	0.092	<0.010	0.02	<0.010	0.142			
[平均]	<0.010	0.074	<0.010	0.017	<0.010	0.121			
21	<0.010	0.05	<0.010	<0.010	<0.010	0.090			
21	<0.010	0.04	<0.010	<0.010	<0.010	0.080			
[平均]	<0.010	0.045	<0.010	<0.010	<0.010	0.085			
米国 (オレゴン) 2005年	おうとう 果実	0.268 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.018	1.23	0.087	0.200	0.047	1.582
			7	0.018	1.28	0.065	0.223	0.044	1.630
			[平均]	0.018	1.255	0.076	0.212	0.046	1.606
14	0.010	0.775	0.069	0.262	0.055	1.171			
14	<0.010	0.678	0.053	0.222	0.040	1.003			
[平均]	0.010	0.727	0.061	0.242	0.048	1.087			
米国 (ワシントン) 2005年	おうとう 果実	0.272 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.073	0.487	0.022	0.046	0.018	0.646
			7	0.061	0.433	0.019	0.044	0.015	0.572
			[平均]	0.067	0.460	0.021	0.045	0.017	0.609
14	0.051	0.387	0.014	0.042	0.015	0.509			
14	0.073	0.576	0.024	0.081	0.026	0.780			
[平均]	0.062	0.482	0.019	0.062	0.021	0.645			
米国 (ニューヨーク) 2005年	もも 果実	0.269 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.099	0.163	<0.010	0.022	<0.020	0.314
			7	0.239	0.237	0.012	0.034	0.028	0.550
			[平均]	0.169	0.200	0.011	0.028	0.024	0.432
14	0.091	0.158	0.013	0.048	0.038	0.348			
14	0.078	0.145	<0.010	0.028	0.027	0.288			
[平均]	0.085	0.152	0.012	0.038	0.033	0.318			
米国 (ニューヨーク) 2005年	もも 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.042	0.554	0.028	0.056	0.020	0.700
			7	0.047	0.431	0.015	0.053	<0.020	0.566
			[平均]	0.045	0.493	0.022	0.055	0.020	0.633
14	0.064	0.539	0.017	0.032	<0.020	0.672			
14	0.024	0.394	0.019	0.086	0.041	0.564			
[平均]	0.044	0.467	0.018	0.059	0.031	0.618			
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.270 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.019	0.372	0.013	0.086	<0.020	0.510
			7	0.014	0.473	<0.010	0.045	<0.020	0.562
			[平均]	0.017	0.423	0.012	0.066	<0.020	0.536
14	0.018	0.217	<0.010	0.047	0.024	0.316			
14	0.043	0.323	0.014	0.059	0.037	0.476			
[平均]	0.031	0.270	0.012	0.053	0.031	0.396			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.269 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.012	0.320	0.015	0.054	0.021	0.422
			7	<0.010	0.261	<0.010	0.035	<0.020	0.336
			[平均]	0.011	0.291	0.013	0.045	0.021	0.379
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.272 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	<0.010	0.122	<0.010	0.032	0.025	0.199
			14	<0.010	0.212	0.011	0.056	0.030	0.319
			[平均]	<0.010	0.167	0.011	0.044	0.028	0.259
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.187	<0.010	0.048	0.047	0.302
			7	0.013	0.184	<0.010	0.041	0.031	0.279
			[平均]	0.012	0.186	0.010	0.045	0.039	0.291
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	<0.010	0.103	<0.010	0.056	0.036	0.215
			14	<0.010	0.106	<0.010	0.045	0.027	0.198
			[平均]	<0.010	0.105	<0.010	0.051	0.032	0.207
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.375	<0.010	0.065	0.048	0.508
			7	0.013	0.362	0.011	0.075	0.066	0.527
			[平均]	0.012	0.369	0.011	0.070	0.057	0.518
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	<0.010	0.230	<0.010	0.082	0.044	0.376
			14	<0.010	0.192	<0.010	0.080	0.036	0.328
			[平均]	<0.010	0.211	<0.010	0.081	0.040	0.352
米国 (ノースカロライナ) 2005年	もも 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.029	0.385	0.015	0.088	0.033	0.545
			7	0.022	0.242	0.012	0.053	<0.020	0.349
			[平均]	0.026	0.314	0.014	0.068	0.027	0.447
米国 (ノースカロライナ) 2005年	もも 果実	0.271 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	0.011	0.108	<0.010	0.052	<0.020	0.201
			14	<0.010	0.137	<0.010	0.057	0.030	0.244
			[平均]	0.011	0.123	<0.010	0.055	0.025	0.223
米国 Goldsboro, (ノースカロライナ) 2005年	もも 果実	0.266 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.028	0.499	0.022	0.122	0.049	0.720
			7	0.045	0.507	0.034	0.155	0.080	0.821
			[平均]	0.037	0.503	0.028	0.139	0.065	0.771
米国 Goldsboro, (ノースカロライナ) 2005年	もも 果実	0.266 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	0.014	0.145	0.013	0.106	0.048	0.326
			14	0.014	0.186	<0.010	0.150	0.060	0.420
			[平均]	0.014	0.166	0.012	0.128	0.054	0.373
カナダ (オンタリオ) 2005年	もも 果実	0.267 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.010	0.327	<0.010	0.016	0.040	0.403
			7	0.013	0.310	<0.010	0.027	0.053	0.413
			[平均]	0.012	0.319	<0.010	0.022	0.047	0.408
カナダ (オンタリオ) 2005年	もも 果実	0.267 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	<0.010	0.116	<0.010	<0.010	0.030	0.176
			14	<0.010	0.268	<0.010	0.028	0.049	0.365
			[平均]	<0.010	0.192	<0.010	0.019	0.040	0.271
カナダ (オンタリオ) 2005年	もも 果実	0.267 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.305	0.016	0.046	0.037	0.414
			7	<0.010	0.521	0.025	0.093	0.041	0.690
			[平均]	<0.010	0.413	0.021	0.070	0.039	0.552
カナダ (オンタリオ) 2005年	もも 果実	0.267 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	<0.010	0.277	0.015	0.040	0.039	0.381
			14	<0.010	0.086	<0.010	<0.010	0.049	0.165
			[平均]	<0.010	0.182	0.013	0.025	0.044	0.273

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (テキサス) 2005年	もも 果実	0.266 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.047	0.628	0.017	0.108	0.041	0.841
			7	0.056	0.942	0.022	0.164	0.043	1.227
			[平均]	0.052	0.785	0.020	0.136	0.042	1.034
			14	0.026	0.338	0.013	0.152	0.049	0.578
			14	0.023	0.396	0.015	0.171	0.045	0.650
[平均]	0.025	0.367	0.014	0.162	0.047	0.614			
米国 (テキサス) 2005年	もも 果実	0.265 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.056	0.742	0.032	0.160	0.085	1.075
			7	0.038	0.841	0.025	0.168	0.070	1.142
			[平均]	0.047	0.792	0.029	0.164	0.078	1.109
			14	0.014	0.487	0.016	0.198	0.055	0.770
			14	0.019	0.425	0.020	0.214	0.056	0.734
[平均]	0.017	0.456	0.018	0.206	0.056	0.752			
米国 (カリフォルニア) 2005年	もも 果実	0.267 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.044	0.362	<0.010	0.053	0.021	0.490
			7	0.077	0.503	0.010	0.077	0.026	0.693
			[平均]	0.061	0.433	0.010	0.065	0.024	0.592
			14	0.043	0.419	<0.010	0.082	0.019	0.573
			14	0.048	0.324	<0.010	0.092	0.025	0.499
[平均]	0.046	0.372	<0.010	0.087	0.022	0.536			
米国 (カリフォルニア) 2005年	もも 果実	0.270 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.161	0.280	<0.010	0.057	0.026	0.534
			7	0.113	0.229	<0.010	0.054	<0.020	0.426
			[平均]	0.137	0.255	<0.010	0.056	0.023	0.480
			14	0.068	0.088	<0.010	0.034	<0.020	0.220
			14	0.164	0.137	<0.010	0.048	<0.020	0.374
[平均]	0.116	0.113	<0.010	0.039	<0.020	0.297			
米国 (カリフォルニア) 2005年	もも 果実	0.270 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.052	0.366	<0.010	0.101	0.028	0.557
			7	0.069	0.516	0.010	0.131	0.040	0.766
			[平均]	0.061	0.441	0.010	0.116	0.034	0.662
			14	0.035	0.292	<0.010	0.119	<0.020	0.476
			14	0.047	0.229	<0.010	0.117	0.021	0.424
[平均]	0.041	0.261	<0.010	0.118	0.021	0.450			
米国 (カリフォルニア) 2005年	もも 果実	0.269 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.108	0.194	<0.010	0.037	<0.020	0.369
			7	0.123	0.240	<0.010	0.044	<0.020	0.437
			[平均]	0.116	0.217	<0.010	0.041	<0.020	0.403
			14	0.076	0.098	<0.010	0.031	<0.020	0.235
			14	0.071	0.108	<0.010	0.036	<0.020	0.245
[平均]	0.074	0.103	<0.010	0.034	<0.020	0.240			
米国 (カリフォルニア) 2005年	もも 果実	0.268 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.091	0.350	<0.010	0.038	<0.020	0.509
			7	0.093	0.586	<0.010	0.064	<0.020	0.773
			[平均]	0.092	0.468	<0.010	0.051	<0.020	0.641
			14	0.096	0.369	0.012	0.073	0.021	0.571
			14	0.059	0.273	0.011	0.077	0.023	0.443
[平均]	0.078	0.321	0.012	0.075	0.022	0.507			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ジョージア) 2005年	もも 果実	0.268 kg ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.034	0.210	0.015	0.048	0.032	0.339
			7	0.021	0.280	<0.010	0.018	<0.020	0.349
			[平均]	0.028	0.245	0.013	0.033	0.026	0.344
			14	0.023	0.384	0.014	0.046	0.022	0.489
			14	0.027	0.132	<0.010	0.023	<0.020	0.212
[平均]	0.025	0.258	0.012	0.035	0.021	0.351			
米国 (テキサス) 2005年	もも 果実	0.270 kg ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.045	0.421	0.012	0.087	0.028	0.593
			7	0.049	0.427	0.017	0.092	0.032	0.617
			[平均]	0.047	0.424	0.015	0.090	0.030	0.605
			14	0.076	0.349	0.012	0.125	0.036	0.598
			14	0.029	0.552	0.011	0.165	0.031	0.788
[平均]	0.053	0.451	0.012	0.145	0.034	0.693			
米国 (カリフォルニア) 2005年	もも 果実	0.267 kg ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.275	0.178	<0.010	0.039	0.026	0.528
			7	0.490	0.233	<0.010	0.052	0.024	0.809
			[平均]	0.383	0.206	<0.010	0.046	0.025	0.669
			14	0.092	0.069	<0.010	0.029	<0.020	0.220
			14	0.124	0.088	<0.010	0.023	<0.020	0.265
[平均]	0.108	0.079	<0.010	0.026	<0.020	0.243			
米国 (ミシガン) 2005年	すもも 果実	0.268 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.116	<0.010	0.048	0.019	0.203
			7	<0.010	0.248	<0.010	0.057	0.023	0.348
			[平均]	<0.010	0.182	<0.010	0.053	0.021	0.276
			14	0.047	0.260	<0.010	0.099	0.041	0.457
			14	0.076	0.169	<0.010	0.069	0.029	0.353
[平均]	0.062	0.215	<0.010	0.084	0.035	0.405			
米国 (ミシガン) 2005年	すもも 果実	0.268 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.582	0.021	0.164	0.065	0.842
			7	<0.010	0.349	0.019	0.103	0.042	0.523
			[平均]	<0.010	0.466	0.020	0.134	0.054	0.683
			14	0.030	0.466	0.019	0.193	0.067	0.775
			14	0.035	0.382	0.017	0.143	0.058	0.635
[平均]	0.033	0.424	0.018	0.168	0.063	0.705			
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.268 kg ai/ha ^{OD} (散布)	0	0.017	0.058	<0.010	<0.010	<0.010	0.105
			0	0.036	0.111	<0.010	0.011	<0.010	0.178
			[平均]	0.027	0.085	<0.010	0.011	<0.010	0.142
			7	0.027	0.290	<0.010	0.036	<0.010	0.373
			7	0.038	0.145	<0.010	0.015	<0.010	0.218
			[平均]	0.033	0.218	<0.010	0.026	<0.010	0.296
			10	<0.010	0.079	<0.010	0.017	<0.010	0.126
			10	0.022	0.294	<0.010	0.071	<0.010	0.407
			[平均]	0.016	0.187	<0.010	0.044	<0.010	0.267
			14	<0.010	0.073	<0.010	0.021	<0.010	0.124
14	<0.010	0.090	<0.010	0.018	<0.010	0.150			
[平均]	<0.010	0.082	<0.010	0.020	<0.010	0.137			
21	0.015	0.047	<0.010	0.025	<0.010	0.107			
21	0.014	0.073	<0.010	0.040	<0.010	0.147			
[平均]	0.015	0.060	<0.010	0.033	<0.010	0.127			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.265 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.211	<0.010	0.037	<0.010	0.278
			7	<0.010	0.189	<0.010	0.036	<0.010	0.255
			[平均]	<0.010	0.200	<0.010	0.037	<0.010	0.267
			14	<0.010	0.144	<0.010	0.067	<0.010	0.241
			14	<0.010	0.092	<0.010	0.036	<0.010	0.158
			[平均]	<0.010	0.118	<0.010	0.052	<0.010	0.200
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.270 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.029	0.068	<0.010	0.076	<0.010	0.193
			7	0.040	0.090	<0.010	0.082	<0.010	0.232
			[平均]	0.035	0.079	<0.010	0.079	<0.010	0.213
			14	0.037	0.098	<0.010	0.127	0.012	0.284
			14	0.044	0.111	<0.010	0.185	0.011	0.361
			[平均]	0.041	0.105	<0.010	0.156	0.012	0.323
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.267 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.026	0.046	<0.010	0.062	<0.010	0.154
			7	0.029	0.046	<0.010	0.074	<0.010	0.169
			[平均]	0.028	0.046	<0.010	0.068	<0.010	0.162
			14	0.029	0.062	<0.010	0.120	<0.010	0.231
			14	0.030	0.076	<0.010	0.113	<0.010	0.239
			[平均]	0.030	0.069	<0.010	0.117	<0.010	0.235
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.266 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.254	<0.010	0.057	0.021	0.352
			7	<0.010	0.197	<0.010	0.029	0.013	0.259
			[平均]	<0.010	0.226	<0.010	0.043	0.017	0.306
			14	<0.010	0.253	<0.010	0.118	0.073	0.464
			14	<0.010	0.153	<0.010	0.072	0.037	0.282
			[平均]	<0.010	0.203	<0.010	0.095	0.055	0.373
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.266 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.073	<0.010	0.014	<0.010	0.117
			7	<0.010	0.086	<0.010	0.015	<0.010	0.131
			[平均]	<0.010	0.080	<0.010	0.015	<0.010	0.124
			14	<0.010	0.057	<0.010	0.019	0.010	0.106
			14	<0.010	0.039	<0.010	0.013	<0.010	0.082
			[平均]	<0.010	0.048	<0.010	0.016	0.010	0.094
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.272 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.010	0.019	<0.010	<0.010	<0.010	0.059
			7	<0.010	0.023	<0.010	<0.010	<0.010	0.063
			[平均]	0.010	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	0.061
			14	<0.010	0.013	<0.010	<0.010	<0.010	0.053
			14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.052
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.274 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.056	<0.010	0.020	<0.010	0.106
			7	<0.010	0.048	<0.010	0.013	<0.010	0.091
			[平均]	<0.010	0.052	<0.010	0.017	<0.010	0.099
			14	<0.010	0.036	<0.010	0.031	<0.010	0.097
			14	<0.010	0.020	<0.010	<0.010	<0.010	0.060
			[平均]	<0.010	0.028	<0.010	0.021	<0.010	0.079

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトキサ ト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国, (オレゴン) 2005年	すもも 果実	0.268 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.028	0.169	<0.010	0.132	0.015	0.354
			7	0.018	0.081	<0.010	0.067	<0.010	0.186
			[平均]	0.023	0.125	<0.010	0.100	0.013	0.270
			14	0.023	0.162	<0.010	0.148	0.015	0.358
			14	0.032	0.136	<0.010	0.175	0.016	0.369
[平均]	0.028	0.149	<0.010	0.162	0.016	0.364			
米国 (オレゴン) 2005年	すもも 果実	0.266 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.021	0.315	<0.010	0.200	0.024	0.570
			7	0.024	0.277	<0.010	0.190	0.024	0.525
			[平均]	0.023	0.296	<0.010	0.195	0.024	0.548
			14	0.021	0.311	0.011	0.343	0.041	0.727
			14	<0.010	0.120	<0.010	0.146	0.021	0.307
[平均]	0.016	0.216	0.011	0.245	0.031	0.517			
米国 (カリフォルニア) 2005年	すもも 果実	0.266 kg ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.012	0.011	<0.010	0.017	<0.010	0.060
			7	0.016	0.013	<0.010	0.016	<0.010	0.065
			[平均]	0.014	0.012	<0.010	0.017	<0.010	0.063
			14	0.016	0.012	<0.010	0.022	<0.010	0.070
			14	0.013	0.019	<0.010	0.039	<0.010	0.091
[平均]	0.015	0.016	<0.010	0.031	0.010	0.081			
米国 (ペンシルバニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.223 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.094	0.106	0.013	0.011	0.095	0.319
			7	0.091	0.120	0.011	<0.010	0.089	0.321
			[平均]	0.093	0.113	0.012	0.011	0.092	0.320
			14	0.013	0.029	<0.010	<0.010	0.030	0.092
			14	<0.010	0.019	<0.010	<0.010	0.023	0.072
[平均]	0.012	0.024	<0.010	<0.010	0.027	0.082			
米国 (ニューヨーク) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.223 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.126	0.378	0.012	0.036	0.111	0.663
			7	0.174	0.404	0.019	0.046	0.144	0.787
			[平均]	0.150	0.391	0.016	0.041	0.128	0.725
			14	0.080	0.234	<0.010	0.038	0.109	0.471
			14	0.133	0.331	0.013	0.042	0.162	0.681
[平均]	0.107	0.283	0.012	0.040	0.136	0.576			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.227 kg ai/ha ^{OD} (散布)	3	0.055	0.072	<0.010	<0.010	0.028	0.175
			3	0.074	0.078	<0.010	<0.010	0.032	0.204
			[平均]	0.065	0.075	<0.010	<0.010	0.030	0.190
			7	0.066	0.093	<0.010	<0.010	0.037	0.216
			7	0.076	0.107	<0.010	<0.010	0.038	0.241
			[平均]	0.071	0.100	<0.010	<0.010	0.038	0.229
			10	0.073	0.095	<0.010	<0.010	0.025	0.213
			10	0.046	0.088	<0.010	<0.010	0.021	0.175
			[平均]	0.060	0.092	<0.010	<0.010	0.023	0.194
			14	0.102	0.163	<0.010	<0.010	0.057	0.342
14	0.103	0.161	<0.010	<0.010	0.064	0.348			
[平均]	0.103	0.161	<0.010	<0.010	0.061	0.345			
21	0.062	0.100	<0.010	<0.010	0.058	0.240			
21	0.062	0.116	<0.010	<0.010	0.055	0.253			
[平均]	0.062	0.108	<0.010	<0.010	0.054	0.244			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (カリフォルニア), 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.220 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.133	0.044	0.020	<0.010	0.020	0.227
			7	0.189	0.048	0.016	<0.010	0.029	0.292
			[平均]	0.161	0.046	0.018	<0.010	0.025	0.260
			14	0.136	0.054	0.014	<0.010	0.025	0.239
			14	0.134	0.063	0.016	<0.010	0.025	0.248
[平均]	0.135	0.059	0.015	<0.010	0.025	0.244			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.221 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.062	0.077	<0.010	<0.010	0.080	0.239
			7	0.058	0.076	<0.010	<0.010	0.108	0.262
			[平均]	0.060	0.077	<0.010	<0.010	0.094	0.251
			14	0.029	0.043	<0.010	<0.010	0.058	0.150
			14	0.037	0.055	<0.010	<0.010	0.107	0.219
[平均]	0.033	0.049	<0.010	<0.010	0.083	0.185			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.219 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.035	0.018	<0.010	<0.010	0.038	0.111
			7	0.041	0.016	<0.010	<0.010	0.032	0.109
			[平均]	0.038	0.017	<0.010	<0.010	0.035	0.110
			13	0.034	0.019	<0.010	<0.010	0.060	0.133
			13	0.042	<0.010	<0.010	<0.010	0.038	0.110
[平均]	0.038	0.015	<0.010	<0.010	0.049	0.122			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.219 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.156	0.174	0.011	<0.010	0.089	0.440
			7	0.203	0.175	0.013	<0.010	0.099	0.500
			[平均]	0.180	0.175	0.012	<0.010	0.094	0.470
			14	0.194	0.295	0.028	<0.010	0.127	0.654
			14	0.181	0.197	0.020	<0.010	0.102	0.510
[平均]	0.188	0.246	0.024	<0.010	0.115	0.582			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.224 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.114	0.079	<0.010	<0.010	0.036	0.249
			7	0.199	0.082	<0.010	<0.010	0.035	0.336
			[平均]	0.157	0.081	<0.010	<0.010	0.036	0.293
			14	0.203	0.113	<0.010	<0.010	0.059	0.395
			14	0.087	0.063	<0.010	<0.010	0.036	0.206
[平均]	0.145	0.088	<0.010	<0.010	0.048	0.301			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.220 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.149	0.116	0.023	<0.010	0.083	0.381
			7	0.180	0.151	0.024	<0.010	0.106	0.471
			[平均]	0.165	0.134	0.024	<0.010	0.095	0.426
			14	0.332	0.243	0.040	<0.010	0.144	0.769
			14	0.369	0.256	0.045	<0.010	0.163	0.843
[平均]	0.351	0.250	0.043	<0.010	0.154	0.806			
米国 (ワシントン) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.219 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.494	0.503	0.206	<0.010	0.077	1.290
			7	0.209	0.344	0.120	<0.010	0.074	0.757
			[平均]	0.352	0.424	0.163	<0.010	0.076	1.024
			14	0.246	0.347	0.115	<0.010	0.074	0.792
			14	0.216	0.369	0.090	<0.010	0.088	0.773
[平均]	0.231	0.358	0.103	<0.010	0.081	0.783			
米国 (オレゴン) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.220 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	0.142	0.158	0.015	<0.010	0.053	0.378
			7	0.128	0.167	0.011	<0.010	0.048	0.364
			[平均]	0.135	0.163	0.013	<0.010	0.051	0.371
			14	0.130	0.232	0.022	0.012	0.084	0.480
			14	0.151	0.155	0.018	<0.010	0.064	0.398
[平均]	0.141	0.194	0.020	0.011	0.074	0.439			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロサ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (ニューヨーク) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.227 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.245	0.194	0.016	0.018	0.074	0.547
			7	0.157	0.143	0.012	0.018	0.055	0.385
			[平均]	0.201	0.169	0.014	0.018	0.065	0.486
			14	0.077	0.115	0.014	0.014	0.050	0.270
			14	0.125	0.141	0.010	0.025	0.092	0.393
[平均]	0.101	0.128	0.012	0.020	0.071	0.332			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.220 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.125	0.026	<0.010	<0.010	0.016	0.187
			7	0.258	0.079	0.027	<0.010	0.042	0.416
			[平均]	0.192	0.053	0.019	<0.010	0.029	0.302
			14	0.118	0.077	0.019	<0.010	0.022	0.246
			14	0.200	0.088	0.022	<0.010	0.025	0.345
[平均]	0.159	0.083	0.021	<0.010	0.024	0.296			
米国 (カリフォルニア) 2005年	ぶどう 果実 (液果)	0.223 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	0.092	0.136	<0.010	<0.010	0.060	0.308
			7	0.099	0.084	<0.010	<0.010	0.041	0.244
			[平均]	0.096	0.010	<0.010	<0.010	0.051	0.276
			14	0.052	0.121	<0.010	<0.010	0.052	0.245
			14	0.068	0.119	<0.010	<0.010	0.066	0.273
[平均]	0.060	0.120	<0.010	<0.010	0.059	0.259			
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.378 kg ai/ha ^{OD} (散布)	0	0.014	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.054
			0	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.052
			6	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			6	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
	[平均]		<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
	13		<0.010	0.020	<0.010	<0.010	<0.010	0.060	
	13		<0.010	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	0.065	
	[平均]		<0.010	0.023	<0.010	<0.010	<0.010	0.063	
	21		<0.010	0.019	<0.010	<0.010	<0.010	0.059	
	21		<0.010	0.022	<0.010	<0.010	<0.010	0.062	
	[平均]		<0.010	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	0.061	
	アーモンド 外皮		0	1.082	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.882
0		1.394	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.194		
[平均]		1.238	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.038		
6		1.528	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.328		
6		3.336	0.579	0.429	0.407	<0.200	4.951		
[平均]		2.432	0.390	0.315	0.304	<0.200	3.640		
10		2.737	0.240	<0.200	<0.200	<0.200	3.577		
10		2.078	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.878		
[平均]	2.408	0.220	<0.200	<0.200	<0.200	3.228			
13	1.912	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.712			
13	1.480	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.280			
[平均]	1.696	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.496			
21	1.664	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.464			
21	2.255	0.201	<0.200	<0.200	<0.200	3.056			
[平均]	1.960	0.201	<0.200	<0.200	<0.200	2.760			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.378 kg ai/ha ^{OD} (散布)	6	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			6	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
	13		<0.010	0.079	<0.010	0.024	0.012	0.135	
	13		<0.010	0.067	<0.010	0.022	<0.010	0.119	
	[平均]		<0.010	0.073	<0.010	0.023	0.011	0.127	
アーモンド 外皮	6	3.075	0.546	0.436	0.312	<0.200	4.569		
	6	1.540	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.340		
	[平均]	2.308	0.373	0.318	0.256	<0.200	3.455		
13	3.561	0.634	0.517	0.332	<0.200	5.244			
	13	3.173	0.538	0.440	0.474	<0.200	4.825		
	[平均]	3.367	0.586	0.479	0.403	<0.200	5.035		
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.378 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.036	0.058	<0.010	0.016	0.018	0.138
			7	0.026	0.045	<0.010	0.014	<0.010	0.105
	[平均]		0.031	0.052	<0.010	0.015	0.014	0.122	
	アーモンド 外皮		7	2.885	0.314	<0.200	0.492	<0.200	4.091
7		2.950	0.347	<0.200	0.476	<0.200	4.173		
[平均]	2.918	0.331	<0.200	0.484	<0.200	4.132			
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.380 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.032	0.059	<0.010	0.014	0.012	0.127
			7	0.025	0.047	<0.010	0.012	<0.010	0.104
	[平均]		0.029	0.053	<0.010	0.013	0.011	0.116	
	アーモンド 外皮		7	1.079	0.295	<0.20	0.528	0.281	2.383
7		1.923	0.441	0.230	0.676	0.372	3.642		
[平均]	1.501	0.368	0.215	0.602	0.327	3.013			
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.378 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.025	0.029	<0.010	<0.010	<0.010	0.084
			7	0.024	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
	[平均]		0.025	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	0.080	
	アーモンド 外皮		7	0.603	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.403
7		0.461	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.261		
[平均]	0.532	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.332			
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.379 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.025	0.028	<0.010	<0.010	<0.010	0.083
			7	0.029	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	0.080
	[平均]		0.027	0.025	<0.010	<0.010	<0.010	0.082	
	アーモンド 外皮		7	0.614	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.414
7		0.634	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.434		
[平均]	0.624	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.424			
米国 Dinuba, (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.380 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
			7	0.021	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.061
	[平均]		0.019	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.059	
	アーモンド 外皮		7	1.749	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.549
7		2.827	0.366	<0.200	<0.200	<0.200	3.793		
[平均]	2.288	0.283	<0.200	<0.200	<0.200	3.171			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.378 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050	
			[平均]	0.014	<0.010	<0.010	<0.010	0.054	
	アーモンド 外皮			7	3.639	0.779	0.327	<0.200	<0.200
			7	3.376	0.753	0.303	<0.200	<0.200	4.832
			[平均]	3.508	0.766	0.315	<0.200	<0.200	4.989
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.384 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.011	0.071	0.017	0.025	0.019	0.143
			7	0.012	0.051	0.015	0.024	0.112	
			[平均]	0.012	0.061	0.016	0.025	0.128	
	アーモンド 外皮			7	1.759	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200
			7	1.419	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.219
			[平均]	1.589	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	2.389
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.380 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
			7	<0.010	0.033	<0.010	<0.010	<0.010	0.073
			[平均]	<0.010	0.034	<0.010	<0.010	<0.010	0.074
	アーモンド 外皮			7	1.197	0.225	<0.200	<0.200	<0.200
			7	0.708	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.508
			[平均]	0.953	0.213	<0.200	<0.200	<0.200	1.765
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.370 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.028	0.015	<0.010	<0.010	<0.010	0.073
			7	0.033	0.020	<0.010	<0.010	<0.010	0.083
			[平均]	0.026	0.018	<0.010	<0.010	<0.010	0.078
	アーモンド 外皮			7	3.060	0.238	<0.200	<0.200	<0.200
			7	4.318	0.342	<0.200	<0.200	<0.200	5.260
			[平均]	3.689	0.290	<0.200	<0.200	<0.200	4.579
米国 (カリフォルニア) 2005年	アーモンド 果実 (外皮を除去)	0.377 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.028	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.070
			7	0.023	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.063
			[平均]	0.026	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.067
	アーモンド 外皮			7	1.140	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200
			7	1.123	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.923
			[平均]	1.132	<0.200	<0.200	<0.200	<0.200	1.932
米国 (ジョージア) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.384 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.013	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.055
			7	0.017	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.057
			[平均]	0.015	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.056
米国 (ジョージア) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.380 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (ジョージア) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.379 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (ジョージア) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.381 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
米国 (アーカンサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.379 kg ai/ha ^{OD} (散布)	0	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			0	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (アーカンサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.379 kg ai/ha ^{OD} (散布)	10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (アーカンサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.379 kg ai/ha ^{OD} (散布)	21	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			21	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (アーカンサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.379 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (テキサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.381 kg ai/ha ^{OD} (散布)	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
			[平均]	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.050
米国 (テキサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.386 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.035	<0.010	<0.010	<0.010	0.075
			7	<0.010	0.032	<0.010	<0.010	<0.010	0.072
			[平均]	<0.010	0.034	<0.010	<0.010	<0.010	0.074
米国 (テキサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.386 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.122	<0.010	<0.010	<0.010	0.162
			7	<0.010	0.113	<0.010	0.011	<0.010	0.154
			[平均]	<0.010	0.118	<0.010	0.011	<0.010	0.158
米国 (テキサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.373 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.132	<0.010	0.015	<0.010	0.177
			7	<0.010	0.189	0.017	0.027	<0.010	0.253
			[平均]	<0.010	0.161	0.014	0.021	<0.010	0.215
米国 (テキサス) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.381 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	<0.010	0.232	0.014	0.031	<0.010	0.297
			7	<0.010	0.237	0.010	0.027	<0.010	0.294
			[平均]	<0.010	0.235	0.012	0.029	<0.010	0.296
米国 (ジョージア) 2005年	ペカン 果実 (外皮を除去)	0.382 kg ai/ha ^{OD} (散布)	7	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.052
			7	0.036	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.078
			[平均]	0.024	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.065

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
米国 (アイダホ) 2005年	ホップ 毬花 (乾燥)	0.221 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	4.242	0.639	0.202	<0.100	0.637	5.820
			7	3.946	0.501	0.156	<0.100	0.456	5.159
			[平均]	4.094	0.570	0.179	0.100	0.419	5.490
			14	2.916	0.494	0.232	<0.100	0.689	4.431
			14	3.131	0.483	0.270	<0.100	0.792	4.776
[平均]	3.024	0.489	0.251	<0.100	0.741	4.604			
米国 (オレゴン) 2005年	ホップ 毬花 (乾燥)	0.218 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	8	4.083	0.744	0.220	<0.100	0.663	5.810
			8	3.676	0.705	0.206	<0.100	0.488	5.175
			[平均]	3.880	0.725	0.213	<0.100	0.576	5.493
			14	3.634	0.684	0.298	<0.100	0.652	5.368
			14	3.554	0.515	0.196	<0.100	0.594	4.959
[平均]	3.594	0.600	0.247	<0.100	0.623	5.164			
米国 (ワシントン) 2005年	ホップ 毬花 (乾燥)	0.222 kg ai/ha ^{OD} (茎葉散布)	7	1.590	0.236	<0.100	<0.100	0.138	2.164
			7	1.430	0.451	<0.100	<0.100	0.355	2.436
			[平均]	1.510	0.344	<0.010	<0.010	0.247	2.300
			14	1.806	0.377	<0.100	<0.100	0.395	2.778
			14	1.623	0.344	<0.100	<0.100	0.404	2.571
[平均]	1.715	0.361	<0.100	<0.100	0.404	2.675			
米国 (ワシントン) 2005年	ホップ 毬花 (乾燥)	0.224 kg ai/ha ^{SC} (茎葉散布)	7	2.447	0.327	<0.100	<0.100	0.175	3.149
			7	2.800	0.928	0.119	<0.100	0.565	4.512
			[平均]	2.624	0.628	0.110	<0.100	0.565	3.831
			14	2.332	0.329	<0.100	<0.10	0.332	3.193
			14	2.175	0.271	0.113	<0.10	0.284	2.943
[平均]	2.254	0.300	0.107	<0.100	0.308	3.068			

実施国名 実施年	作物名 分析 部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (タスマニア) 2006年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	10	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			16	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			23	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			37	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			44	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	6	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		96 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	6	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			20	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			27	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	10	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			16	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			23	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			30	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			37	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			44	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	6	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	6	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			13	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			20	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
27	<0.02		0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11		
34	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア タスマニア 2005年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			[平均]	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			14	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			14	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			[平均]	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			22	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			22	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			[平均]	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			[平均]	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		7	<0.02	0.14	<0.02	<0.02	<0.02	0.22	
		7	<0.02	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	0.17	
		[平均]	<0.02	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	0.20	
		14	<0.02	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	
		14	<0.02	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	0.21	
		[平均]	<0.02	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	0.18	
22	<0.02	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	0.19			
22	<0.02	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	0.16			
[平均]	<0.02	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	0.18			
28	<0.02	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	0.21			
28	<0.02	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	0.16			
[平均]	<0.02	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	0.18			
35	<0.02	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	0.23			
35	<0.02	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	0.19			
[平均]	<0.02	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	0.21			

実施国名 実施年	作物名 分析 部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (タスマニア) 2005年	たまねぎ 鱗茎	72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			14	<0.02	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			22	<0.02	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			22	<0.02	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			[平均]	<0.02	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			28	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			28	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			[平均]	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
		35	<0.02	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	
		35	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11	
		[平均]	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.12	
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	0.23
			7	<0.02	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			[平均]	<0.02	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	0.19
			14	<0.02	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			14	<0.02	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			[平均]	<0.02	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
22	<0.02		0.21	<0.02	<0.02	<0.02	0.29		
22	<0.02		0.07	<0.02	<0.02	<0.02	0.15		
[平均]	<0.02		0.14	<0.02	<0.02	<0.02	0.22		
28	<0.02	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.14			
28	<0.02	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	0.21			
[平均]	<0.02	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	0.18			
35	<0.02	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	0.15			
35	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.13			
[平均]	<0.02	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.14			

実施国名 実施年	作物名 分析 部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (ニューサウスウェ ールズ) 2006年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		96 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
[平均]	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロトキサ ト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2006年	たまねぎ 鱗茎	72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
[平均]	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロト ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
オーストラリア (サウスオースト ラリア) 2006年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
		34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
		[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
		96 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
[平均]	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (サウスオースト ラリア) 2006年	たまねぎ 鱗茎	72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
28	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
[平均]	<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			
[平均]	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10			

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					
				スピロネトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	合計
オーストラリア (タスマニア) 2007年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		96 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			21	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			14	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2007年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	0.06	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			22	0.05	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		96 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	8	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	0.04	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	8	0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			15	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
			22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテトラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2007年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		96 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (タスマニア) 2007年	たまねぎ 鱗茎	48 g ai/ha ^{SC} 1回散布	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		96 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		72 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	8	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	8	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			15	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			21	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			29	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテ ラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2006年	棉 綿実 (種子)	144 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	24	<0.02	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
		288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	24	<0.02	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
オーストラリア (クイーンズランド) 2006年	棉 綿実 (種子)	288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	20	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2006年	棉 綿実 (種子)	288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	20	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
		576 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	20	0.11	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.23
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2006年	棉 綿実 (種子)	288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
		576 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	0.06	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ ラト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2005年	棉 綿実 (種子)	288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			平均	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		576 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			21	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			平均	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2005年	棉 綿実 (種子)	288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			21	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			平均	0.03	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
		576 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	0.08	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
			21	0.03	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			平均	0.06	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2005年	棉 綿実 (種子)	288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	0.09	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	0.23
			21	0.28	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.39
			平均	0.19	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.31
		576 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	0.10	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	0.25
			21	0.27	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	0.46
			平均	0.18	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	0.36
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2005年	棉 綿実 (種子)	288 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	0.03	0.23	<0.02	<0.02	<0.02	0.32
			21	0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			平均	0.02	0.14	<0.02	<0.02	<0.02	0.22
		576 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	21	0.27	0.18	<0.02	<0.02	<0.02	0.51
			21	0.37	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	0.54
			平均	0.32	0.14	<0.02	<0.02	<0.02	0.52

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai /ha ^{SC} (2回散布)	14	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.24
			20	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			27	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			34	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
		720 g ai /ha ^{SC} (2回散布)	6	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			13	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai /ha ^{SC} (2回散布)	6	0.07	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
			13	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			20	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	6	0.17	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.29
			13	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
	20		0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	6	0.12	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20	
		13	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16	
		20	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15	
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	6	0.03	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11	
		13	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11	
		20	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10	
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	13	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)		13	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11	
1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)		13	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12	
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		13	0.12	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20	
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		13	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10	

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			21	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			28	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.10	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.19
			14	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			21	0.06	0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.15
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			14	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			21	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.16	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.25
			14	0.12	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.23
			21	0.10	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			14	0.08	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			21	0.11	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
	21		0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.04	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.13
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		14	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12	

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネクトラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
			28	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10	
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
	21		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11	
		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
		21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
		21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロト マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			21	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			35	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			14	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			21	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			14	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			21	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.17	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.25
			14	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.18
			21	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.12	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.21
			14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			21	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			14	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
	21		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.11
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロトキサ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.24
			20	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			27	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			34	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	6	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			13	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	6	0.07	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
			13	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			20	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	6	0.17	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.29
			13	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			20	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	6	0.12	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
			13	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
			20	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	6	0.03	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			13	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
	20		0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10	
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	13	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	13	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	13	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	13	0.12	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		13	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10	

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロテラ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			21	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			28	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.10	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.19
			14	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			21	0.06	0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.15
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			14	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			21	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.16	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.25
			14	0.12	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.23
			21	0.10	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			14	0.08	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			21	0.11	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
	21		0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai/ha ^{SC} 2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.04	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.13
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	14	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロ トマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			28	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		72 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
	21		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11	
		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
		21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (クィーンズ ランド) 2007年	マンゴー 可食部 (未洗浄)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			21	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			35	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14
			14	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			21	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			14	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10
			21	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	7	0.17	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.25
			14	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.18
	21		0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14	
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.12	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.21	
		14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13	
		21	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13	
	960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	7	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13	
		14	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11	
		21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	
	マンゴー 可食部 (洗浄後)	960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		960 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		1,440 g ai/ha ^{SC} (2回散布)	14	0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.11
		960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
960 g ai/ha ^{SC} (3回散布)		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10	

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ マト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (ニューサウス ウェールズ) 2006/2007年	オレンジ (果実)	720 g ai/ha ^{SC} (1回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	91	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
		720 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	14	0.11	0.07	<0.02	<0.02	0.02	0.24
			28	0.10	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
			35	0.09	0.04	<0.02	<0.02	0.04	0.21
		720 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	14	0.13	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.24
			28	0.11	0.04	<0.02	<0.02	0.02	0.21
			35	0.17	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.26
		720 g ai/ha ^{SC} (3回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	14	0.11	0.20	<0.02	<0.02	0.10	0.45
			28	0.22	0.12	<0.02	<0.02	0.11	0.49
			35	0.07	0.08	<0.02	<0.02	0.09	0.28
		1,080 g ai/ha ^{SC} (3回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	14	0.23	0.23	<0.02	<0.02	0.17	0.67
			28	0.38	0.13	<0.02	<0.02	0.15	0.70
	35		0.19	0.13	<0.02	<0.02	0.21	0.57	
	オレンジ (果実)	720 g ai/ha ^{SC} (1回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	93	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	17	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	17	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (3回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	17	0.06	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			30	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.02	0.15
			36	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	0.02	0.13
		1,080 g ai/ha ^{SC} (3回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	17	0.12	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.22
30			0.08	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	0.20	
36	<0.02		0.05	<0.02	<0.02	0.03	0.14		

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計	
				スピロト ラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド		
オーストラリア (サウスオースト ラリア) 2006/2007年	マンダリン 果実	720 g ai/ha ^{SC} (1回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	93	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.08	0.16	
			17	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.19	
				30	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05	0.13
		720 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	36	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05	0.13	
			17	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.20	
				30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06	0.14
		720 g ai/ha ^{SC} (1回散布)	36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.10	
			17	0.07	0.03	0.05	<0.02	0.05	0.22	
				30	0.05	0.08	0.05	<0.02	0.11	0.31
		720 g ai/ha ^{SC} (3回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	36	0.04	0.03	0.06	<0.02	0.06	0.21	
			1,080 g ai/ha ^{SC} (3回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	17	0.12	0.06	0.12	<0.02	0.09	0.41
				30	0.07	0.06	0.08	<0.02	0.08	0.31
1,080 g ai/ha ^{SC} (3回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	36	0.07	0.10	0.17	<0.02	0.23	0.59			
	オーストラリア (ビクトリア) 2006/2007年	480 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	15	0.09	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.18	
			22	0.08	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.18	
29			<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12		
36			<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
オーストラリア (ビクトリア) 2006/2007年	720 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	15	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11		
		22	0.05	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13		
		29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
		36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		
オーストラリア (ビクトリア) 2006/2007年	1,080 g ai/ha ^{SC} (2回散布展着剤 0.1%v/v 加用)	15	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17		
		22	0.18	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.28		
		29	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15		
		36	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10		

実施国名 実施年	作物名 分析部位	合計使用量 (処理方法)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)					合計
				スピロネ トラマト	M1	M5	M7	M1 グルコシド	
オーストラリア (ビクトリア) 2006/2007年	オレンジ (果実)	480 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	15	0.09	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.18
			22	0.08	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.18
			29	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	15	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.11
			22	0.05	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13
			29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
			36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
		1,080 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	15	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17
			22	0.18	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.28
			29	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15
			36	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.10
オーストラリア (クィーンズランド) 2006/2007年	マンダリン (果実)	480 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	14	0.06	0.05	0.04	<0.02	0.03	0.20
			22	0.07	0.08	0.04	<0.02	0.07	0.28
			29	0.07	0.04	0.04	<0.02	0.06	0.23
			35	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.03	0.12
		720 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	14	0.20	0.09	0.04	<0.02	0.06	0.41
			22	0.24	0.05	0.05	<0.02	0.04	0.40
			29	0.18	0.06	0.03	<0.02	0.06	0.29
			35	0.19	0.06	0.05	<0.02	0.19	0.51
		1,080 g ai/ha ^{SC} (2回散布、展着剤 0.1%v/v 加用)	14	0.88	0.14	0.19	<0.02	0.13	1.36
			22	0.29	0.05	0.04	<0.02	0.04	0.44
			29	0.42	0.04	0.05	<0.02	0.04	0.57
			35	0.29	0.03	0.05	<0.02	0.04	0.43

OD: 油性懸濁剤、SC: フロアブル剤

<別紙5：作物残留試験>

—海外ほ場の試験—②

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年	処理方法			残留量 (スピロトナト換算値) (ppm)							
	試験 ほ場数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スピロ トナト	代謝物				含量 (スピロト ナト+代 謝物4 成分)	含量 (スピロト ナト+ 代謝物 M1)
						M1	M5	M7	M1-グ ルコシト*		
未成熟 とうもろこし 【雌穂】 カナダ 2009年	1	3	276 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	<0.01	0.42	0.12	<0.01	<0.01	0.57	0.43
				3	<0.01	0.38	0.18	<0.01	<0.01	0.59	0.39
				7	<0.01	0.53	0.13	<0.01	<0.01	0.70	0.54
				9	<0.01	0.48	0.11	<0.01	<0.01	0.62	0.49
	1	3	250 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.01	0.40	0.13	<0.01	<0.01	0.56	0.41
	1	3	279 g ai/ha ^{SC} (散布)	8	<0.01	0.027	<0.01	<0.01	<0.01	0.067	0.037
	1	3	274 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.01	0.080	0.011	<0.01	<0.01	0.071	0.04
	1	3	268 g ai/ha ^{SC} (散布)	6	<0.01	0.23	0.056	<0.01	<0.01	0.31	0.24
	1	3	267 g ai/ha ^{SC} (散布)	6	<0.01	0.085	0.060	<0.01	<0.01	0.18	0.095
1	3	256 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.01	0.051	0.044	<0.01	<0.01	0.13	0.061	
1	3	266 g ai/ha ^{SC} 散布	6	<0.01	0.47	0.098	<0.01	<0.01	0.60	0.48	
キャベツ 【葉球】 豪州 2006年	1	2	48 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	1.45	0.07	<0.02	<0.02	1.88	1.65
		3		0	<0.02	1.21	0.15	<0.02	<0.02	1.67	1.41
		3		3	<0.02	0.49	0.19	<0.02	<0.02	0.83	0.69
		3		7	<0.02	0.62	0.10	<0.02	<0.02	0.88	0.64
		3		14	<0.02	0.57	0.04	<0.02	<0.02	0.75	0.59
		2	96 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	2.70	0.21	<0.02	0.02	3.61	2.72
		3		0	<0.02	0.69	0.21	<0.02	0.02	1.12	0.71
		3		3	<0.02	0.78	0.32	<0.02	0.03	1.36	0.98
		3		7	<0.02	1.36	0.13	<0.02	0.02	1.86	1.38
		3		14	<0.02	1.10	0.11	<0.02	0.02	1.51	1.12
		2	144 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.46	0.11	<0.02	<0.02	0.70	0.48
		3		0	<0.02	1.45	0.43	<0.02	0.04	2.33	1.47
		3		3	<0.02	1.71	0.36	<0.02	0.05	2.58	1.73
		3		7	<0.02	3.98	0.18	<0.02	0.03	5.16	4.00
		3		14	<0.02	<0.02	0.31	<0.02	0.04	0.39	<0.04

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年	処理方法				残留量 (スピロトラマト換算値) (ppm)						
	試験 ほ場数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スピロト ラマト	代謝物				合量 (スピロト トラマト+ 代謝物4 成分)	合量 (スピロト トラマト+ 代謝物 M1)
						M1	M5	M7	M1-グル コシド		
キャベツ 【葉球】 豪州 2006年	1	2	48 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	<0.02	0.13	<0.02	<0.02	0.16	<0.04
		3		0	<0.02	0.03	0.16	<0.02	0.03	0.25	0.05
		3		3	<0.02	0.03	0.17	<0.02	<0.02	0.23	0.05
		3		7	<0.02	0.03	0.13	<0.02	<0.02	0.18	0.05
		3		14	<0.02	<0.02	0.15	<0.02	0.05	0.21	<0.04
		2	96 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	<0.02	0.18	<0.02	<0.02	0.21	<0.04
		3		0	<0.02	0.06	0.17	<0.02	<0.02	0.28	0.08
		3		3	<0.02	0.02	0.19	<0.02	<0.02	0.25	0.04
		3		7	<0.02	0.03	0.23	<0.02	0.04	0.34	0.05
		3		14	<0.02	<0.02	0.19	<0.02	0.04	0.25	<0.04
		2	144 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.02	0.18	<0.02	0.02	0.25	0.04
		3		0	<0.02	0.12	0.38	<0.02	0.06	0.25	0.14
		3		3	<0.02	<0.02	0.31	<0.02	0.04	0.39	<0.04
		3		7	<0.02	0.05	0.15	<0.02	0.04	0.27	0.07
		3		14	<0.02	<0.02	0.19	<0.02	0.10	0.31	<0.04
キャベツ 【葉球】 豪州 2006年	1	2	48 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04
		3		0	<0.02	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04
		3		3	<0.02	0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.11	0.04
		3		7	<0.02	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04
		2	96 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04
		3		0	<0.02	0.10	0.07	<0.02	<0.02	0.20	0.12
		3		3	<0.02	0.04	0.08	<0.02	<0.02	0.14	0.06
		3		7	<0.02	0.08	0.06	<0.02	<0.02	0.16	0.10
		2	144 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	0.05
		3		0	<0.02	0.08	0.05	<0.02	0.02	0.17	0.10
		3		3	<0.02	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.11	0.07
		3		7	<0.02	0.03	0.04	<0.02	<0.02	<0.11	0.05

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年	処理方法				残留量 (スビ [®] ロトラマト換算値) (ppm)						
	試験 ほ場 数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スビ [®] ロトラ マト	代謝物				合量 (スビ [®] ロ トラマト+代 謝物 4 成分)	合量 (スビ [®] ロ トラマト+ 代謝物 M1)
						M1	M5	M7	M1- ⁺ ノコト ⁺		
キャベツ 【葉球】 豪州 2006年	1	2	48 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04
		3		0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
		3		3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
		3		7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
		3		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
		2	96 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
		3		0	<0.02	<0.02	0.07	<0.02	<0.11	<0.04	
		3		3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
		3		7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
		3		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04	
キャベツ 【葉球】 豪州 2006年	1	2	48 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	0.07	0.09	0.17	<0.02	<0.02	0.38	0.16
		3		0	0.21	0.48	0.24	<0.02	<0.02	1.08	0.69
		3		3	<0.02	0.04	0.08	<0.02	<0.02	0.15	0.06
		3		7	<0.02	0.04	0.16	<0.02	<0.02	0.24	0.06
		3		14	<0.02	0.11	0.07	<0.02	<0.02	0.21	0.13
		2	96 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.04	0.09	<0.02	<0.02	0.16	0.06
		3		0	0.24	0.19	0.28	<0.02	<0.02	0.80	0.43
		3		3	0.04	0.16	0.10	<0.02	<0.02	0.36	0.20
		3		7	<0.02	0.08	0.20	<0.02	<0.02	0.34	0.10
		3		14	<0.02	0.29	0.10	<0.02	0.02	0.50	0.31
キャベツ 【葉球】 豪州 2006年	1	2	48 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	0.04	0.07	0.05	<0.02	0.05	0.23	0.11
		3		0	0.04	0.41	0.37	<0.02	0.05	1.07	0.45
		3		3	0.02	0.07	0.04	<0.02	0.04	0.19	0.09
		3		7	<0.02	0.03	0.02	<0.02	0.03	<0.11	0.05
		3		14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04
		2	96 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	0.07	0.11	0.04	<0.02	0.11	0.35	0.18
		3		0	0.51	1.37	0.54	<0.02	0.09	2.91	1.88
		3		3	0.10	0.22	0.13	<0.02	0.09	0.60	0.32
		3		7	0.02	0.08	0.08	<0.02	0.03	0.25	0.10
		3		14	<0.02	0.05	0.02	<0.02	0.04	0.12	0.07

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年	処理方法				残留量 (スピロテラト換算値) (ppm)						
	試験 ほ場 数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スピロテ ラト	代謝物				合量 (スピロテ ラト+代 謝物 4 成分)	合量 (スピロテ ラト+ 代謝物 M1)
						M1	M5	M7	M1-グ ルコシド		
ブロッコリー 【花蕾】 豪州 2006年	1	2	48 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.03	0.30	<0.02	0.03	0.41	0.05
		3		0	<0.02	0.04	0.32	<0.02	0.02	0.44	0.06
		3		1	<0.02	0.04	0.52	<0.02	0.07	0.72	0.06
		3		3	<0.02	0.04	0.39	<0.02	0.03	0.54	0.06
		3		7	<0.02	0.06	0.49	<0.02	0.02	0.66	0.08
		2	96 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.07	0.53	<0.02	0.06	0.76	0.09
		3		0	<0.02	0.08	0.79	<0.02	0.03	1.05	0.10
		3		1	<0.02	0.04	0.78	<0.02	0.03	1.00	0.06
		3		3	<0.02	0.07	0.74	<0.02	0.09	1.02	0.09
		3		7	<0.02	0.09	1.05	<0.02	0.04	1.38	0.11
		2	144 g ai /ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.04	0.49	<0.02	0.04	0.66	0.06
		3		0	<0.02	0.08	0.70	<0.02	<0.02	0.93	0.10
		3		1	<0.02	0.10	0.98	<0.02	0.05	1.31	0.12
		3		3	<0.02	0.09	1.24	<0.02	0.06	1.62	0.11
		3		7	<0.02	0.10	1.32	<0.02	0.05	1.72	0.12
ブロッコリー 【花蕾】 豪州 2006年	1	2	48 g ai /ha ^{SC} (散布)	6	<0.02	0.53	0.21	<0.02	0.03	0.93	0.55
		3		0	<0.02	0.39	0.36	<0.02	0.03	0.93	0.41
		3		2	<0.02	0.72	0.20	<0.02	0.04	1.16	0.74
		3		3	<0.02	0.18	0.60	<0.02	0.09	1.00	0.20
		3		7	<0.02	0.68	0.37	<0.02	0.05	1.31	0.70
		2	96 g ai /ha ^{SC} (散布)	6	<0.02	0.45	0.43	<0.02	0.06	1.11	0.47
		3		0	<0.02	1.75	0.22	<0.02	0.05	2.47	1.77
		3		2	<0.02	0.27	0.90	<0.02	0.07	1.45	0.29
		3		3	<0.02	0.38	1.00	<0.02	0.10	1.72	0.40
		3		7	<0.02	2.73	0.27	<0.02	0.09	3.77	2.75
		2	144 g ai /ha ^{SC} (散布)	6	<0.02	1.99	0.60	<0.02	0.06	3.22	2.01
		3		0	<0.02	1.92	0.31	<0.02	0.06	2.79	1.94
		3		2	<0.02	0.31	0.70	<0.02	0.06	1.25	0.33
		3		3	<0.02	0.87	1.45	<0.02	0.10	2.86	0.89
		3		7	<0.02	1.75	1.36	<0.02	0.09	3.84	1.77

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年	処理方法				残留量 (スピロテトラト換算値) (ppm)						
	試験 回数 回数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スピロテ トラト	代謝物				合量 (スピロテ トラト+代 謝物4 成分)	合量 (スピロテ トラト+ 代謝物 M1)
						M1	M5	M7	M1-ケ ルコト		
ブロッコリー 【花蕾】 豪州 2006年	1	2	48 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	<0.02	0.16	<0.02	0.06	0.23	<0.04
		3		0	0.11	0.09	0.31	<0.02	0.04	0.62	0.20
		3		3	<0.02	0.03	0.07	<0.02	0.05	0.17	0.05
		3		7	<0.02	<0.02	0.12	<0.02	0.04	0.18	<0.04
		3		14	<0.02	<0.02	0.04	<0.02	0.05	<0.11	<0.04
		2	96 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.02	0.15	<0.02	0.04	0.24	0.04
		3		0	0.23	0.16	0.25	<0.02	0.04	0.76	0.04
		3		3	<0.02	<0.02	0.09	<0.02	<0.02	<0.11	<0.04
		3		7	<0.02	<0.02	0.07	<0.02	0.03	<0.11	<0.04
		3		14	<0.02	<0.02	0.04	<0.02	0.12	0.15	<0.04
ブロッコリー 【花蕾】 豪州 2006年	1	2	48 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.02	0.37	0.18	<0.02	0.03	0.69	0.39
		3		0	0.08	0.41	0.13	<0.02	0.03	0.76	0.49
		3		3	0.02	0.21	0.16	<0.02	0.06	0.51	0.23
		3		8	<0.02	0.35	0.04	<0.02	0.04	0.52	0.37
		3		10	<0.02	0.26	0.11	<0.02	0.05	0.49	0.28
		2	96 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.03	0.32	0.26	<0.02	0.02	0.74	0.35
		3		0	0.15	0.80	0.25	<0.02	0.04	1.47	0.95
		3		3	<0.02	0.38	0.13	<0.02	0.04	0.65	0.40
		3		8	0.04	0.98	0.10	<0.02	0.13	1.46	1.02
		3		10	<0.02	0.68	0.07	<0.02	0.06	0.98	0.70
たまねぎ 【鱗茎】 カナダ 2008年	1	2	185 g ai/ha ^{SC} (散布)	3	<0.01	0.065	<0.012	<0.012	<0.008	0.107	0.075
	1	2	185 g ai/ha ^{SC} (散布)	4	<0.01	0.085	<0.012	<0.012	<0.008	0.127	0.095
	1	2	174 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	<0.01	0.186	0.013	<0.012	<0.008	0.229	0.196
				3	<0.01	0.217	0.014	<0.012	<0.008	0.261	0.227
				6	<0.01	0.199	<0.012	<0.012	<0.008	0.241	0.209
9	<0.01	0.217	0.013	<0.012	<0.008	0.260	0.227				
1	2	178 g ai/ha ^{SC} (散布)	3	<0.01	0.266	0.015	<0.012	<0.008	0.311	0.276	
たまねぎ 【鱗茎】 米国 2008年	1	2	174 g ai/ha ^{SC} (散布)	2	<0.01	0.048	<0.012	<0.012	<0.008	0.090	0.058

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年	処理方法				残留量 (スピロトラト換算値) (ppm)						
	試験 ほ場 数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スピロ トラト	代謝物				合量 (スピロト トラト+代 謝物 4 成分)	合量 (スピロト トラト+ 代謝物 M1)
						M1	M5	M7	M1-グ ルコシト		
たまねぎ 【鱗茎】 米国 2008年	1	2	184 g ai/ha ^{SC} (散布)	3	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.054	<0.022
	1	2	181 g ai/ha ^{SC} (散布)	3	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.054	<0.022
	1	2	186 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	<0.01	0.033	<0.012	<0.012	<0.008	0.075	0.043
				4	<0.01	0.043	<0.012	<0.012	<0.008	0.085	0.053
				7	<0.01	0.047	<0.012	<0.012	<0.008	0.089	0.057
				10	<0.01	0.042	<0.012	<0.012	<0.008	0.084	0.052
	1	2	182 g ai/ha ^{SC} (散布)	2	<0.01	0.036	<0.012	<0.012	<0.008	0.078	0.046
	1	2	181 g ai/ha ^{SC} (散布)	4	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.054	<0.022
1	2	185 g ai/ha ^{SC} (散布)	3	<0.01	0.041	<0.012	<0.012	<0.008	0.083	0.051	
1	2	178 g ai/ha ^{SC} (散布)	4	<0.01	0.017	<0.012	<0.012	<0.008	0.059	0.027	
ねぎ 【茎葉】 カナダ 2009年	1	2	181 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.26	0.30	0.12	<0.01	<0.01	0.70	0.56
				4	0.15	0.19	0.082	<0.01	<0.01	0.44	0.34
				6	0.098	0.14	0.064	<0.01	<0.01	0.32	0.24
				11	0.051	0.065	0.036	<0.01	<0.01	0.18	0.12
	1	2	183 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.039	0.054	0.050	<0.01	<0.01	0.16	0.09
ブルーベリー 【果実】 カナダ 2009年	1	3	526 g ai/ha ^{SC} (散布)	8	0.31	0.37	0.38	0.11	0.034	1.2	0.68
	1	3	522 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.13	0.24	0.21	0.060	0.016	0.66	0.37
	1	3	523 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.25	0.059	0.11	0.019	<0.01	0.45	0.31
	1	3	526 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.063	0.26	0.18	0.044	<0.01	0.56	0.32
				3	0.038	0.20	0.18	0.049	<0.01	0.48	0.24
				7	0.036	0.11	0.19	0.037	<0.01	0.38	0.15
				10	0.028	0.095	0.175	0.048	0.014	0.36	0.12
	1	3	523 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.078	0.089	0.21	0.048	0.012	0.44	0.17
1	3	536 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.12	0.41	0.82	0.17	0.038	1.6	0.53	

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年	処理方法				残留量 (スピロトキサトール換算値) (ppm)							
	試験 ほ場 数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スピロト キサトール	代謝物				合量 (スピロト キサトール+代 謝物4 成分)	合量 (スピロト キサトール+ 代謝物 M1)	
						M1	M5	M7	M1-グ ルコシド			
ブルーベリー 【果実】 米国 2009年	1	3	536 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.23	0.066	0.15	<0.01	<0.01	0.46	0.40	
	1	3	537 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.46	0.066	0.14	<0.01	<0.01	0.69	0.53	
	1	3	557 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.41	0.28	0.25	0.096	0.028	1.1	0.69	
	1	3	552 g ai/ha ^{SC} (散布)	6	0.10	0.11	0.23	0.036	0.017	0.49	0.21	
	1	3	527 g ai/ha ^{SC} (散布)	6	0.29	0.097	0.18	0.025	0.011	0.60	0.39	
クランベリー 【果実】 米国 2009年	1	3	526 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.015	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.055	0.025	
	1	3	525 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.035	0.011	<0.01	<0.01	<0.01	0.076	0.046	
	1	3	548 g ai/ha ^{SC} (散布)	8	0.013	<0.01	0.011	<0.01	<0.01	0.054	0.023	
	1	3	546 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.02	
	1	3	523 g ai/ha ^{SC} (散布)	8	0.040	0.018	<0.01	<0.01	<0.01	0.088	0.058	
クランベリー 【果実】 カナダ 2009年	1	3	526 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	0.255	0.042	<0.01	<0.01	<0.01	0.327	0.297	
				4	0.225	0.046	0.026	<0.01	<0.01	0.315	0.271	
				7	0.081	0.040	0.013	<0.01	<0.01	0.154	0.121	
				11	0.062	0.038	<0.01	<0.01	<0.01	0.13	0.100	
バナナ 米国 2008年 2009年	果実 (皮を 含む)	1	5	1,460 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.040	0.12	0.017	<0.01	<0.01	0.197	0.16
	果実	1	5	1,410 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.29	0.26	0.053	<0.01	<0.01	0.623	0.55
	果実(皮を 含む)				1	0.015	0.12	0.033	<0.01	<0.01	0.188	0.135
	果実	1	5	1,400 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	1.2	0.49	0.051	<0.01	<0.01	1.761	1.69
	果実	1	5	1,420 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.44	0.60	0.087	<0.01	0.015	1.152	1.04
		1	5	1,450 kg ai/ha ^{SC} (散布)	1	1.1	0.26	0.048	<0.01	<0.01	1.928	1.36
					3	0.94	0.26	0.079	<0.01	<0.01	1.299	1.20
					7	0.28	0.16	0.038	<0.01	<0.01	0.498	0.44
14	0.43				0.097	0.086	<0.01	<0.01	0.633	0.527		

作物名 【分析部位】 実施国名 試料調製年		処理方法				残留量 (スピロテマト換算値) (ppm)							
		試験 ほ場 数	処理 回数	合計 実処理量 (処理方法)	PHI (日)	スピロテ マト	代謝物				合量 (スピロテ マト+代 謝物 4 成分)	合量 (スピロテ マト+ 代謝物 M1)	
							M1	M5	M7	M1-グ ルコシド*			
パイナ ップル 米国 2011年	ジュース	1	2	353 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.019	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.059	0.029	
	加工 残渣	1	2		1	0.050	0.015	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	2		1	0.0415	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.0815	0.052	
	果実(冠芽を除去)	1	2	356 g ai/ha ^{SC} (散布)	0	0.0365	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.0765	0.046	
					1	0.014	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.054	0.024	
					3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.02	
					7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.02	
		1	2	352 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.0595	0.016	<0.01	<0.01	<0.01	0.1055	0.076	
		1	2	358 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.020	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.060	0.03	
		1	2	350 g ai/ha ^{SC} (散布)	1	0.030	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.070	0.04	
コーヒ ー豆 米国 2009年	コーヒ ー豆	1	3	555 g ai/ha ^{SC} (散布)	13	<0.01	0.028	<0.01	<0.01	0.014	0.072	0.038	
		1	3	536 g ai/ha ^{SC} (散布)	14	<0.01	0.021	<0.01	<0.01	0.011	0.062	0.031	
		1	3	566 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.02	
		1	3	535 g ai/ha ^{SC} (散布)	14	<0.01	0.011	<0.01	<0.01	<0.01	0.051	0.022	
	1	3	-		<0.01	0.018	<0.01	<0.01	<0.05	0.058	0.028		
	凍結 乾燥	1	3	541 g ai/ha ^{SC} (散布)	-	<0.01	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.41	<0.11	
		1	3		1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.02	
	コーヒ ー豆	1	3	541 g ai/ha ^{SC} (散布)	7	<0.01	0.011	<0.01	<0.01	<0.01	0.051	0.022	
					14	<0.01	0.015	<0.01	<0.01	0.010	0.055	0.025	
					21	<0.01	0.018	<0.01	<0.01	0.011	0.059	0.028	

注) ・SC:フロアブル剤。

・農薬の使用時期 (PHI) 又は使用回数が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合、PHI 又は使用回数を斜体で示した。

作物名 実施国名 試料調製年	加工食品	PHI (日)	分析部位	残留量 (スピロトラマト換算値) (ppm)								
				スピロトラマト	代謝物				含量 (5成分)	移行 係数 (5成分)	含量 (スピロトラマト+ M1)	移行 係数 (スピロトラマト+ M1)
					M1	M5	M7	M1-ケル コト				
オレンジ イタリア 2004年	果実	14	果実	0.02	0.012	0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	0.032	-
			a	0.01	<0.012	0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	0.022	
	ジュース	14	b	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
			c	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
			d	0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	0.022	
			e	0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	0.022	
			f	0.01	0.014	0.013	<0.012	<0.008	<0.005	-	0.024	
			g	0.02	0.16	0.097	<0.012	<0.008	0.27	4.9	0.18	5.6
			h	0.02	0.018	0.019	<0.012	<0.008	0.057	1.0	0.028	
			i	0.06	0.030	0.034	<0.012	<0.008	0.12	2.2	0.09	
	マーマレード	14	j	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
			k	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.005	-	<0.022	<0.7
			l	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
オレンジ イタリア 2004年	果実	21	果実	0.02	0.014	0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	0.16	-
			a	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
	ジュース	21	b	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
			c	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
			d	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
			e	0.01	0.013	0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	0.023	
			f	<0.01	0.016	0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	0.026	
			g	0.03	0.094	0.042	<0.012	0.012	0.18	3.3	0.124	7.8
			h	0.01	0.024	0.013	<0.012	<0.008	0.059	1.1	0.034	
			i	0.02	0.027	0.013	<0.012	0.008	0.067	1.2	0.047	
	マーマレード	21	j	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	
			k	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	<0.7
			l	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	-	<0.022	

注) ・分析部位：a: 生ジュース、b: ジュース、c: 湿絞り粕、d: 洗浄液、e: 果実(洗浄後)、f: 絞り粕(乾燥後)、g: 乾燥果皮、h: 果皮(洗浄後)、i: 果皮(洗浄後)、j: マーマレード、k: 果実(果皮除去)、l: 裏ごし残渣

・移行係数の算出：加工部位中の残留量÷果実中の残留量。

・残留量が定量限界値未満の場合には、定量限界値が存在するものとして算出した。

・含量値の加工部位及び果実の両方の残留量が定量限界値未満の場合は、移行係数を算出しなかった(-で表示)。

・「スピロトラマト+M1」の移行係数は、申請者が算出したものであり、果皮を除いた果実【果実(果皮除去)】と乾燥果皮のみについて算出した。

／：該当せず。

作物名 実施国名 試料調製年	加工食品	PHI (日)	分析部位	残留量 (ｽﾋﾞﾛﾍﾞﾄﾌﾗﾓﾄ換算値) (ppm)								
				ｽﾋﾞﾛﾍﾞﾄ ﾌﾗﾓﾄ	代謝物				合量 (5成分)	移行 係数 (5成分)	合量 (ｽﾋﾞﾛﾍﾞ ﾄﾌﾗﾓﾄ+ M1)	移行 係数 (ｽﾋﾞﾛﾍﾞ ﾄﾌﾗﾓﾄ+ M1)
					M1	M5	M7	M1-ｸﾞﾙ ｺｼﾄ				
オレンジ ポルトガル 2004年	果実	14	果実	0.04	0.014	0.013	<0.012	0.008	0.099	-	0.081	-
	ジュース	/	a	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.7	<0.022	
			b	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.3	<0.022	
			c	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.6	<0.022	
			d	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.6	<0.022	
			e	0.02	0.036	0.013	<0.012	<0.008	0.073	0.7	0.056	
			f	0.01	0.041	0.012	<0.012	<0.008	0.062	0.6	0.051	
			g	0.07	0.26	0.083	<0.012	0.018	0.43	4.3	0.33	4.1
			h	0.03	0.059	0.024	<0.012	0.008	0.12	1.2	0.089	
	マーマレード	/	i	0.04	0.080	0.031	<0.012	0.008	0.16	1.6	0.12	
			j	0.01	0.013	0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.6	0.023	
			k	<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.6	<0.022	<0.3
l			<0.01	<0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.6	<0.022		
オレンジ スペイン 2004年	果実	21	果実	0.08	0.078	0.012	<0.012	0.016	0.18	-	0.158	-
	ジュース	/	a	0.01	0.030	<0.012	<0.012	0.008	<0.055	0.3	0.04	
			b	0.01	0.026	<0.012	<0.012	0.008	<0.055	0.3	0.036	
			c	0.01	0.041	<0.012	<0.012	0.008	0.059	0.3	0.051	
			d	0.02	0.012	<0.012	<0.012	<0.008	<0.055	0.3	0.033	
			e	0.04	0.062	0.012	<0.012	0.017	0.13	0.7	0.102	
			f	0.01	0.22	0.012	<0.012	0.019	0.26	1.4	0.23	
			g	0.15	0.36	0.064	<0.012	0.063	0.64	3.6	0.51	3.2
			h	0.06	0.073	0.016	<0.012	0.020	0.17	0.9	0.133	
	マーマレード	/	i	0.14	0.11	0.034	<0.012	0.046	0.33	1.8	0.25	
			j	0.01	0.036	0.012	<0.012	0.008	0.067	0.4	0.046	
			k	0.01	0.064	<0.012	<0.012	0.010	0.084	0.5	0.074	0.5
l			0.01	0.054	<0.012	<0.012	0.008	0.072	0.4	0.064		

注) ・分析部位：a: 生ジュース、b: ジュース、c: 湿絞り粕、d: 洗浄液、e: 果実(洗浄後)、f: 絞り粕(乾燥後)、g: 乾燥果皮、h: 果皮(洗浄後)、i: 果皮(洗浄後)、j: マーマレード、k: 果実(果皮除去)、l: 裏ごし残渣

・移行係数の算出：加工部位中の残留量÷果実中の残留量。

・残留量が定量限界値未満の場合には、定量限界値が存在するものとして算出した。

・合量値の加工部位及び果実の両方の残留量が定量限界値未満の場合は、移行係数を算出しなかった(-で表示)。

・「ｽﾋﾞﾛﾍﾞﾄﾌﾗﾓﾄ+M1」の移行係数は、申請者が算出したものであり、果皮を除いた果実〔果実(果皮除去)〕と乾燥果皮のみについて算出した。

／：該当せず。

<別紙6：畜産物残留試験（泌乳牛）>

飼料への 添加量 (mg/kg 飼料/日)	摂取量* (mg/kg 体重/日)	試料	残留値 (µg/g)							
			スピロテトラマト		代謝物 M1		代謝物 M3		スピロテトラマト + 代謝物 M1+M3	
			平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値
3	0.12	脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎臓	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.04
		肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
9	0.36	脂肪	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.03
		筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎臓	<0.01	<0.01	0.07	0.10	<0.01	<0.01	0.03	0.12
		肝臓	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
30	1.2	脂肪	0.02	0.03	0.02	0.03	<0.01	<0.01	0.01	0.05
		筋肉	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
		腎臓	<0.01	<0.01	0.26	0.41	0.02	0.03	0.28	0.45
		肝臓	<0.01	<0.01	0.03	0.04	0.01	0.02	0.06	0.07
		乳汁 ^a	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		乳脂肪 ^b	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		乳清 ^b	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

*：体重 550 kg の乳牛が一日に 20 kg の飼料を摂取するとして算出した。

^a：投与 28 日後に搾乳した試料。

^b：投与 26 日後に搾乳した乳汁から分離した試料。

乳汁、乳脂肪及び乳清を除き、平均値の算出は、動物ごとに定量限界 (0.01 mg/kg) 未満と定量限界以上の値が混在する場合、定量限界未満を 0.01 mg/kg として算出した。

<別紙7：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
アスパラガス	0.03	1.70	0.05	0.70	0.02	1.00	0.03	2.50	0.08
トマト	0.93	32.1	29.9	19.0	17.7	32.0	29.8	36.6	34.0
ピーマン	1.04	4.8	4.99	2.2	2.29	7.6	7.9	4.9	5.1
なす	0.36	12.0	4.32	2.1	0.76	10.0	3.60	17.1	6.16
その他の なす科野菜	2.67	1.1	2.94	0.1	0.27	1.2	3.20	1.2	3.20
きゅうり	0.2	20.7	4.14	9.6	1.92	14.2	2.84	25.6	5.12
いちご	0.92	5.4	4.97	7.8	7.18	5.2	4.78	5.9	5.43
合計		51.3		30.1		52.1		59.1	

- ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の、スピロテトラマトの合計の最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 85）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたスピロテトラマトの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）
- ・トマトについては、ミニトマトの値を用いた。
- ・その他のなす科野菜については、ししとう及び甘長とうがらしのうち残留値の高いししとうの値を用いた。
- ・ばれいしょ、すいか及びメロンは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

<参照>

1. 農薬等の残留基準設定に係る要望書添付資料概要スピロテトラマト（殺虫剤）：
バイエル クロップサイエンス株式会社、2007年7月1日、未公表
2. [アザスピロデセニル-3-¹⁴C]スピロテトラマトを用いたラット体内における代謝
試験（吸収・分布・代謝・排泄及び薬物動力学パラメータ）（GLP 対応）：Bayer
CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
3. [アザスピロデセニル-3-¹⁴C]スピロテトラマトを用いたラット体内における代謝
試験（定量的全身オートグラフィー[QWBA]及び排泄）（GLP 対応）：Bayer
CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
4. 固定化肝細胞（Liverbeads™）を用いた[アザスピロデセニル-3-¹⁴C]標識スピロテ
トラマトの *in vitro* 代謝に関する種間差の検討（GLP 対応）：Bayer CropScience
SA（フランス）、2006年、未公表
5. 雄ラットにおけるスピロテトラマトの生理学的薬物動態（PBPK）の解析：Bayer
Technology Services GmbH（ドイツ）、2006年、未公表
6. [アザスピロデカン-3-¹⁴C]標識ケトヒドロキシ体【M5】のラット体内における代
謝試験（吸収・分布・代謝・排泄及び薬物動力学パラメータ）（GLP 対応）：Bayer
CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
7. [アザスピロデセニル-3-¹⁴C]標識エノール体【M1】グルコシドのラット体内にお
ける代謝試験（吸収・代謝・排泄及び薬物動力学パラメータ）（GLP 対応）：Bayer
CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
8. [アザスピロデセニル-3-¹⁴C]標識スピロテトラマトを用いた泌乳山羊における代
謝試験（吸収・分布・代謝・排泄及び薬物動力学パラメータ）（GLP 対応）：Bayer
CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
9. [アザスピロデセニル-3-¹⁴C]標識スピロテトラマトを用いた産卵鶏における代謝
試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
10. りんご（果実、葉）におけるスピロテトラマトの代謝（散布処理）（GLP 対応）：
Bayer CropScience AG（ドイツ）、2005年、未公表
11. レタスにおけるスピロテトラマトの代謝（散布処理）（GLP 対応）：Bayer
CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
12. ばれいしょにおけるスピロテトラマトの代謝（散布処理）（GLP 対応）：Bayer
CropScience AG（ドイツ）、2005年、未公表
13. 棉におけるスピロテトラマトの代謝（散布処理）（GLP 対応）：Bayer CropScience
AG（ドイツ）、2006年、未公表
14. 植物（りんご果実）の従属栄養細胞培養液における代謝（*in vitro* 試験）（GLP
対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2004年、未公表
15. 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006
年、未公表
16. 好氣的土壤中運命試験（屋外試験）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ド

- イツ)、2006年、未公表
- 17.好氣的培養後の嫌氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2006年、未公表
 - 18.土壤表面光分解試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2005年、未公表
 - 19.主要代謝分解物エノール体【M1】の好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2006年、未公表
 - 20.土壤中分解物4-メトキシシクロヘキサノン【M27】の好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2006年、未公表
 - 21.スピロテトラマト【P】の土壤吸着性/脱着性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2005年、未公表
 - 22.エノール体【M1】の土壤吸着性試験 (GLP 対応) : Rheinland-Pflaz (RLP) AgroScience GmbH (ドイツ)、2005年、未公表
 - 23.ケトヒドロキシ体【M5】の土壤吸着性/脱着性試験 (GLP 対応) : Rheinland-Pflaz (RLP) AgroScience GmbH (ドイツ)、2005年、未公表
 - 24.加水分解運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2004年、未公表
 - 25.水中(滅菌緩衝液中)光分解運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2005年、未公表
 - 26.水中(自然水中)光分解運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2005年、未公表
 - 27.分解物エノール体【M1】の加水分解性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2004年、未公表
 - 28.分解物エノール体【M1】の水中光分解性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2005年、未公表
 - 29.作物残留試験(米国及びカナダ) : バイエル クロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
 - 30.乳牛における残留試験 : バイエル クロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
 - 31.生体機能への影響 スピロテトラマトにおける薬理試験 (GLP 対応) : (財)食品農医薬品安全性センター、2007年、未公表
 - 32.ラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2004年、未公表
 - 33.ラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2004年、未公表
 - 34.ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2002年、未公表
 - 35.動・植・土・土光中代謝分解物(代謝物【M5】ケトヒドロキシ体)のラットを用

- いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、
2005 年、未公表
36. 動・植物中代謝分解物 (代謝物【M6】脱メチルケトヒドロキシ体) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、
2006 年、未公表
37. 動・植物中代謝分解物 (代謝物【M7】モノヒドロキシ体) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2005 年、
未公表
38. 植物・土壌中代謝分解物 (代謝物【M8】ジヒドロキシ体) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2006 年、
未公表
39. ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2005 年、未公表
40. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG、2002 年、未公表
41. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG、2002 年、未公表
42. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2002 年、未公表
43. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2005 年、未公表
44. マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2005 年、未公表
45. イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2005 年、未公表
46. ラットを用いた 4 週間 (週 5 日投与) 反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2006 年、未公表
47. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2005 年、未公表
48. イヌを用いた 1 年間反復経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2006 年、未公表
49. ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2006 年、未公表
50. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2006 年、未公表
51. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (ドイツ)、2006 年、未公表
52. ラットを用いた催奇形性試験① (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)

- ツ)、2004年、未公表
53. ラットを用いた催奇形性試験② (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2004年、未公表
54. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2004年、未公表
55. 細菌を用いる復帰突然変異試験① (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2002年、未公表
56. 細菌を用いる復帰突然変異試験② (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2006年、未公表
57. チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験① (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2002年、未公表
58. チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験② : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2003年、未公表
59. V79-HPRT (前進突然変異) 法による *in vitro* 変異原性誘発試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2002年、未公表
60. マウスにおける小核試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2002年、未公表
61. マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験 (GLP 対応) : RCC CYTOTEST CELL RESEARCH GmbH、2003年、未公表
62. ラットの肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2003年、未公表
63. 動・植・土・土光中代謝分解物 (代謝物【M5】ケトヒドロキシ体) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2005年、未公表
64. 動・植物中代謝分解物 (代謝物【M6】脱メチルケトヒドロキシ体) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2006年、未公表
65. 動・植物中代謝分解物 (代謝物【M7】モノヒドロキシ体) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2005年、未公表
66. 植物・土壌中代謝分解物 (代謝物【M8】ジヒドロキシ体) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2006年、未公表
67. 雄ラットを用いた連続経口投与による繁殖毒性の評価 (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2005年、未公表
68. 雄ラットを用いた代謝物エノール体の連続経口投与による繁殖毒性の評価 : Bayer CropScience (ドイツ)、2006年、未公表
69. 食品健康影響評価について (平成20年8月18日付け厚生労働省発食安第0818002号)
70. 作物残留試験 (オーストラリア) : バイエル クロップサイエンス株式会社、2008

年、未公表

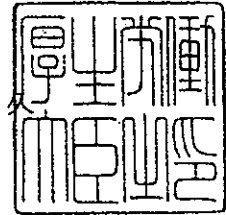
71. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 21 年 5 月 14 日付け府食第 471 号)
72. 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件
(平成 22 年 10 月 20 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 372 号)
73. 農薬抄録 スピロテトラマト(殺虫剤)(平成 22 年 9 月 1 日改訂): バイエルク
ロップサイエンス株式会社、一部公表
74. ケトヒドロキシ体【M5】の土壌吸着性(火山灰土壌)(GLP 対応): Bayer
CropScience AG(ドイツ)、2009 年、未公表
75. ケトヒドロキシ体【M05】の加水分解運命試験(GLP 対応): Bayer CropScience
AG(ドイツ)、2009 年、未公表
76. 土壌残留性試験: バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
77. 作物残留試験: バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
78. 食品健康影響評価について(平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 4
号)
79. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 23 年 8 月 11 日付け府食第 671 号)
80. 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件
(平成 24 年 12 月 28 日付け平成 24 年厚生労働省告示第 595 号)
81. スピロテトラマト(モベント)フロアブル アスパラガス作物残留分析: 株式会
社日曹分析センター、2013 年、未公表
82. BYI08330-Magnitude of the residue in lactating cows: Bayer CropScience
(ドイツ)、2006 年、未公表
83. ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験(GLP 対応): Bayer
CropScience(ドイツ)、2012 年、未公表
84. 雄ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験(GLP
対応): Bayer CropScience(ドイツ)、2011 年、未公表
85. 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(薬事・食品衛生審議会食品衛生分科
会農薬・動物医薬品部会資料)、2014 年 2 月 20 日
86. 農薬抄録 スピロテトラマト(殺虫剤)(平成 26 年 9 月 1 日改訂): バイエルク
ロップサイエンス株式会社、一部公表
87. 食品健康影響評価について(平成 27 年 9 月 29 日付け厚生労働省発食安 0929 第 1
号)
88. JMPR: Pesticide residues in food 2008, evaluations Part II Toxicological
(2008)
89. U.S. EPA: Pesticide Fact Sheet: Spirotetramat. 2008
90. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the
active substance spirotetramat. EFSA Journal. 11(6): 3243, 2013
91. APVMA: Evaluation of the new active SPIROTETRAMAT in the product
Movento 240 SC Insecticide. April 2009

大

厚生労働省発生食 1117 第 3 号
平成 28 年 11 月 17 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭 人



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬クレトジム
農薬クロルプロファム
農薬ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート
農薬ピカルブトラゾクス
農薬フルオピラム
農薬フルジオキシニル
農薬マンデストロビン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 11 月 17 日付け厚生労働省発生食 1117 第 3 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくダゾメット、メタム及びメチルイソシアネートに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート

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

1. 概要

ダゾメット、メタム、メチルイソチオシアネートがそれぞれ農薬として使用されている。ダゾメット及びメタムは、水の存在下でメチルイソチオシアネートに容易に分解され、植物体内では概ねメチルイソチオシアネートとして存在すると考えられている。

このため、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートの食品中における残留基準について、まとめて検討することとする。

(1) 品目名：ダゾメット [Dazomet (ISO)]

メタム [Metam (ISO)]

メタムアンモニウム [Metam-ammonium (ISO)]

メタムナトリウム [Metam-sodium (ISO)]

メタムカリウム [Metam-potassium (ISO)]

メチルイソチオシアネート [Methyl isothiocyanate (ISO)]

(2) 用途：土壌くん蒸剤

メチルイソチオシアネートは土壌くん蒸剤であり、土壌中で気化・拡散して殺菌、殺虫及び殺雑草種子効果を示すと考えられている。

ダゾメットはチアジアジン骨格をもつ土壌くん蒸剤であり、メタムはジチオカルバメート系の土壌くん蒸剤である。両剤とも土壌中で速やかに分解し、主にメチルイソチオシアネートとなり、このガスが土壌中に拡散して殺菌、殺虫及び殺雑草種子効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

ダゾメット

Tetrahydro-3,5-dimethyl-1,3,5-thiadiazine-2-thione (IUPAC)

2H-1,3,5-Thiadiazine-2-thione, tetrahydro-3,5-dimethyl- (CAS : No. 533-74-4)

メタムアンモニウム

Ammonium methylthiocarbamate (IUPAC)

Carbamodithioic acid, *N*-methyl-, ammonium salt (1:1) (CAS : No. 39680-90-5)

メタムナトリウム

Sodium methyldithiocarbamate (IUPAC)

Carbamodithioic acid, methyl-, monosodium salt (9CI) (CAS : No. 137-42-8)

メタムカリウム

Potassium methyldithiocarbamate (IUPAC)

Carbamodithioic acid, methyl-, monopotassium salt (9CI) (CAS : No. 137-41-7)

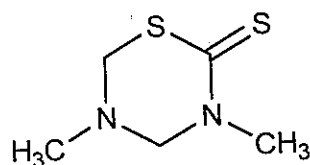
メチルイソチオシアネート

Methyl isothiocyanate (IUPAC)

Methane, isothiocyanato- (CAS : No. 556-61-6)

(4) 構造式及び物性

ダゾメット



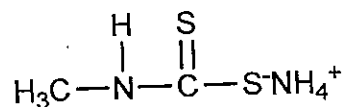
分子式 $C_5H_{10}N_2S_2$

分子量 162.28

水溶解度 3.5 g/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 0.6$

メタムアンモニウム



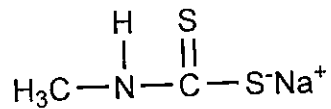
分子式 $C_2H_8N_2S_2$

分子量 124.23

水溶解度 1,368 g/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = -2.25 \sim -2.27$ (20°C)

メタムナトリウム



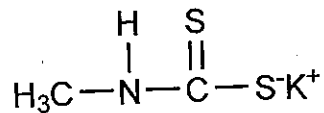
分子式 $\text{C}_2\text{H}_4\text{NNaS}_2$

分子量 129.18

水溶解度 >1000 g/L (25°C)

分配係数 $\log_{10}\text{Pow} = 0.04$ (25°C)

メタムカリウム



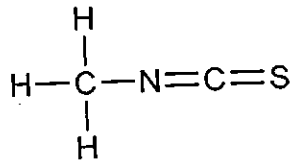
分子式 $\text{C}_2\text{H}_4\text{KNS}_2$

分子量 145.29

水溶解度 88.2 g/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}\text{Pow} = -2.9$ (25°C)

メチルイソチオシアネート



分子式 $\text{C}_2\text{H}_3\text{NS}$

分子量 73.12

水溶解度 8.2 g/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}\text{Pow} = 1.1$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

国内での使用方法

(1) 98.0%ダズメット粉粒剤及び96.5%ダズメット粉粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダズメットを含む農薬の総使用回数
キャベツ	苗立枯病 (リゾクトニア菌) 株腐病 萎黄病 パーテイシウム萎凋病 根こぶ病 ネオブセンチュウ 一年生雑草	20~30 kg/10 a	は種又は定植21 日前まで	1回	本剤の所定 量を均一に 散布して土 壤と混和す る。	1回
はくさい	根こぶ病 尻腐病 根くびれ病 黄化病 ネオブセンチュウ 一年生雑草					
だいこん	ネオブセンチュウ	10~20 kg/10 a	は種21日前ま で			
かぶ	パーテイシウム黒点病 根こぶ病 萎黄病 一年生雑草	20~30 kg/10 a	は種又は定植21 日前まで			
こまつな	萎黄病 根こぶ病 一年生雑草		は種10日前ま で			
しろな			は種21日前ま で			
ブロッコリー カリフラワー	根こぶ病 一年生雑草	20 kg/10 a	は種又は定植21 日前まで			
つぼみな						
チンゲンサイ						

(1) 98.0%ダズメット粉粒剤及び96.5%ダズメット粉粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダズメットを含む農薬の総使用回数
ひろしまな	根こぶ病 一年生雑草	30 kg/10 a	は種又は定植14 日前まで	1回	本剤の所定 量を均一に 散布して土 壤と混和す る。	1回
みぶな みずな	立枯病(ビ ⁺ シム菌) 根こぶ病 一年生雑草		は種12日前ま で			
はつか だいこん	一年生雑草	は種35日前ま で				
きゅうり	苗立枯病(ビ ⁺ シム菌) 苗立枯病(リゾクトニア菌)	200~400 g/m ³	は種又は定植21 日前まで		土壌に本剤 の所定量を 加え十分混 和する。	
	つる割病 半身萎凋病 一年生雑草	20~30 kg/10 a			本剤の所定 量を均一に 散布して土 壤と混和す る。	
かぼちゃ	苗立枯病(リゾクトニア菌) フザリウム立枯病 一年生雑草					
メロン	黒点根腐病 つる割病 半身萎凋病 黒変根腐症 一年生雑草	30 kg/10 a			土壌に本剤 の所定量を 加え十分混 和する。	
	紅色根腐病					
すいか	苗立枯病(リゾクトニア菌)	200~400 g/m ³			本剤の所定 量を均一に 散布して土 壤と混和す る。	
	つる割病 一年生雑草	20~30 kg/10 a				
にがうり	つる割病 ネブセンチュウ 一年生雑草					

(1) 98.0%ダズメット粉粒剤及び96.5%ダズメット粉粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダズメットを含む農薬の総使用回数
トマト ミニトマト	苗立枯病(リゾクトニア菌)	200~300 g/m ³	は種又は定植 21 日前まで	1 回	土壌に本剤の所定量を加え十分混和する。	1 回
	萎凋病 褐色根腐病 根腐萎凋病 半身萎凋病 ネオブセンチュウ 一年生雑草	20~30 kg/10 a				
	紅色根腐病	30 kg/10 a				
	青枯病	30~60 kg/10 a				
30 kg/10 a						
なす	苗立枯病(リゾクトニア菌) 半身萎凋病 ネオブセンチュウ 一年生雑草	20~30 kg/10 a				
ばれいしょ	そうか病 粉状そうか病 黒あざ病 萎凋病 一年生雑草					
ピーマン	半身萎凋病 萎凋病 青枯病 苗立枯病(リゾクトニア菌) 一年生雑草	30 kg/10 a	は種又は定植 21 日前まで	1 回	本剤の所定量を均一に散布して土壌と混和する。	1 回
とうがらし類	苗立枯病(リゾクトニア菌) 萎凋病 疫病 青枯病 一年生雑草	30 kg/10 a	定植 21 日前まで			

(1) 98.0%ダゾメット粉粒剤及び96.5%ダゾメット粉粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダゾメットを含む農薬の総使用回数		
ねぎ	黒腐菌核病	30～60 kg/10 a	は種又は定植14日前まで	1回	本剤の所定量を均一に散布して土壌と混和する。	1回		
	紅色根腐病 ネバハモグリバエ	30 kg/10 a						
	苗立枯病(リゾクトニア菌) 白絹病 小菌核腐敗病 萎凋病 根腐萎凋病 ネバセンチュウ 一年生雑草	20～30 kg/10 a						
わけぎ	苗立枯病(リゾクトニア菌) 一年生雑草							
たまねぎ	黒腐菌核病	30～60 kg/10 a	は種又は定植21日前まで					
	紅色根腐病	30 kg/10 a						
	乾腐病 ネバセンチュウ	20～30 kg/10 a						
	苗立枯病	20～40 kg/10 a						
	黒穂病 一年生雑草	20～30 kg/10 a	秋期(翌春は種)					
一年生雑草	は種又は定植21日前まで							
葉たまねぎ(苗床)		10～20 kg/10 a	は種14日前まで		本剤の所定量を均一に散布して浅く混和する。			
にんにく	紅色根腐病 ネバセンチュウ 一年生雑草	30 kg/10 a	植付28日前まで		本剤の所定量を均一に散布して土壌と混和する。			

(1) 98.0%ダゾメット粉粒剤及び96.5%ダゾメット粉粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダゾメットを含む農薬の総使用回数
らっきょう	根腐病 乾腐病 ネブセンチュウ 一年生雑草	30 kg/10 a	植付 21 日 前まで	1 回	本剤の所定 量を均一に 散布して土 壌と混和す る。	1 回
にら	乾腐病 紅色根腐病 一年生雑草	30 kg/10 a	は種又は定 植 21 日前 まで			
にんじん	萎凋病 根腐病 しみ腐病 ネブセンチュウ 一年生雑草	20~30 kg/10 a				
パセリ	苗立枯病(リゾクトニア菌) 疫病 萎凋病 一年生雑草	30 kg/10 a				
セリ	萎黄病 一年生雑草					
あしたば	苗立枯病(リゾクトニア菌)		は種 10 日 前まで			
しゅんぎく	萎凋病 一年生雑草	20 kg/10 a	は種 21 日 前まで			
ごぼう 葉ごぼう	萎凋病 黒あざ病 一年生雑草	20~30 kg/10 a	は種 28 日 前まで			
もりあざみ	黒あざ病 半身萎凋病 一年生雑草	30 kg/10 a	は種 21 日 前まで			
レタス	すそ枯病 一年生雑草	20~30 kg/10 a	は種又は定 植 14 日前 まで			
	ネガレセンチュウ	30 kg/10 a				

(1) 98.0%ダゾメット粉粒剤及び96.5%ダゾメット粉粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダゾメットを含む農薬の総使用回数
非結球レタス	すそ枯病 根腐病 一年生雑草	20~30 kg/10 a	は種又は定植14日前まで	1回	本剤の所定量を均一に散布して土壌と混和する。	1回
食用ぎく	センチュウ類 (ハカシセンチュウを除く) 萎凋病 半身萎凋病、 一年生雑草		30 kg/10 a			
	青枯病					
ふき	半身萎凋病 一年生雑草					
みつば	立枯病	20 kg/10 a				
豆類 (未成熟、ただし、 えだまめ、実えん どう、さやえん どう、さやいんげん を除く)	苗立枯病(リゾクトニア菌) 茎腐病 一年生雑草	30 kg/10 a	は種21日前まで			
さやいんげん	苗立枯病(リゾクトニア菌)	20~30 kg/10 a	は種又は定植21日前まで			
えだまめ	葉腐病 一年生雑草 ダイズシストセンチュウ					

(1) 98.0%ダズメット粉粒剤及び96.5%ダズメット粉粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダズメットを含む農薬の総使用回数
さやえんどう 実えんどう	苗立枯病(リゾクトニア菌) 茎腐病 一年生雑草	20~30 kg/10 a	は種又は定植 21 日前まで	1 回	本剤の所定量を均一に散布して土壌と混和する。	1 回
かんしょ	紫紋羽病 つる割病 ネブセンチュウ 一年生雑草		植付 21 日前まで			
こんにやく	根腐病 白絹病 乾腐病 一年生雑草					
さといも さといも(葉柄)	乾腐病 ネブセンチュウ 一年生雑草					
しょうが	根茎腐敗病	30~60 kg/10 a	定植 21 日前まで			
	一年生雑草	20~30 kg/10 a				
葉しょうが	根茎腐敗病	30 kg/10 a				
	一年生雑草	20~30 kg/10 a				
みょうが(花穂) みょうが(茎葉)	立枯症 一年生雑草	30 kg/10 a	定植 42 日前まで			
いちご	萎黄病 萎凋病 炭疽病 芽枯病 一年生雑草	20~30 kg/10 a	仮植又は定植 21 日前まで			
	青枯病 疫病	30 kg/10 a				

(1) 98.0%ダゾメット粉粒剤及び96.5%ダゾメット粉粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ダゾメットを含む農薬の総使用回数
ほうれんそう	ホウレンソウケガコナダニ	20~30 kg/10 a	は種 21 日前まで	1 回	本剤の所定量を均一に散布して土壌と混和する。	1 回
	立枯病 萎凋病 株腐病 根腐病 一年生雑草		は種 10 日前まで (地温 20°C以上)			
てんさい	叢根病 苗立枯病	200~400 g/m ³	秋期(翌春は種)			
やまのいも	根腐病 褐色腐敗病 一年生雑草	20~30 kg/10 a	植付 21 日前まで			
			定植 21 日前まで			
つるむらさき	ネブセンチュウ	30 kg/10 a	は種 14 日前まで			
しそ	青枯病 一年生雑草		定植 30 日前まで			
モロヘイヤ	ネブセンチュウ	20 kg/10 a	は種 42 日前まで			
チャービル	一年生雑草					

(2) 50.0%メタムアンモニウム剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタムを含む農薬の総使用回数
キャベツ	パーテイリウム萎凋病	原液として 30 L/10 a	植付 14 日 前まで	1 回	(散布全面処理<無被覆>) 無被覆の場合、原液を水で3倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和をして、7~10 日後にガス抜きを行い、ガス抜き7~10 日後に植付をする。	1 回
	パーテイリウム萎凋病 根こぶ病				(散布全面処理) 原液を水で3倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和して、ビニール等で7~10 日間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き7~10 日後に植付をする。	
はくさい	根こぶ病 黄化病		植付 30 日 前まで		(散布全面処理<無被覆>) 無被覆の場合、原液を水で3倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和をして、7~10 日後にガス抜きを行い、ガス抜き7~10 日後には種をする。	
こんにゃく	根腐病				(散布全面処理) 原液を水で3倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和して、ビニール等で7~10 日間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き7~10 日後には種をする。	
だいこん	ネバサレセンチュウ		は種 14 日 前まで			

(2) 50.0%メタムアンモニウム剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタムを含む農薬の総使用回数
トマト	青枯病	原液として 30 L/10 a	植付 14 日 前まで	1 回	(散布全面処理) 原液を水で 3 倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和して、ビニール等で 7~10 日間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後に植付をする。	1 回
	褐色根腐病				(灌水チューブ法) 予め灌水チューブを設置し、ビニール等で被覆する。原液 30 L を水と共に 10 a 当たり水量が 3000 L (100 倍希釈) になるように灌水注入して、7~10 日間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後に植付又はは種をする。	
きゅうり すいか	ネブセンチュウ		は種 14 日 前まで		(散布全面処理) 原液を水で 3 倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和して、ビニール等で 7~10 日間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後に植付をする。	
いちご	萎黄病				(灌水チューブ法) 予め灌水チューブを設置し、ビニール等で被覆する。原液 30 L を水と共に 10 a 当たり水量が 3000 L (100 倍希釈) になるように灌水注入して、7~10 日間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後に植付又はは種をする。	
ほうれんそう	萎凋病					

(2) 50.0%メタムアンモニウム剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタムを含む農薬の総使用回数
ねぎ (春播露地栽培苗床) わけぎ (春播露地栽培苗床) あさつき (春播露地栽培苗床)	畑地一年生雑草	原液として 30 L/10 a	は種 14 日 前まで	1 回	(散布全面処理) 原液を水で 3 倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和して、ビニール等で 1~2 週間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後には種をする。	1 回
					(散布表面処理) 原液を水で 30 倍に希釈して、ジョウロ等で土壌表面に均一に散布して、ビニール等で 1~2 週間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後には種する。	
たまねぎ (秋播露地栽培苗床)			は種 30 日 前まで		(散布全面処理) 原液を水で 3 倍に希釈して、土壌全面に均一に散布し直ちに土壌混和して、ビニール等で 1~2 週間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後には種をする。	
					(散布表面処理) 原液を水で 30 倍に希釈して、ジョウロ等で土壌表面に均一に散布して、ビニール等で 1~2 週間被覆した後ガス抜きを行い、ガス抜き 7~10 日後には種する。	

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタナトリウム塩を含む農薬の総使用回数
みずな	苗立枯病 (リゾクトニア菌)	原液として 60 L/10 a	は種又は定植 の10日前 まで	1回	所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	1回
	一年生雑草				所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
ほうれんそう	株腐病 立枯病 ホソソウケガコナ グニ 一年生雑草	原液として 60 L/10 a	は種又は定植 の10日前 まで	1回	所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	1回
	萎凋病 一年生雑草				予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。	
ねぎ わけぎ あさつき	白絹病 一年生雑草	原液として 40 L/10 a	は種又は定植 の10日前 まで	1回	所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	1回
	根腐萎凋病 一年生雑草	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
	黒腐菌核病				予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。	
					所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
					所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタナトリウム塩を含む農薬の総使用回数
きゅうり	苗立枯病 (リゾクトニア菌)	原液として 60 L/10 a	は種又は 定植の15 日前まで	1回	所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	1回
	つる割病 一年生雑草	原液として 40~60 L/10 a			予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。	
	つる割病 ネブセンチュウ 一年生雑草				所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
すいか	ネブセンチュウ 一年生雑草	原液として 40 L/10 a			予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。	
	つる割病 一年生雑草	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
かぼちゃ	立枯病 一年生雑草				原液として 40 L/10 a	
メロン	ネブセンチュウ 一年生雑草	原液として 80 L/10 a				
	黒点根腐病					

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤 (つづき)

作物名	適用病虫害名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタナトリウム塩を含む農薬の総使用回数
ピーマン とうがらし類	苗立枯病 (リゾクニア菌) 萎凋病 一年生雑草	原液として 60 L/10 a	は種又は 定植の15 日前まで	1回	所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	1回
	萎凋病				予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。	
	半身萎凋病				所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
かんしょ	ネブセンチュウ 一年生雑草	原液として 40~60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
	つる割病	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
にんじん	しみ腐病 ネブセンチュウ 一年生雑草	原液として 40~60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
トマト ミニトマト	萎凋病 一年生雑草				予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。	
	萎凋病 半身萎凋病 ネブセンチュウ 一年生雑草				所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
					所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタナトリウム塩を含む農薬の総使用回数			
なす	半身萎凋病 ネグセンチュウ	原液として 40~60 L/10 a	は種又は定植の15日前まで	1回	所定量の薬液を土壌中約15 cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	1回			
	一年生雑草	原液として 40 L/10 a							
	苗立枯病 (リゾクトニア菌) 半身萎凋病 一年生雑草	原液として 60 L/10 a					所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。		
	半枯病						予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。		
こんにゃく	根腐病	原液として 40~60 L/10 a			は種又は定植の15日前まで		1回	所定量の薬液を土壌中約15 cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	1回
	ネグセンチュウ 一年生雑草	原液として 40 L/10 a							
	乾腐病	原液として 60 L/10 a						所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
	乾性乾腐病 一年生雑草								
	根腐病	原液として 40~60 L/10 a						所定量の薬液を土壌中約15 cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
ごぼう	ネグセンチュウ 一年生雑草	原液として 40 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。				
さといも	乾腐病	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌中約15 cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。				
だいこん	パーテイシウム黒点病 ネグセンチュウ 一年生雑草	原液として 40~60 L/10 a			は種又は定植の15日前まで		1回	所定量の薬液を土壌中約15 cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	1回
	パーテイシウム黒点病 一年生雑草		所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。						

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタナトリウム塩を含む農薬の総使用回数
いちご	萎黄病 一年生雑草	原液として 60 L/10 a	は種又は定植の15日前まで	1回	所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	1回
	予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。					
所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。						
所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。						
予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。						
所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。						
所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。						
予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。						
みょうが (花穂) みょうが (茎葉)	根茎腐敗病 一年生雑草					
しょうが	ネブセンチュウ 一年生雑草					
	萎黄病 一年生雑草	原液として 40 L/10 a				
かぶ	萎凋病 苗立枯病 (リゾクトニア菌) 一年生雑草	原液として 60 L/10 a				

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタナトリウム塩を含む農薬の総使用回数	
キャベツ	パーティシウム 萎凋病	原液として 60 L/10 a	は種又は定植の15日前まで	1回	所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	1回	
	根こぶ病 一年生雑草	原液として 40~60 L/10 a			所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。		
はくさい	根こぶ病 根くびれ病 黄化病 一年生雑草		原液として 40~60 L/10 a		所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。		
	たまねぎ	乾腐病 黒腐菌核病 一年生雑草			原液として 60 L/10 a		予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。
		乾腐病					所定量の薬液を積み上げた土壌表面に散布し直ちに被覆する。
レタス 非結球レタス	苗立枯病 (リゾクトニア菌)	原液として 80 mL/m ²	は種又は定植の10日前まで		所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。		
	ネグサセンチュウ 一年生雑草	原液として 40~60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。		
	根腐病				予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。		
にら にら(花茎)	ビッカバイン病 すそ枯病 一年生雑草	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。		
	乾腐病 一年生雑草				所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。		
	乾腐病 葉腐病 一年生雑草			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。			
	ネグサセンチュウ 一年生雑草			所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。			

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタムナトリウム塩を含む農薬の総使用回数
ブロッコリー	ネブセンチュウ	原液として 40~60 L/10 a	は種又は定植の15日前まで	1回	所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	1回
	一年生雑草				所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
やまのいも	ネブセンチュウ	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
	根腐病 一年生雑草				所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
ばれいしょ	そうか病 一年生雑草	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
にんにく	乾腐病 イモガサレセンチュウ 一年生雑草	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
	イモガサレセンチュウ		所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。			
フンゲンサイ	ネブセンチュウ	原液として 40 L/10 a	は種又は定植の10日前まで	1回	所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	1回
	萎黄病	原液として 60 L/10 a			所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	

(3) 30.0%メタムナトリウム液剤 (つづき)

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メタナトリウム塩を含む農薬の総使用回数
にら にら(花茎)	前作のにら又はにら(花茎)の古株枯死		前作のにら、にら(花茎)の栽培終了後からは種又は定植の10日前まで		所定量の薬液を土壌中約15cmの深さに注入し直ちに被覆または覆土・鎮圧する。	
	前作のにら又はにら(花茎)の古株枯死、ネニ蔓延防止				所定量の薬液を土壌表面に散布し、直ちに混和し被覆する。	
トマト ミニトマト いちご ピーマン とうがらし類 きゅうり メロン すいか なす ほうれんそう はくさい ねぎ チンゲンサイ みずな	前作のいちごの古株枯死	原液として 60 L/10 a	前作のトマト、ミニトマト、いちご、ピーマン、とうがらし類、きゅうり又はメロンの栽培終了後からは種又は定植の15日前まで	1回	予め被覆した内で、所定量の薬液を水で希釈し土壌表面に散布または灌水する。	1回
	前作のトマト、ミニトマト又はきゅうりの古株枯死、ネブセンチュウ蔓延防止					
	前作のメロンの古株枯死、アザミヤカ類蔓延防止					
	前作のトマト又はミニトマトの古株枯死、コナジラミ類蔓延防止	原液として 40~60 L/10 a				
	前作のピーマン、とうがらし類又はきゅうりの古株枯死、アザミヤカ類蔓延防止					

(4) 20.0%メチルイソチオシアネート油剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルイソチオシアネートを含む農薬の総使用回数	
ほうれんそう	苗立枯病 (ピシム菌)	40 L/10 a (1穴当たり4 mL)	は種の 30日前 まで	1回	圃場を耕起・ 整地した後、 30 cm間隔のチ ドリに深さ約 12~15 cmの 穴をあけ、所 定量を注入 し、直ちに覆 土しポリエチ レン等で被 覆する。 薬剤処理7~ 10日後にガス 抜き作業を行 う。	1回	
トマト ミニトマト	萎凋病 センチュウ類	30~40 L/10 a (1穴当たり 3~4 mL)	は種又は植 付けの 21日前 まで				
なす	半身萎凋病 半枯病 センチュウ類						
きゅうり すいか	つる割病 センチュウ類						
レタス 非結球レタス	根腐病 センチュウ類						
たまねぎ	乾腐病 センチュウ類						
いちご	萎黄病 センチュウ類						
やまのい も	褐色腐敗病 センチュウ類						
ふき	半身萎凋病 センチュウ類						
ねぎ あさつき わけぎ	白絹病 萎凋病 センチュウ類						植付けの30 日前まで
メロン	つる割病 センチュウ類						

(4) 20.0%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルイソチオシアネートを含む農薬の総使用回数
にんじん	センチュウ類	30~40 L/10 a (1穴当たり 3~4 mL)	植付けの28日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、30 cm間隔のチドリに深さ約12~15 cmの穴をあけ、所定量を注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~10日後にガス抜き作業を行う。	1回
	萎黄病					
だいこん	センチュウ類	20~40 L/10 a (1穴当たり 2~4 mL)	は種又は植付けの21日前まで			
こんにゃく らっきょう	根腐病 センチュウ類	30~40 L/10 a (1穴当たり 3~4 mL)				

(5) 20.0%メチルイソチオシアネート・40.0%1, 3-ジクロロプロペン油剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルイソチオシアネートを含む農薬の総使用回数
しょうが	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付けの21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	根茎腐敗病 立枯病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
ごぼう	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種の21日前まで			
	萎凋病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
ねぎ わけぎ あさつき	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付けの14日前まで			
	萎凋病 白絹病 黒腐菌核病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
	根腐萎凋病	40 L/10 a				

(5) 20.0%メチルイソチオシアネート・40.0%1, 3-ジクロロプロペン油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルイソチオシアネートを含む農薬の総使用回数
たまねぎ	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の14日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。 薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	乾腐病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
	黒腐菌核病	30 L/10 a				
ふき	センチュウ類	20~30 L/10 a	植付の30日前まで			
	半身萎凋病 一年生雑草	30 L/10 a				
トマト トマト	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで			
	半身萎凋病	30 L/10 a				
	苗立枯病 (リゾクトニア菌)	40 L/10 a				
	萎凋病 根腐萎凋病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
だいこん	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで			
	根こぶ病 パーティリウム 黒点病	30 L/10 a				
	萎黄病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の14日前まで (砂質土)			
	根こぶ病 パーティリウム 黒点病	30 L/10 a				
	萎黄病 一年生雑草	30~40 L/10 a				

(5) 20.0%メチルイソチオシアネート・40.0%1, 3-ジクロロプロペン油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルイソチオシアネートを含む農薬の総使用回数
すいか	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。 薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	つる割病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
メロン	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の30日前まで			
	つる割病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
ほうれんそう	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種の30日前まで			
	パーテイシウム 萎凋病	30 L/10 a				
	萎凋病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
	苗立枯病 (ピシウム菌)	40 L/10 a				
かぶ	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種の21日前まで			
	根こぶ病 パーテイシウム 黒点病	30 L/10 a				
	萎黄病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
	センチュウ類	20~30 L/10 a				
らっきょう	黒腐菌核病 根腐病 乾腐病 一年生雑草	30~40 L/10 a	は種又は植付の21日前まで			

(5) 20.0%メチルイソチオシアネート・40.0%1, 3-ジクロロプロペン油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルイソチオシアネートを含む農薬の総使用回数		
にんにく	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の30日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回		
	乾腐病 紅色根腐病 黒腐菌核病 一年生雑草	30 L/10 a						
キャベツ	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで					
	パーテイリウム 萎凋病	40 L/10 a						
	萎黄病 根こぶ病 菌核病 一年生雑草	30~40 L/10 a						
はくさい	センチュウ類	20~30 L/10 a					は種又は植付の21日前まで	
	黄化病	30 L/10 a						
	萎黄病 根こぶ病 一年生雑草	30~40 L/10 a						
ワス 非結球ワス	センチュウ類	20~30 L/10 a						は種又は植付の21日前まで
	パーテイリウム 萎凋病	30 L/10 a						
	根腐病 一年生雑草	30~40 L/10 a						
いちご	センチュウ類	20~30 L/10 a						
	疫病 萎凋病	30 L/10 a						
	萎黄病 炭疽病 一年生雑草	30~40 L/10 a						

(5) 20.0%メチルイソチオシアネート・40.0%1, 3-ジクロロプロペン油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メチルイソチオシアネートを含む農薬の総使用回数
きゅうり	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	つる割病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
にんじん	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	萎凋病 しみ腐病 黒しみ病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
	センチュウ類	20~30 L/10 a				
なす	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	萎凋病 半枯病 半身萎凋病 一年生雑草	30 L/10 a				
こんにやく	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	乾腐病 根腐病 白絹病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
やまのいも	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	褐色腐敗病 一年生雑草	30~40 L/10 a				

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ダゾメット
- ・メタムアンモニウム
- ・メタムナトリウム
- ・メチルイソチオシアネート (以下、MITCという)

② 分析法の概要

i) ダゾメット、メタムアンモニウム、メタムナトリウム及びMITC

試料に水及び酢酸エチル又はヘキサンを加え、蒸留装置を用いて加熱還流し、MITC並びにダゾメット、メタムアンモニウム及びメタムナトリウムから生成したMITCを蒸留する。留出液からヘキサンまたは酢酸エチルを分取し、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ(GC-NPD)で定量する。

定量限界：0.002～0.02 ppm

ii) MITC

試料に水及び *n*-ヘキサンまたは酢酸エチルを加えて加熱還流し、留出液からヘキサンまたは酢酸エチルを分取し、炎光光度型検出器(硫黄用干渉フィルター)付きガスクロマトグラフ(GC-FPD(S))又はGC-NPDで定量する。

定量限界：0.003～0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-1、1-2、1-3及び1-4を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

① ダゾメット

無毒性量：0.4 mg/kg 体重/day

(動物種) 雌イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.004 mg/kg 体重/day

② メタムアンモニウム

無毒性量：0.5 mg/kg 体重/day

ADI 設定根拠資料① 慢性毒性試験

(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口
(期間)	1年間
ADI 設定根拠資料②	繁殖毒性試験
(動物種)	雄ラット
(投与方法)	強制経口
(期間)	2世代

安全係数：100

ADI：0.005 mg/kg 体重/day

③ メタムナトリウム及びメタムカリウム

無毒性量：0.75 mg/kg 体重/day

(動物種)	雄イヌ
(投与方法)	強制経口
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1年間

安全係数：100

ADI：0.0075 mg/kg 体重/day

食品安全委員会は、メタムカリウムはメタムナトリウムと毒性が同等と考えられたことから、ADIの設定に当たってはメタムナトリウムの各種試験結果を基に評価を行った。

④ メチルイソチオシアネート

無毒性量：0.4 mg/kg 体重/day

ADI 設定根拠資料①	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与方法)	強制経口
(期間)	90日間
ADI 設定根拠資料②	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与方法)	強制経口
(期間)	1年間

安全係数：100

ADI：0.004 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

① ダゾメット

無毒性量：2.8 mg/kg 体重
(動物種) 雄イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 亜急性毒性試験
安全係数：100
ARfD：0.028 mg/kg 体重

② メタムアンモニウム

無毒性量：3 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 慢性毒性試験
安全係数：100
ARfD：0.03 mg/kg 体重

③ メタムナトリウム及びメタムカリウム

無毒性量：2.16 mg/kg 体重/day
ARfD 設定根拠資料① 発生毒性試験
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
ARfD 設定根拠資料② 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(投与方法) 強制経口
安全係数：100
ARfD：0.021 mg/kg 体重

食品安全委員会は、メタムカリウムはメタムナトリウムと毒性が同等と考えられたことから、ARfDの設定に当たってはメタムナトリウムの各種試験結果を基に評価を行った。

④ メチルイソチオシアネート

無毒性量：10 mg/kg 体重/day
(動物種) 雄マウス及びウサギ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 一般薬理試験
安全係数：100
ARfD：0.1 mg/kg 体重

(3) グループ ADI 及びグループ ARfD の設定

食品安全委員会は、総合的な評価において、ダゾメット及びメタムは農薬として散布された後、土壤中でメチルイソチオシアネートに分解され活性成分となること、植物体内では概ねメチルイソチオシアネートとして残留すると考えられることから、メチルイソチオシアネートを総合的な評価対象物質としており、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートのグループ ADI 及びグループ ARfD は、メチルイソチオシアネートの ADI 及び ARfD を用いて、それぞれ 0.004 mg/kg 体重/day 及び 0.1 mg/kg 体重 と設定した。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メチルイソチオシアネート、ダゾメットをメチルイソチオシアネートに換算したものと及びメタムをメチルイソチオシアネートに換算したものの和とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートにおける農産物中の暴露評価対象物質としてメチルイソチオシアネートを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	22.2
幼小児 (1~6歳)	42.6
妊婦	21.6
高齢者 (65歳以上)	25.3

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

（4）ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについては、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ダズネット作物残留試験一覧表

農作物	試験圃数	試験条件				経過日数		最大残留量 ^(B) (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数	圃場A	圃場B	
ばれいしょ (塊茎)	6	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	植付25日前	137	圃場A:0.021		
					植付18日前	102	圃場B:0.043		
					植付36日前	137	圃場C:0.010		
					植付16日前	108	圃場D:0.007		
	4		20 kg/10 a 土壌混和処理		植付23日前	129	圃場E:0.023		
					植付20日前	134	圃場F:0.047		
					植付36日前	137	圃場A:0.009		
					植付16日前	108	圃場B:0.003		
さといも (塊茎)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	植付20日前	221	圃場A:<0.002		
かんしょ (塊茎)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	植付21日前	140	圃場A:<0.002		
やまのいも (塊茎)	5	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	植付22日前	184	圃場A:0.010		
					植付19日前	162	圃場B:0.022		
					植付28日前	243	圃場C:0.005		
					植付20日前	227	圃場D:<0.005		
					植付24日前	187	圃場F:0.014		
	5		30 kg/10 a 土壌混和処理		植付22日前	184	圃場A:0.008		
					植付19日前	162	圃場B:0.023		
					植付28日前	243	圃場C:<0.005		
					植付20日前	227	圃場D:0.005		
					植付24日前	187	圃場E:0.018		
こんにゃくいも (球茎)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	植付27日前	183	圃場A:<0.005		
てんさい (根部)	2	98.0%粉粒剤	400 g/m ² (苗床)+30 kg/10 a 土壌混和処理	2	は種210日前+植付226日前	369	圃場A:<0.005 (H)	(B,2)	
だいこん (根部)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	68	圃場A:<0.005		
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		は種21日前	90	圃場B:<0.005		
だいこん (葉部)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	78	圃場A:<0.002		
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		は種17日前	73	圃場B:0.005		
だいこん (つまみ菜)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	68	圃場A:0.005		
だいこん (間引き菜)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種21日前	90	圃場B:<0.005		
はつかだいこん (根部)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	78	圃場A:<0.002		
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		は種17日前	73	圃場B:0.005		
はつかだいこん (葉部)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	68	圃場A:0.005		
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		は種17日前	73	圃場B:0.005		
かぶ (葉部)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	27	圃場A:0.021		
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		は種17日前	35	圃場B:0.599		
かぶ (根部)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	34	圃場A:0.005		
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		は種17日前	42	圃場B:0.277		
はくさい (茎葉)	4	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種35日前	63, 68, 73	圃場A:<0.005 (1回, は種35日前, 63日)		
	2				84, 89, 94	圃場B:0.005 (1回, は種35日前, 84日)			
キャベツ (葉部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	52	圃場A:<0.005		
こまつな (葉部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	92	圃場B:<0.005		
	2				50 kg/10 a 土壌混和処理	は種20日前	52	圃場A:<0.005	
みずな (葉部)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	52	圃場A:<0.005		
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		は種22日前	92	圃場B:<0.005		
みずな (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種30日前	100	圃場A:<0.006		
	2		50 kg/10 a 土壌混和処理		は種31日前	164	圃場B:<0.006		
みずな (茎部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植20日前	83	圃場C:<0.005		
	2		50 kg/10 a 土壌混和処理		定植20日前	74	圃場D:<0.005		
みずな (葉部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植22日前	92	圃場A:<0.005		
	2		50 kg/10 a 土壌混和処理		定植22日前	115	圃場B:<0.005		
みずな (茎部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種10, 20日前	33, 43	圃場A:0.004 (1回, は種20日前, 43日)		
	2		50 kg/10 a 土壌混和処理		は種12日前	38	圃場B:0.004 (1回, は種10日前, 31日)		
みずな (葉部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種12日前	38	圃場A:<0.005		
	2		50 kg/10 a 土壌混和処理		は種12日前	38	圃場B:<0.005		
みずな (茎部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種21, 24, 28日前	35, 38, 42	圃場A:0.006 (H)		
	2		50 kg/10 a 土壌混和処理		は種21, 24, 28日前	32, 35, 39	圃場B:0.014 (H)		
みずな (葉部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種21, 24, 28日前	35, 38, 42	圃場A:<0.009 (1回, は種21日前, 35日)		
	2		50 kg/10 a 土壌混和処理		は種21, 24, 28日前	32, 35, 39	圃場B:<0.009 (1回, は種21日前, 32日)		

ダズメット作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ⁽²⁾ (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数	圃場A:圃場B
チンゲンサイ (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	18	圃場A:0.003
						47	圃場B:0.002
カリフラワー (花蕾)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植24日前	79	圃場A:<0.002
					定植21日前	125	圃場B:<0.002
ブロッコリー (花蕾)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	76	圃場A:<0.002
						113	圃場B:<0.002
しろな (茎葉)	1	98.0%粉粒剤	15 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種18日前	50	圃場A:<0.01
						50	圃場B:<0.01
ひろしまな (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植11日前	56, 66	圃場A:<0.004 (1回, 定植11日前, 66日)
					定植21日前	66, 76	圃場B:<0.007 (1回, 定植11日前, 83日)
つぼみな (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	85	圃場A:0.032
						83	圃場B:<0.008
ごぼう (根)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種21日前	185	圃場A:<0.004
						182	圃場B:<0.004
しゅんぎく (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種12日前	57	圃場A:<0.004
						72	圃場B:0.013
レタス (茎葉)	4	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種21日前	53	圃場A:<0.004
						59	圃場B:0.004
葉ごぼう (茎葉及び根)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種14, 21, 24日前	54, 61, 68	圃場C:<0.02 (1回, は種14日前, 54日)
						58, 65, 72	圃場D:<0.02 (1回, は種14日前, 58日)
やまごぼう (根)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種21日前	91, 98, 101	圃場A:<0.02 (1回, は種14日前, 91日)
					は種24日前	161, 168, 175	圃場B:<0.02 (1回, は種14日前, 91日)
ふき (可食部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植22日前	353	圃場A:<0.008 (1回, は種21日前, 161日)
					定植21日前	110	圃場B:<0.008
食用ぎく (花全体)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	127	圃場A:<0.004
					定植19日前	144	圃場B:<0.004
たまねぎ (鱗茎)	2	98.0%粉粒剤	400 g/m ² (苗床) 土壌混和处理	1	は種17日前	270	圃場A:<0.005
					は種15日前	273	圃場B:0.017
	2		20 g/m ² (苗床) 土壌混和处理	は種14日前	255	圃場A:<0.002	
				定植21日前	239	圃場B:<0.002	
	2		30 kg/10 a 土壌混和处理	定植21日前	245	圃場A:0.014	
				定植22日前	200	圃場B:0.014	
2	60 kg/10 a 土壌混和处理	定植21日前	131, 138, 145	圃場A:0.02 (1回, 定植21日前, 131日)			
			224, 231, 238	圃場B:<0.02 (1回, 定植21日前, 224日)			
葉たまねぎ (葉及び鱗茎)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種17日前+定植35日前	236	圃場A:0.048 (#)
					は種15日前+定植34日前	184	圃場B:0.021 (#)
ねぎ (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	30 g/m ² (苗床)+20 kg/10 a 土壌混和处理	2	は種14日前	179	圃場A:<0.02
					は種15日前	171	圃場B:<0.02
	2		30 g/m ² (苗床)+30 kg/10 a 土壌混和处理	は種14日前+定植20日前	115	圃場A:0.002 (#)	
				は種22日前+は種20日前	164	圃場B:0.005 (#)	
	4		30 g/m ² (苗床) 土壌混和处理	は種14日前+定植20日前	115	圃場A:0.003 (#)	
				は種22日前+は種20日前	164	圃場B:0.005 (#)	
	4		30 kg/10 a 土壌混和处理	は種14日前	335	圃場A:<0.002	
				は種22日前	245	圃場B:0.003	
4	60 kg/10 a 土壌混和处理	定植20日前	115	圃場C:<0.003			
		定植21日前	164	圃場D:0.005			
4	60 kg/10 a 土壌混和处理	定植21日前	141, 148, 155	圃場A:<0.02 (1回, 定植21日前, 141日)			
		定植14日前	84, 91, 98	圃場B:<0.02 (1回, 定植21日前, 84日)			
4	60 kg/10 a 土壌混和处理	定植21日前	172, 179, 186	圃場C:<0.02 (1回, 定植14日前, 172日)			
		定植14日前	55, 62, 69	圃場D:<0.02 (1回, 定植14日前, 55日)			

ダゾメット作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ⁽¹⁾ (ppm)		
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数		
菜ねぎ (茎菜)	4	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植20日前	136	圃場A:<0.002	
			30 g/m ² (苗床) 土壌混和处理		は種18日前	97	圃場B:0.009	
					は種16日前	245	圃場C:<0.002	
	2		30 g/m ² (苗床)+20 kg/10 a 土壌混和处理	2	は種18日前+定植20日前	136	圃場A:<0.002 (H)	
					は種16日前+定植20日前	97	圃場B:0.010 (H)	
			30 g/m ² (苗床)+30 kg/10 a 土壌混和处理		は種18日前+定植20日前	136	圃場A:<0.002 (H)	
2		は種16日前+定植20日前	97	圃場B:0.014 (H)				
にんにく (鱗片)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	植付27日前	289	圃場A:0.021	
					植付22日前	295	圃場B:<0.004	
にら (茎菜)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	213	圃場A:<0.008	
						144	圃場B:<0.008	
わけぎ (葉及び鱗茎)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植14, 21, 28日前	47, 48, 54	圃場A:0.01 (1回, 定植21日前, 48日)	
						47, 54, 54	圃場B:<0.01 (1回, 定植21日前, 54日)	
	30 kg/10 a 土壌混和处理		47, 48, 54			圃場A:0.02 (1回, 定植21日前, 48日)		
			47, 54, 54			圃場B:<0.01 (1回, 定植21日前, 54日)		
らっきょう (鱗茎)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	植付20日前	292	圃場A:0.016	
					植付31日前	314	圃場B:0.013	
にんじん (根部)	3	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和处理	1		は種20日前	154	圃場A:<0.005
						は種21日前	126	圃場B:<0.005
						は種26日前	124	圃場C:<0.005
						は種20日前	154	圃場A:<0.005
	5		は種21日前			126	圃場B:<0.005	
			は種26日前			124	圃場C:<0.005	
			は種21日前			92	圃場D:<0.005	
			は種21日前			83	圃場E:<0.005	
パセリ (茎菜)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植20日前	80, 94	圃場A:0.005	
						80, 95	圃場B:0.007	
セルリー (茎菜)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	91	圃場A:0.002	
						114	圃場B:0.002	
みつば (茎菜)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種21日前	80	圃場A:<0.02	
						130	圃場B:<0.02	
あしたば (茎菜)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	は種10, 21日前	248, 259	圃場A:<0.04 (1回, は種10日前, 248日)	
						223, 237	圃場B:<0.04 (1回, は種10日前, 223日)	
トマト (果実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1		定植20日前	83	圃場A:<0.005
						定植22日前	92	圃場B:<0.005
	60 kg/10 a 土壌混和处理		71, 78, 85			圃場A:<0.02 (1回, 定植22日前, 71日)		
2					定植21日前	77, 84, 91	圃場B:0.111 (1回, 定植21日前, 91日)	
ミニトマト (果実)	2	98.0%粉粒剤	60 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	98, 105, 112	圃場A:<0.02 (1回, 定植21日前, 98日)	
						80, 87, 94	圃場B:<0.02 (1回, 定植21日前, 80日)	
ピーマン (果実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21, 27, 42日前	72, 78, 93	圃場A:<0.02 (1回, 定植21日前, 72日)	
						87, 94, 108	圃場B:<0.02 (1回, 定植21日前, 87日)	
なす (果実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1		定植20日前	66	圃場A:<0.005
						定植21日前	51	圃場B:<0.005
						定植23日前	106	圃場A:0.003
甘長とうがらし (果実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	73	圃場B:<0.003	
						84	圃場A:<0.004	
ししとう (果実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	76	圃場B:<0.004	

ダズネット作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ⁽¹⁾ (ppm)				
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期					
きゅうり (果実)	22	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	67	圃場A:<0.005			
					定植20日前	55	圃場B:0.028			
					定植21日前	67	圃場C:<0.005			
					定植20日前	55	圃場D:0.036			
						54	圃場E:0.002			
						58	圃場F:0.003			
			定植23日前		75	圃場G:0.025				
			定植20日前		47	圃場H:0.014				
			定植16日前		45	圃場I:0.036				
			定植29日前		64	圃場J:0.033				
			定植21日前		55	圃場K:0.005				
			定植11日前		49	圃場L:<0.002				
			は種16日前		106	圃場M:<0.005				
			は種18日前		79	圃場N:<0.005				
			は種21日前		90	圃場O:<0.002				
			は種11日前		70	圃場P:0.003				
			は種2日前		83	圃場Q:0.006				
			は種21日前		73	圃場R:0.003				
			は種11日前		66	圃場S:<0.002				
			は種7日前		68	圃場T:<0.002				
			は種14日前		71	圃場U:0.016				
			は種1日前		74	圃場V:0.005				
	8	400 g/m ³ (苗床) 土壌混和处理	2	は種21日前+定植20日前	54	圃場A:<0.002 (#)				
				は種11日前+定植20日前	58	圃場B:0.003 (#)				
				は種2日前+定植23日前	75	圃場C:0.016 (#)				
				は種21日前+定植20日前	47	圃場D:0.030 (#)				
				は種11日前+定植21日前	55	圃場E:0.004 (#)				
				は種7日前+定植11日前	49	圃場F:<0.002 (#)				
				は種14日前+定植16日前	45	圃場G:0.026 (#)				
				は種1日前+定植29日前	64	圃場H:0.028 (#)				
				は種16日前+定植21日前	67	圃場A:<0.005 (#)				
				は種18日前+定植20日前	55	圃場B:0.054 (#)				
				は種21日前+定植20日前	54	圃場C:0.003 (#)				
				は種11日前+定植20日前	58	圃場D:0.005 (#)				
				は種2日前+定植23日前	75	圃場E:0.020 (#)				
				は種21日前+定植20日前	47	圃場F:0.029 (#)				
10	400 g/m ³ (苗床)+30 kg/10 a 土壌混和处理	2	は種11日前+定植21日前	55	圃場G:0.002 (#)					
			は種7日前+定植11日前	49	圃場H:<0.002 (#)					
			は種14日前+定植16日前	45	圃場I:0.032 (#)					
			は種1日前+定植29日前	64	圃場K:0.030 (#)					
			2	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植23日前	139	圃場A:0.018		
						定植20日前	89	圃場B:0.022		
			2	400 g/m ³ (苗床) 土壌混和处理	1	は種16日前	139	圃場A:<0.002 (#)		
						は種14日前	112	圃場B:0.002 (#)		
			2	400 g/m ³ (苗床)+30 kg/10 a 土壌混和处理	2	は種16日前+定植23日前	139	圃場A:0.010 (#)		
						は種14日前+定植20日前	89	圃場B:0.007 (#)		
			すいか (果実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植20日前	90	圃場A:<0.005
								81	圃場B:<0.005	
								112	圃場A:<0.005	
						400 g/m ³ (苗床) 土壌混和处理		は種20日前	112	圃場B:<0.005
は種14日前	132	圃場A:<0.005 (#)								
は種14日前+定植20日前	90	圃場B:<0.005 (#)								
2	400 g/m ³ (苗床)+30 kg/10 a 土壌混和处理	2	は種20日前+定植20日前	81	圃場A:<0.005 (#)					
			は種20日前+定植20日前	81	圃場B:<0.005 (#)					
メロン (果実)	4	98.0%粉粒剤	40 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植13日前	82	圃場A:0.002			
					定植16日前	90	圃場B:0.002			
					は種9日前	93	圃場C:<0.002			
			400 g/m ³ (苗床) 土壌混和处理		は種14日前	103	圃場D:<0.002			
					は種9日前+定植13日前	82	圃場A:0.002 (#)			
					は種14日前+定植16日前	90	圃場B:0.002 (#)			
2	400 g/m ³ (苗床)+40 kg/10 a 土壌混和处理	2	定植21日前	81	圃場A:<0.01					
			定植22日前	63	圃場B:0.02					
にがうり (果実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和处理	1	定植21日前	81	圃場A:<0.01			
					定植22日前	63	圃場B:0.02			

ダズメット作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^(注1) (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数	
ほうれんそう (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種20日前	60	圃場A:0.005
					は種22日前	53	圃場B:0.005
	は種20日前		60		圃場A:0.005		
	は種22日前		53		圃場B:0.010		
	は種10,14日前		52,56		圃場C:0.023 (1回,は種14日前,56日)		
			45,49		圃場D:0.023 (1回,は種10日前,45日)		
			50,55		圃場E:0.058 (1回,は種10日前,50日)		
	は種10日前		55		圃場F:0.025		
			41		圃場G:<0.002		
			39		圃場H:0.028		
			47		圃場I:0.005		
51		圃場J:0.012					
しょうが (根茎)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植21日前	191	圃場A:<0.005
					定植24日前	202	圃場B:<0.005
	2		30 kg/10 a 土壌混和処理		定植21日前	191	圃場A:<0.005
2	60 kg/10 a 土壌混和処理	定植24日前	202	圃場B:<0.005			
		定植21日前	197,204,211	圃場A:<0.02 (1回,定植21日前,197日)			
菜しょうが (根茎及び茎)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植21日前	224,231,238	圃場B:<0.02 (1回,定植21日前,224日)
					定植24日前	202	圃場B:<0.005
えんどう, (未成熟子実)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植23日前	115,120,127	圃場A:<0.008 (1回,定植23日前,115日)
					定植21日前	97,104,111	圃場B:<0.008 (1回,定植21日前,97日)
さやえんどう (さや)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種28日前	200	圃場A:<0.002
					は種20日前	112	圃場B:0.003
未成熟いんげん (さや)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種28日前	161	圃場A:0.006
					は種20日前	96,103	圃場B:0.018 (1回,は種20日前,96日)
えだまめ (さや)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種21日前	69	圃場A:<0.004
					定植21日前	82	圃場B:<0.004
モロヘイヤ (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植21日前	82	圃場A:<0.009
					定植30日前	92,99	圃場B:<0.009
つるむらさき (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植21日前	79	圃場A:<0.009
					定植33日前	101,108	圃場B:<0.008 (1回,定植33日前,101日)
さといも (葉柄)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植22日前	57	圃場A:<0.004
					定植22日前	57	圃場B:<0.004
いちご (果実)	1	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	圃場A:<0.004		圃場A:<0.004
					圃場B:<0.004		圃場B:<0.004
	4		30 kg/10 a (本圃) 土壌混和処理	圃場A:<0.009		圃場A:<0.009	
				圃場B:<0.009		圃場B:<0.009	
2	30 kg/10 a (仮苗床) 土壌混和処理	圃場A:<0.004		圃場A:<0.004			
		圃場B:<0.004		圃場B:<0.004			
チャービル (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植21日前	68	圃場A:<0.005
					定植20日前	164	圃場A:<0.005
みょうが (可食部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a (本圃) 土壌混和処理	1	定植20日前	124	圃場B:0.005
					仮植17日前	215	圃場C:<0.005
しそ (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a (仮苗床) +30 kg/10 a (本圃) 土壌混和処理	2	仮植17日前+定植20日前	184	圃場D:<0.005
					仮植17日前+定植20日前	164	圃場A:<0.005 (H)
みょうが (可食部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	仮植17日前+定植20日前	124	圃場B:<0.005 (H)
					は種42日前	112	圃場A:<0.01
しそ (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	20 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種41日前	87	圃場B:<0.01
					定植49日前	143	圃場A:<0.002
みょうが (可食部)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	定植40日前	172	圃場B:0.002
					は種13,21,30日前	104,110,124	圃場A:0.006 (1回,は種13日前,104日)
しそ (茎葉)	2	98.0%粉粒剤	30 kg/10 a 土壌混和処理	1	は種14,20,30日前	112	圃場B:0.005

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、メチルイソチオシアネート及びダズメットをメチルイソチオシアネートに換算したものの和。

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

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

注2) (H)印で示した作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

メタムアンモニウム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数	
たまねぎ (りん茎)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	は種24日前処理	280	圃場A:<0.005
					は種28日前処理	259	圃場B:<0.005
こんにゃく (球茎)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	植付24日前処理	169	圃場A:<0.005
					植付26日前処理	171	圃場B:<0.005
きゅうり (果実)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	植付17日前処理	56	圃場A:0.003
					植付14日前処理	58	圃場B:0.003
すいか (果実)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	植付14日前処理	91	圃場A:<0.003
					植付22日前処理	107	圃場B:<0.003
キャベツ (菜球)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	植付14日前処理	69	圃場A:<0.003
						77	圃場B:<0.003
はくさい (茎菜)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	植付14日前処理	75	圃場A:<0.003
						97	圃場B:<0.003
根深ねぎ (茎菜)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	は種20日前処理	269	圃場A:<0.003
					は種14日前処理	253	圃場B:<0.003
菜ねぎ (茎菜)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	は種20日前処理	269	圃場A:<0.003
					は種14日前処理	224	圃場B:<0.003
だいこん (根部)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	は種14日前処理	74, 78	圃場A:<0.003 (1回, は種14日前, 74日)
						62	圃場B:<0.003
だいこん (葉部)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	は種14日前処理	74, 78	圃場A:<0.003 (1回, は種14日前, 74日)
						62	圃場B:<0.003
だいこん(つみみ菜) (茎葉部)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	は種14日前処理	24	圃場A:<0.003
						23	圃場B:<0.003
だいこん(間引き菜) (茎葉部)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌灌注処理	1	は種14日前処理	35	圃場A:<0.003
						34	圃場B:<0.003
トマト (果実)	2	50.0%液剤	3倍希釈 90 L/10 a 土壌混和处理	1	作付37日前処理	115	圃場A:<0.003
					作付17日前処理	96	圃場B:<0.003
ほうれんそう (茎菜)	4	50.0%液剤	100倍希釈 3000 L/10 a 灌水チューブ処理	1	は種15日前処理	60	圃場A:0.008
						55	圃場B:0.007
					は種14日前処理	54, 61, 68	圃場C:0.014 (1回, は種14日前, 54日)
						48, 55, 62	圃場D:0.014 (1回, は種14日前, 48日)
いちご (果実)	2	50.0%液剤	100倍希釈 4000 L/10 a 灌水チューブ処理	1	植付14日前処理	104	圃場A:<0.003 (#) ^{注2)}
					植付13日前処理	118	圃場B:<0.003 (#)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、メチルイソチオシアネート及びメタムアンモニウムをメチルイソチオシアネートに換算したものの和。
 最大残留量：当該農業の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農業基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）
 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。
 注2) (#)印で示した作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

メタムナトリウム (カーバムナトリウム塩) 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期		
ばれいしょ (塊茎)	1	30.0%液剤	原液 60 L/10 a 土壌注入	1	植付21日前	134	圃場A:0.03
	1		原液 80 L/10 a 土壌注入	1	植付16日前	104	圃場A:0.005 (#) ^{注2)}
さといも (塊茎)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	植付20日前	196	圃場A:<0.005
	2		原液 60 L/10 a 土壌注入		植付17日前	230	圃場B:<0.005
かんしょ (塊根)	2	30.0%液剤	原液 60 L/10 a 土壌注入	1	定植17日前	195	圃場A:<0.003
					定植22日前	144	圃場B:<0.005
やまのいも (塊茎)	2	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	定植27日前	137	圃場A:<0.005
					定植29日前	196	圃場A:<0.01
こんにゃく (球茎)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植32日前	209	圃場B:<0.01
	2		原液 60 L/10 a 土壌注入		植付19日前	166, 177	圃場A:<0.005 (1回, 植付32日前, 166日)
だいこん (葉部)	4	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	植付21日前	159, 169	圃場B:0.007 (1回, 植付19日前, 159日)
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		定植21日前	207	圃場A:<0.01
だいこん (根部)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	は種21日前	74	圃場A:<0.005
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		は種18日前	98	圃場B:0.010
だいこん (幼葉) (つまみ菜・間引き菜)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	は種17日前	77	圃場C:<0.003
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		は種17日前	69	圃場D:0.006
かぶ (根部)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	は種21日前	74	圃場A:<0.005
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		は種18日前	98	圃場B:<0.005
かぶ (葉部)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	は種18日前	77	圃場A:<0.003
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		は種17日前	69	圃場B:0.005
はくさい (莖葉)	2	30.0%液剤	2倍希釈 160 L/10 a 土壌散布混和	1	は種21日前	28, 35	圃場A:0.032 (1回, は種21日前, 28日)
					は種17日前	31, 38	圃場B:0.030 (1回, は種21日前, 31日)
キャベツ (莖葉)	4	30.0%液剤	原液 80 L/10 a 土壌注入	1	は種17日前	122	圃場A:<0.005
					作付15日前	66	圃場B:<0.005
ブロッコリー (花蕾)	2	30.0%液剤	原液 63.3 L/10 a 土壌注入	1	は種17日前	122	圃場A:<0.005
			原液 60 L/10 a 土壌注入		は種18日前	66	圃場B:<0.005
ごぼう (根部)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	は種17日前	122	圃場A:<0.005
					は種18日前	66	圃場B:<0.005
レタス (莖葉)	2	30.0%液剤	原液 60 L/10 a 土壌注入	1	作付18日前	78	圃場A:<0.005 (#)
					定植17日前	130	圃場B:<0.005 (#)
たまねぎ (鱗茎)	2	30.0%液剤	8倍希釈 640 L/10 a 土壌表面散布	1	定植18日前	98	圃場A:<0.005 (#)
			7倍希釈 560 L/10 a 土壌表面散布		定植17日前	130	圃場B:0.006 (#)
ねぎ (莖葉)	5	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	定植17日前	70	圃場C:0.005 (#)
			3倍希釈 60 L/10 a 土壌散布混和		定植17日前	84	圃場D:<0.003 (#)
ねぎ (莖葉)	5	30.0%液剤	3.7倍希釈 222 L/10 a 土壌散布混和	1	定植14日前	84	圃場E:<0.002
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		定植21日前	66	圃場A:<0.003
ねぎ (莖葉)	5	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	移植17日前	61	圃場B:0.005
			3倍希釈 60 L/10 a 土壌散布混和		定植23日前	195	圃場C:<0.002
ねぎ (莖葉)	5	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	定植17日前	84	圃場D:0.003
			3.7倍希釈 222 L/10 a 土壌散布混和		定植14日前	167	圃場E:<0.002

メタムナトリウム (カーバムナトリウム塩) 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^(B) (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数	圃場
にんにく (鱗茎)	2	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	定植17日前	293	圃場A:0.02
					定植27日前	278	圃場B:0.02
にら (茎葉)	2	30.0%液剤	100倍希釈 6000 L/10 a 土壌表面散布 (灌水処理)	1	定植21日前	213	圃場A:<0.005
					定植14日前	137	圃場B:0.005
にら (花茎)	2	30.0%液剤	42倍希釈 2500 L/10 a 土壌表面散布 (灌水処理)	1	定植10日前	107, 114, 121	圃場A:0.01 (1回, 定植10日前, 107日)
						112, 119, 126, 147	圃場B:0.02 (1回, 定植10日前, 119日)
にんじん (根部)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	は種21日前	126, 133	圃場A:<0.005 (1回, は種21日前, 126日)
						145, 152	圃場B:<0.005 (1回, は種21日前, 145日)
	2		3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	は種20日前	158	圃場A:<0.003	
				は種17日前	127	圃場B:<0.003	
トマト (果実)	4	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植27日前	76	圃場A:0.002
					定植21日前	79	圃場B:<0.005
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		定植17日前	67	圃場C:<0.003
					定植26日前	108	圃場D:<0.003
ピーマン (果実)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植20日前	70	圃場A:0.008
					定植18日前	59	圃場B:<0.005
	2		原液 80 L/10 a 土壌注入	定植24日前	75	圃場A:<0.01 (#)	
				定植21日前	83	圃場B:<0.01 (#)	
なす (果実)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植17日前	59	圃場A:<0.005
					77	圃場B:<0.005	
	2		原液 80 L/10 a 土壌注入	定植21日前	84	圃場A:<0.01 (#)	
				76	圃場B:<0.01 (#)		
きゅうり (果実)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植10日前	49, 56	圃場A:<0.005 (1回, 定植10日前, 49日)
					定植21日前	62, 69	圃場B:<0.005 (1回, 定植21日前, 62日)
	2		3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		定植18日前	46	圃場A:<0.003
					定植24日前	86	圃場B:0.006
かぼちゃ (果実)	3	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	定植20日前	109	圃場A:<0.003
			5倍希釈 300 L/10 a 土壌散布混和		定植17日前	87	圃場B:0.003
			定植27日前		99	圃場C:0.034	
すいか (果実)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植21日前	86	圃場A:<0.005
						91	圃場B:<0.005
	2		100倍希釈 6000 L/10 a 土壌表面散布		184	圃場A:<0.003	
					定植17日前	104	圃場B:<0.003
	2		0.4 L/m ² (床土) +原液 60 L/10 a (本圃) 土壌注入		2	定植39日前	77
2	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植17日前	91	圃場B:0.023 (#)		
メロン (果実)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植21日前	106	圃場A:<0.005
					定植32日前	113	圃場B:<0.005
	2		100倍希釈 8000 L/10 a 土壌表面散布		定植36日前	137	圃場A:<0.005
					3倍希釈 240 L/10 a 土壌表面散布	定植17日前	96
ほうれんそう (茎葉)	4	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	は種17日前	51, 64	圃場A:0.044 (1回, は種17日前, 51日)
					51, 58	圃場B:0.028 (1回, は種17日前, 58日)	
			3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		は種19日前	55	圃場C:0.005
					は種20日前	50	圃場D:0.004
チンゲンサイ (茎葉)	2	30.0%液剤	原液 60 L/10 a 土壌注入	1	定植21日前	44	圃場A:0.02
					45	圃場B:<0.01	
					55	圃場A:0.06	
みずな (茎葉)	2	30.0%液剤	原液 60 L/10 a 土壌注入	1	は種21日前	49	圃場B:0.02

メタムナトリウム（カーバムナトリウム塩）作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期 経過日数		
しょうが (塊茎)	2	30.0%液剤	原液 60 L/10 a 土壌注入	1	定植27日前	195	圃場A:<0.005
					定植41日前	229	圃場B:<0.005
未成熟えんどう (さや)	3	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	は種18日前	121	圃場A:0.011
					は種19日前	140	圃場B:<0.003
					定植20日前	82	圃場C:<0.003
みょうが (花穂)	2	30.0%液剤	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和	1	定植33日前	230	圃場A:<0.003
					定植17日前	76	圃場B:<0.003
いちご (果実)	2	30.0%液剤	原液 40 L/10 a 土壌注入	1	定植21日前	158, 165	圃場A:<0.005 (1回, 定植21日前, 158日)
					定植21日前	140, 148	圃場B:<0.005 (1回, 定植21日前, 140日)
	3倍希釈 180 L/10 a 土壌散布混和		植付17日前		96	圃場A:<0.003	
			植付18日前		131	圃場B:<0.003	

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、メチルイソチオシアネート及びメタムナトリウムをメチルイソチオシアネートに換算したものの和。

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

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

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

メチルイソチオシアネート作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ⁽¹⁾ (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数	
やまのいも (塊茎)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付30日前処理	197	圃場A:0.057
					植付36日前処理	243	圃場B:<0.005
こんにゃく (球茎)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付20日前処理	178	圃場A:0.006
					植付16日前処理	162	圃場B:<0.005
だいこん (根部)	6	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種15日前処理	86	圃場A:<0.04
					は種19日前処理	82	圃場B:<0.04
					は種21日前処理	76	圃場C:<0.02
					は種21日前処理	81	圃場D:<0.02
					は種14日前処理	69, 76, 83	圃場E:<0.01 (1回, は種14日前, 69日)
					は種14日前処理	61, 69, 75	圃場F:<0.01 (1回, は種14日前, 61日)
だいこん (葉部)	6	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種15日前処理	86	圃場A:<0.04
					は種19日前処理	82	圃場B:<0.04
					は種21日前処理	76	圃場C:<0.01
					は種21日前処理	81	圃場D:<0.01
					は種14日前処理	69, 76, 83	圃場E:<0.01 (1回, は種14日前, 69日)
					は種14日前処理	61, 69, 75	圃場F:<0.01 (1回, は種14日前, 61日)
だいこん (つまみ菜・間引き菜)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種14日前処理	22, 28	圃場A:<0.01 (1回, は種14日前, 22日)
かぶ (根部)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種28日前処理	76	圃場A:<0.005
					は種30日前処理	78	圃場B:<0.005
かぶ (葉部)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種28日前処理	76	圃場A:<0.005
					は種30日前処理	78	圃場B:<0.005
はくさい (莖葉)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付34日前処理	108	圃場A:<0.005
					植付22日前処理	90	圃場B:<0.005
キャベツ (葉球)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付21日前処理	176	圃場A:<0.005
					植付16日前処理	86	圃場B:<0.005
ごぼう (根部)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種21日前処理	191, 198, 205	圃場A:<0.01 (1回, は種21日前, 191日)
					は種21日前処理	161, 168, 175	圃場B:<0.01 (1回, は種21日前, 161日)
レタス (莖葉)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付21日前処理	116, 123, 130	圃場A:<0.01 (1回, 植付21日前, 116日)
					植付21日前処理	52, 59, 66	圃場B:<0.01 (1回, 植付21日前, 52日)
たまねぎ (鱗茎)	2	20.0%油剤	46.2 L/10 a 土壌注入	1	植付14日前処理	194, 201, 208	圃場A:<0.01 (1回, 植付14日前, 194日)
					植付21日前処理	201, 208, 215	
					40 L/10 a 土壌注入	植付14日前処理	185, 192, 199
ねぎ (根深ねぎ) (莖葉)	3	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付21日前処理	182	圃場A:<0.005
					植付31日前処理	146	圃場B:<0.005
					植付13日前処理	173, 180, 187	圃場C:<0.02 (1回, 植付13日前, 173日)
ねぎ (葉ねぎ) (莖葉)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付27日前処理	113, 120, 127	圃場A:<0.01 (1回, 植付27日前, 113日)
					植付14日前処理	88, 95, 102	圃場B:<0.02 (1回, 植付14日前, 88日)
にんにく (鱗茎)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付28日前処理	292	圃場A:0.034 (#) ^(注2)
					植付28日前処理	239	圃場B:<0.005 (#)
らっきょう (鱗茎)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付24日前処理	305	圃場A:<0.005
					植付21日前処理	292	圃場B:0.012
にんじん (根部)	5	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種15日前処理	134, 197	圃場A:<0.05 (1回, は種15日前, 134日)
					は種20日前処理	185	圃場B:<0.05
					は種27日前処理	143	圃場C:<0.005
			は種28日前処理		147	圃場D:<0.005	
			44.4 L/10 a 土壌注入		は種17日前処理	166, 233	圃場E:<0.05 (1回, は種17日前, 166日)
トマト (果実)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付18日前処理	71, 84	圃場A:0.017 (1回, 植付18日前, 71日)
					植付17日前処理	65, 73	圃場B:<0.005 (1回, 植付17日前, 65日)
ミニトマト (果実)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付17日前処理	80, 87, 94	圃場A:0.03 (1回, 植付17日前, 80日)
					植付18日前処理	98, 105, 112	圃場B:<0.01 (1回, 植付18日前, 98日)
なす (果実)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付19日前処理	54, 75	圃場A:0.012 (1回, 植付19日前, 54日)
					植付18日前処理	71, 84	圃場B:<0.005 (1回, 植付18日前, 71日)

メチルイソチオシアネート作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	経過日数	
きゅうり (果実)	4	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付15日前処理	52, 77	圃場A:<0.003 (1回, 植付15日前, 52日)
						65, 76, 88	圃場B:<0.003 (1回, 植付15日前, 65日)
					植付21日前処理	54, 63, 75	圃場C:0.006 (1回, 植付21日前, 63日)
						67, 78, 88	圃場D:0.005 (1回, 植付21日前, 67日)
すいか (果実)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付21日前処理	94	圃場A:0.009
					植付22日前処理	114	圃場B:<0.005
メロン (果実)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付28日前処理	112	圃場A:<0.005
					植付30日前処理	113	圃場B:<0.005
ほうれんそう (茎葉)	4	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	は種28日前処理	89	圃場A:0.033
					は種29日前処理	72	圃場B:0.006
					は種28日前処理	66	圃場C:0.031
					57	圃場D:0.015	
しょうが (根茎)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付20日前処理	159, 166, 173	圃場A:<0.01 (1回, 植付20日前, 159日)
					植付21日前処理	228, 235, 242	圃場B:<0.01 (1回, 植付21日前, 228日)
ふき (可食部)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付28日前処理	140	圃場A:<0.005
						155	圃場B:<0.005
いちご (果実)	2	20.0%油剤	40 L/10 a 土壌注入	1	植付22日前処理	206	圃場A:<0.005
					植付17日前処理	237	圃場B:<0.005

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

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

注2) (H)印で示した作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

農薬名 ダゾメット、メタム及びメチルインチオシアネート

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ばれいしょ	0.2	0.5	○			Na: 0.005(#), 0.03(\$)
さといも類(やつかしらを含む。)	0.02	0.5	○			Na: <0.003, <0.003
かんしょ	0.02	0.5	○			Na: <0.005, <0.005
やまいも(長いもをいう。)	0.3	0.5	○			MITC: <0.005, 0.057(\$)
こんにゃくいも	0.05	0.5	○			Na: <0.01, <0.01
その他のいも類		0.5				
てんさい	0.02	0.1	○			D: <0.005, <0.005(#)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.05	0.5	○			MITC: <0.01- <0.04(n=6)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	2	0.5	○・申			D: 0.021, 0.599(\$)(つまみ菜)
かぶ類の根	0.02	0.5	○			D: <0.005(n=4)
かぶ類の葉	0.02	0.5	○			Na: <0.005, <0.005
西洋わさび		0.5				
クレソン	0.02	0.5	○			MITC: <0.005, <0.005
はくさい		0.5				
キャベツ	0.02	0.5	○			D, MITC: <0.005, <0.005
芽キャベツ		0.5				
ケール	0.02	0.5	○			NH4: <0.003, <0.003
こまつな	0.3	0.5	○			MITC: <0.005, <0.005
きょうな	0.1	0.5	○			D, MITC: <0.005, <0.005
チンゲンサイ	0.01	0.5	○			NH4: <0.003, <0.003
カリフラワー	0.03	0.5	○			
ブロッコリー	0.03	0.5	○			
その他のあぶらな科野菜	0.2	0.5	○			D: <0.005- <0.006(n=4)
ごぼう	0.05	0.5	○			NH4: <0.003, <0.003
サルシフィー		0.5				
アーティチョーク		0.5				
チコリ		0.5				
エンダイブ	0.05	0.5	○			D: <0.004, 0.013
しゅんぎく	0.05	0.5	○			D: <0.004- <0.02(n=4)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.5				MITC: <0.01, <0.01
その他のきく科野菜	0.1	0.5	○			D: <0.02, <0.02(葉ごぼう)
たまねぎ	0.1	0.5	○			D: <0.02, 0.02
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	0.5	○			D: <0.02(n=4)
にんにく	0.2	0.5	○			MITC: <0.01, <0.02(葉ねぎ)
にら	0.03	0.5	○			MITC: <0.005, 0.034(#)(\$)
アスパラガス	0.1	0.5	○			D: <0.008, <0.008
わけぎ		0.5				(MITC: 葉ねぎ, <0.005,
その他のゆり科野菜	0.1	0.5	○			<0.005, <0.02(根葉ねぎ)参照)
にんじん	0.1	0.5	○			D: <0.02, <0.02(葉たまねぎ)
パースニップ	0.03	0.5	○			D: 0.013, 0.016(らっきょう)
パセリ	0.01	0.5	○			Na: 0.01, 0.02(にら(花茎))
セロリ	0.1	0.5	○			MITC: <0.005- <0.05(n=5)
みつば	0.2	0.5	○			D: 0.005, 0.007
その他のせり科野菜	0.2	0.5	○			D: 0.002, 0.002
トマト	0.5	0.5	○			D: <0.02, <0.02

農薬名 ダゾメット、メタム及びメチルイソシアネート

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ピーマン	0.1	0.5	○			D:<0.02,<0.02
なす	0.05	0.5	○			MITC:<0.005,0.012
その他のなす科野菜	0.02	0.5	○			D:<0.004,<0.004(ししとう)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.05	0.5	○			D:<0.002-0.036(n=22)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1	0.5	○			D:0.018,0.022
しろがり	0.05	0.1	○			MITC:<0.005,0.009(\$)
すいか	0.05	0.1	○			Na:<0.005,<0.005
メロン類果実	0.02	0.1	○			MITC:<0.005,<0.005
まくわうり	0.1	0.5	○			D:<0.01,0.02(にがうり)
その他のうり科野菜	0.1	0.5	○			Na:0.004-0.044(\$)(n=4)
ほうれんそう	0.2	0.5	○			
たけのこ		0.5				
オクラ	0.1	0.5	○			D:<0.02,<0.02
しょうが	0.1	0.5	○			D:0.006,0.018(\$)(さやえんどう)
未成熟えんどう	0.02	0.5	○			D:<0.004,<0.004
未成熟いんげん	0.05	0.5	○			D:<0.009,<0.009
えだまめ		0.5				
マッシュルーム		0.5				
しいたけ		0.5				
その他のきのこ類		0.5				
その他の野菜	0.1	0.5	○			(えだまめ,さやいんげん,さやえんどう参照)
みかん		0.5				
なつみかんの果実全体		0.5				
レモン		0.5				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.5				
グレープフルーツ		0.5				
ライム		0.5				
その他のかんきつ類果実		0.5				
りんご		0.5				
日本なし		0.5				
西洋なし		0.5				
マルメロ		0.5				
びわ		0.5				
もも		0.5				
ネクタリン		0.5				
あんず(アブリコットを含む。)		0.5				
すもも(プルーンを含む。)		0.5				
うめ		0.5				
おうとう(チェリーを含む。)		0.5				
いちご	0.02	0.1	○			NH4:<0.003,<0.003 Na:<0.003,<0.003 MITC:<0.005,<0.005
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハックルベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.1				
かき		0.1				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
パパイア		0.1				
アボカド		0.1				

農薬名 ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
パイナップル		0.1				
グアバ		0.1				
マンゴー		0.1				
パッションフルーツ		0.1				
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子		0.1				
ごまの種子		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.1				
なたね		0.1				
その他のオイルシード		0.1				
ぎんなん		0.1				
くり		0.1				
ペカン		0.1				
アーモンド		0.1				
くるみ		0.1				
その他のナッツ類		0.1				
茶		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ	0.1	0.1	○			(MITC:葉ねぎ,根深ねぎ参照)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(※)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
(§)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
作物残留試験成績等については、ダゾメット(D)、メタムアンモニウム(NH₄)、メタムナトリウム(Na)及びメチルイソチオシアネート(MITC)の内、最大残留量が認められた剤の試験成績をMITCに換算した値で表している。

ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
ばれいしょ	0.2	7.7	6.8	8.4	7.0
ざといも類 (やつがしらを含む。)	0.02	0.1	0.0	0.0	0.2
かんしょ	0.02	0.1	0.1	0.2	0.2
やまいも (長いもをいう。)	0.3	0.9	0.3	0.5	1.3
こんにやくいも	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
てんさい	0.02	0.7	0.6	0.8	0.7
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.05	1.7	0.6	1.0	2.3
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	2	3.4	1.2	6.2	5.6
かぶ類の根	0.02	0.1	0.0	0.0	0.1
かぶ類の葉	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.02	0.4	0.1	0.3	0.4
キャベツ	0.02	0.5	0.2	0.4	0.5
こまつな	0.02	0.1	0.0	0.1	0.1
きょうな	0.3	0.7	0.1	0.4	0.8
チンゲンサイ	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2
カリフラワー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.03	0.2	0.1	0.2	0.2
その他のあぶらな科野菜	0.2	0.7	0.1	0.2	1.0
ごぼう	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
しゅんぎく	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.05	0.5	0.2	0.6	0.5
その他のきく科野菜	0.1	0.2	0.0	0.1	0.3
たまねぎ	0.1	3.1	2.3	3.5	2.8
ねぎ (リーキを含む。)	0.1	0.9	0.4	0.7	1.1
にんにく	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1
にら	0.03	0.1	0.0	0.1	0.1
わけぎ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
にんじん	0.1	1.9	1.4	2.3	1.9
パセリ	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
みつば	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のせり科野菜	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1
トマト	0.5	16.1	9.5	16.0	18.3
ピーマン	0.1	0.5	0.2	0.8	0.5
なす	0.05	0.6	0.1	0.5	0.9
その他のなす科野菜	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.05	1.0	0.5	0.7	1.3
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.1	0.9	0.4	0.8	1.3
ずいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
メロン類果実	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のうり科野菜	0.1	0.3	0.1	0.1	0.3
ほうれんそう	0.2	2.6	1.2	2.8	3.5
しょうが	0.1	0.2	0.0	0.1	0.2
未成熟えんどう	0.1	0.2	0.1	0.0	0.2
未成熟いんげん	0.02	0.0	0.0	0.0	0.1
えだまめ	0.05	0.1	0.1	0.0	0.1
その他の野菜	0.1	1.3	0.6	1.0	1.4

(別紙3)

ダズメット、メタム及びメチルイソチオシアネート推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
いちご	0.02	0.1	0.2	0.1	0.1
その他のハーブ	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
計		48.8	28.1	50.6	56.8
ADI比 (%)		22.2	42.6	21.6	25.3

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品平均摂取量

ダズメット、メタム及びメチルイソチオシアネート推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (ppm)	ESTI/ARFD (%)
		0.2	0.2	1.9	2
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.1	0
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.02	0.02	0.3	0
かんしょ	かんしょ	0.3	0.3	2.4	2
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.05	0.05	0.6	1
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの根	2	2	16.5	20
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの葉	0.02	0.02	0.1	0
かぶ類の根	かぶの根	0.02	0.02	0.1	0
かぶ類の葉	かぶの葉	0.02	0.02	0.3	0
はくさい	はくさい	0.02	0.02	0.2	0
キャベツ	キャベツ	0.02	0.02	0.1	0
こまつな	こまつな	0.3	0.3	1.0	1
きょうな	きょうな	0.1	0.1	0.7	1
チンゲンサイ	チンゲンサイ	0.01	0.01	0.1	0
カリフラワー	カリフラワー	0.03	0.03	0.2	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.2	0.2	1.6	2
その他のあぶらな科野菜	たかな	0.2	0.2	0.6	1
	菜花	0.05	0.05	0.2	0
ごぼう	ごぼう	0.05	0.05	0.2	0
しゅんぎく	しゅんぎく	0.05	0.05	0.3	0
レタス (サラダ菜及びちりしゃを含む。)	レタス類	0.05	0.05	0.2	0
	非結球レタス類	0.05	0.05	0.3	0
	レタス	0.1	0.1	0.8	1
たまねぎ	たまねぎ	0.1	0.1	0.4	0
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.2	0.2	0.1	0
にんにく	にんにく	0.03	0.03	0.0	0
にら	にら	0.1	0.1	0.2	0
わけぎ	わけぎ	0.1	0.1	0.2	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	0.1	0.1	0.1	0
	らっきょう	0.1	0.1	0.4	0
にんじん	にんじん	0.1	0.1	0.7	1
	にんじんジュース	0.03	0.03	0.0	0
パセリ	パセリ (生)	0.03	0.03	0.0	0
	パセリ (乾燥)	0.03	0.03	0.1	0
セロリ	セロリ	0.1	0.1	0.1	0
みつば	みつば	0.2	0.2	0.3	0
その他のせり科野菜	せり	0.5	0.5	5.6	6
トマト	トマト	0.1	0.1	0.3	0
ピーマン	ピーマン	0.05	0.05	0.3	0
なす	なす	0.02	0.02	0.0	0
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	0.02	0.02	0.0	0
	ししとう	0.05	0.05	0.3	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.1	0.1	1.0	1
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.1	0.1	0.7	1
	ズッキーニ	0.05	0.05	1.6	2
すいか	すいか	0.02	0.02	0.3	0
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.7	2
その他のうり科野菜	とうがん	0.1	0.1	0.8	1
	にがうり	0.1	0.1	1.0	1
ほうれんそう	ほうれんそう	0.2	0.2	1.0	1
しょうが	しょうが	0.1	0.1	0.1	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	0.1	0.1	0.2	0
	未成熟えんどう (豆)	0.02	0.02	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.05	0.05	0.1	0
えだまめ	えだまめ	0.1	0.1	1.0	1
	ずいき	0.1	0.1	0.2	0
その他の野菜	もやし	0.1	0.1	0.6	1
	れんこん	0.1	0.1	0.3	0
	そら豆 (生)	0.1	0.1	0.3	0
いちご	いちご	0.02	0.02	0.1	0

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

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

ダズメット、メタム及びメチルイソチオシアネート推定摂取量(短期)：幼小児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
	ばれいしょ	0.2	0.2	4.5	5
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.3	0
さといも類(やつがしらを含む。)	さといも	0.02	0.02	0.5	1
かんしょ	かんしょ	0.3	0.3	4.1	4
やまいも(長いもをいう。)	やまいも	0.05	0.05	1.1	1
だいこん類(ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.02	0.02	0.3	0
はくさい	はくさい	0.02	0.02	0.3	0
キャベツ	キャベツ	0.02	0.02	0.2	0
ごまつな	ごまつな	0.03	0.03	0.4	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.05	0.05	0.3	0
ごぼう	ごぼう	0.05	0.05	0.5	1
	レタス類	0.05	0.05	0.7	1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	非結球レタス類	0.05	0.05	0.4	0
	レタス	0.1	0.1	1.8	2
たまねぎ	たまねぎ	0.1	0.1	0.6	1
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.2	0.2	0.1	0
にんにく	にんにく	0.03	0.03	0.1	0
にら	にら	0.1	0.1	1.0	1
にんじん	にんじん	0.03	0.03	0.0	0
パセリ	パセリ(生)	0.5	0.5	13.6	10
トマト	トマト	0.1	0.1	0.7	1
ピーマン	ピーマン	0.05	0.05	0.8	1
なす	なす	0.05	0.05	0.7	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.1	0.1	1.6	2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.05	0.05	4.3	4
すいか	すいか	0.02	0.02	0.6	1
メロン類果実	メロン	0.2	0.2	2.2	2
ほうれんそう	ほうれんそう	0.1	0.1	0.1	0
しょうが	しょうが	0.1	0.1	0.1	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	0.1	0.1	0.2	0
	未成熟えんどう(豆)	0.02	0.02	0.1	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.05	0.05	0.1	0
えだまめ	えだまめ	0.1	0.1	0.4	0
その他の野菜	もやし	0.1	0.1	1.0	1
	れんこん	0.1	0.1	0.2	0
いちご	いちご	0.02	0.02	0.2	0

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成25年3月29日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:だいこん(つまみ菜及び間引き菜))
平成25年6月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年3月24日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年11月17日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成28年11月21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

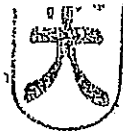
(○: 部会長)

答申

ダズメット、メタム及びメチルイソチオシアネート

食品名	残留基準値 ppm	
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む。) かんしょ やまいも(長いもをいう。) こんにやくいも	0.2 0.02 0.02 0.3 0.05	※今回基準値を設定するダズメット、メタム及びメチルイソチオシアネートとは、メチルイソチオシアネート、ダズメットをメチルイソチオシアネートに換算したもの及びメタムをメチルイソチオシアネートに換算したものの和をいう。 ただし、メタムにはメタムアンモニウム、メタムナトリウム及びメタムカリウムが含まれるものとする。
てんさい だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 はくさい キャベツ こまつな きょうな チンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー その他のあぶらな科野菜 ^{注1)}	0.02 0.05 2 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.3 0.1 0.01 0.03 0.2	注1)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
ごぼう しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしやを含む。) その他のきく科野菜 ^{注2)}	0.05 0.05 0.05 0.1	注2)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チョコレート、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく にら わけぎ その他のゆり科野菜 ^{注3)}	0.1 0.1 0.2 0.03 0.1 0.1	注3)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
にんじん パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜 ^{注4)}	0.1 0.03 0.01 0.1 0.2	注4)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜 ^{注5)}	0.5 0.1 0.05 0.02	注5)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) すいか メロン類果実 その他のうり科野菜 ^{注6)}	0.05 0.1 0.05 0.02 0.1	注6)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
ほうれんそう	0.2	

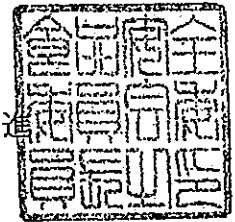
食品名	残留基準値	
	ppm	
しょうが	0.1	注7)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。 注8)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
未成熟えんどう	0.1	
未成熟いんげん	0.02	
えだまめ	0.05	
その他の野菜 ^{注7)}	0.1	
いちご	0.02	
その他のハーブ ^{注8)}	0.1	



府食第 239 号
平成 27 年 3 月 24 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 15 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートのグループ一日摂取許容量を 0.004 mg/kg 体重/日、グループ急性参照用量を 0.1 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

ダゾメット、メタム及び
メチルイソチオシアネート

2015年3月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 総合評価.....	ii
(1) ダゾメットの評価の要約.....	ii
(2) メタムの評価の要約.....	iii
①メタムアンモニウム塩の評価の要約.....	iii
②メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の評価の要約.....	iii
(3) メチルイソチオシアネートの評価の要約.....	iv
(4) 総合評価.....	iv
○ 第一部	
ダゾメット評価書	1-1
○ 第二部	
メタム評価書	2-1
○ 第三部	
メチルイソチオシアネート評価書	3-1

総合評価

ジチオカーバメート系殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤であるダゾメット及びメタムは、メチルイソチオシアネート (MITC) に分解され効果を示すと考えられている。

これらの化合物はそれぞれ独立した毒性試験等が行われており、同一の物質として合わせて評価できないことから、個別に評価した。その上で、ダゾメット及びメタムは、水の存在下で MITC に容易に分解され、植物体内では概ね MITC として存在すると考えられることから総合評価を実施した。なお、ダゾメット、メタム (メタムアンモニウム塩、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩) 及び MITC の個別の評価については、それぞれ第一部から第三部まで示されている。

なお、ダゾメット及びメタムの代謝物として MITC が生成されることから、ダゾメット及びメタムの評価に当たっては、MITC 評価書も参照した。

(1) ダゾメットの評価の要約

ジチオカーバメート系の殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「ダゾメット」 (CAS No. 533-74-4) について、農薬抄録及び各種資料 (JMPR、豪州及び EU) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (トマト、はつかだいこん等)、作物残留、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、発がん性 (ラット及びマウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ダゾメット投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (貧血)、肝臓 (重量増加等) 及び脾臓 (ヘモジデリン沈着等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ダゾメットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.8 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.028 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

(2) メタムの評価の要約

①メタムアンモニウム塩の評価の要約

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムアンモニウム塩」(CAS No. 39680-90-5)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(キャベツ及びだいこん)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メタムアンモニウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び胃(前胃角化亢進、腺胃粘膜上皮過形成等)に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、生存児数減少、死産児数増加等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の0.5 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg体重/日をADIと設定した。

また、メタムアンモニウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDと設定した。

②メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の評価の要約

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムナトリウム塩」(CAS No. 137-42-8)及び「メタムカリウム塩」(CAS No. 137-41-7)について、農薬抄録及び各種資料(EU及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

メタムカリウム塩については、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられることから、ADI等の設定に当たってはメタムナトリウム塩の各種試験結果を基に評価を行った。

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

各種毒性試験結果から、メタムナトリウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)、胃(前胃粘膜上皮過形成)及び膀胱(粘膜上皮過形成)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる

用量で髄膜瘤等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0075 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

また、メタムナトリウム塩及びカリウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の2.16 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.021 mg/kg 体重をARfDと設定した。

(3) メチルイソチオシアネートの評価の要約

殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「メチルイソチオシアネート (MITC)」 (CAS No. 556-61-6) について、農薬抄録及び各種資料 (豪州及びEU) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット及びイヌ)、植物体内運命 (トマト、だいこん等)、作物残留、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、3世代及び2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、MITC投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、肝臓 (重量増加、肝細胞脂肪変性等) 及び前胃 (肥厚等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.004 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

また、MITCの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の10 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重をARfDと設定した。

(4) 総合評価

食品安全委員会は、ダゾメット及びメタムは農薬として散布された後、土壤中でMITCに分解され、植物体内では概ねMITCとして残留すると考えられることから、ダゾメット、メタム及びMITCにおける農産物中の暴露評価対象物質をMITCと設定した。また、これら3物質の総合的な評価には、活性成分であるMITCに基づく評価を適用するのが適当であると判断した。

MITC投与により行われた各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.4 mg/kg 体重/日であ

ったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日
をダゾメット、メタム及び MITC のグループ一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

MITC の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性
量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の 10 mg/kg 体重で
あったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重をダ
ゾメット、メタム及び MITC のグループ急性参照用量 (ARfD) と設定した。

<ダゾメット、メタム及び MITC のグループ ADI 及びグループ ARfD>

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	マウス及びウサギ
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(安全係数)	100

第一部
農薬評価書

ダゾメット

2015年3月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	14
(4) 排泄.....	15
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) トマト.....	16
(2) はつかだいこん.....	17
(3) はくさい.....	17
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験①.....	19
(2) 加水分解試験②.....	21
(3) 加水分解試験③.....	21
(4) 水中光分解試験.....	22
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	24
(1) 急性毒性試験.....	24

(2) 急性神経毒性試験	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(2) 91日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	28
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	29
(5) 21日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) <参考資料>	30
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ①	31
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ② <参考資料>	32
(4) 2年間発がん性試験 (ラット)	32
(5) 18か月間発がん性試験 (マウス)	33
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	35
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	35
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	35
13. 遺伝毒性試験	36
III. 食品健康影響評価	38
・別紙1: 代謝物/分解物略称	47
・別紙2: 検査値等略称	48
・別紙3: 作物残留試験成績	49
・参照	64

<審議の経緯>

- 1980年 12月 6日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2013年 3月 29日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん（つまみ菜及び間引き菜））
- 2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0611第15号）、関係書類の接受（参照2～6）
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 2月 27日 第35回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 10月 29日 第40回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 11月 28日 第41回農薬専門調査会評価第一部会
- 2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
- 2015年 2月 4日 から3月5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 3月 12日 第120回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 3月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年3月31日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで
		** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫

加藤美紀

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

本多一郎

山手丈至

森田 健

與語靖洋

<第35回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

要 約

ジチオカーバメート系の殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「ダゾメット」(CAS No. 533-74-4)について、農薬抄録及び各種資料(JMPR、豪州及びEU)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(トマト、はつかだいこん等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ダゾメット投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)、肝臓(重量増加等)及び脾臓(ヘモジデリン沈着等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ダゾメットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の2.8 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.028 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ダゾメット

英名：dazomet

3. 化学名

IUPAC

和名：テトラヒドロ-3,5-ジメチル-1,3,5-チアジジン-2-チオン

英名：tetrahydro-3,5-dimethyl-1,3,5-thiadiazine-2-thione

CAS (No. 533-74-4)

和名：テトラヒドロ-3,5-ジメチル-2H-1,3,5-チアジジン-2-チオン

英名：tetrahydro-3,5-dimethyl-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione

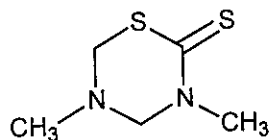
4. 分子式

$C_5H_{10}N_2S_2$

5. 分子量

162.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ダゾメットはジチオカーバメート剤であり、1968年にベルギーで最初に農薬登録され、現在までに46か国で登録されている。土壌に含まれる水分によってメチルイソチオシアネート (MITC：活性成分、ガス) に変換され、菌類に対しては親核性原子団 (SH基等) と反応し、線虫に対しては神経系、循環器系や呼吸器系を損傷し、雑草に対しては種子に作用し、それぞれ殺菌効果、殺線虫効果及び除草効果を示すと考えられている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請 (適用拡大：だいこん (つまみ菜及び間引き菜)) がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に基づく暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、ダゾメットのチアジアジン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 $[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からダゾメットに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

SD ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験 (ラット) における試験構成

試験群	標識体	用量	投与回数 投与経路	例数	検討項目
A	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	一群雌雄 各 5 匹	血漿中濃度推移
B	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回、反復 (低 用量) ^{c)} 経口	一群雌雄 各 5 匹	尿糞及び呼気中排 泄・体内分布・代謝 物
C	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	一群雌雄 各 3 匹	胆汁中排泄・代謝物
D	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)}	反復 (7 日間) 経口	一群雌雄 各 1 匹	体内分布・オートラ ジオグラフィー
E	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	性別例数 不明	組織中代謝物
F	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	一群雌雄 各 3 匹	体内分布・尿中排 泄・代謝物

a): 以下各試験において「低用量」という。b): 以下各試験において「高用量」という。
c): 14 日間非標識体投与の後、標識体単回投与。

(1) 吸収

①血漿中濃度推移

試験群 A において、 $[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメットを低用量及び高用量で雌雄ラットに単回経口投与後の血漿中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

雌雄ラットにおける血漿中濃度は、低用量では投与 1 時間後に C_{max} (1.60~2.07 $\mu\text{g/g}$) に達した後漸減したが、高用量では投与 15~30 分後に C_{max} (11.6~16.9 $\mu\text{g/g}$) に達し、雄では 2 時間、雌では 6 時間まで比較的高い濃度で推移したのち漸減した。血漿中濃度は、雌ラットの方が雄ラットに比べ高かった。(参照 2)

表2 薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	1.0	1.0	0.25	0.5
C _{max} (μg/g)	1.60	2.07	11.6	16.9
T _{1/2} (hr)	60.9	68.7	60.8	71.1
AUC (hr · μg/g)	44.0	64.7	284	494

②吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4)①] から得られた尿中排泄率、呼気中排泄率、カーカス¹及び組織並びにケージ洗浄液の合算値から、ダゾメットの単回投与後の吸収率は低用量で少なくとも 92.8%、高用量で少なくとも 96.4%であると考えられた。(参照 2)

(2) 分布

①体内分布-1

試験群 D において、[thi-¹⁴C]ダゾメットを低用量で反復経口投与後の体内分布試験が実施された。

7日間反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表3に示されている。

放射能濃度は大部分の臓器及び組織で最終投与 6 時間後に最高値を示したが、肝臓や消化管では投与 1 時間後でやや高かった。臓器及び組織中では甲状腺が最も高く、次いで腎臓、肝臓及び肺で比較的高い濃度が認められた。

全身オートラジオグラフィーの結果は概ね組織中放射能濃度の定量値と相関するものであった。(参照 2)

表3 7日間反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与後時間 (hr)	雄	雌
1	甲状腺(97.9)、消化管(57.0)、肝臓(30.9)、腎臓(19.4)、副腎(9.74)、血液(7.28)、肺(7.27)、脾臓(4.43)、心臓(4.42)、カーカス(3.97)	甲状腺(85.3)、消化管(76.1)、腎臓(29.2)、肝臓(15.0)、肺(13.7)、血液(9.49)、副腎(8.31)、卵巣(7.79)、心臓(6.34)、脾臓(5.36)
6	甲状腺(108)、肝臓(27.9)、腎臓(23.1)、消化管(19.9)、副腎(10.9)、肺(8.50)、血液(6.79)、カーカス(4.95)、心臓(4.50)、脾臓(4.42)	甲状腺(153)、腎臓(31.6)、消化管(27.0)、肺(13.9)、卵巣(12.1)、副腎(9.63)、肝臓(9.23)、血液(8.60)、脾臓(5.27)、心臓(5.23)

¹ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

24	甲状腺(91.1)、肝臓(14.3)、腎臓(11.7)、副腎(7.02)、肺(4.77)、カーカス(2.82)、血液(2.59)、心臓(2.36)、消化管(2.22)、脾臓(1.78)	甲状腺(52.0)、腎臓(18.8)、肺(10.5)、副腎(5.95)、肝臓(4.82)、卵巣(4.36)、血液(3.67)、消化管(3.19)、心臓(3.16)、カーカス(2.89)
240	甲状腺(7.14)、腎臓(2.04)、肝臓(1.91)、カーカス(1.08)、肺(1.07)、血液(0.865)、副腎(0.525)、眼(0.467)、心臓(0.445)、消化管(0.424)	甲状腺(33.0)、腎臓(3.90)、肺(3.28)、血液(1.27)、卵巣(1.17)、カーカス(1.10)、副腎(0.866)、心臓(0.861)、肝臓(0.674)、眼(0.654)

②体内分布-2

試験群 B の尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4) ①] において、[thi-¹⁴C]ダズメットを単回及び反復投与後の排泄物試料を採取した動物を用いて、体内分布試験が実施された。

単回及び反復経口投与後 168 時間の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与後 168 時間の主要臓器及び組織中放射能濃度はいずれも低く (平均 2.19 ~ 2.72% TAR)、大部分がカーカス、甲状腺、肝臓、腎臓及び消化管から検出された。(参照 2)

表 4 単回及び 15 日間反復経口投与後 168 時間の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群		雄	雌
単回	10 mg/kg 体重	甲状腺(2.29)、肝臓(1.02)、腎臓(0.901)、肺(0.444)、副腎(0.295)、血液(0.205)、カーカス(0.197)、心臓(0.194)、脾臓(0.109)、消化管(0.094)、筋肉(0.094)	甲状腺(5.03)、腎臓(1.57)、肺(1.06)、卵巣(0.456)、肝臓(0.311)、血液(0.299)、副腎(0.292)、心臓(0.292)、カーカス(0.249)、骨髄(<0.201)
	100 mg/kg 体重	甲状腺(14.0)、腎臓(6.92)、肝臓(6.21)、肺(3.18)、副腎(3.03)、血液(2.37)、カーカス(1.86)、心臓(1.28)、脾臓(0.86)、骨髄(<0.80)	甲状腺(18.9)、腎臓(13.4)、肺(7.05)、卵巣(3.93)、血液(3.70)、副腎(3.25)、カーカス(2.70)、肝臓(2.14)、心臓(2.14)、脾臓(1.67)
反復	10 mg/kg 体重/日	甲状腺(2.62)、肝臓(1.17)、腎臓(0.874)、副腎(0.548)、肺(0.411)、血液(0.242)、カーカス(0.208)、心臓(0.185)、脾臓(0.121)、骨髄(<0.114)	甲状腺(5.97)、腎臓(1.53)、肺(0.813)、副腎(0.419)、卵巣(0.408)、肝臓(0.378)、血液(0.295)、心臓(0.256)、骨髄(<0.236)、カーカス(0.234)

③体内分布-3

試験群 F において、[thi-¹⁴C]ダズメットを低用量及び高用量で単回経口投与後、経時的にと殺して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

低用量及び高用量投与群とも、放射能濃度は投与後 6 時間までは膀胱及び消化

管で高く、その後 72 時間までは甲状腺、肝臓、腎臓及び胸腺で高かった。(参照 2)

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	時間 (hr)	雄	雌
10 mg/kg 体重	1	膀胱(56.7)、胃腸管(41.9)、肝臓(17.8)、腎臓(16.5)、甲状腺(11.8)、副腎(11.7)、血液(7.81)、肺(5.55)、膵臓(5.34)、脾臓(3.69)	膀胱(52.5)、胃腸管(40.6)、甲状腺(18.0)、腎臓(15.7)、肝臓(11.5)、肺(11.3)、血液(9.71)、副腎(8.43)、卵巣(7.39)、胸腺(7.14)
	6	膀胱(27.6)、甲状腺(19.4)、胃腸管(17.2)、肝臓(11.5)、腎臓(9.44)、副腎(7.76)、血液(4.65)、肺(4.63)、胸腺(4.23)、脾臓(2.61)	胃腸管(25.7)、甲状腺(18.7)、膀胱(13.9)、腎臓(8.90)、胸腺(7.02)、卵巣(5.89)、肺(5.75)、肝臓(5.70)、副腎(5.54)、血液(4.04)
	72	肝臓(3.17)、甲状腺(3.12)、腎臓(2.05)、膵臓(1.26)、副腎(1.15)、膀胱(1.13)、肺(0.980)、胸腺(0.869)、心臓(0.500)、血液(0.411)	甲状腺(6.57)、腎臓(2.96)、胸腺(1.93)、肺(1.69)、膀胱(1.37)、副腎(1.07)、肝臓(0.970)、卵巣(0.766)、心臓(0.632)、血液(0.478)
100 mg/kg 体重	1	胃腸管(457)、膀胱(141)、腎臓(65.6)、肝臓(59.1)、血液(47.7)、副腎(45.5)、甲状腺(32.6)、膵臓(28.5)、肺(26.9)、脾臓(21.0)	胃腸管(469)、膀胱(103)、甲状腺(64.8)、腎臓(48.4)、膵臓(40.5)、血液(31.1)、肝臓(27.7)、副腎(25.7)、肺(23.0)、脾臓(22.3)
	6	胃腸管(348)、膀胱(102)、肝臓(46.5)、甲状腺(40.0)、腎臓(36.4)、副腎(31.9)、血液(23.5)、胸腺(21.5)、肺(18.7)、脾臓(15.4)	胃腸管(316)、膀胱(82.1)、甲状腺(75.5)、腎臓(56.8)、血液(45.8)、副腎(45.6)、肝臓(31.3)、膵臓(31.3)、肺(28.7)、脾臓(27.5)
	72	肝臓(17.8)、腎臓(13.3)、甲状腺(9.05)、胸腺(7.97)、肺(6.54)、副腎(5.59)、膀胱(3.84)、血液(3.63)、心臓(2.68)、脾臓(2.04)	腎臓(20.5)、甲状腺(16.7)、胸腺(10.7)、肺(8.28)、卵巣(7.74)、肝臓(5.90)、副腎(5.64)、血液(4.98)、膀胱(3.80)、心臓(3.64)

(3) 代謝

① 尿、胆汁及び組織中代謝物

尿、糞及び呼気中排泄試験[1. (4)①]並びに胆汁中排泄試験[1. (4)③]で得られた尿及び胆汁並びに試験群 E において高用量の[thi-¹⁴C]ダゾメットを単回経口投与後 0.5 時間にと殺したラットの肝臓及び腎臓を試料として、TLC 分析による代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁及び組織中代謝物は表 6 に示されている。

尿中の代謝物として、MITC の N-アセチルシステイン抱合体である M5 及び MITC のシステイン抱合体が酸化され生成したピルビン酸誘導体と推定される M4 及び MITC のシステイン抱合体の M2、また、未同定代謝物として M1 及び M3 が認められた。いずれの尿中代謝物も酵素加水分解の影響を受けず、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

胆汁中に検出された成分はいずれも 2.2%TAR 以下で、ほとんどが未同定代謝物であった。尿中で認められた主要代謝物 M5 は検出されず、M4 も高用量群で僅かに検出された (1%TAR 未満) のみであった。

肝臓及び腎臓中には、代謝物 M2 及び M5 が認められた。また、未同定代謝物として M1 及びより極性の低い未同定代謝物 M9 が検出された。

ダゾメットの体内での主要代謝経路は MITC の生成経路及び CS₂ の生成経路であり、生成した MITC はさらにアミノ酸類との抱合体を形成すると考えられた。

(参照 2)

表 6 尿、胆汁及び組織中の代謝物 (尿及び胆汁 : %TAR、組織 : %TRR)

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	代謝物
単回投与	10	雄	尿 a)	M5(27.5)、M4(13.2)、M2(6.6)、未同定代謝物(M1:7.1、M3:4.4)
			胆汁 a)	M2(2.2)、未同定代謝物 (M1:2.0、M7:1.3、M8:0.9)
		雌	尿 a)	M5(30.7)、M4(11.9)、M2(5.7)、未同定代謝物(M1:6.5、M3:4.2)
			胆汁 a)	M2(1.4)、未同定代謝物 (M1:1.7、M7:1.1、M8:0.7)
	100	雄	尿 b)	M5(40.0)、M4(9.3)、M2(4.6)、未同定代謝物(M1:4.5、M3:2.3)
			胆汁 a)	M2(1.9)、M4(0.4)、未同定代謝物(M1:1.3、M7:0.8、M8:0.5)
			肝臓	M5(17.0)、M2(8.0)、未同定代謝物(M1:20.2、M9:17.3)
			腎臓	M2(45.5)、M5(3.4)、未同定代謝物(M1:15.5、M9:4.0)
		雌	尿 b)	M5(34.4)、M4(10.3)、M2(4.6)、未同定代謝物(M1:4.4、M3:2.0)
			胆汁 a)	M2(1.3)、M4(0.3)、未同定代謝物(M1:1.2、M7:0.8、M8:0.5)
			肝臓	M2(18.3)、M5(10.6)、未同定代謝物(M9:41.4、M1:11.6)
			腎臓	M2(43.6)、M5(3.8)、未同定代謝物(M1:8.9、M9:4.1)
反復投与	10	雄	尿 a)	M5(29.7)、M4(11.8)、M2(4.6)、未同定代謝物(M1:7.3、M3:2.4)
		雌	尿 a)	M5(31.5)、M4(13.3)、M2(5.4)、未同定代謝物(M1:4.9、M3:2.3)

注) 尿中代謝物は酵素 (アシルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼ) 未処理の分析値
a) : 投与後 24 時間までの試料、b) : 投与後 48 時間までの試料

②尿及び組織中代謝物

尿中排泄試験 [1. (1)④b.] 及び体内分布試験 [1. (1)②c.] で得られた尿、肝臓及

び腎臓を試料として、TLC分析による代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び組織中の代謝物は表7に示されている。

尿中には投与量又は性別にかかわらず、代謝物M5が最も多く認められ(22.2~37.9%TAR)、次いでM4、M2等の代謝物が検出された。いずれの代謝物も酵素加水分解の影響は受けなかった。肝臓及び腎臓中では、低用量投与群の雌雄とも主要代謝物としてM2が認められた。未同定代謝物M1については、さらに極性の高い展開溶媒を用いて分析したところ5~6種の放射性成分に分離されたことから、MITCが蛋白に結合し、これがプロテアーゼによる加水分解を受けて生じたものと考えられた。(参照2)

表7 尿及び組織中の代謝物 (尿:%TAR、組織:µg/g)

投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	時間 (hr)	代謝物	
10	雄	尿	24	M5(22.2)、M4(9.1)、M2(4.5)、未同定代謝物(M1:11.1、M3:2.6)	
			肝臓	1	M2(4.90)、未同定代謝物(M1:9.39)
				6	M2(1.50)、未同定代謝物(M1:7.16、M3:0.72)
		腎臓	72	M2(0.16)、未同定代謝物(M1:2.20、M3:0.09)	
			1	M2(4.02)、M5(1.47)、M4(1.02)、未同定代謝物(M1:5.02、M3:0.99)	
				6	M2(1.18)、M5(0.72)、M4(0.29)、未同定代謝物(M1:4.80、M3:0.30)
	雌	尿	72	M2(0.17)、未同定代謝物(M1:1.53)	
			24	M5(28.7)、M4(6.6)、M2(5.8)、未同定代謝物(M1:7.9、M3:3.4)	
				1	M2(1.81)、M4(0.84)、未同定代謝物(M1:3.73)
		肝臓	6	M2(0.85)、M4(0.13)、未同定代謝物(M1:3.12、M3:0.50)	
			72	M2(0.15)、未同定代謝物(M1:0.45、M3:0.05)	
			腎臓	1	M2(5.27)、M5(1.43)、M4(0.94)、未同定代謝物(M1:5.09、M3:0.25)
6	M2(0.86)、M5(0.53)、M4(0.27)、未同定代謝物(M1:4.57、M3:0.25)				
72	M2(0.28)、未同定代謝物(M1:1.90)				
100	雄	尿	24	M5(37.9)、M4(6.6)、M2(3.1)、未同定代謝物(M1:4.2、M3:1.4)	
			肝臓	1	M2(24.2)、M5(3.5)、M4(2.6)、未同定代謝物(M1:17.2)
				6	M2(8.0)、M5(2.2)、未同定代謝物(M1:24.3、M3:3.8)
		腎臓	72	M2(2.3)、M5(1.2)、未同定代謝物(M1:8.6)	
			1	M5(8.9)、M2(7.8)、未同定代謝物(M3:25.1、M1:6.8、M6:3.3)	
			6	M2(7.7)、M5(3.4)、未同定代謝物(M1:19.0、M3:2.2、M6:2.2)	

	雌	尿	72	M2(1.2)、M5(0.7)、未同定代謝物(M1:11.6)
			24	M5(30.1)、M4(7.4)、M2(5.9)、未同定代謝物(M1:5.7、M3:1.4)
			1	M2(10.2)、未同定代謝物(M1:6.5)
		肝臓	6	M2(12.1)、M4(1.9)、M5(1.4)、未同定代謝物(M1:9.0、M3:1.8)
			72	M2(0.8)、未同定代謝物(M1:2.2)
			1	M2(8.6)、M5(7.9)、未同定代謝物(M3:16.9、M1:7.0、M6:3.2)
		腎臓	6	M2(11.4)、M4(3.3)、M5(1.4)、未同定代謝物(M1:19.4、M3:10.3)
			72	M2(2.5)、M5(1.2)、未同定代謝物(M1:14.4)

注) 尿中代謝物は酵素 (アリルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼ) 未処理の分析値を示す。

(4) 排泄

①尿、糞及び呼気中排泄

試験群 B において、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 8 に示されている。

単回及び反復投与後の総排泄率は、いずれも 90%TAR 以上であり、主に尿中に排泄された。投与後 168 時間の尿中排泄率は 62.5~68.8%TAR であり、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。糞中への排泄は投与後 168 時間で 2.26~3.60%TAR であった。投与量及び性別による顕著な相違は認められなかった。

呼気トラップに捕集された放射能は、低用量の単回及び反復投与群ではほぼ同様の排泄率を示した (約 22%TAR)。高用量の単回投与群では、低用量投与群に比べて呼気中排泄はやや多かった (27.6~32.7%TAR)。呼気中放射能の大部分は、投与後 24 時間以内に排泄された。(参照 2)

表 8 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与回数		単回投与				反復投与		
		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重/日		
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
試料	尿	68.2	68.8	66.5	62.5	62.7	65.4	
	糞	3.26	3.08	2.48	2.26	3.60	2.81	
	呼気	MITC	1.06	1.55	1.29	2.08	0.56	1.10
		CO ₂	17.8	16.0	11.5	11.2	18.5	17.5
		COS/CS ₂	2.87	5.50	14.8	19.5	2.77	3.72
	カーカス+組織	2.72	2.31	2.23	2.40	2.42	2.19	
	ケージ洗浄液	0.19	0.12	0.09	0.11	0.07	0.07	

注) 尿、糞、カーカス+組織及びケージ洗浄液は投与後 168 時間、呼気トラップは投与後 72 時間までの回収率を示す。

②尿中排泄

試験群 F において、尿中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中排泄率は表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 投与後 24 時間の尿中排泄率 (%TAR)

10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
雄	雌	雄	雌
53.1	57.6	55.5	55.4

③胆汁中排泄

試験群 C において、胆管カニューレを挿入した動物に [thi-¹⁴C]ダゾメットを低用量及び高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

胆汁中には 6.45~8.24%TAR の排泄が認められ、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。(参照 2)

表 10 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		
	雄	雌	雄	雌	
性別					
試料	胆汁	8.24	6.47	7.03	6.45
	尿	52.1	53.2	40.5	48.1
	糞	3.26	2.95	2.83	0.59
	ケージ洗液	0.32	0.34	1.61	1.32
	肝臓	1.57	0.39	1.13	0.47
	消化管	0.34	0.30	0.36	2.16
	カーカス	3.53	3.99	3.00	5.65
	合計	69.4	67.7	56.4	64.8

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

トマト (品種: Rheinland-Ruhm) を播種 56 日後に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 40,000 g ai/ha の用量で播種 41 日後に混和処理した土壌 [砂/壤土/ピート (1:2:1)] に移植して自然気象条件下で栽培し、各部位の試料を栽培期間中及び収穫期 (果実は移植 70 日後、茎葉は移植 104 日後) に採取するとともに、土壌をトマト移植前及び最終収穫日に採取し、植物体内運命試験が実施された。

トマト果実及び茎葉における放射能分布は表 11 に示されている。

処理放射能は果実中から 0.151 mg/kg、茎葉部から 0.891 mg/kg が検出され、抽出された放射能の大部分は水相から検出された。

トマト果実及び茎葉中に未変化のダゾメットは認められず、茎葉中に痕跡程度の MITC が検出されたのみであり、明確な代謝物同定はできなかった。(参照 2)

表 11 トマト果実及び茎葉における放射能分布

	果実		茎葉		
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
総残留放射能	0.151	100	0.891	100	
メタノール抽出	0.120	78.9	0.513	57.5	
揮発性成分	0.001	0.2	0.001	0.1	
抽出残渣中放射能	0.042	27.5	0.361	40.5	
抽出放射能	ジクロロメタン相		0.041	4.6	
	水相 I		0.448	50.2	
	ヘキサン相	0.005	3.6		
	酢酸エチル相	0.011	7.4		
	水相 II	0.075	49.7		
抽出残渣	メタノール性塩酸抽出	0.019	12.3	0.163	18.4
	抽出残渣	0.021	13.6	0.078	8.7

(2) はつかだいこん

[thi-¹⁴C]ダゾメットを 40,000 g ai/ha の用量で土壌 [砂/ピート (2:1)] に混和処理した 15 日後に、はつかだいこん (品種: Hilmar) を播種して自然気象条件下で栽培し、各部位の試料を収穫期 (根部は播種 28 日後、葉部は播種 31 日後) に採取するとともに、土壌をはつかだいこん播種前及び葉部収穫日に採取し、植物体内運命試験が実施された。

はつかだいこん根部及び葉部における放射能分布は表 12 に示されている。

処理放射能ははつかだいこんの根部に 0.237 mg/kg、葉部に 0.801 mg/kg が検出され、抽出された放射能の大部分は水相から検出された。収穫終了時の土壌中残留放射能は 3.26 mg/kg であり、大部分は不溶性フミン画分に認められた。

はつかだいこん根部及び葉部に未変化のダゾメットは認められず、葉部に痕跡程度の MITC が検出されたのみであり、明確な代謝物同定はできなかった。(参照 2)

表 12 はつかだいこん根部及び葉部における放射能分布

	根部		葉部	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	0.237	100	0.801	100
メタノール抽出	0.161	67.9	0.535	66.8
揮発性成分	0.007	3.1	0.001	0.1
抽出残渣中放射能	0.062	26.3	0.297	37.1

抽出 放射能	ヘキサン相	0.004	1.9	0.027	3.4
	酢酸エチル相	0.007	2.9		
	ジクロロメタン相			0.065	8.1
	水相	0.127	53.7	0.429	53.6
抽出 残渣	メタノール性塩酸抽出	0.026	11.0	0.170	21.2
	抽出残渣	0.053	22.3	0.115	14.3

(3) はくさい

はくさい(品種:長岡キング)を播種11日後に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを40,000 g ai/haの用量で播種2日前に混和処理した土壌[砂/壤土/ピート(2:1:1)]に移植して自然気象条件下で栽培し、はくさい試料を栽培期間中(移植17日後:試料A)及び収穫期(移植85日後:試料B)に採取し、植物体内運命試験が実施された。

はくさい試料の総残留放射能濃度は、試料A及びBでそれぞれ0.905及び0.116 mg/kgであった。抽出画分中放射能のTLC分析の結果、未変化のダゾメット及び代謝物に相当する放射性成分はいずれも0.001 mg/kg未満であった。ほかに、多くの未同定放射性成分が存在したが、これらの大部分はいずれも0.01 mg/kg未満であった。(参照2)

ダゾメット処理土壌で栽培した植物体の残留放射能は微量であり、主に土壌中分解生成物MITCの取り込みによるものと考えられた。MITCは植物の構成成分の官能基と反応し、大部分は広範な異なる特性を持つ物質となると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂質土壌(英国)に最大容水量の40%となるように蒸留水を加え、少なくとも2日間予備培養を行った後、[thi-¹⁴C]ダゾメットを0.65 mg/cm²の割合で混和し、結晶皿に入れて、暗所、25±2℃の条件下で処理前及び処理後経時的に土壌試料及び揮発性物質捕集液を採取して、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表13に、処理土壌からの酢酸エチル抽出物中の放射性成分は表14に示されている。

土壌中放射能の大部分は酢酸エチルで抽出され、その割合は処理後の経過時間に伴って減少した。揮発性物質は時間の経過とともに増加し、その放射能のほとんどが酢酸エチル捕集液から回収された。酢酸エチル捕集液中の揮発性物質はMITCであった。

処理土壌から酢酸エチル抽出された放射性成分の大部分は、未変化のダゾメット及びMITCであった。ダゾメットは時間経過とともに減少し、半減期は13.6時間であった。MITCは時間経過とともに増加したが、大部分は揮発し、酢酸エ

チル捕集液中から回収された。

ダゾメットは、好氣的土壤中において急速に MITC に分解し、生成した MITC は土壤から揮発することが示唆された。土壤から揮発しなかった放射能の主成分はダゾメット及び MITC であった。その他の分解物としてごく少量検出される CS₂、COS 及び CO₂ は、MITC とは別の経路で生成するものと考えられた。(参照 2)

表 13 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

処理後 時間 (hr)	土壤抽出物			揮発性物質 [#]					土壤 残留 量	回収 率
	酢酸 エチル	メタノール	合計	酢酸 エチル	冷却 管	1M NaOH	Viles 試薬	合計		
0	104	3.57	107	-	-	-	-	-	1.16	108
6	81.8	2.08	83.8	11.5	0.02	0.15	0.07	11.8	2.50	98.1
24	42.4	1.61	44.0	47.5	0.11	0.92	0.26	48.8	3.68	96.4
48	19.8	1.61	21.4	65.4	0.12	1.91	0.35	67.8	4.27	93.4
72	9.10	1.09	10.2	92.1	0.37	2.28	0.37	95.1	3.82	109

注) 数値は 2 回測定の平均値を示す。

#: 累積値を示す。1M NaOH: CO₂ 捕集用、Viles 試薬: COS/CS₂ 捕集用。

-: 検出せず。

表 14 処理土壤からの酢酸エチル抽出物中の放射性成分

処理後時間 (hr)	ダゾメット		MITC	
	%TRR	%TAR	%TRR	%TAR
0	92.3	92.3	1.1	1.1
6	79.7	65.1	6.6	5.4
24	69.5	29.5	11.8	4.8
48	38.8	7.8	33.5	6.5
72	64.0	5.8	11.5	1.0

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 3 及び 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 20 µg/mL となるように添加した後、25±2°C の暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

酢酸エチル抽出液中の放射性成分は表 15 に示されている。

各試験溶液の酢酸エチルで抽出された放射能は、pH 3 及び 5 で 82%TRR 以上であったが、pH 7 及び 9 では 2~6 時間後の抽出放射能が 24~59%TRR に低下した。ダゾメットの加水分解によって生成した MITC は時間の経過とともに増加し、24 時間後に pH 3 で 32.2%TAR、pH 5 で 77.2%TAR に達したが、pH 7 及

び9ではダゾメットの急速な分解と比較してMITCの増加は緩慢であった。この結果は、ダゾメットがMITCへ分解する過程でダゾメットの1,2位S-C結合が開環し、有機溶媒で抽出されない中間体が生成されることを示唆していると考えられる。

緩衝液中におけるダゾメットの推定半減期は、pH3及び5で約6時間、pH7で2時間並びにpH9で1時間であった。(参照2)

表15 酢酸エチル抽出液中の放射性成分(%TAR)

時間 (hr)	ダゾメット				MITC			
	pH3	pH5	pH7	pH9	pH3	pH5	pH7	pH9
0	78.8	81.9	75.9	71.1	2.3	1.0	0.5 [#]	2.7
2	65.4	68.0	42.7	22.3	8.2	7.5	6.5	6.8
6	45.8	45.5	7.2	4.4	21.5	28.0	11.6	33.1
24	6.8	5.9	1.0 [#]	1.7 [#]	32.2	77.2	77.8	50.4

注) 数値は2回測定の平均値を示す。

#: 2回測定のうち1回は検出できなかったため、1回測定値を記載した。

(2) 加水分解試験②

pH4及び5(クエン酸緩衝液)、pH7(リン酸緩衝液)及びpH9(ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを10 µg/mLとなるように添加して滅菌した後、25及び35°Cの暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

各試験溶液における加水分解物の経時的推移は表16及び17に示されている。

25及び35°CのpH4、5、7及び9の試験溶液において、主要分解物としてMITCが認められたほか、M10、M11、M12、M13、M15及び少量の未同定分解物が認められた。100倍の濃度で実施された加水分解物の同定試験においては、M14、M16及びM17の生成も示唆された。

ダゾメットはpH4~9において、半減期0.5日未満で速やかに加水分解された。各pH条件下における分解経路は類似していたが、pHの上昇に伴ってダゾメット及びMITCの分解は加速されることが示唆された。(参照2)

表16 各試験溶液における加水分解物の経時的推移(25°C)

pH	経過時間	%TAR						
		ダゾメット	MITC	M10	M11 +M12	M13	M15	合計
4	0 (hr)	99.3	ND	ND	0.3	ND	ND	100
	6 (hr)	68.5	18.3	3.1	4.4	4.2	ND	99.7
	1 (日)	8.4	71.9	5.4	ND	11.5	ND	98.6
	15 (日)	ND	79.0	1.8	ND	3.6	1.5	85.9
	30 (日)	ND	67.6	ND	ND	1.2	1.6	70.4

5	0 (hr)	99.0	ND	ND	0.5	ND	ND	100
	6 (hr)	53.4	34.5	6.6	3.5	1.3	ND	101
	1 (日)	2.0	87.2	6.5	ND	0.7	ND	98.3
	15 (日)	ND	77.7	ND	ND	ND	4.6	83.0
	30 (日)	ND	61.0	ND	ND	ND	3.6	65.4
7	0 (hr)	99.0	ND	ND	0.4	ND	ND	100
	6 (日)	51.1	5.5	7.5	16.4	18.6	ND	101
	1 (日)	ND	56.8	24.1	9.8	7.2	ND	99.5
	15 (日)	ND	81.4	ND	ND	ND	6.9	90.0
	30 (日)	0.4	71.7	0.2	ND	ND	10.1	84.7
9	0 (hr)	96.8	0.6	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	21.9	17.7	25.1	25.4	8.8	ND	101
	1 (日)	ND	61.5	31.3	1.7	ND	3.3	100
	15 (日)	ND	28.1	1.3	ND	ND	51.8	88.5
	30 (日)	ND	19.3	ND	ND	ND	79.9	93.2

注) 合計の数値は未同定成分の値を含む。
ND: 未検出

表 17 各試験溶液における加水分解物の経時的推移 (35°C)

pH	経過時間	%TAR						合計
		ダゾメ ット	MITC	M10	M11 +M12	M13	M15	
4	0 (hr)	97.2	1.8	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	16.8	50.0	4.6	6.1	19.8	ND	99.2
	1 (日)	ND	72.1	4.6	ND	17.5	0.6	95.8
	2 (日)	ND	71.4	2.9	ND	15.7	1.69	92.4
5	0 (hr)	96.2	1.9	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	14.5	49.9	7.9	13.4	7.0	ND	97.6
	1 (日)	ND	87.2	2.9	ND	4.8	1.9	97.6
	2 (日)	ND	85.0	1.3	ND	3.8	3.6	94.3
7	0 (hr)	96.3	2.4	ND	0.6	ND	ND	100
	6 (hr)	4.4	26.0	22.9	20.9	14.0	ND	101
	1 (日)	ND	79.8	10.1	ND	ND	2.2	97.2
	2 (日)	ND	78.1	1.8	ND	ND	3.0	89.7
9	0 (hr)	96.7	2.4	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	0.7	28.3	26.1	17.0	13.8	ND	99.8
	1 (日)	ND	49.2	32.7	3.0	0.9	ND	99.7
	2 (日)	ND	39.8	26.0	1.6	0.7	0.5	97.6

注) 合計の数値は未同定成分の値を含む。
ND: 未検出

(3) 加水分解試験③

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液を用いて、非標識ダゾメットが 100 µg/mL となるように滅菌試験溶液を調製した後、25 及び 35°C の暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

ダゾメットの加水分解速度定数及び半減期は表 18 に示されている。

ダゾメットは全ての pH において 7 時間未満の短い半減期で加水分解されることが示された。(参照 2)

表 18 ダゾメットの加水分解速度定数及び半減期

pH	試験温度 (°C)	加水分解速度定数 (hr ⁻¹)	半減期 (hr)
4.0	25	1.01×10^{-1}	6.88
	35	2.57×10^{-1}	2.70
7.0	25	1.14×10^{-1}	6.07
	35	2.95×10^{-1}	2.35
9.0	25	2.04×10^{-1}	3.39
	35	6.59×10^{-1}	1.05

(4) 水中光分解試験

滅菌自然水 [河川水 (茨城)] 及び滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 10 µg/mL となるように添加した後、30 日間、25±1°C でキセノン光 (光強度: 16.5 W/m²、波長範囲: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

河川水及び緩衝液の試験溶液中放射能は経時的に減少し、30 日後には 49.3 及び 56.3% TAR となった。揮発性物質捕集用の酢酸エチルトラップ中の放射能 (MITC) が 30 日後にそれぞれ 25.3 及び 17.7% TAR、NaOH トラップ中の放射能 (CO₂) がそれぞれ 10.2 及び 9.29% TAR 認められた。

表 19 に各試験系における分解物の経時的推移が、表 20 にダゾメットの光分解速度が示されている。

光照射区の河川水及び緩衝液中において、未変化のダゾメットは急速に減少し 3 時間後でそれぞれ 54.5 及び 56.3% TAR となり、1 日後には少量となった。推定半減期は河川水及び緩衝液中でそれぞれ 3.6 及び 4.7 時間であった。これら試料中の初期分解物は MITC であり、1 日後にそれぞれ最大となり (40.1 及び 27.3% TAR)、その後減少した。同様に M20 も 1 日後まで増加し、その後減少した。分解物 M19 については試験期間を通して増加が認められた。

暗所対照区においても、未変化のダゾメットは急速に減少し、主要分解物として MITC が認められた。ほかに検出された成分は加水分解物であり、光照射区で

は検出されない分解物であった。(参照2)

表19 各試験系における分解物の経時的推移 (%TAR)

試験区		照射時間 (日)	ダゾメット	分解物
光 照 射	河川水	0	91.3	MITC(0.51)、M20(0.08)、M19(0.01)
		1	0.12	MITC(40.1)、M20(16.0)、M19(8.00)
		7	ND	MITC(33.4)、M19(29.3)、M20(0.42)
		30	0.16	M19(29.5)、MITC(13.0)、M20(0.35)
	緩衝液	0	92.8	MITC(1.60)、M19(0.11)
		1	1.54	MITC(27.3)、M20(16.3)、M19(9.78)
		7	0.05	MITC(21.1)、M19(19.0)、M20(11.0)
		30	ND	M19(35.7)、MITC(9.02)、M20(3.46)
暗 所	河川水	0	93.6	M11(2.77)、M12(1.03)、MITC(0.51)、M10(0.21)
		1	11.0	MITC(28.3)、M10(17.7)、M11(16.4)、M12(8.78)
		7	0.85	MITC(75.2)、M10(6.16)、M11(0.44)、M12(0.35)
		30	0.73	MITC(70.0)、M11(0.84)、M12(0.71)、M10(0.66)
	緩衝液	0	93.1	M11(2.58)、MITC(1.20)、M12(1.11)、M10(0.19)
		1	6.39	M11(22.9)、M12(10.9)、MITC(8.03)、M10(3.81)
		7	0.61	MITC(80.5)、M10(7.16)、M11(2.52)、M12(1.32)
		30	0.44	MITC(84.4)、M11(0.78)、M10(0.75)、M12(0.36)

ND: 未検出

表20 ダゾメットの光分解速度

試験系		DT ₅₀ (時間)		DT ₉₀ (時間)	
		人工光	東京春期 太陽光換算	人工光	東京春期 太陽光換算
河川水	光照射	3.6	7.6	11.9	25.2
	暗所対照	8.2		27.3	
緩衝液	光照射	4.7	9.9	15.5	32.9
	暗所対照	6.4		21.4	

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土(茨城)及び沖積土・砂壤土(滋賀)を用いて、ダゾメット及びMITCを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。結果は表21に示されている。(参照2)

表 21 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期 ¹⁾	
			ダゾメット	ダゾメット +MITC ²⁾
ほ場 試験	微粒剤 294 kg ai/ha 1 回処理	火山灰土・軽埴土 (茨城)	3.9	5.9
		沖積土・砂壤土 (滋賀)	7.5	10.0
容器内 試験	純品 300 mg/kg	火山灰土・軽埴土 (茨城)	0.2	16
		沖積土・砂壤土 (滋賀)	0.4	14

¹⁾ ほ場試験は日、容器内試験は時間を示す。

²⁾ ダゾメット+MITC の含量 (ダゾメット換算値) より半減期を求めた。

6. 作物残留試験

国内において野菜及び果樹を用いて、ダゾメット及び MITC を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。ダゾメット及び MITC の含量 (MITC 換算値) の最大残留値は、散布 35 日後に収穫しただいこん (つまみ菜) の 0.613 mg/kg であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

ダゾメットのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 2)

表 22 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状	NMRI マウス	雄 3 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	受動性、鎮静、 流涙、閉眼
	睡眠時間	NMRI マウス	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	睡眠時間延長
	ペンテタール 痙攣	NMRI マウス	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	軽度の抗痙攣 作用
	ストリキニーネ 痙攣	NMRI マウス	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	200	-	影響なし
	体温	Wistar ラット	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	体温低下
	体温	NZW ウサギ	雄 5 匹	0、100 (経口) ^{a)}	100	-	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	運動	NMRI マウス	雄 4匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	顕著な運動抑制
	脳波	Wistar ラット	雄 6匹	0、200 (経口) ^{b)}	-	200	皮質脳波の発 作発射(棘波の 群発、棘徐波複 合)
呼吸系	血圧 心拍数 呼吸数	NZW ウサギ	雄 3匹	0、50 (腹腔内) ^{c)}	-	50	ノルエピネフ リンに対する 拮抗作用
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄1匹 (1濃度当 たり4例)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	アセチルコリ ン及びヒスタ ミン収縮に対 する抑制作用
	摘出輸精 管	Hartley モルモット	雄4匹 (1濃度当 たり4例)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10 ⁻³ g/mL	-	影響なし
	摘出気管	Hartley モルモット	雄6匹 (1濃度当 たり4例)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	-	10 ⁻⁵ g/mL	気管に対する 弛緩作用
消化器系	炭末輸送能	NMRI マウス	雄 10匹	0、100 (皮下) ^{c)}	-	100	炭末輸送能の 抑制
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 5匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	胃液分泌の抑 制
骨格筋	骨格筋	Wistar ラット	雄 4匹	0、50 (腹腔内) ^{c)}	-	50	収縮反応の増 強
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 7匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	200	-	影響なし
	溶血作用	NZW ウサギ	雄 2匹	0.1、1、10% (<i>in vitro</i>) ^{c)}	-	0.1%	溶血作用

注) 投与に使用した溶媒: ^{a)} オリーブ油、^{b)} ヒマワリ油、^{c)} 生理食塩水 (0.2% Tween80 含む)。
-: 最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ダゾメット原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 2)

表 23 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 a)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	550	710	雌雄で呼吸粗大、流涙、流涎、 自発運動の低下、うずくまり姿 勢、鼻部への赤色粘液様分泌物 の付着、立毛及び衰弱 剖検所見において腸管全体の軽 度膨張、各臓器の軽度充血 雄：350 mg/kg 体重以上で死亡 例 雌：590 mg/kg 体重以上で死亡 例
経口 a)	dd マウス 雌雄各 10 匹	455	430	雌雄で呼吸粗大、流涙、流涎、 自発運動の低下及び衰弱 雄でうずくまり姿勢、鼻部の赤 色粘液様分泌物付着及び立毛 雌で痙攣 剖検所見において腸管全体の軽 度膨張 雌雄：350 mg/kg 体重以上で死 亡例
経皮 b)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,260	2,600	雌雄で粗い呼吸、自発運動の低 下、流涙及びうずくまり 雌雄：1,820 mg/kg 体重以上で死 亡例
経皮 c)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 b)	dd マウス 雌雄各 10 匹	2,400	2,530	雌雄で粗い呼吸、自発運動の低 下、流涙、うずくまり及び消耗 状態 剖検所見において、消化管、特 に胃内に食物なし 雌雄：1,820 mg/kg 体重以上で死 亡例
腹腔内 a)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	91	94	雌雄で流涙、流涎及び痙攣 雄で自発運動の低下 雌雄：68 mg/kg 体重以上で死亡 例
腹腔内 a)	dd マウス 雌雄各 10 匹	98	113	雌雄で流涙、流涎、痙攣及び自 発運動の低下 雄：68 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：82 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 a)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	470	550	雌雄で自発運動の低下、呼吸促 迫、流涙、流涎、立毛、振戦及 び強直性痙攣 死亡直後には眼瞼・鼻孔周囲に 血様付着物

				296 mg/kg 体重以上の雌雄で一時的な体重増加抑制 剖検所見において、死亡動物で肺のうっ血及び背部皮下に薬物の残存 雌雄：296 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 a)	ICR マウス 雌雄各 10 匹	248	248	雌雄で自発運動の低下、呼吸促進、流涙、流涎、立毛、振戦、強直性痙攣及び眼瞼・鼻孔周囲の血様付着物 182 mg/kg 体重以上の雌で体重増加抑制 剖検所見において、死亡動物で肺のうっ血及び背部皮下に薬物の残存 雌雄：182 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入 d)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄で痙攣様歩行、赤色様鼻分泌物、腹部被毛の黄色の汚れ、鼻部の赤色様痂皮（血液反応陽性）、立毛、うずくまり、赤色尿（血液反応陽性）及び貧血 8.40 mg/L で後肢のひきずり 剖検所見において、雌雄の死亡動物に全身性うっ血、8.40 mg/L の雄 1 例に軽微な肺気腫、雌 2 例に強度の肺充血 雄：8.40 mg/L で死亡例 雌：5.11 mg/L 以上で死亡例
		>8.40	7.29	

投与に使用した溶媒：a) 0.1% トロキシカルセルロース、b) DMSO、c) 0.5% CMC、
d) 検体ダスト（濃度 3.83~8.40 mg/L）により 4 時間鼻部暴露。

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（雄：原体 0、50、130 及び 450 mg/kg 体重、雌：原体 0、13、50 及び 150 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、130 mg/kg 体重以上投与群の雄で体重増加抑制が認められた。50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄では投与後数時間以内に流涎、流涙及び立ち上がり回数の低下が、また、全ての投与群の雌雄で自発運動量の低下が認められたが、これらは投与 7 日後及び 14 日後には認められなかった。神経病理学的検査においては、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 50 mg/kg 体重未満、雌で 13 mg/kg 体重未満であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

白色ウィーンウサギを用いた眼刺激性試験並びに白色ウィーン及びNZWウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験において、検体投与1時間後にのみ縮瞳が観察された。また、結膜に軽度の発赤が認められたが72時間後には消失し、軽微な結膜浮腫が投与1時間後にのみ認められた。皮膚刺激性は認められなかった。

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各10匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、60、180及び360 ppm: 平均検体摂取量は表24参照) 投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表24 90日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	180 ppm	360 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	4.1	12.2	24.9
	雌	1.6	4.8	13.7	28.4

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄及び180 ppm 以上投与群の雌で肝細胞脂肪変性等が認められたので、無毒性量は雄で20 ppm (1.3 mg/kg 体重/日)、雌で60 ppm (4.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照2)

表25 90日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
360 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与3週以降) ・ TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与2週以降) ・ 摂餌量減少 ・ Cre 及びカリウム減少
180 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量²⁾増加 ・ 肝細胞脂肪変性²⁾
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性¹⁾ 	60 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

¹⁾: 60 及び 360 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

²⁾: 180 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

²⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

(2) 91日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料³>

マウス (系統、性別及び例数不明) を用いた混餌 (原体: 0、20、60、180、360 及び 540 ppm) 投与による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。(参照 4、5)

表 26 91 日間亜急性毒性試験 (マウス)

投与群	雄	雌
540 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ 大赤血球増加及び赤血球大小不同症 ・ 脾ヘモジデリン沈着の増加 	
360 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ MCV、網状赤血球及び多染性赤血球増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ MCV、網状赤血球及び多染性赤血球増加 ・ 赤血球大小不同症 ・ 脾ヘモジデリン沈着の増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
180 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	180 ppm 以下 毒性所見なし
60 ppm 以下	毒性所見なし	

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 400/200⁴ ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400/200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	2.9	7.0
	雌	0.7	2.8	6.4

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。
本試験において、400/200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 2.9 mg/kg 体重/日、雌: 2.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

³ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

⁴ 400 ppm 投与群では、嘔吐、著しい食欲消失及び体重減少が認められたため、投与 23 日より 200 ppm に減量された。

表 28 90日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400/200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐^a ・体重増加抑制^b及び摂餌量減少 ・Hb、RBC及びHt減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐^a ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Hb、RBC及びHt減少 ・PLT増加 ・TP、カルシウム、Chol、Alb及びALT減少 ・脾へモジデリン沈着
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 400 ppm 投与時に雄 2 匹、雌 1 匹に数度の嘔吐が認められた（雄：1 匹/投与 1 週及び 3 週目、1 匹/投与 1 週及び 4 週目。雌：1 匹/投与 1 週及び 3 週目。いずれも発現日は不明。）。投与 23 日より 200 ppm に減らした後は観察されなかった。

^b: 200 ppm に変更後回復。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 400（雌のみ）又は 450 ppm（雄のみ）：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	400 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	15		34
	雌	4	16	34	

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌において肝細胞脂肪変性（小葉中心性）等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（4 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

表 30 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm (雄) 400 ppm (雌)	・体重増加抑制	・体重増加抑制
200 ppm 以上	・肝比重量増加 ¹⁾	・肝比重量増加 ・肝細胞脂肪変性（小葉中心性） ²⁾
50 ppm 以上	・肝細胞脂肪変性（小葉中心性） ²⁾	50 ppm 毒性所見なし

¹⁾: 統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

²⁾: 統計学的有意差検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

(5) 21日間亜急性吸入毒性試験（ラット）〈参考資料⁵〉

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（原体：約 0.033 µg/L、1 日 6 時間/週 5 日）暴露による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。なお、本試験において、病理組織学的検査は実施されていない。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。（参照 2、4、5）

(6) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）〈参考資料⁶〉

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：10 及び 100 mg/kg 体重/日、1 日 1 回 6 時間/週 7 日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上で検体を塗布した部位に紅斑及び浮腫が認められた。また、皮膚の肥厚、硬化及び変色が観察され、これは 100 mg/kg 体重/日塗布でより顕著で、壊死を伴っていたほか、雌雄各 1 例では皮下出血が観察された。ほかに、検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、4、5）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 頭）を用いた混餌（原体：0、15、50 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	1.2	3.6
	雌	0.4	1.4	4.0

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、150 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝ヘモジデリン沈着等が、50 ppm 以上投与群の雌で肝ヘモジデリン沈着が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (1.2 mg/kg 体重/日)、雌で 15 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2）

⁵ 病理組織学的検査が実施されていないため参考資料とした。

⁶ 投与群が 2 用量のため参考資料とした。

表 32 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 105 日以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少（1 例） ・PTT 及び PT 延長（1 例） ・AST、ALT、ALP、T.Bil 及び Glob 増加（1 例） ・Alb 減少（1 例） ・肝絶対[#]及び比重量増加 ・肝ヘモジデリン沈着 ・胃底部びらん[#] ・肝硬変（1 例） ・食道粘膜円形細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 28 日以降）及び摂餌量減少[#] ・AST、ALT 及び ALP[#]増加 ・Alb 減少 ・慢性肝炎（2 例）
50 ppm 以上	50 ppm 以下毒性所見なし	・肝ヘモジデリン沈着
15 ppm		毒性所見なし

[#]：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、80 及び 320 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 33 2年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	0.9	3.4	14.0
	雌	0.2	1.2	4.8	19.1

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。
 本試験において、320 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が、80 ppm 以上投与群の雌で TG 及び ChE 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 80 ppm (3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (1.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
 なお、本試験は 2 年間発がん性試験（ラット）[11. (4)] よりも高用量まで実施されており、320 ppm 投与群においても発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。（参照 2）

表 34 2年間慢性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	・ 体重増加抑制 ¹⁾ (全期間)	・ 体重増加抑制 (投与 2 週以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Bil 増加 ・ 変異肝細胞巢 ¹⁾ ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞脂肪変性 (小葉中心性)
80 ppm 以上	80 ppm 以下 毒性所見なし	・ PLT 増加 ・ TP、Alb、Glob、TG 及び ChE 減少
20 ppm 以下		毒性所見なし

¹⁾: 統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(3) 2年間慢性毒性試験（ラット）②<参考資料⁷⁾>

Wistar ラット [一群雌雄各 20 匹 (衛星群: 雌雄各 5 匹)] を用いた混餌 [原体: 0、10、40、160 及び 640 ppm (衛星群: 0、160 及び 640 ppm): 平均検体摂取量は表 35 参照] 投与による 2年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 2年間慢性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	160 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	1.7	6.4	28
	雌	0.5	2.0	7.4	31.8

640 ppm 投与群の雄及び 160 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、640 ppm 投与群では肝及び腎重量の増加が認められ、病理組織学的検査において、全ての投与群で肝細胞の巣状壊死及び混濁性腫脹並びに糸球体腎炎等が観察された。(参照 4、5)

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20 及び 80 ppm: 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2年間発がん性試験が実施された。

表 36 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	80 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	0.8	3.4
	雌	0.3	1.2	4.6

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

⁷⁾ 最終と殺群の病理組織学的検査における対照群雌の結果が欠損し正確な評価が困難であること、またより新しい試験が実施されており、当該試験との病理組織学的所見の再現性がみられないことから参考資料とした。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、80 ppm 投与群の雄で肝細胞空胞化及び肝細胞脂肪変性が、同群の雌では変異肝細胞巣が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：1.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス [一群雌雄各 60 匹 (主群：雌雄各 50 匹、衛星群：雌雄各 10 匹)] を用いた混餌 (原体：0、20、80 及び 320 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	80 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	14	63
	雌	5	20	86

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、80 ppm 投与群の雄で脾へモジデリン沈着等が、同投与群の雌で膀胱粘膜リポフスチン沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：4 mg/kg 体重/日、雌：5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 38 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝細胞脂肪変性 (小葉中心性) 脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び腎絶対及び比重量増加 変異肝細胞巣 肝細胞脂肪変性 (小葉中心性) 脾髄外造血亢進 脾へモジデリン沈着 卵胞のう胞
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対及び比重量減少 脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 膀胱粘膜リポフスチン沈着#
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#：80 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、30 及び 180 ppm: 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 39 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	30 ppm	180 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.42	2.53	15.5
		雌	0.49	2.90	17.3
	F ₁ 世代	雄	0.42	2.47	15.5
		雌	0.46	2.83	17.2

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が、180 ppm 投与群の P 及び F₁ 雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物の雄で 5 ppm (P 雄: 0.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.42 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (P 雌: 2.90 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.83 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 180 ppm (P 雄: 15.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 15.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 17.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 40 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	180 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[#] ・ Alb 減少 ・ TP 減少 ・ 肝比重量増加
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	30 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	30 ppm 以下 毒性所見なし
	5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	180 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

#: 統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒: オリーブ油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠6～15日以降）が認められたので、無毒性量は母動物で3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌11～14匹）の妊娠6～18日に強制経口（原体：0、25、50及び75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物の75 mg/kg 体重/日投与群で死亡（2例、妊娠12日及び17日）、50 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢、鎮静及び一般状態の悪化（投与期間中：発現時期の詳細不明）が認められ、胎児では25 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められたので、無毒性量は母動物で25 mg/kg 体重/日、胎児で25 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照2）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）②

発生毒性試験（ウサギ）①[12.(3)]において胎児に対する無毒性量が得られなかったため、低用量での試験が実施された。ヒマラヤウサギ（一群雌15匹）の妊娠6～18日に強制経口（原体：0、6.25、12.5及び25 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重/日投与群の親動物で妊娠24～27日に観察された体重増加抑制は一時的なもので投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では検体投与の影響は認められず、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児では着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量25 mg/kg 体重/日、胎児で12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2）

(5) 発生毒性試験（ウサギ）③

ヒマラヤウサギ（一群雌12～15匹）の妊娠7～19日に強制経口（原体：0、5、15及び45 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表41に示されている。

本試験において、45 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡（1例）、体重増加抑制等が認められ、同投与群の胎児で着床後胚損失率の増加、過剰肋骨の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2）

表 41 発生毒性試験 (ウサギ) ③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
45 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1例: 妊娠9日) # ・体重増加抑制 ・子宮重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・過剰肋骨増加 ・胸骨分節癒合の増加 ・着床後胚損失率増加 ・早期吸収胚数増加 ・生存胎児数減少
15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#: 死亡前日に一般状態の悪化、立毛及び出血がみられ、剖検所見として、急性出血性肺炎及び急性出血性気管炎が観察された。

ウサギを用いた発生毒性試験 [12. (3) ~ (5)] の総合評価として、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に明らかな毒性がみられない用量で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。

13. 遺伝毒性試験

ダゾメット (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験、ラットを用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 42 に示されているとおり、チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞を用いた突然変異試験で陽性であったが、マウスを用いた宿主経路試験、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験を含む他の試験ではいずれも陰性であったことから、ダゾメットに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 42 遺伝毒性試験概要 (ダゾメット)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	10~200 µg/7 ⁺ イク	陰性
	DNA 修復試験 <i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1.0~10,000 µg/7 ⁺ レト (+/S9)	陰性
	DNA 修復試験 <i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1.0~10,000 µg/7 ⁺ レト (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株及び G46 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1~200 µg/7 ⁺ レト (+/S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (Hgp ^r t座)	①0.00464~0.1 µg/7 ^レ ト (+/-S9) ②0.01~0.464 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陽性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.002~0.05 µg/mL (-S9) 2.5~25 µg/mL (+S9)	陰性
宿主 経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	50 及び 100 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	Fischer ラット (一群雄 3 匹、初代培養肝細胞)	37.5~300 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	45、90、180 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ダゾメット」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したダゾメットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は少なくとも 92.8% と考えられた。各臓器及び組織中の放射能は甲状腺が最も高く、次いで腎臓、肝臓及び肺で比較的高い濃度が認められたが、投与後 168 時間の濃度はいずれも低かった。放射能の排泄は主に尿中であり、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。また、主に CO₂ 及び COS/CS₂ として呼気中への放射能排泄が認められた。尿中には投与量及び性別にかかわらず、MITC の N-acetylcysteine 抱合体である代謝物 M5 が最も多く認められ、次いで M4、M2 等の代謝物が検出された。

¹⁴C で標識したダゾメットの植物体内運命試験の結果、ダゾメット処理土壌で栽培した植物の果実、茎葉及び根部において、未変化のダゾメットは認められず、痕跡程度の MITC が検出されたのみであった。これらは主に土壌中分解生成物 MITC の取り込みによるものと考えられた。

ダゾメット及び MITC を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ダゾメット及び MITC の含量 (MITC 換算値) の最大残留値は、だいこん (つまみ菜) の 0.613 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ダゾメット投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (貧血)、肝臓 (重量増加等) 及び脾臓 (ヘモジデリン沈着等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

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

90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の雄について、無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)、さらに低用量かつより長期で実施された 2 年間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験において、それぞれ無毒性量が得られている (1.3 mg/kg 体重/日、3.4 mg/kg 体重/日及び 0.8 mg/kg 体重/日)。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ダゾメットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.8 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.028 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.028 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 43 各試験における無毒性量等

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) D					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、60、 180、360 ppm 雄：0、1.3、 4.1、12.2、 24.9 雌：0、1.6、 4.8、13.7、 28.4	1.5	1.5 肝重量増加及 び肝細胞脂肪 変性	雄：約1.8 雌：約4.6 雌雄：肝重量増加 及び肝細胞脂肪 変性	雄：1.3 雌：4.8 雌雄：肝細胞脂肪 変性等	雄：1.3 雌：4.8 雄：肝絶対及び比 重量増加等 雌：肝比重量増加 及び肝細胞脂肪 浸潤
		0、50、200、 400(雌のみ)、 450(雄のみ) ppm 雄：0、4、15、 34 雌：0、4、16、 34、-			(亜急性神経 毒性は認めら れない)	雄：約4 雌：約1 雄：体重増加抑制 等 雌：TG、ChE減 少等	雄：3.4 雌：1.2 雄：体重増加抑制 雌：TG、ChE減 少等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験						
	2年間 慢性毒性 試験①	0、5、20、80、 320 ppm 雄：0、0.2、 0.9、3.4、14.0 雌：0、0.2、 1.2、4.8、19.1		0.9 RBC、Ht 及び TP 減少等			

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験	0、5、20、80 ppm 雄：0、0.2、 0.8、3.4 雌：0、0.3、 1.2、4.6	(発がん性は 認められない)	/	雌雄：約 1	雄：0.8 雌：1.2	雄：0.8 雌：1.2
					雄：肝細胞空胞化 等 雌：変異肝細胞小 増殖巢 (発がん性は認 められない)	雄：肝細胞空胞化 等 雌：変異肝細胞小 増殖巢 (発がん性は認 められない)	雄：肝細胞空胞化 等 雌：変異肝細胞小 増殖巢 (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、5、30、180 ppm P雄：0、0.42、 2.53、15.5 P雌：0、0.49、 2.90、17.3 F ₁ 雄：0、0.42、 2.47、15.5 F ₁ 雌：0、0.46、 2.83、17.2	/	親動物：0.5 児動物：18	親動物：約 0.5 児動物：約 18	親動物 P雄：0.42 P雌：2.90 F ₁ 雄：0.42 F ₁ 雌：2.83 児動物 P雄：15.5 P雌：17.3 F ₁ 雄：15.5 F ₁ 雌：17.2	親動物 P雄：0.42 P雌：0.49 F ₁ 雄：0.42 F ₁ 雌：0.46 児動物 P雄：15.5 P雌：17.3 F ₁ 雄：15.5 F ₁ 雌：17.2
				親動物 肝細胞脂肪沈 着等 児動物 毒性所見なし (繁殖能に対 する影響は認 められない)	親動物 肝細胞脂肪沈 着 等 児動物 毒性所見なし (繁殖能に対 する影響は認 められない)	親動物 雌雄：体重増加抑 制等 児動物 雌雄：毒性所見な し	親動物 雌雄：肝細胞脂肪 沈着等 児動物 雌雄：毒性所見な し

無毒性量 (mg/kg体重/日) 1)							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
						(繁殖能に対する影響は認められない)	し (繁殖能に対する影響は認められない)
マウス	発生毒性試験	0、3、10、30	母動物：3 胎児：3	母動物：3 胎児：3	母動物：3 胎児：3	母動物：3 胎児：30	母動物：3 胎児：3
		0、20、80、320 ppm 雄：0、4、14、63 雌：0、5、20、86	母動物：子宮重量減少 胎児：矯小個体出現数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制等 胎児：矯小個体出現数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制等 胎児：矯小個体出現数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：小葉中心性肝細胞脂肪化等 雌：膀胱粘膜リポフスチン沈着
ウサギ	発生毒性試験①	0、25、50、75	母動物：25 胎児：-	母動物：25 胎児：-	母動物：25 胎児：-	母動物：25 胎児：-	母動物：25 胎児：-

無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
					母動物：体重増加 抑制等 胎児：着床後胚死 亡率の増加等 (催奇形性は認 められない)	母動物：下痢等 胎児：着床後胚損 失率の増加等	母動物：体重増加 抑制等 胎児：着床後胚死 亡率の増加等 (催奇形性は認 められない)
	発生毒性 試験②	0、6.25、12.5、 25			母動物：25 胎児：12.5 母動物：毒性所見 なし 胎児：胚・胎児死 亡率の増加等 (催奇形性は認 められない)	母動物：25 胎児：12.5 母動物：毒性所見 なし 胎児：着床後胚損 失率の増加等	母動物：25 胎児：12.5 母動物：毒性所見 なし 胎児：胚・胎児死 亡率の増加等 (催奇形性は認 められない)
	発生毒性 試験③	0、5、15、45				母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加 抑制等 胎児：着床後胚損 失率の増加等	母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加 抑制等 胎児：過剰肋骨の 増加等 (催奇形性は認 められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	豪州	食品安全委員会 (農薬抄録)	参考 (農薬抄録)
イヌ	総合評価					母動物：25 胎児：15 母動物：下痢等 胎児：着床後胚損 失率の増加等	
	90日間 亜急性 毒性試験	0、25、100、 400/200 ppm 雄：0.7、2.9、 7.0 雌：0.7、2.8、 6.4			雄：0.8-1.0 雌：3.1-4.0 雄：肝比重量増加	雄：2.9 雌：2.8 雌雄：体重増加抑 制等	雄：0.7 雌：0.7 雄：ALT減少 雌：摂餌量減少
	1年間 慢性毒性 試験	0、15、50、 150 ppm 雄：0、0.3、 1.2、3.6 雌：0、0.4、 1.4、4.0	1	肝重量増加及 び肝細胞脂肪 変性	雄：約1.6 雌：約0.5 雌雄：肝クッパ 細胞への色素沈 着等	雄：1.2 雌：0.4 雄：肝へモジデリ ン沈着、体重増加 抑制等 雌：肝へモジデリ ン沈着	雄：1.2 雌：0.4 雄：体重増加抑 制、貧血、肝へモ ジデリン沈着等 雌：肝へモジデリ ン沈着
	ADI			NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.01	① NOEL：<0.5 SF：1,000 ADI：0.0005 ② NOEL：0.5 SF：100 ADI：0.005	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ADI 設定根拠資料			/	ラット 2 年間慢性毒性試験	①ラット 2 年間慢性毒性試験 < 参考資料 >、②イヌ 1 年間慢性毒性試験及びラット 2 世代繁殖毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

注) NOAEL: 無毒性量、NOEL: 無影響量、SF: 安全係数、ADI: 一日許容摂取量、/ : 資料なし
 1) 無毒性量には最小毒性量又は最小影響量で認められた所見の概要を示す。
 - : 設定できず

表 44 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンド ポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	雄：0、270、350、 455、590、770、1,000 雌：0、460、590、 770、1,000、1,300	雄：270 未満 雌：460 未満 雌雄：呼吸粗大、流涙、流涎、自発運動の低下、う ずくまり姿勢、鼻部への赤色粘液様分泌物の付着、 立毛及び衰弱
	急性神経毒性 試験	雄：0、50、130、450 雌：0、13、50、150	雄：50 未満 雌：13 未満 雌雄：自発運動量の低下等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	0、50、200、400 (雌 のみ)、450 (雄のみ) ppm 雄：0、4、15、 ⁻ 、34 雌：0、4、16、34、 -	雄：15 雌：16 雌雄：体重増加抑制
マウス	一般薬理 (一般症状)	0、100、200 (雄の み)	雄：100 未満 雄：受動性、鎮静、流涙及び閉眼
	急性毒性 試験	0、270、350、455、 590、770	雌雄：270 未満 雌雄：呼吸粗大、流涙、流涎、自発運動の低下、衰 弱等
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0、25、100、400/ 200 ppm 雄：0、0.7、2.9、7.0 雌：0、0.7、2.8、6.4	雄：2.9 雌：2.8 雌雄：体重増加抑制
ウサギ	発生毒性試験①	0、25、50、75	胎児：25 未満 胎児：着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少
	発生毒性試験②	0、6.25、12.5、25	胎児：12.5 胎児：着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少
	発生毒性試験③	0、5、15、45	胎児：15 胎児：着床後胚損失率の増加、過剰肋骨の増加等
ARfD			NOAEL：2.8 SF：100 ARfD：0.028
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
MITC	methyl isothiocyanate
M1	未同定代謝物
M2	2-amino-3-methylthiocarbamoylsulfanyl-propionic acid (MITC の cysteine 抱合体)
M3	未同定代謝物
M4	3-methylthiocarbamoylsulfanyl-2-oxo-propionic acid
M5	2-acetylamino-3-methylthiocarbamoylsulfanyl-propionic acid (MITC の N-acetylcysteine 抱合体)
M6	未同定代謝物
M7	未同定代謝物
M8	未同定代謝物
M9	未同定代謝物
M10	methylamino-thioxo-methanesulfenic acid + hydroxymethyl dithiocarbamic acid
M11	[1,2,4]dithiazolidine-3-thione
M12	methylamino-thioxo-methanethiosulfenic acid
M13	carbon disulfide
M14	N,N ² dimethylurea
M15	N,N ² dimethylthiourea
M16	methyl amine
M17	formaldehyde
M19	N-methyl formamide
M20	[1,3]thiazetidine 1-oxide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和62年度	1	294	1	137	0.022	0.021	0.014	0.013
	1			102	0.047	0.043	0.031	0.030
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成3年度	1	196	1	137	/		0.009	0.009
		294					0.010	0.010
	1	196	1	108	/		0.003	0.003
		294					0.007	0.007
1	196	1	129	/		0.016	0.015	
	294					0.023	0.023	
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成4年度	1	196	1	134	/		0.047	0.046
		294					0.049	0.047
さといも (露地) (塊茎) 平成5年度	1	294	1	224	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			221	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
かんしょ (露地) (塊根) 平成9年度	1	294	1	140	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
やまのいも (露地) (塊茎) 昭和62年度	1	196	1	184	/		0.010	0.010
		294					0.008	0.008
	1	196	1	162	/		0.023	0.022
		294					0.024	0.023
1	196	1	243	/		<0.005	<0.005	
	294					<0.005	<0.005	
やまのいも (露地) (塊茎) 昭和63年度	1	196	1	227	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			0.005	0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	187	0.014	0.013	0.015	0.014
		294			0.019	0.018	0.018	0.017
こんにやくいも (露地) (球茎) 昭和63年度	1	294	1	183	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 回数 場数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダソメットとの含量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地) (根部) 昭和62年度	1	3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	369	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			401	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
てんさい (露地・無袋) (葉部) 昭和63年度	1	3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	369	0.019	0.018	<0.005	<0.005
	1			401	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (根部) 平成2年度	1	196	1	68	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (葉部) 平成2年度	1	196	1	68	0.005	0.005	<0.005	<0.005
	1			90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (根部) 平成10年度	1	294	1	78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			73	0.004	0.004	0.005	0.005
だいこん (露地) (葉部) 平成10年度	1	294	1	78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			73	0.005	0.005	0.005	0.004
だいこん (露地) (つまみ菜) 平成10年度	1	294	1	27	/	/	0.021	0.021
	1			35	/	/	0.613	0.599
だいこん (露地) (間引き菜) 平成10年度	1	294	1	34	/	/	0.006	0.005
	1			42	/	/	0.280	0.277
はつかだいこん (施設) (根部) 平成17年度	1	196	1	63	<0.005	<0.005	/	/
				68	<0.005	<0.005		
				73	<0.005	<0.005		
はつかだいこん (施設) (葉部) 平成17年度	1	196	1	63	<0.005	<0.005	/	/
				68	<0.005	<0.005		
				73	<0.005	<0.005		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はつかだいこん (施設) (根部) 平成17年度	1	196	1	84	0.005	0.005		
				89	<0.005	<0.005		
はつかだいこん (施設) (根部) 平成17年度	1	196	1	94	<0.005	<0.005		
				84	<0.005	<0.005		
				89	<0.005	<0.005		
はつかだいこん (葉部) 平成17年度	1	196	1	94	<0.005	<0.005		
				84	<0.005	<0.005		
				89	<0.005	<0.005		
				94	<0.005	<0.005		
かぶ (露地) (根部) 昭和62年度	1	196	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
かぶ (露地) (葉部) 昭和62年度	1	196	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 昭和56年度	1	294	1	100	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
	1			164	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
はくさい (露地) (茎葉) 平成2年度	1	294	1	83			<0.005	<0.005
	1			74			<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (葉球) 昭和62年度	1	294	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			115	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
こまつな (施設) (茎葉) 平成8年度	1	294	1	33	0.003	0.003	0.003	0.003
				43	0.004	0.004	<0.002	<0.002
	1	294	1	31	0.004	0.004	0.002	0.002
				41	0.004	0.004	<0.002	<0.002
みづな (きょうな) (施設) (葉茎) 平成4年度	1	294	1	38	<0.005	<0.005		
		490			0.007	0.006		
	1	294	1	38	<0.005	<0.005		
		490			0.014	0.014		
みぶな (きょうな) (施設)	1	294	1	35			<0.009	<0.009
				38			<0.009	<0.009
				42			<0.009	<0.009

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(茎 葉) 平成16年度	1			32			<0.009	<0.009
				35			<0.009	<0.009
				39			<0.009	<0.009
チンゲンサイ (施設) (茎 葉) 平成12年度	1	294	1	48	0.003	0.003	0.003	0.002
	1			47	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
カリフラワー (露地) (花 蕾) 平成14年度	1	294	1	79	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			125	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
ブロッコリー (露地) (花 蕾) 平成14年度	1	294	1	76	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			113	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
しろな (施設) (茎 葉) 平成7年度	1	147	1	50	<0.01	<0.01		
		294			<0.01	<0.01		
しろな (施設) (茎 葉) 平成8年度	1	294	1	44	<0.004	<0.004		
ひろしまな (露地) (茎 葉) 平成9年度	1	294	1	83	0.006	0.006	0.008	0.007
				93	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
ひろしまな (露地) (茎 葉) 平成10年度	1	294	1	56	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				66	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				66	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				76	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
つぼみ菜 (施設) (茎 葉) 平成17年度	1	196	1	85			0.032	0.032
	1			83			<0.008	<0.008
ごぼう (露地) (根 部) 平成16年度	1	294	1	185	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1			182	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
しゅんぎく	1	196	1	57	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) (茎葉) 平成9年度	1			72	0.014	0.009	0.015	0.013
レタス (施設) (茎葉) 平成16年度	1	294	1	63	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1			59	0.004	0.004	<0.004	<0.004
レタス (施設) (茎葉) 平成22年度	1	294	1	54	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				61	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				68	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			58	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				65	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				72	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
葉ごぼう (露地) (茎葉及び根) 平成19年度	1	294	1	91	<0.002	<0.002		
				98	<0.002	<0.002		
				101	<0.002	<0.002		
	1			91	<0.002	<0.002		
				98	<0.002	<0.002		
				101	<0.002	<0.002		
やまごぼう (もりあざみ) (露地) (根) 平成16年度	1	294	1	161	<0.008	<0.008		
				168	<0.008	<0.008		
				175	<0.008	<0.008		
	1			161	<0.008	<0.008		
				168	<0.008	<0.008		
				175	<0.008	<0.008		
ふき (露地・施設) (可食部) 平成15年度	1	294	1	353	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008
	1			110	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008
食用ぎく (施設) (花全体) 平成17年度	1	294	1	127			<0.004	<0.004
	1			144			<0.004	<0.004
たまねぎ (露地) (鱗茎) 昭和62年度	1	3,920 (苗床)	1	270	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	236	0.022	0.021	0.048	0.048
	1	3,920 (苗床)	1	273	0.014	0.013	0.017	0.017

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダブメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	184	0.013	0.012	0.021	0.021
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成12年度	1	196 (苗床)	1	255	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			239	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成16年度	1	294	1	245	0.014	0.014	<0.004	<0.004
	1			200	0.014	0.014	<0.004	<0.004
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成21年度	1	588	1	131	<0.02	<0.02	0.03	0.02
				138	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				145	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			224	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				231	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	238	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
ねぎ (露地) (茎葉) 平成4年度	1	294 (本圃)	1	115	0.002	0.002	0.003	0.003
		294 (苗床)	1	335	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		294 + 196 (苗床 + 本圃)	2	115	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		294 + 294 (苗床 + 本圃)	2	115	0.002	0.002	0.004	0.003
	1	294 (本圃)	1	164	0.002	0.002	0.005	0.005
		294 (苗床)	1	245	0.002	0.002	0.003	0.003
		294 + 196 (苗床 + 本圃)	2	164	0.002	0.002	0.005	0.005
		294 + 294 (苗床 + 本圃)	2	164	0.003	0.003	0.005	0.005
ねぎ (露地) (茎葉) 平成21年度	1	588	1	141	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				148	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				155	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			84	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				91	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	98	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズネットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1	588	1	172	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				179	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				186	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			55	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				69	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
葉ねぎ (露地) (茎葉) 平成3年度 平成4年度	1	294 (本圃)	1	136	/	/	<0.002	<0.002
		294 (苗床)	1	245	/	/	<0.002	<0.002
		294 + 196 (苗床 +本圃)	2	136	/	/	<0.002	<0.002
		294 + 294 (苗床 +本圃)	2	136	/	/	<0.002	<0.002
	1	294 (本圃)	1	97	/	/	0.010	0.009
		294 (苗床)	1	252	/	/	<0.002	<0.002
		294 + 196 (苗床 +本圃)	2	97	/	/	0.010	0.010
		294 + 294 (苗床 +本圃)	2	97	/	/	0.014	0.014
にんにく (露地) (鱗片) 平成2年度	1	294	1	289	0.022	0.021	/	/
	1			295	<0.004	<0.004	/	/
にら (施設) (茎葉) 平成15年度	1	294	1	213	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008
	1			144	0.004	0.004	<0.008	<0.008
わけぎ (露地) (葉及び鱗茎) 平成16年度	1	196	1	47	0.02	0.02	/	/
				48	0.01	0.01	/	/
				54	<0.01	<0.01	/	/
	1	294	47	0.01	0.01	/	/	
			48	0.02	0.02	/	/	
			54	<0.01	<0.01	/	/	
1	196	1	47	0.02	0.02	/	/	
			54	<0.01	<0.01	/	/	
			54	<0.01	<0.01	/	/	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		294		47	0.03	0.03	/	/
				54	<0.01	<0.01		
				54	<0.01	<0.01		
らっきょう (露地) (鱗茎) 平成7年度	1	294	1	292	0.017	0.016	/	/
	1			314	0.013	0.013		
にんじん (露地) (根部) 昭和62年度	1	196	1	154	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	126	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん (露地) (根部) 昭和62年度	1	196	1	124	/	/	<0.005	<0.005
		294			/	/	<0.005	<0.005
にんじん (露地) (根部) 昭和62年度	1	294	1	92	/	/	<0.005	<0.005
	1			83	/	/	<0.005	<0.005
パセリ (施設) (茎葉) 平成9年度	1	294	1	80	0.005	0.005	0.005	0.005
				94	0.004	0.004	0.005	0.005
パセリ (施設) (茎葉) 平成10年度	1	294	1	80	<0.004	<0.004	0.007	0.007
				95	<0.004	<0.004	0.005	0.005
セルリー (施設) (茎葉) 平成13年度	1	294	1	91	0.002	0.002	<0.002	<0.002
	1			114	0.002	0.002	<0.002	<0.002
みつば (施設) (茎葉) 平成17年度	1	196	1	80	/	/	<0.02	<0.02
	1			130	/	/	<0.02	<0.02
あしたば (露地) (茎葉) 平成19年度	1	294	1	248	<0.04	<0.04	/	/
				259	<0.04	<0.04		
	1			223	<0.04	<0.04		
				237	<0.04	<0.04		
トマト (施設)	1	294	1	83	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの含量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 昭和62年度	1			92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト (施設) (果実) 平成19年度	1	588	1	71	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				78	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				85	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
	1			77	0.10	0.10	0.107	0.107
				84	0.10	0.10	0.108	0.106
91	0.02	0.02	0.112	0.111				
ミニトマト (施設) (果実) 平成22年度	1	588	1	98	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				105	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				112	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			80	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				87	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				94	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ピーマン (施設) (果実) 平成21年度	1	294	1	72	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				93	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			87	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				94	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				108	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なす (施設) (果実) 昭和62年度	1	294	1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			51	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
甘長 とうがらし (施設) (果実) 平成11年度	1	294	1	106	<0.003	<0.003	0.003	0.003
	1			73	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
ししとう (施設) (果実) 平成16年度	1	294	1	84	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1			76	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
きゅうり (施設) (果実) 昭和63年度	1	196	1	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294		67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 (苗床)		106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	196	1	55	0.023	0.023	0.029	0.028
		294		55	0.029	0.029	0.037	0.036
		3,920 (苗床)		79	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	55	0.039	0.038	0.055	0.054
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	294	1	54			0.002	0.002
		3,920 (苗床)		90			<0.002	<0.002
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	54			<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		54			0.003	0.003
	1	294	1	58			0.003	0.003
		3,920 (苗床)		70			0.003	0.003
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	58			0.003	0.003
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		58			0.005	0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	294	1	75			0.025	0.025
		3,920 (苗床)		83			0.006	0.006
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	75			0.016	0.016
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		75			0.020	0.020
	1	294	1	47			0.016	0.016
		3,920 (苗床)		73			0.003	0.003
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	47			0.030	0.030
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		47			0.029	0.029

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダゾメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	294	1	55			0.005	0.005
		3,920 (苗床)		66			<0.002	<0.002
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	55			0.004	0.004
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		55			0.003	0.002
	1	294	1	49			<0.002	<0.002
		3,920 (苗床)		68			<0.002	<0.002
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	49			<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		49			<0.002	<0.002
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	294	1	45			0.036	0.036
		3,920 (苗床)		71			0.016	0.016
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	45			0.026	0.026
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		45			0.032	0.032
	1	294	1	64			0.034	0.033
		3,920 (苗床)		74			0.005	0.005
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	64			0.028	0.028
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		64			0.032	0.030
かぼちゃ (施設) (果実) 平成4年度	1	294	1	139	0.019	0.018	0.010	0.010
		3,920 (苗床)		139	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	139	0.010	0.010	0.009	0.009
	1	294	1	89	0.022	0.022	0.008	0.008

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		3,920 (苗床)	2	112	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		89	0.007	0.007	0.005	0.005
すいか (施設) (果肉) 昭和62年度	1	294	1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 (苗床)		132	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	294	1	81	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 (苗床)		112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	81	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) (果実) 平成3年度	1	392	1	82	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		3,920 (苗床)		93	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 392 (苗床 + 本圃)	2	82	0.002	0.002	<0.002	<0.002
	1	392	1	90	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		3,920 (苗床)		103	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 392 (苗床 + 本圃)	2	90	0.002	0.002	<0.002	<0.002
にがうり (施設) (果実) 平成15年度	1	294	1	81	<0.01	<0.01		
	1			63	0.02	0.02		
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成元年度	1	196	1	60	0.005	0.005	<0.005	<0.005
		294			0.005	0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	53	0.005	0.005	<0.005	<0.005
		294			0.010	0.010	0.006	0.006
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成5年度	1	294	1	52	0.014	0.014	0.016	0.015
				56	0.023	0.023	0.014	0.014
	1			45	0.023	0.023	0.015	0.014
				49	0.023	0.023	0.014	0.014

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC とダズネットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成8年度	1	294	1	50	/	/	0.059	0.058
				55			0.015	0.014
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成8年度	1	294	1	55	/	/	0.025	0.025
	1			41			<0.002	<0.002
	1			39			0.028	0.028
	1			47			0.005	0.005
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成9年度	1	294	1	51	/	/	0.012	0.012
				48			0.008	0.008
しょうが (露地) (根茎) 平成元年度	1	196	1	191	/	/	<0.005	<0.005
		294					<0.005	<0.005
	1	196	202	<0.005			<0.005	
		294	<0.005	<0.005				
しょうが (露地) (根茎) 平成18年度	1	588	1	197	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				204	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				211	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
	1			224	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				231	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				238	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
葉しょうが (施設) (根茎及び茎) 平成16年度	1	294	1	115	<0.008	<0.008	/	/
				120	<0.008	<0.008		
				127	<0.008	<0.008		
	1			97	<0.008	<0.008	/	/
				104	<0.008	<0.008		
				111	<0.008	<0.008		
えんどう (施設) (未成熟子実) 平成4年度	1	294	1	200	/	/	<0.002	<0.002
				112			0.003	0.003
さやえんどう (施設) (さや) 平成4年度	1	294	1	161	0.007	0.006	0.003	0.003
				96	0.018	0.018	0.003	0.003
	1			103	0.011	0.011	.	.
未成熟いんげん	1	294	1	69	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) (さや) 平成16年度	1			82	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
えだまめ (施設) (さや) 平成16年度	1	294	1	82	<0.009	<0.009	<0.004	<0.004
	1			79	<0.009	<0.009	<0.004	<0.004
モロヘイヤ (施設) (茎葉) 平成16年度	1	294	1	92	/	/	<0.008	<0.008
	1			99	/	/	<0.008	<0.008
つるむらさき (施設) (茎葉) 平成15年度	1	196	1	57	<0.004	<0.004	/	/
		294			<0.004	<0.004	/	/
	1	196			<0.004	<0.004	/	/
		294			<0.004	<0.004	/	/
さといも(葉柄) (施設) (葉柄) 平成16年度	1	294	1	125	/	/	<0.009	<0.009
	1				/	/	<0.009	<0.009
りんご (露地) (果実) 昭和55年度 昭和57年度	1	1,960	1	563	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	980		1,097	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なし (露地・有袋) (果実) 平成7年度	1	980	1	1,503	/	/	<0.002	<0.002
	1			1,502	/	/	<0.002	<0.002
いちご (露地) (果実) 昭和58年度	1	196	1	68	/	/	<0.005	<0.005
いちご (施設) (果実) 昭和62年度	1	294 (本圃)	1	164	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294 (仮苗床)		215	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	294 (仮苗床 + 本圃)	2	164	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	294 (本圃)	1	124	0.005	0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITCとダズメットとの合量 (MITC換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		294 (仮苗床)	2	184	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294 (仮苗床 + 本圃)	2	124	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
チャービル (施設) (茎葉) 平成17年度 平成18年度	1	196	1	112	<0.01	<0.01		
	1			87	<0.01	<0.01		
みょうが (施設) (可食部) 平成4年度	1	294	1	143	<0.002	<0.002		
	1			172	0.002	0.002		
しそ (露地) (茎葉) 平成7年度	1	294	1	104	0.002	0.002	0.006	0.006
				110	<0.002	<0.002	0.005	0.005
				124	<0.002	<0.002	0.005	0.004
	112 ¹⁾			0.005	0.005	0.004	0.004	
	112 ²⁾			0.003	0.003	0.006	0.005	
1	112 ³⁾	0.005	0.005	0.005	0.005			

注) 使用製剤：微粒剤 (98%)

1) : 播種 14 日前処理 2) : 播種 20 日前処理 3) : 播種 30 日前処理

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 ダゾメット（殺菌剤）（平成 24 年 8 月 27 日改訂）：アグロ カネシヨウ株式会社、一部公表
- 3 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 15 号）
- 4 豪州②: Metham Sodium, Dazomet and Methylisothiocyanate (MITC). Volume II. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 5 豪州④: Metham Sodium, Dazomet and Methylisothiocyanate (MITC). Volume III. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 6 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dazomet (2010)

第二部
農薬評価書

メタム

2015年3月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	5
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	8
1. メタムアンモニウム塩.....	8
2. メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II-1. 安全性に係る試験の概要【メタムアンモニウム塩】.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	14
(4) 排泄.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) キャベツ.....	16
(2) だいこん.....	17
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	19
(3) 土壌吸着試験①.....	19
(4) 土壌吸着試験②.....	19
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験①.....	20
(2) 加水分解試験②.....	20
(3) 水中光分解試験①.....	21
(4) 水中光分解試験②.....	21
(5) 水中光分解試験③.....	21

5. 土壤残留試験.....	22
(1) 土壤残留試験①.....	22
(2) 土壤残留試験②.....	23
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	27
10. 亜急性毒性試験.....	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	28
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	30
(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	30
12. 生殖発生毒性試験.....	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	31
(2) 発生毒性試験(ラット).....	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	33
13. 遺伝毒性試験.....	33
14. その他の試験.....	34
(1) 腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討.....	34
II-2. 安全性に係る試験の概要【メタムナトリウム塩】.....	35
1. 動物体内運命試験.....	35
(1) ラット①.....	35
(2) ラット②.....	38
2. 植物体内運命試験.....	39
(1) だいこん.....	39
(2) トマト.....	40
(3) はくさい.....	41
3. 土壤中運命試験.....	41
(1) 好氣的土壤中運命試験.....	41
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験.....	42
(3) 好氣的土壤中のDT ₅₀ (分解物C).....	43
4. 水中運命試験.....	43
(1) 加水分解試験①.....	43
(2) 加水分解試験②.....	43
(3) 水中光分解試験①.....	43

(4) 水中光分解試験②	44
5. 土壌残留試験	45
6. 作物残留試験	45
7. 一般薬理試験	47
8. 急性毒性試験	49
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	49
10. 亜急性毒性試験	49
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	50
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	50
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	50
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	50
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	51
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	51
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	51
12. 生殖発生毒性試験	52
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	52
(2) 発生毒性試験(ラット)①	53
(3) 発生毒性試験(ラット)②	53
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	54
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	54
13. 遺伝毒性試験	55
14. その他の試験	56
(1) 肝薬物代謝酵素活性の検討(マウス)	56
II-3. 安全性に係る試験の概要【メタムカリウム塩】	57
1. 動物体内運命試験	57
(1) 人工胃液中における分解比較試験	57
2. 土壌中運命試験	57
(1) 土壌中における分解比較試験	57
3. 急性毒性試験	57
4. 眼・皮膚に対する刺激性試験	58
5. 遺伝毒性試験	58
6. 国際機関における評価の概要	58
(1) EU(EFSA)	58
III-1. 食品健康影響評価【メタムアンモニウム塩】	59
III-2. 食品健康影響評価【メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩】	64

・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	70
・別紙 2 : 検査値等略称	71
・別紙 3-1 : 作物残留試験成績 (国内) 【メタムアンモニウム塩】	73
・別紙 3-2 : 作物残留試験成績 (国内) 【メタムナトリウム塩】	75
・参照	81

<審議の経緯>

- 1964年 5月 27日 初回農薬登録（メタムアンモニウム塩）
1993年 12月 1日 初回農薬登録（メタムナトリウム塩）
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安0611第15号）、関係書
類の接受（参照2～9）
2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 8月 22日 第38回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 9月 12日 第39回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 10月 29日 第40回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 11月 28日 第41回農薬専門調査会評価第一部会
2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
2015年 2月 4日 から3月5日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 3月 12日 第120回農薬専門調査会幹事会
2015年 3月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年3月31日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで
		** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久

太田敏博
小野 敦
・評価第四部会
西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

中島美紀
永田 清

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

増村健一
義澤克彦

本多一郎
山手丈至
森田 健
與語靖洋

要 約

1. メタムアンモニウム塩

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムアンモニウム塩」(CAS No. 39680-90-5)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(キャベツ及びだいこん)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メタムアンモニウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び胃(前胃角化亢進、腺胃粘膜上皮過形成等)に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、生存児数減少、死産児数増加等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メタムアンモニウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

2. メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムナトリウム塩」(CAS No. 137-42-8)及び「メタムカリウム塩」(CAS No. 137-41-7)について農薬抄録及び各種資料(EU及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

メタムカリウム塩については、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられることから、ADI等の設定に当たってはメタムナトリウム塩の各種試験結果を基に評価を行った。

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

各種毒性試験結果から、メタムナトリウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)、胃(前胃粘膜上皮過形成)及び膀胱(粘膜上皮過形成)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で髄膜瘤等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0075 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2.16 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタムアンモニウム塩

英名：metam-ammonium (ISO名)

和名：メタムナトリウム塩

英名：metam-sodium (ISO名)

和名：メタムカリウム塩

英名：metam-potassium (ISO名)

3. 化学名

メタムアンモニウム塩

IUPAC

和名：アンモニウム＝メチルジチオカルバマート

英名：ammonium methyldithiocarbamate

CAS (No. 39680-90-5)

和名：アンモニウム＝*N*-メチルカルバモジチオアート

英名：ammonium *N*-methylcarbamodithioate

メタムナトリウム塩

IUPAC

和名：ナトリウム＝メチルジチオカルバマート

英名：sodium methyldithiocarbamate

CAS (No. 137-42-8)

和名：ナトリウム＝*N*-メチルカーバモジチオアート

英名：sodium *N*-methylcarbamodithioate

メタムカリウム塩

IUPAC

和名：カリウム＝メチルジチオカルバマート

英名：potassium methyldithiocarbamate

CAS (No. 137-41-7)

和名：カリウム=N-メチルカーバモジチオエート

英名：potassium N-methylcarbamodithioate

4. 分子式

メタムアンモニウム塩



メタムナトリウム塩



メタムカリウム塩



5. 分子量

メタムアンモニウム塩

124.2

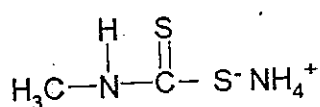
メタムナトリウム塩

129.2

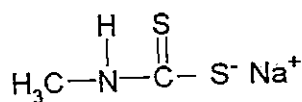
メタムカリウム塩

145.3

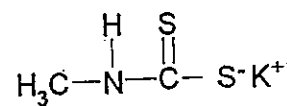
6. 構造式



メタムアンモニウム塩



メタムナトリウム塩



メタムカリウム塩

7. 開発の経緯

メタム（メタムアンモニウム塩、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩）はジチオカーバメート系化合物に属する土壤くん蒸剤である。本剤は土壤中で速やかに分解し、主にメチルイソチオシアネート（MITC）となり、このガスが土壤中に拡散して生物体のSH酵素を阻害することにより、殺菌、殺虫及び除草効果を発揮すると考えられている。メタムアンモニウム塩は1964年に、メタムナトリウム塩は1993年に初回農薬登録がなされており、メタムカリウム塩は国内では農薬登録はなされていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II-1. 安全性に係る試験の概要【メタムアンモニウム塩】

各種運命試験 [II-1.1~4] は、メタムアンモニウム塩のチオカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタムアンモニウム塩に換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。また、[II-1.7~13] の各試験における投与量は、検体純度による補正を行い、メタムアンモニウム塩としての値を記載した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血液中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩を 25 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与、又は Wistar ラット（雄 3 匹）に非標識メタムアンモニウム塩を低用量で 13 日間反復経口投与後、[thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩の低用量を単回経口投与（以下 [1.] において「反復投与」という。）して血液中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量及び高用量で単回経口投与された [thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩の血液中濃度は、投与 1~2 時間後に C_{max} に達したのち 2~3 相性で漸減した。各種パラメータに顕著な性差は認められず、AUC は雌雄とも投与量の増加にほぼ比例して増加した。反復投与では、 T_{max} は 4 時間に遅延し、AUC は約 1.5 倍となった。（参照 3）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量	単回投与				反復投与
	25 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T_{max} (hr)	1	1	1	2	4
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	10.4	13.7	30	51.9	12.3
$T_{1/2\alpha}$ (hr)	4.8	4.1	6.8	-	-
$T_{1/2\beta}$ (hr)	19	18	20	16	16
$T_{1/2\gamma}$ (day)	13	4.8	8.5	4	4.5
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr·mg/mL)	0.36	0.30	1.53	1.74	0.53

∴ 該当せず

②吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4) ①] から得られた尿、呼気及びカーカス¹中放射能の合算値から、メタムアンモニウム塩の吸収率は少なくとも 80.4%以上であると考えられた。(参照 3)

(2) 分布

①全身オートラジオグラフィ

Wistar ラット (一群雄 1 匹) に [thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量で単回経口投与又は反復投与し、24 及び 120 時間後に全身オートラジオグラムが作成された。

単回投与 24 時間後では、甲状腺、胃内容物、胃、鼻腔及び肝臓に高い放射能が認められ、次いで腸内容物、腎臓及び褐色脂肪に比較的高い放射能が認められた。肺、胸腺、心臓及び副腎には血液よりやや高い放射能が、骨格筋、ハーダー腺、脾臓、下顎腺及び皮膚には血液より低い放射能が認められた。投与 120 時間後では各臓器及び組織における放射能は減少したものの、分布パターンは投与 24 時間後と同様であった。反復投与における放射能の残留性には、単回投与との間に顕著な相違は認められなかった。(参照 3)

②組織内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹又は雄 3 匹) に [thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量で単回経口投与又は反復投与し、組織内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回投与後の組織中放射能は、甲状腺を除く全ての組織で投与 1 時間後に最高濃度に達し、膀胱、肝臓、胃及び腎臓で血漿の 6~10 倍の濃度で認められた。投与 24 時間後では甲状腺が最も高く、次いで肝臓、胃及び褐色脂肪に血漿の 4~11 倍の濃度で認められた。投与 120 時間後の各組織中濃度は最高濃度の 24%以下にまで低下したが、甲状腺、肝臓及び腎臓の濃度は比較的高かった。

雌ラットでは、雄ラットと比較して肝臓の濃度が低かったが、他の組織には大きな相違は認められなかった。また、単回投与と反復投与との間には組織内分布に大きな相違は認められなかった。(参照 3)

¹ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g 又は µg/mL)

投与群	時間 (hr)	雄	雌
単回投与	1	膀胱(28.6)、肝臓(20.2)、胃(19.3)、腎臓(17.4)、甲状腺(11.0)、血液(10.5)、褐色脂肪(5.7)、副腎(5.6)、肺(5.4)、胸腺(5.0)、皮膚(4.1)、脾臓(4.0)、脂肪(3.7)、ハーダー腺(3.1)、骨髓(3.1)、心臓(3.0)、血漿(2.8)	
	24	甲状腺(15.8)、肝臓(8.6)、腎臓(4.5)、褐色脂肪(3.1)、肺(2.7)、血液(2.6)、胸腺(2.5)、膀胱(2.4)、副腎(1.8)、骨格筋(1.6)、ハーダー腺(1.5)、脾臓(1.4)、心臓(1.3)、胃(1.2)、皮膚(1.1)、下顎腺(1.0)、骨髓(1.0)、血漿(0.8)	
	120	甲状腺(3.7)、肝臓(2.3)、腎臓(1.5)、胸腺(1.2)、肺(0.9)、褐色脂肪(0.9)、血液(0.7)、骨髓(<0.7)、副腎(0.5)、皮膚(0.5)、その他(0.3以下)	甲状腺(5.0)、胸腺(2.5)、腎臓(2.2)、褐色脂肪(1.4)、血液(0.6)、骨髓(<0.6)、肝臓(0.5)、心臓(0.4)、肺(0.4)、副腎(0.4)、卵巣(0.4)、胃(0.4)、その他(0.3以下)
反復投与	1	胃(111)、腎臓(21.7)、膀胱(18.1)、肝臓(14.1)、甲状腺(9.7)、血液(7.4)、褐色脂肪(5.6)、脾臓(5.1)、胸腺(4.8)、肺(4.4)、副腎(3.8)、ハーダー腺(3.2)、脂肪(3.1)、皮膚(3.0)、骨髓(3.0)、小腸(3.0)、血漿(3.0)	
	120	肝臓(2.9)、甲状腺(2.7)、腎臓(2.1)、褐色脂肪(1.6)、肺(1.0)、胸腺(0.9)、血液(0.9)、副腎(0.6)、心臓(0.5)、皮膚(0.5)、脾臓(0.4)、骨髓(<0.4)、その他(0.3以下)	

/: 該当なし

(3) 代謝

Wistar ラット (一群雄 3 匹) に [thi-¹⁴C] メタムアンモニウム塩を低用量で単回経口投与若しくは反復投与し、1 又は 24 時間後に採取した血漿、肝臓及び尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び尿中代謝物は表 3 に示されている。

いずれの試料においても未変化のメタムアンモニウム塩は認められなかった。血漿中の代謝物プロファイルに単回及び反復投与による大きな相違は認められなかった。

単回投与群の尿中代謝物として、G、F、E 及び H が同定され、それぞれ酵素処理前で 43.6、24.0、11.6 及び 2.7% TRR 認められた。これら尿中代謝物の割合には、酵素処理による加水分解の影響はみられず、また、反復投与による大きな

相違も認められなかった。

メタムアンモニウム塩の体内での主要代謝経路は、ジチオカルバミン酸部の分解により CS₂ が生成し、続いて S が酸化されて CO₂ として呼気中に排泄される経路及びグルタチオン抱合を受け、一部チオカルボニル基のカルボニル基への酸化を伴いながら、システイン抱合体を経て N-アセチルシステイン抱合体に至り、尿中に排泄される経路が考えられた。(参照 3)

表 3 血漿、肝臓及び尿中の代謝物 (%TRR)

	試料	時間	メタムアンモニウム	代謝物
単 回 投 与	血漿	1	ND	未同定代謝物 MRP1(33.8)、MRP7(11.0)、MRP5(9.9)、MRP3(6.1)、MRP6(4.6)、MRP4(3.1)、MRP2(2.0)
		24	ND	未同定代謝物 MRP4(17.2)、MRP1(8.0)、MRP2(0.7)
	肝臓	1	ND	未同定代謝物 MRL1(39.2)、MRL2(14.8)、MRL3(5.7)、MRL5(5.4)、MRL4(4.9)
		24	ND	未同定代謝物 MRL1(36.4)、MRL2(11.8)
	尿	24#	ND	G(43.6)、F(24.0)、E(11.6)、H(2.7)
		24##	ND	G(44.2)、F(25.5)、E(10.0)、H(2.7)
反 復 投 与	血漿	1	ND	未同定代謝物 MRP1(46.7)、MRP7(14.0)、MRP5(6.8)、MRP6(5.4)、MRP3(4.5)、MRP2(3.5)、MRP4(1.8)
		24	ND	未同定代謝物 MRP4(9.9)、MRP1(6.3)
	尿	24#	ND	G(42.2)、F(23.9)、E(14.6)、H(3.7)
		24##	ND	G(42.5)、F(24.4)、E(13.1)、H(4.8)

注) ・血漿中未同定代謝物 (MRP1~7) 及び肝臓中未同定代謝物 (MRL1~5) は、それぞれ HPLC 分析で得られた各フラクションについて保持時間の短い順に番号を付した。
 ・尿中代謝物は酵素処理 (アリルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼ) 処理前後の同定された代謝物の分析値を示す。#: 処理前 ##: 処理後。
 ・ND: 検出されず。

(4) 排泄

①尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット (一群雄 1 匹) に [thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量及び高用量で単回経口投与又は低用量で反復投与後の尿、糞及び呼気を経時的に採取して、尿、糞及び呼気中への放射能の排泄が検討された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

単回及び反復投与後の放射能は、主に呼気及び尿中から排泄され、糞中排泄は僅かであった。低用量の単回投与では、投与後 24 時間までに 76.6%TAR が尿、糞及び呼気中に回収され、体内に 6.2%TAR が残存した。排泄パターンに高用量

との相違は認められなかった。反復投与では、尿中への排泄が約 10%TAR 増加した。(参照 3)

表 4 尿、糞及び呼気中排泄率 (雄 : %TAR)

投与回数		単回投与		反復投与
投与量		25 mg/kg 体重 ^{a)}	100 mg/kg 体重 ^{b)}	25 mg/kg 体重/日 ^{c)}
試料	尿	28.2	26.9	40.4
	糞	0.9	1.5	2.4
	呼気	47.5	51.3	50.3
	小計	76.6	79.7	93.1
	カーカス	6.2	2.2	2.2

a) : 投与後 24 時間 b) : 投与後 96 時間 c) : 投与後 168 時間

②尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雄 2 匹) に [thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復投与後の尿及び糞中への放射能の排泄が検討された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。(参照 3)

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (雄 : %TAR)

投与回数		単回投与		反復投与
投与量		25 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	25 mg/kg 体重/日
試料	尿	31.8	25.2	40.1
	糞	2.1	1.9	2.8
	小計	33.9	27.1	42.9
	カーカス	1.7	1.3	2.5

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を軽埴土 (茨城) に 180 kg ai/ha の用量で処理し、ポリエチレンフィルムで 7 日間被覆密封した後、土壌を攪拌し 7 日間ガス抜きを行った。ガス抜き終了時に、キャベツ (品種 : 初秋) の苗 (播種 22 日後、4~5 葉期) を移植し、移植 85 日後 (成熟期) まで温室で栽培した。薬剤処理 7、14、21、42 及び 99 日後の土壌及び移植 7、28 及び 85 日後 (成熟期) のキャベツを採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ及び土壌中残留放射能の推移は表 6 に、処理 99 日後 (移植 85 日後、成熟期) における残留放射能の抽出結果は表 7 に示されている。

薬剤処理 7 日後の土壌中残留放射能は 2.51%TAR であったことから、ほとんどが揮発したものと考えられた。ガス抜き後 (処理 14 日後) の減少は僅かであ

った。メタノール抽出性の残留放射能はガス抜き前(処理7日後)の0.688%TARから、ガス抜き終了時(処理14日後)には0.263%TARとなり、その後も経時的に減少した。抽出残渣の放射能はほぼ一定であった。結球部及び外葉部の残留放射能は、いったん増加した後減少する傾向が認められた。

成熟期における土壌中残留放射能を溶媒抽出した結果から、放射能の大部分は非抽出性の物質であると考えられた。成熟期植物体の結球部及び外葉部には、移植時土壌中放射能のそれぞれ0.227%及び1.01%が認められ、放射性物質の大部分は水溶性物質及び非抽出性の物質であると考えられた。

なお、葉部及び根部とも放射能の残留は少なく、抽出法により残留物質の特徴を検討したのみで代謝物の同定には至らなかった。(参照3)

表6. キャベツ及び土壌中残留放射能の推移

処理後日数(日)	処理放射能に対する割合(%TAR)				移植時土壌中放射能に対する割合(%)			
	土壌	植物			土壌	植物		
		結球部	外葉部	根部		結球部	外葉部	根部
7	2.51	-	-	-	-	-	-	-
14(移植時)	1.97	-	-	-	-	-	-	-
21(移植7日後)	2.76	0.007		0.003	140	0.377		0.133
42(移植28日後)	1.90	0.043		0.003	96.7	2.17		0.148
99(移植85日後)	2.07	0.009	0.043	0.006	105	0.227	1.01	0.302

∴ 該当せず

表7 処理99日後(移植85日後、成熟期)における残留放射能の抽出結果

画分	処理放射能に対する割合(%TAR)				移植時土壌中放射能に対する割合(%)			
	土壌	植物			土壌	植物		
		結球部	外葉部	根部		結球部	外葉部	根部
全体	2.07	0.009	0.043	0.006	105	0.227	1.01	0.302
メタノール画分	0.077	0.006	0.028	0.001	3.91	0.145	0.659	0.062
酢エ画分1	0.069	<0.001	0.004	-	3.49	0.008	0.088	-
水層1	0.008	0.005	0.024	-	0.424	0.137	0.571	-
酢エ画分2	-	0.001	0.001	-	-	0.015	0.013	-
水層2	-	0.005	0.024	-	-	0.122	0.557	-
残渣	1.99	0.003	0.015	0.005	101	0.082	0.353	0.240

∴ 該当せず

酢エ: 酢酸エチル

(2) だいこん

[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を軽埴土(茨城)に180 kg ai/haの用量で処理後、ポリエチレンフィルムで7日間被覆密封した。その後、土壌を攪拌して栽培用ポットに充填し、7日間ガス抜きを行い、ガス抜き終了時にだいこん(品種:

夏みの早生三号)を播種し、薬剤処理7、14、28、42及び99日後(成熟期)に土壤及び植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいこん及び土壤中残留放射能の推移は表8に、処理99日後(移植85日後、成熟期)における残留放射能の抽出結果は表9に示されている。

[^{14}C]メタムアンモニウム塩処理7日後の土壤中残留放射能は2.52%TARであり、97%以上が減少し、揮発したものと考えられた。ガス抜き後(処理14日後)の減少は僅かであった。このうち、メタノール抽出性の残留放射能はガス抜き前の0.604%TARから、ガス抜き終了時には0.297%TARとなり、その後も経時的に減少した。抽出残渣の放射能はほぼ一定であった。植物体の葉部及び根部の残留放射能は、少量ながら時間の経過に伴って増加傾向が認められた。

成熟期における土壤中残留放射能を溶媒抽出した結果から、放射能の大部分は非抽出性の物質であると考えられた。成熟期植物体の葉部及び根部には、播種時土壤中放射能のそれぞれ0.789%及び0.557%が認められ、放射性物質の大部分は水溶性物質及び非抽出性の物質であると考えられた。

なお、葉部及び根部とも放射能の残留は少なく、抽出法により残留物質の特徴を検討したのみで代謝物の同定には至らなかった。(参照3)

表8 だいこん及び土壤中残留放射能の推移

処理後日数(日)	処理放射能に対する割合(%TAR)			播種時土壤中放射能に対する割合(%)	
	土壤	植物		植物	
		葉部	根部	葉部	根部
7	2.52	-	-	-	-
14(播種時)	2.13	-	-	-	-
28(播種14日後)	-	0.001		0.040	
42(播種28日後)	-	0.001	<0.001	0.070	0.002
99(播種85日後)	2.04	0.017	0.012	0.789	0.557

-: 該当せず

表9 処理後99日目(播種後85日目、成熟期)における残留放射能の抽出結果

画分	処理放射能に対する割合(%TAR)			播種時土壤中放射能に対する割合(%)		
	土壤	植物		土壤	植物	
		葉部	根部		葉部	根部
全体	2.04	0.017	0.012	95.7	0.789	0.557
メタノール画分	0.036	0.012	0.009	1.72	0.576	0.426
酢エチ画分1	0.033	0.002	<0.001	1.56	0.083	0.010
水層1	0.003	0.010	0.009	0.157	0.493	0.416
酢エチ画分2	-	<0.001	0.002	-	0.022	0.080

	水層 2	-	0.010	0.007	-	0.471	0.337
残渣		2.00	0.005	0.003	94.0	0.213	0.131

- : 該当せず

酢エチ : 酢酸エチルエステル

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

鉍質埴壤土 (埼玉、pH 6.4) を最大容水量の 60% になるように水分含量を調整し、[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を 150 mg/kg 乾土の濃度で添加した後、好氣的条件下、25℃の暗所でインキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理後 24 時間に、66.9~68.5% TAR が揮発性成分として排出され、主成分は有機溶媒可溶性分解物 (58.9% TAR) であった。また、約 4.1% TAR が CO₂ 又は酸性系分解物として認められた。

処理 24 時間後に土壤中に残存した成分のうち 12.7~17.5% TAR がエタノールで抽出されたが、未変化のメタムアンモニウム塩、分解物 B 及び C は検出されなかった。(参照 3)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

軽埴土 (茨城、pH 6.3) を最大容水量の約 50% になるように水分含量を調整し、[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を 3,330 mg/kg の濃度で添加した後、好氣的条件下、25℃の暗所下で 8 時間インキュベートし、エタノールで捕集した揮発性成分が分析された。

揮発性成分の発生は処理 3~4.5 時間後に最大となり、その後減少した。

処理後 8 時間の総回収率は 65.4% であり、揮発性成分が 38.5% TAR であった。また、処理 8 時間後の土壤のエタノール抽出画分に 25.4% TAR、土壤中残渣に 1.5% TAR 認められた。

エタノールに捕集された揮発性成分は MITC のみであった。(参照 3)

(3) 土壤吸着試験①

4 種類の土壤 [埴壤土 (福島)、軽埴土 (石川)、シルト質埴壤土 (茨城) 及び砂質埴壤土 (愛知)] を用いて、メタムアンモニウム塩の土壤吸着試験が実施された。

試験中にメタムアンモニウム塩の 90% TAR 以上が MITC に分解されたため、土壤吸着係数を求めることはできなかった。(参照 3)

(4) 土壤吸着試験②

4 種類の土壤 [埴壤土 (福島)、軽埴土 (石川)、シルト質埴壤土 (茨城) 及

び砂質埴壤土（愛知）] を用いて、メタムアンモニウム塩の土壤吸着試験が実施された。

メタムアンモニウム塩及び MITC の含量が MITC として分析され、メタムアンモニウム塩に換算して土壤吸着係数を算出した。土壤吸着パラメータは表 10 に示されている。（参照 3）

表 10 土壤吸着パラメータ

土壤	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$
埴壤土（福島）	1.03	107
軽埴土（石川）	1.94	190
シルト質埴壤土（茨城）	12.0	286
砂質埴壤土（愛知）	2.02	182

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液にメタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25±1°C の暗所でインキュベートして加水分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩は CS₂ に変換して分析した。

推定半減期は表 11 に示されている。（参照 3）

表 11 推定半減期

pH	メタムアンモニウム塩
5.0	約 10 時間
7.0	約 2.3 日
9.0	約 4.5 日

(2) 加水分解試験②

pH 5.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液にメタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25±1°C の暗所でインキュベートして加水分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩及び MITC の含量を MITC として分析した。

推定半減期は表 12 に示されている。（参照 3）

表 12 推定半減期

pH	メタムアンモニウム塩 (MITC を含む)
5.0	約 18 日
7.0	約 41 日
9.0	約 24 日

(3) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び自然水〔河川水（埼玉）、非滅菌〕に、メタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25℃で蛍光ケミカルランプ光（光強度：24.8 W/m²、波長範囲：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩は CS₂ に変換して分析した。

各試験水中における推定半減期は表 13 に示されている。（参照 3）

表 13 各試験水中における推定半減期

試験区	試験水	メタムアンモニウム塩
光照射区	滅菌蒸留水	約 1 時間
	自然水	約 40 分
暗所対照区	滅菌蒸留水	約 2.6 日
	自然水	約 1.7 日

(4) 水中光分解試験②

滅菌蒸留水及び自然水〔河川水（埼玉）、非滅菌〕に、メタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25℃で蛍光ケミカルランプ光（光強度：24.8 W/m²、波長範囲：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩は MITC に変換し、MITC として測定した。

各試験水中における推定半減期は表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 各試験水中における推定半減期

試験区	試験水	メタムアンモニウム塩（MITC を含む）
光照射区	滅菌蒸留水	約 4 日
	自然水	約 7.7 日
暗所対照区	滅菌蒸留水	約 32 日
	自然水	約 48 日

(5) 水中光分解試験③

自然水〔河川水（埼玉）〕に、メタムアンモニウム塩を 5 及び 50 mg/L となるように添加し、密栓容器中 21～26℃で最長 120 分間自然光（1999 年 4 月、光強度：2.10～4.92 mW/m²、波長範囲：310～400 nm）を照射し、各種の分析方法によりメタムアンモニウム塩及び分解物を分析して水中光分解試験が実施された。

メタムアンモニウム塩（5 又は 50 mg/L 溶液）の自然光分解物の推移は表 15 及び 16 に、自然水中の自然光下分解試験における推定半減期は表 17 にそれぞれ示されている。（参照 3）

表 15 メタムアンモニウム塩 (5 mg/L 溶液) の自然光分解物の推移 (%TAR)

経過日数 (分)	CS ₂ 法	Total MITC 法	HPLC 法			
	メタムアンモニウム塩	メタムアンモニウム塩 + MITC	MITC	B	C*	イナ
0	93.5	106	6.8	<0.6	<0.6	<0.6
5	59.4	103	33.5	<0.6	<0.6	<0.6
10	30.2	65.5	36.5	<0.6	<0.6	4.9
15	12.2	57.4	46.7	<0.6	<0.6	8.2
30	4.2	53.0	48.2	<0.6	<0.6	22.1
60	0.8	51.6	49.5	<0.6	<0.6	12.0
90	0.5	60.9	49.0	<0.6	<0.6	9.2
120	0.4	52.2	46.2	<0.6	<0.6	6.6

*: 分解物 C と L は本分析条件で同一の保持時間を有し、別々に測定できないことから、表中の数値は全て C として記載した。

表 16 メタムアンモニウム塩 (50 mg/L 溶液) の自然光分解物の推移 (%TAR)

経過日数 (分)	CS ₂ 法	Total MITC 法	HPLC 法		
	メタムアンモニウム塩	メタムアンモニウム塩 + MITC	MITC	B	C*
0	87.3	93.2	6.8	0.11	0.14
5	56.6	67.6	9.8	0.14	0.16
10	44.7	62.8	18.5	0.23	0.14
15	37.4	51.7	27.3	0.27	0.14
30	18.2	51.0	34.1	0.26	0.13
60	11.9	43.8	34.7	0.26	0.12
90	7.9	38.3	32.7	0.30	0.15
120	7.6	34.8	29.5	0.33	0.16

*: 分解物 C と L は本分析条件で同一の保持時間を有し、別々に測定できないことから、表中の数値は全て C として記載した。

表 17 自然水中の自然光下分解試験における推定半減期

試験区	メタムアンモニウム塩 濃度	推定半減期
		メタムアンモニウム塩*
光照射区	5 mg/L	4.4 分
	50 mg/L	16.7 分
暗所対照区	5 mg/L	124 分

*: CS₂法による定量値

5. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験①

火山灰土・埴壤土 (神奈川)、洪積火山灰土・埴壤土 (東京) 及び火山灰土・

壤土（埼玉）を用いて、CS₂を分析対象化合物としたメタムアンモニウム塩の土壤残留試験（ほ場・容器内）が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。（参照 3）

表 18 推定半減期

試験	処理量	土壌	推定半減期 (日)
			メタムアンモニウム塩 ²⁾
ほ場試験	278 kg ai/ha ¹⁾ 1回灌注処理	火山灰土・埴壤土	9
		洪積火山灰土・埴壤土	—
容器内試験	50 mg/kg ¹⁾	洪積火山灰土・埴壤土	<1
		火山灰土・壤土	<1

1)：液剤（50%）を用いた。

2)：換算係数：1.63（メタムアンモニウム塩の分子量/CS₂の分子量）

—：求められず

(2) 土壤残留試験②

沖積土・埴壤土（埼玉）及び火山灰土・埴壤土（埼玉）を用いて、CS₂及び MITC を分析対象化合物としたメタムアンモニウム塩及び MITC の土壤残留試験（ほ場・容器内）が実施された。

推定半減期は表 19 に示されている。（参照 3）

表 19 推定半減期

試験	処理量	土壌	推定半減期（日）	
			メタムアンモニウム塩 ²⁾	メタムアンモニウム塩＋ MITC
ほ場試験	167 kg ai/ha ¹⁾ 1回灌注処理	沖積土・埴壤土	0.7	0.7
		火山灰土・埴壤土	0.2	0.4
容器内試験	150 kg ai/ha ¹⁾ 1回灌注処理	沖積土・埴壤土	0.50	0.54
		火山灰土・埴壤土	0.51	0.54

1)：液剤（50%）を用いた。

2)：換算係数：1.63（メタムアンモニウム塩の分子量/CS₂の分子量）又は 1.70（メタムアンモニウム塩の分子量/MITCの分子量）

6. 作物残留試験

国内において、野菜等を用いて、MITC を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3-1 に示されている。MITC の最大残留値は、散布 48 又は 54 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.014 mg/kg（メタムアンモニウム塩換算で 0.024 mg/kg）であった。（参照 3）

7. 一般薬理試験

メタムアンモニウム塩のラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 3)

表 20 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状	ICR マウス	雌雄 各 5 匹	25、50、100、 200、400、800 (腹腔内)		25	25 及び 50 mg/kg 体重投与 群で自発運動抑 制 100、200 及び 400 mg/kg 体重 投与群で痛覚反 応及び触覚反応 亢進、さらに立 毛、体温下降、眼 裂狭小等の自律 神経症状 800 mg/kg 体重 投与群で中枢抑 制症状、拳尾反応 等の中枢興奮性 反応
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	25、50、100、 150 (静脈内)		25	150 mg/kg 体重 投与群で死亡 その他の投与群 で、心拍数低下に 伴う低振幅化及 び徐波化(皮質脳 波及び深部脳波)
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	30	100	100 mg/kg 体重 投与群で投与 2 時間後に有意な 体温下降
呼吸循環器系	呼吸運動 血圧 血流量 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	0.1、1、10、 100 (静脈内)	10	100	100 mg/kg 体重 投与直後に一時 的な心拍数減少、 血圧及び血流量 の増加並びに呼 吸抑制傾向 心電図異常なし
自律神経系	瞳孔径	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	100		影響なし

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	生体子宮 運動	日本 白色種 ウサギ	雌 3 匹 6.3、12.5、25、 50、100 (静脈内)	12.5	25	25 mg/kg 体重以上投与群で自然律動の周期及び振幅の抑制
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 (匹数 不明) 7×10^{-6} $\sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	-	3×10^{-5} g/mL	3×10^{-5} g/mL 以上の単独添加で収縮作用 この収縮作用はアトロピンの前処理で抑制
	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 (匹数 不明) 1.5×10^{-5} $\sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	-	6×10^{-5} g/ml	6×10^{-5} g/mL 以上の単独添加で収縮作用 アドレナリンによる収縮に対して影響なし
消化器系	小腸輸送能	SD ラット	雄 5 匹 6.2、25、100 (皮下)	6.2	25	25 mg/kg 体重以上投与群で炭末輸送能の有意な抑制
骨格筋	前脛骨筋収縮	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹 100 (静脈内)	100	-	投与後 30 分まで変化なし
血液	凝固性	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹 30、100 (静脈内)	100	-	影響なし
	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 (匹数 不明) 0、1、10、50、 100、500、 1,000 ppm (<i>in vitro</i>)	1,000 ppm (10^{-3} g/mL)	-	影響なし

注) 溶媒は、投与試験及び溶血性試験では生理的食塩水、摘出回腸試験及び摘出輸精管試験では蒸留水を使用した。

∴ 最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

メタムアンモニウム塩原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 3)

表 21 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	412	402	雌雄: 338 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	706	744	自発運動低下、うずくまり、流涎及び流涙、腹臥位姿勢、下顎部、胸部及び肛門周辺の被毛の汚れ 投与翌日から全ての投与群で体重増加抑制 死亡例で胸水、腹水貯留、胃粘膜充血及び出血 雌雄: 445 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	dd マウス 雌雄各 5 匹	385	345	雌雄: 338 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	424	402	自発運動低下、流涎、強直性痙攣、うずくまり、腹臥位姿勢、下顎部及び胸部周辺被毛の汚れ 投与翌日から全ての投与群で体重増加抑制 剖検所見において胸水、腹水貯留、胃内ガス充満及び胃内漿液貯留 雌雄: 285 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	374	384	自発運動低下、脱力様症状、腹臥位姿勢、流涎及び軽度の間代性痙攣 雌雄: 295 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	371	319	自発運動低下、失調性歩行、脱力様症状、腹臥位姿勢又はうずくまり 雌雄: 273 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	359	322	自発運動低下、脱力様症状、腹臥位姿勢、流涎及び軽度の間代性痙攣 雌雄: 262 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	ICR マウス 雌雄各 10 匹	352	292	自発運動低下、失調性歩行、脱力様症状、腹臥位姿勢、うずくまり及び軽度の間代性痙攣 雄: 298 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 270 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>628	>628	症状及び死亡例なし
吸入 ^{a)}	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、流涎、うずくまり、眼瞼下垂、呼吸数減少、鼻吻・口吻周囲の汚れ、被毛の汚れ及び腹臥。死亡例で肺暗赤色、気管内泡沫、胃・腸内ガス、腺胃粘膜黒色斑、胸腺暗赤色斑、肝白色斑及び腎・脾の退色。生存例で雄の 1.63 mg/L 以上で肺収縮不全、2.76 mg/L の 1 例で
		1.98	3.20	

				胸腺萎縮、雌の 2.76 mg/L の 1 例で 腺胃粘膜黒色点 雄：1.03 mg/L 以上で死亡例 雌：1.63 mg/L 以上で死亡例
吸入 ^{b)} <参考資料 ²⁾ >	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	58.7	107	眼粘膜刺激による洗顔運動、毛づくろい、自発運動亢進、流涎、排尿、脱糞及び呼吸困難 後半に自発運動抑制及び死亡前に強直性痙攣 死亡動物で肺に高度の充血、出血、肺胞及び気管内に分泌物滞留

注) 溶媒として、経口投与では蒸留水、皮下、腹腔及び経皮投与では生理的食塩水を使用した。
吸入暴露条件: a) エアロゾル 4 時間全身暴露、b) エアロゾル 30 分全身暴露。

MITC のマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 3)

表 22 急性毒性試験概要 (代謝物 MITC)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	199	195	粘液便、肛門周囲の汚れ、活動性低下、眼瞼下垂、呼吸深大、鎮静、間代性痙攣、チアノーゼ、振戦、体温下降、横臥状態及び流涎 生存例では、経時的に回復し投与後 3 日以降特記すべき変化なし 剖検所見では、死亡例で胃(腺胃)暗赤色斑、胃粘膜浮腫及び小腸内容物暗赤色化 生存例で胃(腺胃)暗赤色斑及び胃、脾臓、肝臓、腹壁又は膀胱の癒着 雄：204 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：146 mg/kg 体重以上で死亡例

注) 検体はコーン油に懸濁した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギ又は NZW ウサギを用いた皮膚刺激性及び眼粘膜刺激性試験が実施された。その結果、皮膚に腐蝕性が認められ、眼粘膜に軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は陽性であった。(参照 3)

²⁾ 暴露中の実際濃度が測定されておらず、また暴露時間が短い (30 分間) ことから参考資料とした。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、2.5、5、10 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胸腺絶対及び比重量³減少等が、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で前胃角化亢進及び粘膜上皮肥厚等が認められたので、無毒性量は雄で 2.5 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 23 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制（投与 14 日以降） ・尿比重減少、尿量増加及びクロール総排泄量増加 ・PLT 増加 ・T.Chol、PL、Alb 及び A/G 比増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腺胃粘膜上皮過形成[§] ・小葉中心性肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・飲水量増加 ・T.Chol 増加 ・TP 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§]
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ナトリウム総排泄量増加 ・前胃角化亢進及び粘膜上皮肥厚[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 7 日以降） ・胸腺絶対及び比重量減少 ・前胃角化亢進及び粘膜上皮肥厚[§]
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 	5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
2.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[§]：統計検定は実施されていない。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 24 90日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（投与 28 日以降） ・Alb 及び A/G 比増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（投与 3 日以降） ・A/G 比増加 ・副腎絶対及び比重量減少
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃角化亢進[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃角化亢進[§]
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計検定は実施されていない。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.5、3、15 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、流涎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 25 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺（投与 3 週までに全例）〔肝細胞空胞変性^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}、PLT 増加〕 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺（投与 3 週までに全例）〔肝細胞空胞変性^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}〕
15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺（投与 21 週までに全例）〔肝細胞空胞変性^{##}、肝単細胞壊死^{##}、肝単核細胞浸潤^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}、WBC 増加〕 ・振戦、後弓反張、横臥、起立困難、苦悶及び脱水（死亡又は切迫と殺前） ・体重増加抑制^{##}及び摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺（投与 21 週までに 3/4 例）〔肝単細胞壊死^{##}、肝単核細胞浸潤^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}〕 ・振戦、後弓反張、横臥、起立困難、苦悶及び脱水（死亡又は切迫と殺前） ・体重増加抑制^{##}及び摂餌量減少 ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・APTT 増加 ・ALT、ALP、LDH 及び T.Bil 増加^{#a)} ・肝単核細胞浸潤（1 例）^{##}
3 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐[§]（投与 1 時間以降、散発的に認められた）及び流涎（投与 13 日以降） ・AST、ALT 及び ALP 増加^{#b)} ・肝単核細胞浸潤（2 例）^{##} 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐[§]（投与 3 日以降）及び流涎（投与 30 日以降） ・AST 増加^{#a)}
0.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

: 統計学的処理を実施していない。

a) : 100 mg/kg 体重/日投与群では全例死亡又は切迫と殺のため測定できず。

b) : 15 mg/kg 体重/日以上投与群では全例死亡又は切迫と殺のため測定できず。

§ : 15 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄とも全例で投与 1 時間以降に認められた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット [一群雌雄各 90 匹 (投与 26、52 及び 78 週に各群雌雄各 10 匹を中間と殺)] を用いた強制経口 (原体 : 0、0.5、2.2 及び 10.0 mg/kg 体重/日、1 日 1 回/週 6 日間) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、腺胃粘膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

(腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討は、その他の試験 [14. (1)] を参照)

表 26-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 72 週以降) ・肝、脾、腎及び精巣 (左) 絶対及び比重量増加 ・腺胃粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 4 週以降) ・副腎 (左) 絶対及び比重量増加 ・腺胃粘膜上皮過形成
2.2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26-2 1年間慢性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、脾及び腎絶対及び比重量増加 ・腺胃粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 4 週以降) ・副腎 (左) 絶対及び比重量増加 ・腺胃粘膜上皮過形成
2.2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

B6C3F1 マウス [一群雌雄各 70 匹 (投与 6 か月及び 12 か月に各群雌雄各 10 匹を中間と殺)] を用いた強制経口 (原体 : 0、0.5、5.0 及び 25 mg/kg 体重/日、1 日 1 回/週 6 日間) 投与による 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

腫瘍性病変として、25 mg/kg 体重/日投与群の雄で脾臓血管内皮腫(発生率 4%)及び肝臓血管腫(発生率 4%)、雌で悪性リンパ腫 [リンパ節(発生率 6%)及び肝臓(発生率 4%)] に Cochran-Armitage の傾向検定で有意差がみられたが、Fisher の直接確率法では有意差は認められなかったことに加え、雌でみられた悪性リンパ腫については、一般的に報告されている本系統(B6C3F1)の雌マウスでの発生率 21.4%⁴~24.4%⁵よりも低かったことから、これらの腫瘍性病変については自然発生性の変化であると考えられた。

さらに、前胃粘膜の限局性増生又は乳頭状過形成が認められた 25 mg/kg 体重/日投与群の一部の動物の前胃について、EPOS (Enhanced Polymer One-step Staining) 免疫染色を行ったが前胃粘膜での細胞増殖活性の亢進は確認できなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、前胃扁平上皮乳頭状過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

表 27 18 か月間慢性毒性/発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・前胃扁平上皮乳頭状過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 ・前胃扁平上皮限局性増生及び乳頭状過形成
5.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 27 匹)を用いた強制経口(原体: 0、0.5、3.0 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、親動物では P 及び F₁ 世代とも 3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が、15 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 15 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 3.0 mg/kg 体重/日、児動物では雄で 3.0 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生存児数減少、死産児数増加等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 3.0

⁴ 主要組織病理アトラス、西塚泰章ら編、文光堂、東京(1985)

⁵ R.E.Tarone et al.: Variability in the rates of some common naturally occurring tumors in Fischer344 rats and (C57B1/6N x C3H/HeN) F1 (B6C3F1) mice. JCN1 66: 1175-1181 (1981)

mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15 mg/kg 体重/日		・体重増加抑制 (投与 10 週) 及び摂餌量減少 (哺育 4~7 日)	・体重増加抑制 (投与 10 週) 及び摂餌量減少 (投与開始週)	・体重増加抑制 (投与 10 週) 及び摂餌量減少 (投与開始週) ・肝絶対及び比重量増加
	3.0 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	3.0 mg/kg 体重/日以下	・肝絶対及び比重量増加	3.0 mg/kg 体重/日以下
	0.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15 mg/kg 体重/日	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少 (生後 0 日)	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少 (生後 0 日)	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少# (生後 0 日) ・体重増加抑制	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少# (生後 0 日)
	3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、50 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

表 29 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
50 mg/kg 体重/日		・低体重 ・骨化遅延 (頸椎椎体) ・骨格変異 (第 7 腰椎)
15 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 (妊娠 6~16 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 7~14 日、16 日) ・胸腺絶対重量減少	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少 (妊娠 7~19 日) が認められ、胎児では投与の影響が認められなかった。無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

1.3. 遺伝毒性試験

メタムアンモニウム塩 (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 30 に示されている。チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化法で陽性であったが、マウスを用いた *in vivo* 小核試験等その他の試験ではいずれも陰性であったことから、メタムアンモニウム塩に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 30 遺伝毒性試験概要 (メタムアンモニウム塩)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (M45、H17 株)	0.0546~10.92 mg/mL	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.546~546 µg/7° V-ト (+S9) 0.546~273 µg/7° V-ト (-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	①直接法 1~4 µg/mL(24 時間処理) 0.75~3 µg/mL(48 時間処理) ②代謝活性化法 50~200 µg/mL(+/-S9)	陽性 1)
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験 Fischer ラット肝細胞(一群雄 3 匹)	0、52.6 及び 263 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス骨髓細胞(一群雄 6 匹)	0、62.5、125 及び 250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

D: 直接法では陰性、代謝活性化法では陽性

14. その他の試験

(1) 腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討

2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) [11. (2)] でみられた腺胃部粘膜上皮過形成の機序を明らかにする目的で、同試験における中間と殺時(投与26、52及び78週後)並びに投与終了時における対照群及び10.0 mg/kg体重投与群の雌雄各5匹から作成した腺胃部のパラフィン標本を用いて被覆上皮細胞(粘液細胞)、壁細胞、主細胞及び内分泌細胞の一定面積当たりの細胞数をカウントした。

その結果、粘液細胞及び主細胞は各投与期間の雌雄で有意に増加し、内分泌細胞は26週の雌及び投与終了時の雄で有意に増加した。壁細胞には有意な増加は認められなかった。(参照3)

II-2. 安全性に係る試験の概要【メタムナトリウム塩】

各種運命試験 [II-2.1~4] は、メタムナトリウム塩のチオカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]メタムナトリウム塩」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタムナトリウム塩に換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [thi- ^{14}C]メタムナトリウム塩を 10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血漿中濃度推移について検討された。（参照 4）

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 31 に示されている。

血漿中放射能濃度は、投与量及び性別にかかわらず速やかに吸収され、投与 1 時間後に C_{max} に達した後、投与 240 時間後には低用量投与群で 0.022~0.049 $\mu\text{g/mL}$ 、高用量投与群で 0.15~0.26 $\mu\text{g/mL}$ にまで減少した。低用量投与群及び高用量投与群ともに、雄に比べて雌で高い血漿中濃度が認められた。（参照 4）

表 31 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	10		100	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1	1	1	1
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.57	1.84	11.0	11.2
$T_{1/2}$ (hr)	60.8	74.1	61.7	64.2
AUC (hr· $\mu\text{g/mL}$)	36.4	52.2	277	447

b. 吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (1)④] から得られた尿中及び呼気中放射能の合計から、メタムナトリウム塩の経口投与後 72 時間における吸収率は少なくとも 88.8% であると算出された。（参照 4）

② 分布

排泄試験 [1. (1)④] に用いた動物を投与 168 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 32 に示されている。

投与 168 時間後の体内残留放射エネルギーは低用量投与群で 1.75~2.01%TAR、高用量投与群で 1.17~1.32%であった。主要臓器及び組織中放射能濃度は低用量及び高用量投与群ともに甲状腺、肝臓、腎臓及び肺で比較的高い濃度を示した。(参照 4)

表 32 主要臓器及び組織中における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	甲状腺(1.28)、肝臓(0.765)、腎臓(0.734)、肺(0.323)、全血(0.219)、副腎(0.210)、心臓(0.168)、カーカス(0.146)、骨髄(0.090)、筋肉(0.082)、脾臓(0.077)
	雌	甲状腺(3.09)、腎臓(1.29)、肺(0.924)、卵巣(0.340)、全血(0.263)、心臓(0.247)、肝臓(0.245)、副腎(0.225)、カーカス(0.172)、骨髄(0.156)
100 mg/kg 体重	雄	甲状腺(6.24)、肝臓(3.58)、腎臓(3.49)、全血(2.04)、副腎(1.58)、肺(1.50)、カーカス(1.05)、心臓(0.95)、脾臓(0.62)、膵臓(0.53)
	雌	甲状腺(7.55)、腎臓(6.59)、肺(3.46)、全血(3.01)、卵巣(2.12)、副腎(1.78)、カーカス(1.53)、心臓(1.23)、肝臓(1.20)、脾臓(0.93)

③ 代謝

排泄試験 [1. (4)①] で得られた投与後 24 時間の尿及び SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に [thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を高用量で単回経口投与し 30 分後に摘出した肝臓及び腎臓を用いて、代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 33 に示されている。

尿中代謝物パターンは投与量及び性別にかかわらず同様であった。主要代謝物は G であり、低用量及び高用量投与群とも雄に比べ雌の方が高かった。代謝物の組成は酵素加水分解処理によっても変化しなかったことから、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は含まれていないと考えられた。

肝臓及び腎臓中では、投与 30 分後に未変化のメタムナトリウム塩が認められないことから、メタムナトリウム塩投与後の代謝・分解が極めて急速であると考えられた。代謝物として、E 及び G が同定され、腎臓中では雌雄とも E の残留放射エネルギーが高かった (43.1~45.0%TRR)。

メタムナトリウム塩の推定代謝経路は、COS/CS₂ が生成し CO₂ として呼気中に排泄される経路及び MITC を経てグルタチオンの抱合反応からシステイン抱合体及び N-アセチルシステイン抱合体へ代謝され尿中に排泄される経路が考えられた。(参照 4)

表 33 尿、肝臓及び腎臓中の代謝物 (尿 : %TAR、肝臓及び腎臓 : %TRR)

投与量	性別	試料 a)	代謝物						
			E	G	M1 ^{b)}	M3 ^{b)}	M4 ^{b)}	M6 ^{b)}	その他
10 mg/kg 体重	雄	尿	5.2	16.0	6.3	4.2	7.7	ND	7.2
	雌	尿	5.0	25.1	5.2	3.0	8.9	ND	6.2
100 mg/kg 体重	雄	尿	2.9	18.8	2.5	1.2	5.7	ND	2.6
		肝臓	7.7	11.9	31.4	ND	ND	2.0	12.7
		腎臓	45.0	7.7	13.1	ND	ND	ND	16.2
	雌	尿	2.7	24.1	2.3	1.1	5.5	ND	2.7
		肝臓	14.7	10.8	23.2	ND	ND	12.1	15.3
		腎臓	43.1	4.8	6.4	ND	ND	ND	12.7

注) 尿中代謝物は酵素 (アリルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼ) 加水分解後の分析値を示す。
 ND : 検出されず。

a) : 尿 : 投与後 24 時間、肝臓及び腎臓 : 投与 30 分後。

b) : 未同定代謝物

④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与し、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

排泄物は投与後 168 時間まで、また、呼気は投与後 72 時間まで採取された。

投与量及び性別にかかわらず、投与後 24 時間で大部分が尿及び呼気中に排泄された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 34 に示されている。

低用量投与群では主に尿中 (52.0~58.1%TAR)、高用量投与群では主に呼気中 (47.2~53.1%TAR) に排泄された。糞中への排泄はいずれの投与群でも少なかった。

呼気中において、低用量投与群では主に CO₂ 及び COS/CS₂ として排泄されたが、高用量投与群では主に MITC 及び COS/CS₂ として排泄された。(参照 4)

表 34 投与後 168 時間の尿糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与回数		単回投与			
		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
投与量		雄	雌	雄	雌
性別		雄	雌	雄	雌
試料	尿 (0~168 hr)	52.0	58.1	37.3	42.4
	(うち 0~72 hr)	50.6	56.9	36.7	41.7
	糞	4.48	2.88	1.87	1.57
	呼気トラップ 1 ^{a)}	0.45	1.26	24.5	24.0
	呼気トラップ 2 ^{b)}	19.6	18.1	7.20	5.53
	呼気トラップ 3 ^{c)}	18.4	13.8	21.3	17.6
	臓器・組織	2.01	1.75	1.17	1.32
	ケージ洗浄液	0.10	0.05	0.06	0.04
	合計	97.0	96.0	93.5	92.6

注) 尿、糞、臓器・組織及びケージ洗浄液は投与後 168 時間、呼気は投与後 72 時間の排泄率。
 a) : MITC 捕集用 b) : CO₂ 捕集用 c) : COS/CS₂ 捕集用

(2) ラット②

① 吸収

a. 吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (2)③] より得られた尿、呼気、臓器・組織及びケージ洗浄液中放射能の合算値から、メタムナトリウム塩の経口投与後 72 時間の吸収率は少なくとも 75.9%TAR であると算出された。(参照 4)

② 分布

SD ラット (一群雌雄各 2~3 匹) に [thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 1、6 及び 24 時間後にと殺して、また、排泄試験 [1. (2)③] に用いた動物を投与 72 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 35 に示されている。

臓器及び組織中の放射能濃度に、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。肝臓、皮膚、骨格筋、白脂肪及び胃で比較的高い濃度が認められた。大部分の組織の残留放射能濃度は 1 時間後で最も高く、24 時間までに急速に低下した後、72 時間までは緩慢な低下を示した。甲状腺における放射能濃度はいずれの投与量においても雄で投与 6 時間後、雌で投与 24 時間後に最高となった。

(参照 4)

表 35 臓器及び組織中における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	T _{max} 付近 (投与 1 時間後)	投与 24 時間後	投与 72 時間後
10 mg/kg 体重	雄	胃(24.8)、膀胱(18.9)、 肝臓(16.8)、甲状腺 (10.2)、腎臓(7.24)、 血球(6.71)、全血 (4.14)、白脂肪(3.12)、 胸腺(2.66)、肺(2.64)	肝臓(8.79)、甲状腺 (8.55)、腎臓(3.06)、胃 (2.64)、膀胱(1.79)、肺 (1.42)、血球(1.39)、副 腎(0.98)、全血(0.95)、 心臓(0.83)	肝臓(4.42)、甲状腺(2.69)、 腎臓(1.34)、肺(0.67)、血 球(0.60)、胸腺(0.55)、膀 胱(0.42)、副腎(0.40)、胃 (0.39)、全血(0.37)、心臓 (0.37)
	雌	胃(25.6)、膀胱(9.41)、 甲状腺(9.27)、腎臓 (8.58)、肝臓(7.72)、血 球(6.74)、胸腺(5.37)、 全血(4.62)、脳下垂体 (4.26)、肺(3.77)	甲状腺(18.5)、腎臓 (4.53)、肝臓(3.59)、胃 (2.78)、肺(2.35)、胸腺 (1.83)、血球(1.61)、膀 胱(1.39)、卵巣(1.16)、 副腎(1.15)	甲状腺(8.00)、腎臓(2.24)、 胸腺(1.56)、肝臓(1.42)、 肺(1.04)、血球(0.76)、全 血(0.54)、胃(0.54)、心臓 (0.53)、副腎(0.47)
100 mg/kg 体重	雄	胃(294)、肝臓(92.2)、 膀胱(91.3)、血球 (67.6)、腎臓(48.9)、 全血(39.5)、甲状腺	甲状腺(34.7)、肝臓 (33.4)、腎臓(11.7)、胃 (9.81)、血球(8.95)、全 血(6.26)、肺(6.04)、胸	肝臓(26.3)、眼球 (16.4)、甲状腺(11.1)、 腎臓(9.23)、血球(7.11)、 胸腺(6.70)、肺(5.11)、

	(29.7)、脾臓(27.8)、 肺(23.4)、脾臓(19.0)	腺(5.51)、副腎(4.43)、 膀胱(4.31)	全血(4.03)、副腎(3.40)、 胃(3.19)
雌	胃(382)、膀胱(100)、 血球(68.3)、腎臓 (63.7)、肝臓(60.5)、 全血(47.9)、脾臓 (42.9)、副腎(32.3)、 肺(31.2)、白脂肪(30.3)	甲状腺(52.9)、腎臓 (18.3)、肝臓(15.9)、血 球(11.6)、胸腺(10.6)、 胃(9.80)、肺(8.45)、全 血(7.95)、心臓(5.49)、 副腎(5.36)	腎臓(16.2)、甲状腺 (14.1)、胸腺(14.0)、肝臓 (10.0)、血球(8.76)、肺 (8.62)、全血(5.54)、皮 膚(4.37)、心臓(3.63)、 副腎(3.42)

③ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 36 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず、投与放射能は主に尿及び呼気中に排泄された。

呼気中において、低用量投与群では主に MITC 及び COS/CS₂ として排泄されたが、高用量投与群では主に COS/CS₂ として排泄された。（参照 4）

表 36 投与後 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与回数		単回投与			
		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
投与量					
性別		雄	雌	雄	雌
試料	尿	49.2	36.3	35.7	42.9
	糞	12.2	17.5	10.5	3.65
	呼気トラップ 1 ^{a)}	11.4	11.2	6.37	5.50
	呼気トラップ 2 ^{b)}	2.75	3.53	4.93	5.29
	呼気トラップ 3 ^{c)}	13.9	22.3	30.8	23.3
	臓器・組織	3.52	2.35	2.98	3.67
	ケージ洗浄液	0.20	0.20	0.25	0.330
合計		93.1	93.4	91.6	84.6

^{a)}: MITC 捕集用 ^{b)}: CO₂ 捕集用 ^{c)}: COS/CS₂ 捕集用

2. 植物体内運命試験

(1) だいこん

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40 kg ai/ha（通常施用量の 1/10）⁶を土壤 [ドイツ、砂質/壤土/泥炭 (1:2:1 w/w/w)] に混和処理した 31 日後にだいこん（品種不明）を播種し、播種 49 日後に根及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

⁶ 温室内作業者の放射能被曝防止及びドイツ法律上の規制のため通常施用量の 1/10 とした。予備検討において、処理量 1/10 における処理 7 日後播種時の土壤残留濃度は、通常施用量と同程度であった（以下同じ。）。

根及び葉における放射能分布は表 37 に示されている。

土壌から根への移行率は 0.0077% TAR であった。

根及び葉をアセトニトリル/水及び酢酸エチルで抽出した結果、メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。抽出残渣画分は、塩酸加熱処理により抽出残渣画分の約 50% 以上、水酸化ナトリウム処理により大部分が遊離したが、メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。(参照 4)

表 37 根及び葉における放射能分布 (%TRR)

試料		根	葉
総残留放射エネルギー		100 (0.22)	100 (0.59)
抽出放射能 ¹⁾	酢酸エチル相	1.7	3.7
	水相	57.4	57.4
抽出残渣中放射能		35.3	35.5

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾: アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

(2) トマト

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40 kg ai/ha (通常施用量の 1/10) を土壌 [ドイツ、砂質/壤土/泥炭 (1:2:1 w/w/w)] に混和処理した 15 日後にトマト (品種不明) 苗を移植し、移植 77 日後に未成熟果実、成熟果実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実及び茎葉における放射能分布は表 38 に示されている。

土壌から成熟果実への移行率は 0.13% TAR であった。

果実及び茎葉をアセトニトリル/水及び酢酸エチルで抽出した結果、果実で 54.0% TRR、茎葉で 44.1% TRR が抽出された。メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。抽出残渣画分は塩酸加熱処理により抽出残渣画分の約 50% 以上、水酸化ナトリウム処理により大部分が遊離したが、メタムナトリウム塩は検出されず、同定された代謝物はなかった。(参照 4)

表 38 成熟果実及び茎葉部における放射能分布 (%TRR)

試料		成熟果実	茎葉
総残留放射エネルギー		100 (0.24)	100 (1.93)
抽出放射能 ¹⁾	酢酸エチル相	1.1	0.8
	水相	52.9	43.3
抽出残渣中放射能		33.6	51.5

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾: アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

(3) はくさい

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40 kg ai/ha (通常施用量の 1/10) を土壌 [ドイツ、砂質/壤土/泥炭 (1:2:1 w/w/w)] に混和处理した 44 日後にはくさい (品種不明) 苗を移植し、移植後 60 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉における放射能分布は表 39 に示されている。

土壌から葉への移行率は 0.057% TAR であった。

葉をアセトニトリル/水及び酢酸エチルで抽出した結果、60.2% TRR が抽出された。メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。抽出残渣画分は酸処理及びアルカリ処理により僅かに抽出されたが、メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。(参照 4)

表 39 葉における放射能分布 (%TRR)

試料		葉
総残留放射能量		100 (0.11)
抽出放射能 D)	酢酸エチル相	3.7
	水相	56.5
抽出残渣中放射能		36.0

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

D) : アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

植物体内に取り込まれたメタムナトリウム塩は、極性の高い多数の化合物に代謝された。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂土 (米国、pH 6.9) をほ場容水量の 75% になるように水分含量を調整し、28°C の暗所下で 1 週間プレインキュベートした後、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 126 mg/kg 乾土の濃度で添加し、好氣的条件下、28°C の暗所で 127 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。また、同条件の土壌試料に、密閉容器中で非標識メタムナトリウム塩 126 mg/kg を添加して、分解速度が測定された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 40 に示されている。

主要分解物は MITC であり、127 日後に 79.5% TAR 認められた。そのほか水抽出画分に分解物 D が認められた。

メタムナトリウム塩の推定半減期は 23 分であった。(参照 4、5)

表 40 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数 (日)	0	1	3	7	14	21	60	127
水抽出画分	72.9	3.43	2.41	2.84	2.24	1.66	0.86	0.31
MITC	/	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	ND	ND	/
分解物 C*	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/
分解物 D	/	0.3	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	/
水抽出残渣	6.80	5.30	6.13	4.54	2.49	2.31	1.86	1.58
CO ₂ ¹⁾	<0.01	0.86	0.44	3.84	4.78	6.61	8.66	8.66
MITC ²⁾	<0.01	83.0	81.4	80.6	76.8	78.6	78.8	79.5
合計	79.7	92.7	90.5	91.9	86.3	89.2	90.2	90.0

ND: 検出されず。

*: 推定代謝物

/: 分析せず

¹⁾: 1N 水酸化カリウムに捕捉された量。

²⁾: 活性炭に捕集された放射能を HPLC で同定した。

(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂土 (米国、pH 7.9) に水を 2.6 g/100 g 乾土で添加し、好氣的条件下、28°C で 1 週間プレインキュベートし、薬剤処理の 1 日前にほ場容水量の 75% になるように土壤水分を調整した後、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 131 mg/kg 乾土で添加し、23 分後 (好氣的条件下の半減期に相当) に湛水状態で窒素置換し、嫌氣的条件下、28°C の暗所で 60 日間インキュベートして好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的/嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 41 に示されている。

主要分解物は MITC であり、60 日後に 66.1%TAR が認められた。そのほか水抽出画分に分解物 D が認められた。

1 日後の土壤中残留量は好氣的条件下より多く認められ、湛水状態で生成した MITC は一旦土壤中に残存し、その後水溶性画分を経て CO₂ へ分解されたと考えられた。

1 日後及び 60 日後の水抽出残渣 (土壤結合残留物) を有機溶媒 (アセトン、メタノール及び塩化メチレン)、塩酸メタノール及び水酸化ナトリウムメタノールにより抽出したが、分解物は同定されなかった。

メタムナトリウム塩の推定半減期は 23 分であった。(参照 4、5)

表 41 好氣的/嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数 (日)		1	29	60
水層	水溶液画分	20.6	1.16	0.69
	MITC	4.1	<0.1	<0.1
	分解物 C*	0.1	<0.1	ND
	分解物 D	0.3	<0.1	0.4
土壤	水抽出残渣	13.0	7.05	5.91

CO ₂ ¹⁾	0.28	12.2	16.6
MITC ²⁾	55.9	70.1	66.1
合計	89.8	90.5	89.3

ND：検出されず。

*：推定代謝物

1)：1N 水酸化カリウムに捕捉された量。

2)：活性炭に捕集された放射能を HPLC で同定した。

(3) 好氣的土壤中の DT₅₀ (分解物 C)

分解物 C の好氣的土壤中の DT₅₀ は表 42 に示されている。(参照 9)

表 42 分解物 C の好氣的土壤中の DT₅₀

土壌	pH (水溶液中)	温度 (°C)	水分含量 (最大容水量%)	DT ₅₀ (日)
シルト質壤土	5.74	20	50	0.15
壤土	7.27			0.35
砂壤土	6.40			0.30
埴土	7.20			0.17

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 (いずれも 0.05 M Clark-Lubs 緩衝液) に非標識メタムナトリウム塩を 100~120 mg/L となるように添加し、25 又は 40°C、暗所下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

緩衝液中の推定半減期は表 43 に示されている。(参照 4、5)

表 43 緩衝液中の推定半減期 (hr)

pH	5.0	7.0	9.0
25°C	23.8	180	45.6
40°C	7.8	27.4	19.4

(2) 加水分解試験②

フタル酸緩衝液 (pH 5.0) に、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 50~250 mg/L となるように添加し、40°C、暗所下で 18~40 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

有機溶媒画分では MITC が 44 mol% 認められ、水溶性画分では分解物 I (カチオン体) 及び分解物 C がそれぞれ 23 及び 5 mol% 認められた。ほかに CS₂ が 51 mol%、イオウが 8 mol% 認められた。(参照 4、5)

(3) 水中光分解試験①

水溶液 (pH 7.0) に、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 50~250 mg/L となるよ

うに添加し、25℃で6～16時間キセノン光（光強度：1.84 mW/m²、波長不明）を照射して水中光分解試験が実施された。

有機溶媒画分ではMITCが26 mol%認められたほか、分解物K及びJがそれぞれ18及び1 mol%認められた。水溶性画分では分解物K及びI（カチオン体）がそれぞれ35及び13 mol%認められた。ほかにCS₂及びCOSがいずれも1 mol%、イオウが57 mol%認められた。（参照4、5）

（4）水中光分解試験②

滅菌自然水〔河川水（茨城）、pH 7.3〕及び滅菌蒸留水（pH 6.2～6.7）に非標識のメタムナトリウム塩を40 mg/Lとなるように添加した後、20±1℃で240分間キセノン光（光強度：40.2 W/m²、波長範囲：290 nm以下をカット）を照射し、メタムナトリウム塩及びMITCを分析する水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表44に、推定半減期は表45に示されている。

照射区において、メタムナトリウム塩の減少に伴いMITCが生成し、MITCの最高濃度は滅菌蒸留水では120分後に15.6 mg/L、河川水では240分後に17.0 mg/Lであった。暗所対照区では、メタムナトリウム塩は安定であり、MITCの生成量は僅かであった。

メタムナトリウム塩の推定半減期は、東京春季（北緯35度）太陽光換算で69.3分（滅菌蒸留水）及び66.7分（河川水）であった。（参照4）

表44 各試験水中における分解物（mg/L）

試験水		滅菌蒸留水		河川水	
試験区	照射時間 (分)	メタムナトリ ウム塩	MITC ¹⁾	メタムナトリ ウム塩	MITC ¹⁾
光照射区	0	40	0.4	40	0.5
	15	33	3.2	26	5.7
	30	14	9.5	8	11.7
	45	4	15.2	4	14.0
	60	<4	15.2	<4	14.7
	120	<4	15.6	<4	15.4
	240	<4	14.5	<4	17.0
暗所対照区	0	40	—	40	—
	15	40	0.5	40	0.7
	30	40	0.5	40	1.1
	45	40	0.5	40	1.2
	60	40	0.7	40	1.4
	120	40	0.7	38	2.3
	240	38	1.4	31	5.3

1)：メタムナトリウム塩に換算。

—：参照した資料に記載なし。

表 45 各試験水中における推定半減期 (分)

試験区	試験水	メタムナトリウム塩
光照射区	蒸留水	13.4
	河川水	12.9
暗所対照区	蒸留水	>240
	河川水	>240

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・砂壤土（滋賀）を用いて、メタムナトリウム塩及び MITC を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 46 に示されている。（参照 4）

表 46 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期 (日)	
			メタムナトリウム塩	メタムナトリウム塩+MITC
ほ場試験	120 kg ai/ha ¹⁾ 1 回処理	火山灰土・軽埴土	25	7
		沖積土・砂壤土	30	8
容器内試験	100 mg/kg	火山灰土・軽埴土	<1	1
		沖積土・砂壤土	<1	1

1) : 液剤 (30%) を用いた。

6. 作物残留試験

国内において、野菜等を用い、メタムナトリウム塩及び MITC を分析対象化合物として、個別（平成 8 年まで）又は含量を一括（MITC として測定、平成 9 年以降）で分析する作物残留試験が実施された。結果は別紙 3-2 に示されている。メタムナトリウム塩及び MITC を個別に分析した最大残留値は、それぞれ散布 70 日後に収穫したピーマンの 0.008 mg/kg 及び散布 51 日後に収穫したほうれんそうの 0.045 mg/kg であった。また、メタムナトリウム塩及び MITC の含量の一括分析による最大残留値は、散布 55 日後に収穫したみずなの 0.07 mg/kg であった。（参照 4）

7. 一般薬理試験

メタムナトリウム塩のラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 47 に示されている。（参照 4）

表 47 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3匹	0、30、100、 300、1,000 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体 重以上投与群 で毛づくろい 低下及び自発 運動の軽度低 下 300 mg/kg 体 重以上投与群 で軽度な瞳孔 拡大、流涙及び 体温低下 1,000 mg/kg 体 重投与群で立 毛及び体温低 下、1例死亡
		ICR マウス	雄 3匹	0、30、 100、300 (静脈内) ^{b)}	30	100	100 mg/kg 体 重以上投与群 で毛づくろい 低下、自発運動 及び体温の軽 度低下、軽度 の流涙 300 mg/kg 体 重投与群で四 肢筋緊張度及 び躯体緊張度 の軽度低下、 軽度の瞳孔 拡大、握力 低下
	睡眠延長 作用	ICR マウス	雄 8匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	100	300	300 mg/kg 体 重投与群で睡 眠時間延長
	体温	SD ラット	雄 8匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体 重以上投与群 で体温低下 (投 与 2 時間後)
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 8匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体 重投与群の 1/8 例で強直性屈 曲及、強直性伸 展、間代性痙 攣、昏睡 痙攣誘発作用 なし

	抗ベンチレン トランプール作 用	ICR マウス	雄 8匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	—	300	全例で間代性 痙攣、強直性伸 展及び死亡 抗痙攣作用な し
	協調運動	ICR マウス	雄 8匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし
呼吸 循環器 系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	日本白 色種 ウサギ	雄 4匹	0、10、 30、100 (静脈内) ^{b)}	30	100	100 mg/kg 体 重投与群で、血 圧、呼吸流量、 呼吸数上昇、心 拍数低下
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモッ ト	雄 4匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-4} g/mL	—	アセチルコリ ン、ヒスタミ ン、塩化バリウ ムによる収縮 に対し影響な し
	摘出輸精 管	SD ラット	雄 4匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	ノルエピネフ リン収縮及び 電気刺激収縮 を抑制
消化器 系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし
骨格 筋	横隔膜 神経筋	SD ラット	雄 4匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-4} g/mL	—	投与による影響 なし
血液	溶血作用	SD ラット	雄 6匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし
	血液凝固	SD ラット	雄 6匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	100	300	300 mg/kg 体重 投与群投与群で PTの僅かな延長
	ChE 活性 阻害	SD ラット	雄 6匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし

投与に使用した溶媒：^{a)} 蒸留水、^{b)} 生理食塩水、^{c)} Krebs-Henleit 液。
—：最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

メタムナトリウム塩原体のラット、マウス、ネコ及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 48 に示されている。(参照 4、5)

表 48 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) ¹⁾		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	481	617	全投与群で鎮静、眼瞼下垂及び流涎 死亡例で痙攣、チアノーゼ、検体の胃内 停滞、前胃粘膜の剥離及び肥厚、前胃粘 膜下織の水腫 生存例で、前胃粘膜の角化亢進、上皮細 胞の増生及び軽度の粘膜下織の肥厚 雄：440 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：552 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ラット (系統、匹数 不明)	450 ²⁾		運動活動低下、振戦、筋肉細動及び協調 運動障害
経口	ラット (系統、匹 数不明)	1,430 ²⁾	1,290 ²⁾	抑うつ、流涎、眼瞼下垂、流涙
経口	ラット (系統、匹 数不明)	1,700 ²⁾	1,800 ²⁾	抑うつ、流涎、流涙、耳発赤、四肢発赤、 非自発的痙攣、肺及び腸管出血、腹部臓 器の癒着
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	246	276	鎮静、瞼下垂、流涎 死亡例で、検体の胃内停滞、前胃部粘膜 の剥離及び肥厚、前胃部病変 生存例で、前胃病変 (上皮細胞増生・角 化亢進、軽度の粘膜下織の肥厚) 雄：220 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：276 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	マウス (系統、匹 数不明)	46.5 ²⁾		運動活動低下、振戦、筋肉細動及び強調 運動障害
経口	ネコ (系統、匹 数不明)	100 ²⁾		流涎
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	5,700	911	鎮静、流涎、眼瞼下垂 死亡例で、チアノーゼ、痙攣 生存例で、塗布部位皮膚に痂皮形成、痂 痕性変化 雄：5,700 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：871 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	ウサギ (系統、匹 数不明)	1,300 ²⁾		抑うつ、下痢、壊死、浮腫、感染症、胃 非腺部粘膜びらん、幽門括約筋肥厚、腹 囲膨満、肝臓及び腎淡色
経皮	ウサギ (系統、匹 数不明)	1,012 ²⁾		抑うつ、運動失調、重度紅斑、浮腫、投 与部位暗色化
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/m ³)		自発運動量減少、異常呼吸、四肢及び鼻

	雌雄各 10 匹	1,190	1,270	部の発赤、前肢の腫脹及び痂皮、縮腫、流涙 死亡例で、肺赤色又は赤色斑 雄: 840 mg/m ³ 以上で死亡例 雌: 1,280 mg/m ³ 以上で死亡例
吸入	ラット (系統不明、雌雄各 10 匹)	>4,700 ²⁾		雌雄: 抑うつ、顔面発赤 雄: 死亡 (1 例)、呼吸困難、肺の小巣 雌: 体重減少

1): 有効成分換算値。

2): 有効成分換算値であるか不明。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メタムナトリウム塩の 30% 製剤の日本白色ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して軽度の刺激性及び感作性が認められた。(参照 4、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、2、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、有効成分換算値: 0、0.84、8.4、25.2 及び 84 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値: 0.84 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 49 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 及びクロール増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 (投与 5~6 週) ・ Ht、Hb 減少 ・ ALP 増加 ・ 尿 pH の弱アルカリ化 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 骨髓造血亢進 ・ 膀胱粘膜上皮過形成
60 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 4 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 8 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 10 週以降) ・ 飲水量増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 前胃粘膜上皮過形成 ・ 膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV、MCH 増加 ・ TP 減少 ・ 前胃粘膜上皮過形成 ・ RBC 減少
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加 ・ 前胃粘膜角化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 ・ 尿量増加 ・ 前胃粘膜角化亢進
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、3、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、有効成分換算値: 0、1.26、12.6、42.0 及び 126 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で膀胱粘膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 3 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値: 1.26 mg/kg 体重/日)、雌で 30 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値: 12.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 50 90日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿 pH の弱アルカリ化 ・ 副腎絶対及び比重量減少
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成 ・ 膀胱粘膜上皮過形成
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膀胱粘膜上皮過形成 	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 [原体 (有効成分換算値): 0、0.25、0.75 及び 2 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の雌雄でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値) であると考えられた。(参照 4)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 [原体 (有効成分換算値):

0、0.25、0.75 及び 2.00 mg/kg 体重/日] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

2.00 mg/kg 体重/日投与群の雄に ALP の増加が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は雄で 0.75 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 2.00 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 30 匹、投与 13 及び 26 週後に雌雄各 5 匹、投与 52 及び 78 週後に雌雄各 10 匹をと殺) を用いた強制経口 [原体 (有効成分換算値) : 0、0.8、2.4 及び 7.2 mg/kg 体重/日] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

7.2 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加 (55/78 例、70.5%) が認められたが、背景データ (716/960 例、74.6%) よりも低い値であり、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

本試験において、2.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で飲水量の増加及び膀胱び慢性粘膜上皮過形成の発生増加が、7.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で飲水量増加が認められたので、無毒性量は雄で 0.8 mg/kg 体重/日、雌で 2.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 [原体 (有効成分換算値) : 0、0.8、3.2 及び 12.8 mg/kg 体重/日] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎糸球体及び小腸のアミロイド沈着の増加、また、3.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎糸球体、小腸、甲状腺及び卵巣へのアミロイド沈着並びに全身性アミロイド症の増加、12.8 mg/kg 体重/日投与群の雌で心臓へのアミロイド沈着の増加が認められた。

12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腺腫の総発生頻度の有意な増加 (14/61 例、23%) が認められたが、発生率は背景データ (27~46%) よりも低い値であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でアミロイド沈着の発生頻度の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 3.2 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった (参照 4)

表 51 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12.8 mg/kg 体重/日	・腎糸球体アミロイド症及び小腸アミロイド沈着	・心臓アミロイド沈着
3.2 mg/kg 体重/日以上	3.2 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・腎糸球体アミロイド症 ・小腸、甲状腺及び卵巣アミロイド沈着 ・全身性アミロイド症
0.8 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた強制経口（原体：0、3、15 及び 75 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、1.30、6.50 及び 32.5 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、親動物では 75 mg/kg 体重/日投与群の P 雄及び F₁ 雌雄並びに 15 mg/kg 体重/日以上投与群の P 雌で体重増加抑制が、児動物では 75 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 15 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：6.50 mg/kg 体重/日）、雌で 3 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：1.30 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 15 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：6.50 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4）

表 52 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	75 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 （投与 8 週以降）		・体重増加抑制	・体重増加抑制
	15 mg/kg 体重/日以上	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制* （妊娠 0～20 日） 毒性所見なし	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	3 mg/kg 体重/日				
児動物	75 mg/kg 体重/日	75 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	75 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	15 mg/kg 体重/日以下			毒性所見なし	毒性所見なし

*：75 mg/kg 体重/日投与群では検体投与 5 週以降に認められた。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、40 及び 120 mg/kg 体重/日、有効成分換算値: 0、4.22、16.9 及び 50.6 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同投与群の胎児で骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値: 4.22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に髄膜瘤が認められた。

(参照 4、5)

表 53 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日		・ 髄膜瘤
40 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 (妊娠 6~13 日) 及び摂餌量減少 (投与期間中) §§ ・ 胎盤重量減少	・ 低体重§ ・ 骨化遅延
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 40 mg/kg 体重/日では統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

§§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、有効成分換算値: 0、2.16、8.63 及び 25.9 mg/kg 体重/日、溶媒: 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値: 2.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に髄膜瘤、小上顎、口唇裂等が認められた。(参照 4、9)

表 54 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・ 立毛	・ 髄膜瘤、小上顎、口唇裂 ・ 内水頭症 ・ 骨格異常 (頸椎弓未骨化、頸椎体未骨化、胸骨分節未骨化の増加) ・ 骨格変異 (頸椎体未骨化、胸骨分節不完全骨化、踵骨未骨化の増加) ・ 骨化遅延 (前後肢指骨)

20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、尿失禁 ・体重増加抑制（妊娠 7 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨格変異（歯状突起未骨化及び頸椎腹側結節未骨化の増加）
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、4.22、12.7 及び 42.2 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が、同投与群の胎児で吸収胚数増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に髄膜瘤及び二分脊椎が認められた。（参照 4、5）

表 55 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠 6 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7 日以降）[§] ・胎盤重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収胚数増加[§] ・着床後胚損失率増加 ・生存胎児数減少[§] ・髄膜瘤及び二分脊椎
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(5) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、2.16、8.63 及び 25.9 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、同投与群の胎児で骨格変異が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：2.16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で胎児に髄膜瘤が認められた。（参照 4）

表 56 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排糞減少 ・ ケージ受皿の赤/橙色汚れ ・ 摂餌量減少 (妊娠 7 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全胚吸収 (9 例) ・ 早期子宮内死亡増加 ・ 着床後損失率増加 ・ 生存胎児数減少[§] ・ 雄胎児率減少 ・ 低体重 ・ 髄膜瘤 ・ 骨格異常 (第 7 胸骨分節)
20 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 (妊娠 8 日以降)	・ 骨格変異 (仙椎前椎骨数 27)
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

1.3. 遺伝毒性試験

メタムナトリウム塩 (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにチャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 57 に示されている。

CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験において陽性であったが、細胞毒性が生じる濃度でのみ変異が認められており、UDS 試験及び細菌を用いた試験では陰性であった。また、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陽性であったが、チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験において陰性であった。これらのことから、メタムナトリウム塩に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、5)

表 57 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> [H17(rec+), M45(rec-)株]	5~160 µg/7 [°] イスク ¹⁾ (-S9) 10~320 µg/7 [°] イスク ¹⁾ (+S9)	陰性
	DNA 修復試験 <i>B. subtilis</i> [H17(rec+), M45(rec-)株]	0.0422~63.2 µg/7 [°] V-ト ¹⁾ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvr 株)	37.5~1,200 µg/7 [°] V-ト ¹⁾ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA92、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株)	0~1,000 µg/7 [°] V-ト ²⁾ (-S9) 0~2,500 µg/7 [°] V-ト ²⁾ (+S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hgp</i> rt 遺伝子座)	0.0196~4.22 $\mu\text{g}/\text{mL}^{\text{1)}$ (+/-S9)	陰性 ³⁾
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.422~8.44 $\mu\text{g}/\text{mL}^{\text{1)}$ (-S9) 4.22 ~ 16.88 $\mu\text{g}/\text{mL}^{\text{1)}$ (+S9)	陽性
	UDS 試験	ラット 初代培養肝細胞	0.211~106 $\mu\text{g}/\text{mL}^{\text{1)}$	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	63.3、127、250 mg/kg 体重 ¹⁾ (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 有効成分換算値

2) : 有効成分換算値であるか不明

3) : 試験が 3 回行われており、そのうち 2 試験は技術的に成立していない。試験が成立している 1 試験においては陰性の結果であった。

1.4. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素活性の検討 (マウス)

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] の最高用量投与群 (12.8 mg/kg 体重/日) の雄で背景データの範囲内であるが有意な肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたことから、肝薬物代謝酵素誘導との関連性を調べるため、ICR マウス (一群雄各 12 匹、陽性対照群 : 一群雄各 5 匹) にメタムナトリウム塩を 7 日間又は 14 日間強制経口 [原体 : (有効成分換算値) 0、1.28、12.8 及び 128 mg/kg 体重/日] 投与して、肝薬物代謝酵素活性が検討された。

いずれの投与群においても、マイクロソームタンパク量、P450 量、エトキシマリン O-脱アルキル化活性及びペントキシリゾルフィン O-脱アルキル化活性の増加は認められなかった。(参照 4)

II-3. 安全性に係る試験の概要【メタムカリウム塩】

1. 動物体内運命試験

(1) 人工胃液中における分解比較試験

0.1 M 塩酸溶液にメタムカリウム塩を 1,000 mg/L 若しくは 2,000 mg/L となるように又はメタムナトリウム塩を 900 mg/L 若しくは 1,800 mg/L となるように添加し、37°C で最大 120 分インキュベートして、MITC への分解について検討された。

メタムカリウム塩及びメタムナトリウム塩は同様の減衰傾向を示し、半減期はメタムカリウム塩で 7.24 分 (1,000 mg/L 群) 及び 7.67 分 (2,000 mg/L 群)、メタムナトリウム塩で 6.63 分 (900 mg/L 群) 及び 6.95 分 (1,800 mg/L 群) であった。

MITC の生成率はメタムカリウム塩で 1.2~1.9%、メタムナトリウム塩で 0.6~1.2% であった。(参照 7)

2. 土壌中運命試験

(1) 土壌中における分解比較試験

デシケーター中の厚層多腐植質黒ボク土 (熊本県) (以下「土壌 A」という。) 又は細粒褐色低地土 (埼玉県) (以下「土壌 B」という。) 150 mL に、メタムカリウム塩又はメタムナトリウム塩を 8.00 g 散布し、MITC への分解について検討された。

MITC 生成量はいずれも散布 8 時間後に最大となり、メタムカリウム塩及びメタムナトリウム塩で同等 (土壌 A: 12.8 mmol 及び 12.7 mmol、土壌 B: 10.6 mmol 及び 10.4 mmol) であった。また、試験終了後の残存量もメタムカリウム塩及びメタムナトリウム塩で同等 (土壌 A: 0.60 mmol 及び 0.62 mmol、土壌 B: 3.30 mmol 及び 3.58 mmol) であった。(参照 8)

3. 急性毒性試験

メタムカリウム塩 (原体、検体純度 53.5%) のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 58 に示されている。(参照 6)

表 58 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 10 匹)	630~	630~	2,500 mg/kg 体重以上: 胃内壁変色 630 mg/kg 体重以上で死亡例
		1,250	1,250	
経皮	NZW ウサギ (雌雄各 12 匹)	1,000~	1,000~	肺及び肝臓斑状化、心臓暗色化 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
		2,000	2,000	

4. 眼・皮膚に対する刺激性試験

メタムカリウム塩の原体（検体純度 53.5%）の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

眼刺激性試験において、軽度から中等度の刺激性が認められたが、72 時間後に消失した。皮膚刺激性試験において、腐食性が認められた。（参照 6）

5. 遺伝毒性試験

メタムカリウム塩（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 59 に示されている。（参照 6）

表 59 遺伝毒性試験概要（メタムカリウム塩）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (菌株不明)	処理濃度不明(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	不明	疑陽性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
検体純度：54%

6. 国際機関における評価の概要

(1) EU (EFSA)

Tier II 同等性評価に基づき、評価に用いられたメタムカリウム塩は、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられるとされており、メタムカリウム塩の評価結果については、メタムナトリウム塩の結果に基づき記載されている。（参照 9）

Ⅲ-1. 食品健康影響評価【メタムアンモニウム塩】

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタムアンモニウム塩」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したメタムアンモニウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の血液中濃度は投与 1~2 時間後に C_{max} に達した後 2~3 相性で漸減した。吸収率は少なくとも 80.4% であると考えられた。残留放射能は、膀胱、甲状腺、肝臓及び腎臓で比較的高かった。投与放射能は主に呼気及び尿中に排泄された。血漿、肝臓及び尿中に未変化のメタムアンモニウム塩は認められず、尿中代謝物として E、F、G 及び H が検出された。

¹⁴C で標識したメタムアンモニウム塩の植物体内運命試験の結果、メタムアンモニウム塩処理土壌で栽培した植物体の葉部及び根部における残留放射能はいずれも微量であり、その大部分は水溶性物質及び非抽出性の物質であると考えられた。

MITC を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、MITC の最大残留値は、ほうれんそう（茎葉）の 0.014 mg/kg（メタムアンモニウム塩換算で 0.024 mg/kg）であった。

各種毒性試験結果から、メタムアンモニウム塩投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び胃（前胃角化亢進、腺胃粘膜上皮過形成等）に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、生存児数減少、死産児数増加等が認められた。

各試験における無毒性量等は表 60 に、単回投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 61 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及びラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メタムアンモニウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) ①	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) ②	繁殖毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 60 メタムアンモニウム塩の各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、2.5、5、10、 50	雄：2.5 雌：5 雄：胸腺絶対及び比重量減少等 雌：前胃角化亢進及び 粘膜上皮肥厚等	雄：2.5 雌：5 雄：胸腺絶対及び比重量減少等 雌：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、2.2、 10.0	雌雄：2.2 雌雄：体重増加抑制、 腺胃粘膜上皮過形成 等 (発がん性は認められない)	雌雄：2.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、0.5、3.0、 15	親動物 雄：0.5 雌：3.0 児動物 雄：3.0 雌：15 親動物 雄：肝絶対及び比重量 増加 雌：体重増加抑制等 児動物 雄：体重増加抑制 (繁殖能) 児動物 雌雄：3.0 雌雄：生存児数減少、 死産児数増加等	親動物 雄：0.5 雌：3.0 児動物 雌雄：3.0 親動物 雄：肝絶対及び比重量 増加等 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：生存児数減少、 死産児数増加等 (繁殖能に対する影 響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験	0、5、15、50	母動物：5 胎児：15 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、100	雌雄：10 雌雄：前胃角化亢進	雌雄：10 雌雄：前胃角化亢進
	18か月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、5.0、 25	雌雄：5.0 雌雄：前胃扁平上皮乳 頭状過形成等 (発がん性は認められない)	雌雄：5.0 雌雄：前胃扁平上皮乳 頭状過形成等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、1、5、25	母動物：5 胎児：25 母動物：体重増加抑制 傾向及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、0.5、3、15、 100	雌雄：0.5 雌雄：嘔吐、流涎等	雌雄：0.5 雄：AST及びALT増加、 肝単核細胞浸潤等 雌：嘔吐、流涎等
ADI			NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005	NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験 ラット2世代繁殖試験	イヌ1年間慢性毒性試験

注) NOAEL：無毒性量、SF：安全係数、ADI：一日許容摂取量
¹⁾：無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 61 メタムアンモニウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエン ドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	0、356、445、556、 695、869、1,086	雌雄：356 未満 雌雄：自発運動低下、うずくまり、腹臥位姿勢
	90 日間亜急性 毒性試験	0、2.5、5、10、50	雄：50 雌：10 雄：毒性所見なし 雌：流涎
	発生毒性試験	0、5、15、50	母動物：5 胎児：15 母動物：体重増加抑制（妊娠 6～16 日）及び摂 餌量減少（妊娠 7～14 日、16 日） 胎児：骨格変異（第 7 腰椎）
マウス	急性毒性 試験	0、228、285、336、 445、556、695	雌雄：228 未満 雌雄：自発運動低下、流涎、自発運動増加、うず くまり
イヌ	1 年間慢性毒性 試験	0、0.5、3、15、100	雌雄：3 雌雄：嘔吐（雌雄全例：投与 1 時間以降）
ARfD			NOAEL：3 SF：100 ARfD：0.03
ARfD 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

Ⅲ-2. 食品健康影響評価【メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩】

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタムナトリウム塩」及び「メタムカリウム塩」の食品健康影響評価を実施した。

メタムカリウム塩については、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられることから、ADI等の設定に当たってはメタムナトリウム塩の各種試験結果を基に評価を行った。

^{14}C で標識したメタムナトリウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタムナトリウム塩の吸収率は少なくとも75.9%と考えられた。投与と放射能は投与後24時間までに大部分が主に尿及び呼気中に排泄された。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、 T_{\max} 付近では胃、肝臓、腎臓及び甲状腺で高かったが、投与後72時間までに急速に減少した。尿中では、主に代謝物G及びEが、呼気中では、MITC、COS/CS₂及びCO₂が認められた。

^{14}C で標識したメタムナトリウム塩の植物体内運命試験の結果、土壌から可食部への移行率は0.0077~0.13% TARであった。メタムナトリウム塩及びMITCは検出されず、同定された代謝物はなかった。

メタムナトリウム塩及びMITCを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メタムナトリウム塩及びMITCの含量の最大残留値(MITC換算値)は、ほうれんそうの0.045 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、メタムナトリウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)、胃(前胃粘膜上皮過形成)及び膀胱(粘膜上皮過形成)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験で、母動物に毒性の認められる用量で胎児に髄膜瘤等が認められた。

各試験における無毒性量等は表62に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表63に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0075 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

また、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の2.16 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.021 mg/kg 体重をARfDと設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.0075 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.75 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.021 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験②
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2.16 mg/kg 体重/日
(ARfD 設定根拠資料②)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2.16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 62 メタムナトリウム塩の各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			EU ²⁾	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)		
ラット	90 日間 亜急性毒 性試験	原体 : 0、2、20、 60、200 ----- 有効成分換算 値 : 0、0.84、8.4、 25.2、84	/	/	雌雄 : 0.84 雌雄 : 前胃粘膜角 化亢進等	雌雄 : 0.84 雄 : 飲水量増加、前 胃粘膜角化亢進 雌 : 尿量増加、前胃 粘膜角化亢進、RBC 及び Alb 減少		
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	有効成分換算 値 : 0、0.8、2.4、 7.2			雄 : 0.8 雌 : 2.4 雄 : 膀胱び慢性粘 膜上皮過形成等 雌 : 飲水量増加	雄 : 0.8 雌 : 2.4 雄 : 膀胱粘膜上皮過 形成 雌 : 飲水量増加		
	2 世代 繁殖試験	原体 : 0、3、15、 75 ----- 有効成分換算 値 : 0、1.30、 6.50、32.5			親動物 雄 : 6.50 雌 : 1.30 児動物 雌雄 : 6.50 親動物 雌雄 : 体重増加抑 制 児動物 雌雄 : 体重増加抑 制 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物 雌雄 : 1.30 児動物 雌雄 : 6.50 親動物 雄 : 流涎 雌 : 流涎、体重増加 抑制 児動物 雌雄 : 体重増加抑制 (繁殖能に対する 影響は認められな い)		
	発生毒性 試験①	原体 : 0、10、40、 120 ----- 有効成分換算 値 : 0、4.22、 16.9、50.6			発生毒性試験 ①及び②の総 合評価とし て、 2.16 ⁴⁾	NOEL : 4.22 ³⁾	母動物 : 4.22 胎 児 : 4.22 母動物 : 体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児 : 骨化遅延等 (髄膜瘤が認めら れた)	母動物 : 4.22 胎 児 : 4.22 母動物 : 体重増加抑 制、摂餌量減少 胎児 : 胎盤重量減 少、骨化遅延 (催奇形性不明確)
		発生毒性 試験②				原体 : 0、5、20、 60	/	母動物 : 2.16 胎 児 : 2.16

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU ²⁾	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		有効成分換算 値：0、2.16、 8.63、25.9			母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重等 (髄膜瘤、口唇裂等が認められた)	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：体重増加抑制、骨格変異 60 mg/kg 体重/日で催奇形性あり
マウス	90 日間 亜急性毒性試験	原体：0、3、30、 100、300 有効成分換算 値：0、1.26、 12.6、42.0、126			雄：1.26 雌：12.6 雄：膀胱粘膜上皮過形成 雌：前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成、膀胱粘膜上皮過形成	雄：1.26 雌：12.6 雄：膀胱粘膜上皮過形成 雌：前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成、膀胱粘膜上皮過形成
	18 か月 間発がん性試験	有効成分換算 値：0、0.8、3.2、 12.8			雄：3.2 雌：0.8 雌雄：アミロイド沈着の発生頻度の増加 (発がん性は認められない)	雄：3.2 雌：0.8 雌雄：アミロイド沈着の発生頻度の増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	原体：0、10、30、 100 有効成分換算 値：0、4.22、 12.7、42.2	発生毒性試験①及び②の総合評価として、 2.16 ⁴⁾	NOEL： 4.22 ³⁾	母動物：12.7 胎児：12.7	母動物：12.7 胎児：4.22
	発生毒性試験②	原体：0、5、20、 60			母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：吸収胚数増加等 (髄膜瘤及び二分脊椎が認められた)	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、子宮重量減少 胎児：吸収胚数増加、着床後胚損失率増加、生存胎児数減少 (催奇形性不明確)
					母動物：2.16 胎児：2.16	母動物：2.16 胎児：2.16

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU ²⁾	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		有効成分換算 値：0、2.16、 8.63、25.9			母動物：体重増加 抑制 胎児：骨格変異 (髄膜瘤が認めら れた)	母動物：体重増加抑 制 胎児：骨格変異 (催奇形性は認め られない)
イヌ	90日間 亜急性毒 性試験	有効成分換算 値：0、0.25、 0.75、2			雌雄：2 雌雄：毒性所見な し	雌雄：2 雌雄：毒性所見なし
	1年間慢 性毒性試 験	有効成分換算 値：0、0.25、 0.75、2.00			雄：0.75 雌：2.00 雄：ALP 増加 雌：毒性所見なし	雄：0.75 雌：2.00 雄：ALP 増加 雌：毒性所見なし
ADI			NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001	設定せず	NOAEL：0.75 SF：100 ADI：0.0075	NOAEL：0.75 SF：100 ADI：0.0075
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間慢 性毒性試験		イヌ1年間慢性毒 性試験	イヌ1年間慢性毒 性試験

注) NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、SF：安全係数、ADI：一日許容摂取量、/：資料なし

- 1)：無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
- 2)：EFSA 又は豪州が評価に用いた資料が農薬抄録の資料と同じと考えられる場合に無毒性量を記載した。
- 3)：参照資料 3 (豪州④) において、NOEL は原体投与量で記載されているため、純度で換算した値を記載した。
- 4)：参照資料 4 (EFSA) において、NOAEL は原体投与量で記載されているため、純度で換算した値を記載した。

表 63 メタムナトリウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 ²⁾ (中枢神経)	原体 : 0、30、100、300	雄 : 13.3
		有効成分換算値 : 0、 13.3、44.2、133	雄 : 体温低下 (投与 2 時間後)
	急性毒性	原体 : 650、820、1,020、 1,280、1,600、2,000	雌雄 : 280 未満
		有効成分換算値 : 280、 353、440、552、690、 862	雌雄 : 鎮静、眼瞼下垂及び流涎 (投与直後)
	発生毒性 試験①	原体 : 0、10、40、120	母動物 : 4.22 胎児 : 16.9
有効成分換算値 : 0、 4.22、16.9、50.6		母動物 : 体重増加抑制 (妊娠 6~13 日) 及び摂餌量減少 (投与期間中) 胎児 : 髄膜瘤	
発生毒性 試験②	原体 : 0、5、20、60	母動物 : 2.16 胎児 : 8.63	
	有効成分換算値 : 0、 2.16、8.63、25.9	母動物 : 体重増加抑制 (妊娠 7 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6 日以降) 胎児 : 髄膜瘤、口唇裂、内水頭症	
マウス	一般薬理試験 ²⁾ (中枢神経)	原体 : 0、30、100、300、 1,000	雄 : 13.3
		有効成分換算値 : 0、 13.3、44.2、133、442	雄 : 自発運動低下等
	急性毒性	原体 : 330、410、510、 640、800、1000	雌雄 : 142 未満
ウサギ	発生毒性 試験①	原体 : 0、10、30、100	胎児 : 12.7
		有効成分換算値 : 0、 4.22、12.7、42.2	胎児 : 髄膜瘤及び二分脊椎
	発生毒性 試験②	原体 : 0、5、20、60	母動物 : 2.16 胎児 : 8.63
		有効成分換算値 : 0、 2.16、8.63、25.9	母動物 : 体重増加抑制 (妊娠 8 日以降) 胎児 : 髄膜瘤
ARfD			NOAEL : 2.16 SF : 100 ARfD : 0.021
ARfD 設定根拠資料			ラット及びウサギ発生毒性試験②

ARfD : 急性参照用量 SF : 安全係数 NOAEL : 無毒性量

1) : 無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

2) : 農薬抄録において、原体投与量で記載されているため、純度で換算した値を記載した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
-	MITC	メチルイソチオシアネート
B	MTU	N-メチルチオウレア
C	DMTU	N, N' -ジメチルチオウレア
D	DMU	N, N' -ジメチルウレア
E	MITC の システイン抱合体	S-(N-メチルチオカルバモイル)システイン
F	MC の システイン抱合体	S-(N-メチルカルバモイル)システイン
G	MITC の N-アセチルシス 테인抱合体	S-(N-メチルチオカルバモイル)-N-アセチルシステイ ン
H	MC の N-アセチルシス 테인抱合体	S-(N-メチルカルバモイル)-N-アセチルシステイン
I	MA	メチルアミン
J	.	N-メチルホルムアミド
K	.	N-メチルチオホルムアミド
L	DMTD	二硫化 N, N' -ジメチルチウラム

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
C _{max}	最高濃度
DT ₅₀	半減期
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

略称	名称
WBC	白血球数

<別紙3-1：作物残留試験成績（国内）【メタムアンモニウム塩】>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					MITC				メタムアンモニウム塩#			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こんにゃく (露地) (球茎) 平成4年度	1	150	1	169	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
	1			171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
だいこん (露地) (根部) 平成6年度	1	150	1	74	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			62	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (根部) 平成6年度	1	150	1	74	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			62	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (つまみ菜) 平成6年度	1	150	1	24	/	/	<0.003	<0.003	/	/	<0.005	<0.005
	1			23	/	/	<0.003	<0.003	/	/	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (間引き菜) 平成6年度	1	150	1	35	/	/	<0.003	<0.003	/	/	<0.005	<0.005
	1			34	/	/	<0.003	<0.003	/	/	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 平成6年度	1	150	1	75	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			97	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (葉球) 平成5年度	1	150	1	69	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
	1			77	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
たまねぎ (露地) (りん茎) 平成5年度	1	150	1	280	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			259	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
根深ねぎ (露地) (茎葉) 平成5、6年度	1	150	1	269	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
	1			253	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
葉ねぎ (露地) (茎葉) 平成5、6年度	1	150	1	269	/	/	<0.003	<0.003	/	/	<0.005	<0.005
	1			224	/	/	<0.003	<0.003	/	/	<0.005	<0.005
トマト (施設)	1	150	1	115	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					MITC				メタムモニウム塩 [#]			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 平成11年度	1			96	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成5年度	1	150	1	56	<0.003	<0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.005	0.005
	1		58	<0.003	<0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.005	0.005	
すいか (露地) (果実) 平成5年度	1	150	1	91	<0.003	<0.003	0.003	0.002	<0.005	<0.005	0.005	0.004
	1		107	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成11年度	1	150	1	60	0.009	0.008	0.008	0.007	0.015	0.014	0.013	0.012
	1		55	0.007	0.007	0.006	0.006	0.012	0.012	0.011	0.011	
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成12年度	1	150	1	54	/	/	0.014	0.014	/	/	0.023	0.023
			1	61	/	/	0.011	0.010	/	/	0.019	0.017
			1	68	/	/	0.007	0.007	/	/	0.012	0.012
	1		1	48	/	/	0.014	0.014	/	/	0.024	0.024
			1	55	/	/	0.012	0.012	/	/	0.020	0.020
			1	62	/	/	0.009	0.008	/	/	0.015	0.014
いちご (施設) (果実) 平成12年度	1	200	1	104	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
1	1		118	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

注) 使用製剤：液剤 (50%)

使用方法：土壌灌注 (ただし、トマト…土壌混和、ほうれんそう及びいちご…灌水チューブ処理)

#：換算係数 1.7 (メタムモニウム塩の分子量/MITCの分子量) を用いてメタムモニウム塩に換算した値

/：分析を実施しなかった。

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙3-2：作物残留試験成績（国内）【メタムナトリウム塩】>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				メタムナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成16、19 年度	1	180	1	134	0.03	0.03	0.02	0.02	/	/	/	/
	1	240	1	104	0.005	0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
さといも (露地) (塊茎) 平成6年度	1	120	1	196	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	230	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
さといも (露地) (塊茎) 平成10年度	1	180	1	195	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		1	193	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
かんしょ (露地) (塊根) 平成7年度	1	180	1	144	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
	1		1	137	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
やまのいも (露地) (塊茎) 平成19年度	1	180	1	196	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	/	/	/	/
	1		1	209	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	/	/	/	/
こんにゃくい も (露地) (球茎) 平成4年度	1	120	1	166	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	177	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	159	0.007	0.007	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	1	169	0.006	0.006	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005
こんにゃくい も (露地) (球茎) 平成21年度	1	180	1	207	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		1	156	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
だいこん (露地) (根 部) 平成3年度	1	120	1	74	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	98	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (根 部) 平成11年度	1	180	1	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		1	69	0.005	0.005	0.003	0.003	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				マグネシウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 平成3年度	1	120	1	74	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	98	0.011	0.011	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (葉部) 平成11年度	1	180	1	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		1	69	0.006	0.006	0.005	0.005	/	/	/	/
だいこん (露地) (幼葉) 平成5年度	1	120	1	28	/	/	0.036	0.032	/	/	<0.005	<0.005
			1	35	/	/	0.015	0.015	/	/	<0.005	<0.005
	1		1	31	/	/	0.032	0.030	/	/	<0.005	<0.005
			1	38	/	/	0.025	0.023	/	/	<0.005	<0.005
かぶ (露地) (根部) 平成6年度	1	120	1	122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
かぶ (露地) (葉部) 平成6年度	1	120	1	122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 平成7年度	1	240	1	78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	130	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (葉球) 平成8年度	1	240	1	98	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	130	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
チンゲンサイ (施設) (茎葉) 平成22年度	1	180	1	44	<0.01	<0.01	0.02	0.02	/	/	/	/
	1		1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成18年度	1	180~ 190	1	90	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	/	/	/	/
	1		1	98	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	/	/	/	/
ごぼう (露地)	1	120	1	161	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				マグネシウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(根 部) 平成4年度	1		1	182	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
レタス (露 地) (茎 葉) 平成13年度	1	180	1	63	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	60	<0.003	<0.003	0.003	0.003				
たまねぎ (露 地) (茎 葉) 平成13年度	1	240	1	174	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	296	0.009	0.008	0.005	0.005				
ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成11年度	1	180	1	66	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1	60	1	84	<0.003	<0.003	0.003	0.003				
ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成12年度	1	180	1	61	0.005	0.005	0.003	0.003				
ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成12年度	1	180	1	195			<0.002	<0.002				
	1	222	1	167			<0.002	<0.002				
にんにく (露 地) (麟 茎) 平成19年度	1	180	1	293			0.02	0.02				
	1		1	278			0.02	0.02				
にら (露 地) (茎 葉) 平成15年度	1	180	1	213	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	1		1	137	0.005	0.005	<0.005	<0.005				
にんじん (露 地) (根 部) 平成3年度	1	120	1	126	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	133	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	145	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	152	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん (露 地) (根 部) 平成12年度	1	180	1	158	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	127	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				ナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 平成3年度	1	120	1	79	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	76	<0.005	<0.005	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト (施設) (果実) 平成13年度	1	180	1	67	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		1	108	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
ピーマン (施設) (果実) 平成7年度	1	120	1	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	0.008	0.008
	1		1	59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
ピーマン (施設) (果実) 平成21年度	1	240	1	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
なす (施設) (果実) 平成6年度	1	120	1	59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なす (施設) (果実) 平成22年度	1	240	1	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	120	1	62	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	69	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	49	<0.005	<0.005	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	56	<0.005	<0.005	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成12年度	1	180	1	46	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		1	86	0.006	0.006	0.003	0.003	/	/	/	/
かぼちゃ (施設) (果実) 平成12、13年 度	1	180	1	109	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		1	87	0.003	0.003	0.003	0.003	/	/	/	/
	1	300	1	99	0.034	0.034	0.020	0.020	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				ナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (施設) (果実) 平成4年度	1	120	1	86	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
すいか (施設) (果実) 平成10年度	1	180	2	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		2	91	0.023	0.023	0.023	0.022	/	/	/	/
すいか (施設) (果実) 平成13、14 年度	1	180	1	184	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1		1	104	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
メロン (施設) (果実) 平成4年度	1	120	1	106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) (果実) 平成16年度	1	240	1	137	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
	1		1	96	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成8年度	1	120	1	51	0.045	0.044	0.028	0.028	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	64	0.024	0.024	0.020	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	51	0.024	0.024	0.020	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成11年度	1	180	1	55	0.005	0.005	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1		1	50	0.004	0.004	<0.002	<0.002	/	/	/	/
みずな (施設) (茎葉) 平成23年度	1	180	1	55	/	/	0.07	0.06	/	/	/	/
	1		1	49	/	/	0.02	0.02	/	/	/	/
しょうが (露地) (塊茎) 平成8年度	1	180	1	195	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	229	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
未成熟えんどう う	1	180	1	121	0.012	0.011	0.007	0.007	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				メタトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) (さや) 平成12年度	1		1	140	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	/	/	/	/
未成熟えんどう (施設) (さや) 平成13年度	1	180	1	82	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	/	/	/	/
みょうが (施設) (花穂) 平成10、11年 度	1	180	1	230	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1		1	76	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	/	/	/	/
いちご (施設) (果実) 平成4年度	1	120	1	158	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	165	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	148	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
いちご (施設) (果実) 平成11年度	1	180	1	96	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1		1	131	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	/	/	/	/

注) 使用製剤：液剤 (30%)

#：平成8年までは、メタトリウム塩及びMITCを個別に分析し、平成9年以降はメタトリウム塩及びMITCの合量を一括してMITCとして測定する分析法を適用し、MITCの分析結果を得た。

/：分析を実施しなかった。

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 15 号）
- 3 農薬抄録 カーバム（殺虫剤）（平成 24 年 6 月 29 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 4 農薬抄録 カーバムナトリウム塩（殺菌剤）（平成 24 年 8 月 27 日改訂）：バックマン・ラボラトリーズ株式会社、一部公表
- 5 豪州④： Metham Sodium, Dazomet and Methylisothiocyanate (MITC). Volume III. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 6 Health & Environmental Profile : Buckman Laboratories, Inc.、未公表
- 7 人工胃液中に於けるカーバム Na 塩及びカーバム K 塩のメチルイソチオシアネートへの分解速度測定試験：（財）残留農薬研究所、1999 年、未公表
- 8 キルパー分解速度測定試験：バックマンラボラトリーズ株式会社、1997 年、未公表
- 9 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metham. European Food Safety Authority (2011)

第三部
農薬評価書

メチルイソチオ
シアネート

2015年3月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①.....	8
(2) ラット②.....	13
(3) ラット③.....	13
(4) ラット④.....	13
(5) イヌ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) トマト.....	16
(2) だいこん.....	17
(3) トマト、レタス及びからしな.....	18
3. 土壌中運命試験.....	23
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	23
(2) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験①.....	24
(2) 加水分解試験②.....	25
(3) 水中光分解試験①.....	25
(4) 水中光分解試験②.....	26
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物残留試験.....	27
7. 一般薬理試験.....	27

8. 急性毒性試験.....	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	30
10. 亜急性毒性試験.....	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	31
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	31
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	32
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	32
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)③.....	33
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	33
(7) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	33
(8) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	34
(9) 1か月間亜急性経皮毒性試験(ラット)①.....	34
(10) 1か月間亜急性経皮毒性試験(ラット)②.....	34
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	35
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	35
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	35
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	36
12. 生殖発生毒性試験.....	36
(1) 3世代繁殖試験(ラット).....	36
(2) 2世代繁殖試験(ラット).....	37
(3) 発生毒性試験(ラット)①.....	37
(4) 発生毒性試験(ラット)②.....	38
(5) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	38
(6) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	38
(7) 発生毒性試験(ウサギ)③.....	39
13. 遺伝毒性試験.....	39
14. その他の試験.....	40
(1) 消化管に及ぼす影響.....	40
III. 食品健康影響評価.....	42
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	51
・別紙2: 検査値等略称.....	52
・別紙3: 作物残留試験成績.....	53
・参照.....	58

<審議の経緯>

- 1976年 1月 13日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安 0611 第 15 号）、関係書
類の接受（参照 2～9）
2013年 6月 17日 第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 12月 6日 第 33 回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 10月 29日 第 40 回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 11月 28日 第 41 回農薬専門調査会評価第一部会
2015年 1月 21日 第 118 回農薬専門調査会幹事会
2015年 2月 3日 第 547 回食品安全委員会（報告）
2015年 2月 4日 から 3月 5日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 3月 12日 第 120 回農薬専門調査会幹事会
2015年 3月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年 3月 24日 第 554 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年 7月 1日から）

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年 3月 31日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

- ・評価第二部会
吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介
- ・評価第三部会
三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲
- ・評価第四部会
西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

小野 敦
佐々木有
田村廣人

川口博明
代田眞理子

玉井郁巳

藤本成明
細川正清
本間正充

永田 清
八田稔久
増村健一

根本信雄
森田 健

與語靖洋

*: 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

- ・幹事会
西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子
- ・評価第一部会
上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子
- ・評価第二部会
吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子
- ・評価第三部会
三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦
- ・評価第四部会
西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
細川正清

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

佐々木有
代田眞理子

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

本間正充
根岸友恵
山本雅子
吉田 充

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

本多一郎
山手丈至

井上 薫
加藤美紀

玉井郁巳
中塚敏夫

森田 健
與語靖洋

<第33回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

要 約

殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「メチルイソチオシアネート (MITC)」(CAS No. 556-61-6) について、農薬抄録及び各種資料 (豪州及び EU) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット及びイヌ)、植物体内運命 (トマト、だいこん等)、作物残留、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、3 世代及び 2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、MITC 投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、肝臓 (重量増加、肝細胞脂肪変性等) 及び前胃 (肥厚等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、MITC の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の 10 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メチルイソチオシアネート

英名：methyl isothiocyanate (ISO)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチルイソチオシアネート

英名：methyl isothiocyanate

CAS (No. 556-61-6)

和名：イソチオシアネートメタン

英名：isothiocyanatomethane

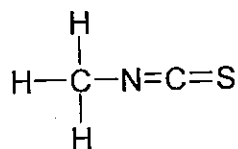
4. 分子式

C_2H_3NS

5. 分子量

73.11

6. 構造式



7. 開発の経緯

メチルイソチオシアネート (MITC) は、1958年にドイツ Schering AG 社により開発された。本剤は土壌処理により速やかにガス化して拡散し、土壌中の病原菌、害虫、線虫及び雑草種子に対して薬効を示すことが知られている。国内では、1976年に初めて農薬登録された。海外においては、ヨーロッパ及び北米で MITC 単剤及び D-D との混合剤の登録が行われたが、2006年までに全ての登録は失効している。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、メチルイソチオシアネート (MITC) のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[met- ^{14}C]MITC」という。)、イソチオシアノ基の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[iso- ^{14}C]MITC」という。) 及びイオウを ^{35}S で標識したもの (以下「[iso- ^{35}S]MITC」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) から MITC に換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

①吸収

a. 血液中濃度推移

Wistar ラット (一群雄 4 又は 5 匹) に [met- ^{14}C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与後 24 時間までの連続採血で得られた血液試料及び分布試験 [1. (1) ②] で投与後 28 日まで経時的に採取した血液試料中の放射能を測定して、血液中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。(参照 2)

表 1 薬物動態学的パラメータ

T_{\max} (hr)	0.25~1
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	18.6~20.5
$T_{1/2}$ α 相 (hr)	8.05~8.2
$T_{1/2}$ β 相 (日)	17.7

b. 吸収率

尿糞及び呼気中排泄試験 [1. (1) ④a.] より得られた投与後 24 時間の尿及び呼気中の放射能の合計から、MITC の吸収率は少なくとも 77.0% と考えられた。(参照 2)

②分布

a. 体内分布

Wistar ラット (一群雄 3 又は 5 匹) に [met- ^{14}C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

放射能は、肝臓、腎臓及び赤血球への顕著な移行が認められるとともに、投与後初期の脂肪組織を除く全ての組織で血漿より高い濃度が認められた。この対血漿レベルは全組織とも経時的に上昇し、高い組織親和性が認められた。各組織か

らの放射能の消失は、血球、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織等で緩慢であった。投与28日後においても、2.8%TRRが体組織に保持され、ラット体内における比較的高い残留性が示唆された。(参照2)

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与後時間	臓器及び組織中濃度
3時間	胃(311)、血球(33.3)、全血(15.1)、肝臓(14.6)、腸管(12.5)、腎臓(12.5)、脾臓(9.59)、膵臓(8.16)、肺(6.74)、骨髄(5.94)、血漿(1.44)
1日	肝臓(7.55)、骨髄(6.61)、甲状腺(5.73)、胃(4.99)、腸管(4.35)、血球(4.14)、腎臓(3.92)、脾臓(3.86)、副腎(3.80)、肺(3.73)、被毛(3.52)、血漿(0.72)
7日	被毛(4.81)、肝臓(1.81)、副腎(1.51)、腎臓(1.48)、甲状腺(1.38)、血球(1.34)、肺(1.31)、脳下垂体(1.19)、胸腺(1.14)、膵臓(1.10)、精囊(1.07)、心臓(1.06)、脾臓(1.01)、涙腺(1.01)、カーカス ¹ (1.01)、骨格筋(0.85)、精巣(0.67)、骨髄(0.62)、胃(0.62)、全血(0.61)、精巣上体(0.59)、血漿(0.09)
14日	被毛(5.63)、血球(0.86)、肝臓(0.62)、肺(0.62)、カーカス(0.61)、心臓(0.59)、精囊(0.52)、腎臓(0.51)、骨格筋(0.51)、脳下垂体(0.48)、血漿(0.03)
28日	被毛(3.91)、血球(0.63)、カーカス(0.45)、全血(0.27)、腎臓(0.25)、涙腺(0.25)、肝臓(0.24)、血漿(<0.02)

注) 各数値は5例の平均値(投与後28日のみ3例の平均値)を示す。

b. 組織残留物と高分子物質への結合

体内分布試験 [1. (1)②a.] における投与3時間後の肝臓中の親油性物質の有無について、*n*-ヘキサン抽出による検討が実施された。抽出された放射能は1.1%TRRと低レベルであった。この抽出物は減圧濃縮により97%が消失した(揮発性物質)ことから、未変化のMITCと推察された。

体内分布試験 [1. (1)②a.] の投与3時間から7日後の7種の臓器及び組織を用い、タンパク質等の細胞内高分子物質からなる残渣中に検出される放射能(TCA不溶性及び有機溶媒非抽出性)について検討が行われた。

臓器及び組織中の高分子物質への結合放射能は表3に示されている。

血漿及び血球中では約80%TRR以上が抽出可能であったが、肝臓、腎臓、精巣、精囊及び精巣上体+輸精管では約30~60%TRRが抽出不能であり、これら組織中残留放射能の細胞内高分子物質への結合が示唆された。この結合残渣の形成に伴い、投与3時間後の肝グルタチオン量は対照群の74%に低下していた。

(参照2)

¹ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

表3 臓器及び組織中の高分子物質への結合放射能

臓器・組織	結合放射能					
	投与3時間後		投与1日後		投与7日後	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
肝臓	5.67	38.1	3.50	45.5	1.04	51.5
腎臓	4.94	40.3	2.77	48.8	0.59	41.6
精巣	0.57	35.8	0.46	39.9	0.20	30.5
精囊	0.60	34.4	1.29	62.3	0.52	52.1
精巣上体+輸精管	0.85	57.0	0.50	47.5	0.21	35.9
血球	3.91	11.7	2.70 [#]	31.0 [#]	0.23	16.9
血漿	-	-	0.15 [#]	19.9 [#]	-	-

: 2例の平均値 (ほかは5例の平均値)

- : 測定せず

c. *In vitro* 結合試験

Wistar ラットより調製した肝ホモジネート 9,000 g 上清又はミクロソーム画分と [met-¹⁴C]MITC との結合試験が実施された。

表4に [met-¹⁴C]MITC の生体高分子物質との *in vitro* 共有結合試験結果が示されている。

9,000 g 上清液では煮沸による失活化により、添加 [met-¹⁴C]MITC 量の 54% が結合して 5.6 倍に、またミクロソーム画分では 1.5 倍にそれぞれ増加した。低分子 SH 化合物のシステインは失活酵素系において、また、グルタチオンは、native 酵素系と失活酵素系の両系において結合に対する抑制効果を示し、その作用は native 酵素系においてより顕著であった。以上の結果から、TCA 不溶性の蛋白を主体とする残渣中への放射能の取り込みは未変化の MITC による非酵素的な結合によるものと考えられ、結合部位は MITC の化学的特性から -SH、-NH₂ 等の求核性残基と推定された。このことは、MITC の主要代謝系がグルタチオンによる抱合化であること、また、MITC 投与により肝臓グルタチオンレベルの低下が認められることとよく一致していた。生体内低分子 SH 化合物の主成分であるグルタチオンは、*in vivo* においても MITC の生体高分子物質への親電子的な結合をグルタチオン抱合化によって抑制し、生体高分子物質を保護しているものと考えられた。(参照2)

表4 [met-¹⁴C]MITCの生体高分子物質との *in vitro* 共有結合

試験系	結合放射能 (μmol)	対比 (%)
肝ホモジネート 9,000 g 上清		
煮沸酵素基本酵素系	0.268	100
+1 mM システイン	0.211	79*
+1 mM グルタチオン	0.211	79*
native 酵素基本酵素系	0.049	18*
-NADPH	0.157	59*
+1 mM グルタチオン	0.015	6*
+1 mM SKF525A	0.051	19*
肝ミクロソーム分画		
煮沸酵素基本酵素系	0.187	100
native 酵素基本酵素系	0.121	65*
-NADPH	0.123	65*

注) 基本酵素系: [met-¹⁴C]MITC 0.5 μmol、NADPH 生成系、塩化マグネシウム 5 μmol 及びラット肝ホモジネート 9,000 g 上清又は肝ミクロソーム分画 (肝臓 240 mg 相当) を含む 1 mL の 0.2M トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4)。好氣的条件下、37°C で 20 分間反応させ、5% TCA により反応を停止。*: P<0.01

③代謝

体内分布試験 [1. (1) ②a.], 尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (1) ④a.] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] で得られた試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

呼気、尿、胆汁及び組織中の代謝物は表 5 に示されている。

呼気中に排泄された放射能は、捕集液のモノエタノールアミンを濃塩酸に滴下し、生じた気体を水酸化バリウムと反応させた結果、放射性の炭酸バリウムが形成されたことから、CO₂ が主体 (84%TRR 以上) であることが示唆された。

尿及び胆汁試料の TLC 分析の結果、それぞれ 5 種類以上の放射性代謝物が検出され、尿中放射能の 74.2%TRR を占める主要代謝物は MITC の N-アセチルシステイン抱合体であるメルカプツール酸 (M03) と同定された。胆汁中では MITC のグルタチオン抱合体 (M01) が 67.9%TRR を占め、微量成分として、尿中の主要代謝物である M03 が 2.0%TRR、MITC のシステイン抱合体 (M02) が 4.2%TRR 認められた。

MITC の主な代謝経路は、グルタチオン抱合体 (M01) 形成の後、システイン抱合体 (M02) を経てメルカプツール酸 (M03) となって排泄される経路が考えられた。投与された MITC の 56% 以上はこの経路によって代謝されると考えられ、組織残留物中の抽出可能な非結合代謝物の主体は、これら MITC のグルタチオン関連抱合体であると考えられた。

その他の代謝経路として、CO₂ 形成に至る代謝系と未同定の数種類の微量代謝

物の形成にかかわる代謝系が存在し、M01 の腸内細菌代謝産物に由来する可能性も考えられた。(参照 2、4)

表 5 呼気、尿、胆汁及び組織中の代謝物 (%TAR)

試料	採取時間	MITC	代謝物
呼気	24 時間	ND	CO ₂ (≥5.2)、未同定(≤1.0)
	7 日間 ¹⁾	-	CO ₂ (7.1)、未同定(1.4)
尿	6 時間	2.2 [#] §	M03(74.2) [#] 、未同定(25.8) [#]
	7 日間 ²⁾	-	M03(56.0)、未同定(19.5)
胆汁	6 時間	ND	M01(67.9) [#] 、未同定(28.2) [#] 、M02(4.2) [#] 、M03(2.0) [#]
肝臓	3 時間	0.03 [§]	M01+M02+M03(1.9)、M04(1.1)
消化管 ³⁾	24 時間		MITC+M01+M02+M03(1.2)、M04(0.7)
全体組織 ³⁾	24 時間		MITC+M01+M02+M03(10.1)、M04(5.9)
	7 日間		MITC+M01+M02+M03(4.0)、M04(2.3)

- 1) : 24 時間での比率を 7 日間の呼気中排泄率 (解析による推定値) に乗じた。
 2) : 6 時間での比率を 7 日間の尿中排泄率に乗じた。
 3) : 肝臓での比率を消化管又は全体組織の分布率に乗じた。
 #: %TRR § : 別系での測定結果 - : 未分析又は該当しない ND : 検出されず。

④排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に [met-¹⁴C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 7 日後までの尿及び糞並びに投与 24 時間後までの呼気を採取して排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能は主に尿中へ排泄され、投与後 7 日の排泄率は尿中に 75.5%TAR、糞中に 2.44%TAR であった。呼気中への排泄は投与後 1 時間で最も多く、24 時間の排泄率は 6.18%TAR であった。(参照 2、4)

表 6 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与後時間	24 時間	7 日間
尿	70.8	75.5
糞	1.3	2.44
呼気	6.18	8.5 [#]
合計 (体外排泄量)	78.3	86.4

: 積分法解析による推定値

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雄 5 匹) に [met-¹⁴C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁への排泄は、投与後 24 時間で 10.6%TAR であった。排泄濃度及び排泄速度ともに投与 0.5~1 時間後に最高となった。(参照 2)

(2) ラット②

Wistar ラット (雄、匹数不明) に MITC を 10 mg 単回経口投与し、尿を採取して代謝物分析を実施した結果、MITC の *N*-アセチルシステイン抱合体であるメルカプツール酸 (M03) として排泄されることが示された。(参照 5)

(3) ラット③

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [met-¹⁴C]MITC を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

排泄パターンは雌雄でほぼ同様であった。投与後 7 日までに放射能は主に尿中に排泄され (81.0%TAR)、その大部分は投与後 24 時間までに回収された。

投与 7 日後の組織中放射能は、甲状腺 (約 1.0 µg/g) 及び下垂体 (約 0.8 µg/g) で高く、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、副腎、筋肉及び卵巣では 0.3~0.5 µg/g、精巣、脂肪、眼、脳、骨、消化管、血液、血漿及びカーカスでは 0.1~0.3 µg/g の濃度であった。

投与後 24 時間の尿中には未変化の MITC は検出されず、主な代謝物として M03 が 65~86%TRR、ほかに 3 種類の極性代謝物が認められた。投与 12 時間後に摘出した肝臓について、水酸化ナトリウムで加熱処理したところ、約 70%TRR がメチルアミン (M05) を主成分とする揮発性物質に変換されたことから、放射能は MITC 又はメルカプツール酸として存在していると考えられた。一方、投与 7 日後の肝臓では、同様の処理で M05 の生成は認められず、MITC 又は抱合体として存在していないと考えられた。各種抽出試験結果から、この時点の放射能は遊離アミノ酸プールには僅かであり、大部分は可溶性及び不溶性タンパクに残留していることが示された。これらのことから、MITC は炭素ユニットにまで完全に代謝され、基礎代謝プールへと取り込まれることが示唆された。(参照 5)

(4) ラット④

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [iso-¹⁴C]MITC を 4.4 mg/kg 体重 (以下 [1. (4)] において「低用量」という。) 及び 33 mg/kg 体重 (以下 [1. (4)] において「高用量」という。) で単回経口投与後の動物体内運命試験が実施された。また、SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に [iso-¹⁴C]MITC を 45 mg/kg 体重で単回経口投与して組織中代謝物分析が行われた。

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

低用量投与群では、投与後 0.5 時間で C_{max} に達し、24 時間まで急速に低下した。72 時間以降は漸減したが、雌の方が緩慢であった。高用量投与群においても、投与後 0.5 時間に C_{max} に達した後 24 時間まで急速に低下した。その後漸減したが、濃度推移は雌雄でほぼ同様であった。(参照 7、8)

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	4.4 mg/kg 体重		33 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
性別			0.5	0.5
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	1.53	1.60	10.6	11.4
$T_{1/2}$ (hr)	73.6	83.7	72.0	70.5
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	16.7	24.2	124	155

②体内分布

投与後 168 時間の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

低用量投与群及び高用量投与群とも、甲状腺、肝臓及び腎臓で比較的高い残留放射能濃度が認められた。(参照 7、8)

表 8 投与後 168 時間の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	雄	雌
4.4 mg/kg 体重	甲状腺(0.248)、肝臓(0.119)、腎臓(0.080)、カーカス(0.079)、血液(0.062)、副腎(0.058)、心臓(0.038)、肺(0.037)、消化管(0.036)、眼(0.034)	甲状腺(0.370)、腎臓(0.137)、肝臓(0.107)、血液(0.094)、カーカス(0.080)、骨髄(<0.078)、肺(0.077)、消化管(0.068)、副腎(0.060)、心臓(0.059)
33 mg/kg 体重	甲状腺(1.58)、肝臓(0.89)、腎臓(0.76)、血液(0.67)、カーカス(0.55)、肺(0.41)、副腎(0.38)、心臓(0.30)、眼(0.29)、消化管(0.25)	甲状腺(4.07)、腎臓(1.57)、肺(1.04)、血液(0.91)、カーカス(0.86)、副腎(0.81)、肝臓(0.65)、骨髄(0.62)、心臓(0.51)、卵巣(0.50)

③尿及び組織中代謝物

尿、糞及び呼気中排泄試験[1. (4)④]で得られた尿及び別途組織中代謝物分析用に採取した肝臓及び腎臓を試料として、TLC 分析による代謝物同定・定量試験が実施された。

低用量投与群の投与後 24 時間に排泄された尿中では、雌雄ラットとも代謝物 M03 が最も多く認められ (55.5~62.2% TAR)、そのほか代謝物 M07 及び M02 がそれぞれ 6.4~9.3% TAR 及び 4.1~4.8% TAR 認められた。また、未同定代謝物が 1.7~4.7% TAR 認められた。高用量投与群においても低用量投与群と類似の代謝パターンであった。

肝臓及び腎臓中の主要代謝物は雌雄とも M02 で 6.4~21.2%TRR 認められ、また、未同定代謝物が 31.6~67.0%TRR 認められた。雌雄ラットの肝臓において、M03 が 13.3~18.3%TRR 認められたが、腎臓では検出されなかった。(参照 7、8)

④尿、糞及び呼気中排泄

尿、糞及び呼気中排泄率は表 9 に示されている。

低用量投与群及び高用量投与群とも、80%TAR 以上の放射能が投与後 168 時間以内に尿中へ排泄され、残りの大部分は呼気中から検出された。糞中への排泄は僅かであった。呼気中へ排泄された放射能の大部分は、CO₂ 用トラップから検出された。(参照 7、8)

表 9 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与量		4.4 mg/kg 体重		33 mg/kg 体重		
		雄	雌	雄	雌	
試料	尿	84.4	86.4	87.1	85.6	
		糞	2.74	1.45	1.93	1.83
	呼気	MITC	0.95	1.51	0.72	1.67
		CO ₂	16.1	14.9	7.32	7.23
		COS/CS ₂	0.05	0.04	0.43	0.48
	ケージ洗浄液	0.15	0.07	0.18	0.15	
	総回収率	107	106	99.4	99.2	

注) 尿、糞及びケージ洗浄液は投与後 168 時間、呼気トラップは投与後 72 時間までの回収率を示す。

(5) イヌ

ビーグル犬 (一群 6 匹: 雄 2 匹及び雌 4 匹) に [met-¹⁴C]MITC を 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液及び血漿中の放射能濃度は、雌雄でほぼ同様であり、投与 3~6 時間後に C_{max} となった。投与 72 時間以降の血漿中の放射能濃度の減少は、178 時間の T_{1/2} を示した。

投与 7 日後の組織中放射能濃度は、肝臓、次いで甲状腺で高く、CSF 及び骨の濃度が最も低かった。投与 7 日後における体内残留放射能は 16~25%TAR であった。

投与後 7 日までに、57~70%TAR の放射能が排泄物中に回収された。主に尿中に排泄され (50~56%TAR)、糞中への排泄は僅かであった (3~8%TAR)。ほかに、約 7.1%TAR の放射能が揮発性物質として排泄されたが、¹⁴CO₂ の割合は僅かであった。

尿中代謝物の組成は雌雄でほぼ同様であったが、ラットとは大きく異なった。

(参照 4、5)

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

有機物含有量の多い土壌 (Compost soil: 水分 20%、pH 6.8) 4 L を直径 25 cm のデシケーター 4 個にそれぞれ入れ、各デシケーターに [iso-³⁵S]MITC 400 mg を深さ 5 cm のそれぞれ異なる 5 か所に処理し、[iso-³⁵S]MITC 処理 23 日後、各デシケーターに植物 I、II 及び III 試料としてそれぞれ 4、5 及び 6 週齢のトマト苗 (品種不明) を 1 本ずつ植付け、8、21、30 及び 52 日間栽培後に収穫して、植物体内運命試験が実施された。

植付時 4 及び 5 週齢のトマトは根、茎及び葉に、6 週齢のトマトは根、茎、葉、茎頂端・脇芽及び花・花柄の各部位に分けて試料とした。また、[iso-³⁵S]MITC 処理後、デシケーターの蓋を閉じ、21 日後まで中の空気を一定の速度で吸引し、処理 22 日後にデシケーターの蓋を開き、土壌中の MITC を除くために攪拌し、蓋をした後、数時間空気を吸引して放射エネルギーを測定した。

表 10 にトマト各部位における放射能分布が示されている。

放射能は速やかに植物体に吸収され、植付 8 日後には植物 III 試料で 189 µg に達し、主に葉・茎に分布した。植付 30 日後の植物 III 試料では土壌処理放射能の約 1% に相当する 1,680 µg が検出され、主に葉に分布した。週齢の若い植物 I 及び II と比較して植物 III における放射能検出量が高い傾向を示した。

表 11 に植物 III 試料各部位における放射性画分の分布が示されている。

30 日間及び 52 日間栽培した植物 III 試料の各部位において、主要な放射能は硫酸塩画分に認められた。なお、別途検討した水蒸気蒸留及びアンモニア飽和溶液による捕集画分 (主として MITC として結合したイオウ) には、最高 0.15 mg/kg のごく微量の放射能が検出されたのみであった。

土壌処理後吸引により捕集された試料では、[iso-³⁵S]MITC は処理 22 日後までに 35.8~39.1% TAR が空気中に揮散した。また、トマト収穫後に各デシケーターから土壌を採取して残留放射能を分析した結果、大部分は MITC の酸化により生成した硫酸塩として存在することが示唆された。

以上のことから、[iso-³⁵S]MITC はトマトの根から未変化の MITC ではなく、硫酸塩として吸収されたものと考えられた。吸収された硫酸塩は還元されチオール体となり、最終的に含硫アミノ酸の生成に利用されるものと考えられた。(参照 2)

表 10 トマト各部位における放射能分布 (μg) #

栽培日数 (¹⁵⁰ S)MITC 処理後日数)		8 (31)	21 (44)	30 (53)	52 (75)
植物 I	葉	21.6 [6]	17.7 [5]	94.7 [23]	193 [36]
	莖	2.9 [1.4]	11.1 [4]	24.8 [6]	
	根	9 [8]	5.5 [5]	7.9 [8]	
	合計	33.5	34.3	128	211
植物 II	葉	50.3 [7]	99 [66]##	500 [50]	491 [9]
	莖	8.5 [1]	21.8 [5]	92.5 [6]	
	根	17.3 [5]	14.5 [5]	25.2 [8]	
	合計	76.1	135	618	491
植物 III	花	-	-	31 [61]	9 [17]
	莖頂端	7.9 [10]	45.8 [18]	142 [13]	65 [14]
	葉	57.0 [7]	809 [66]	1,290 [32]	664 [27]
	莖	83.5 [6]	84.9 [5]	175 [6]	283 [8]
	根	40.3 [6]	20.8 [5]	40.0 [9]	48.2 [10]
	合計	189	961	1,680	1,070

#: [¹⁵⁰S]MITC における ³⁵S のモル重量%より換算した値 ##: 概算値 (正確に秤量できなかったため) -: 試料なし []: 生重量 g
 植物 I: 植付時 4 週齢 植物 II: 植付時 5 週齢 植物 III: 植付時 6 週齢

表 11 植物 III 試料各部位における放射性画分の分布 (%TRR)

栽培日数(日)	30 ([¹⁵⁰ S]MITC 処理後 53 日)			52 ([¹⁵⁰ S]MITC 処理後 75 日)		
	硫酸塩	可溶性・有機物結合性イオウ	不溶性・結合性イオウ	硫酸塩	可溶性・有機物結合性イオウ	不溶性・結合性イオウ
花・花柄	-	-	-	90	約 7	約 3
莖頂端	65	17	18	81	約 6	13
葉	85	11	4	72	0	28
莖	85	11	4	65	30	5
根	56	21	23	77	11	12

-: 試料なし

(2) だいこん

最大容水量の 40% に水分を調整したドイツ標準土壌 2.2 (壤質砂土) 10 kg に、[met-¹⁴C]MITC 製剤 1.07 g を処理した (土壌処理濃度 107 mg/kg)。処理土壌は 0°C まで冷却し、各 5 L 容三角フラスコに処理土壌 2 kg を入れた後、フラスコを融解して封入し、25°C の暗条件下で 45 日間培養した。培養終了後にフラスコを開封して揮発性物質を除去し、68 日間開放条件でガス抜きを行い、だいこん (品種不明) を播種して 68 日後に葉部及び根部を全て採取し、植物体内運命試

験が実施された。

葉部に認められた残留放射能濃度は 4.0 mg/kg であり、そのうちの 55%が抽出された。抽出性放射能は、TLC でのクロマトグラムから極めて極性の高い物質で構成されていると考えられた。根部における残留放射能濃度は 2.4 mg/kg であった。残留放射能について各種抽出を行ったところ、6M 塩酸による還流抽出で最も多くの放射能 (約 83~95%TRR) が抽出された。また、根部放射能の天然成分における分布を検討した結果、放射能の大部分はタンパク質となったアミノ酸で構成されていることが示唆された。

処理土壤中の残留放射能を測定した結果、メタノール/アンモニア混合液及び水酸化ナトリウムによる抽出性放射能及び非抽出性放射能の合計は、フラスコ開封 32 日及び 68 日後 (播種時) で約 75 mg/kg であり、開封 136 日後 (採取時) には約 50 mg/kg に減少した。非抽出性の放射能は経時的に増加した。なお、播種時における土壤中の未変化の MITC 濃度は 1~2 mg/kg であった。(参照 2)

(3) トマト、レタス及びからしな

① *In vitro* 代謝試験

土壌くん蒸試験 [2. (3) ③] の対照試験群で採取したトマト (品種: First in the field) 及びレタス (品種: Crival 及び Ravel RZ) の葉から作成した直径 10 mm のリーフディスクをシャーレの蒸留水 20 mL に浮かべ、[met-¹⁴C]MITC を添加して、19~22°C、恒明条件下で 48 時間培養し *in vitro* 代謝試験が実施された。

トマト及びレタスのリーフディスクにおける *in vitro* 代謝物は表 12 に示されている。

メタノール抽出性放射能の TLC による分析の結果、未変化の MITC は僅かであり、多数の極性代謝物が認められた。トマト及びレタスとも、代謝物として M01 及び M02 が 11.5~23.5%TRR 検出された。また、レタスではアスパラギン酸が認められ (12.5%TRR)、MITC の酸化分解で生成した CO₂ が固定され、L-アスパラギン酸プールに取り込まれたものと考えられた。未同定物質 (36.1~47.6%TRR) は、代謝物 M01 のグリシン残基が失われた MITC の S-グルタチオン代謝物と推定され、この不安定な代謝物 (中間体) がその後グルタミン酸残基を失い、より安定な代謝物 M02 へと変化したものと考えられた。

メタノール抽出残渣の塩酸加水分解物中において、共有結合付加体がトマト及びレタスでそれぞれ 2.9%TRR (0.55 mg/kg) 及び 3.0%TRR (0.40 mg/kg) 認められた。したがって、*in vitro* 条件で植物が MITC に直接暴露された場合、未変化の MITC はメタノール不溶性の高分子と結合し、共有結合付加体を形成すると考えられた。

表 12 トマト及びレタスのリーフディスクにおける *in vitro* 代謝物

代謝物		トマト		レタス	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
メタノール抽出性放射能	総抽出放射能	16.1	84.9	11.2	83.6
	MITC	0.15	0.8	0.06	<0.01
	M01	2.73	14.4	3.13	23.5
	M02	4.19	22.1	1.55	11.5
	アスパラギン酸	-	-	1.68	12.5
	未同定物質	8.99	47.6	4.81	36.1
メタノール非抽出性放射能 (メタノール抽出残渣)	総非抽出性放射能	2.86	15.1	2.21	16.4
	6M HCl 加水分解後の抽出物 (#を除く)	2.05	10.8	1.48	11.0
	MITC 共有結合付加体#	0.55	2.9	0.40	3.0
	6M HCl 加水分解後の非抽出物	0.26	1.4	0.33	2.4
総放射能		18.9	100	13.4	100

- : 未検出

: 加水分解後に生成するメチルアミンを *N*-メチル-*N'*-フェニルチオウレアに誘導体化した放射能

② トマト苗の根部を介した吸収移行性

トマト苗の根部をガラスバイアル内の水 (9 mL) に浸漬させ、茎はバイアル内のシリコン潤滑油に埋め込んで根部培地からの揮発性物質による汚染を避けた。[met-¹⁴C]MITC を根部培地濃度 0.34 mg/L となるように処理し、葉部放射能を処理後 48 時間まで経時的に測定した。

その結果、トマト苗葉部の放射能は経時的に増加し、浸漬終了時の残留値は約 3.1 mg/kg であった。浸漬終了時の葉部放射能の 95.7%TRR が抽出されたが、未変化の MITC、代謝物 M01 及び M02 は認められず、抽出放射能は未同定の極性成分で構成されていた。

③ 土壌くん蒸試験

ガラス製培養チャンバーに砂壤土を層長 30 cm となるように充填した後、[met-¹⁴C]MITC 製剤を土壌中の有効成分濃度 11.1 mg/kg となるように処理して覆土した。密栓した容器全体を銀箔で覆い、19±1°C で土壌を 7 日間くん蒸 (培養) した。

くん蒸後、ガス抜き処理として培養チャンバーの空気吸気口及び排気口を開放し、水分及び二酸化炭素を除去した空気を計 28 日間通気させた。排気口には揮発性物質を捕集する捕集液を接続した。ガス抜きは計 28 日間で終了した。

土壌くん蒸試験における試験群の構成は表 13 に示されている。

表 13 土壌くん蒸試験における試験群の構成

試験群	供試作物	栽培条件 (ガラス温室栽培)	植物採取日	採取部位	
くん蒸土壌での栽培試験	からしな種子	試験容器内のくん蒸土壌に作物を播種又は植付け	播種後 36 日 (試験 36 日)	茎葉	
	レタス種子		播種後 36、43、50、57、70 日	茎葉	
	2 葉期		植付け後 36 日 (試験 36 日)	茎葉	
	トマト苗	4 葉期	播種又は植付け後 36 日に植物を採取したくん蒸土壌を混合し、4 葉期苗を植付け	4 葉期苗植付け後 128 日 (試験 164 日)	茎葉、果実
くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験	トマト苗	2 葉期	無処理土壌に 2 葉期苗を植付け、くん蒸土壌と同一タンク内に設置、栽培	植付け後 36 日 (試験 36 日)	茎葉
対照試験	からしな種子	無処理土壌に供試作物を播種又は植付け	播種後 36 日 (試験 36 日)	茎葉	
	レタス種子		播種後 36 日 (試験 36 日)	茎葉	
			播種後 70 日 (試験 70 日)		
	トマト苗 (2 葉期)		植付け後 36 日 (試験 36 日)	茎葉、果実	
			成熟期		

a. ガス抜き後のくん蒸土壌中放射能

ガス抜き後のくん蒸土壌中放射能は表 14 に示されている。

ガス抜き直後に作付け (播種又は植付け) を行った試験 0 日では、くん蒸土壌に約 6.4 mg/kg の放射能が認められたが、未変化の MITC は 0.090 mg/kg (1.4%TAR) に過ぎず、大部分は土壌有機画分への結合残留物であった。

試験 36 日及び 164 日後では、無機化及び $^{14}\text{CO}_2$ の生成 (放出) が進行したことにより、土壌中放射能はそれぞれ約 1.7 mg/kg 及び約 1.3 mg/kg となった。土壌中に未変化の MITC は認められず、試験 0 日と同様に結合残留物が総残留放射能の主成分であった。

くん蒸土壌からの揮発性物質は、ガス抜き期間中で累計 20.3%TAR が放出され、内訳は $^{14}\text{CO}_2$ が 5.6%TAR、MITC ではない単一有機化合物が 14.7%TAR であった。播種又は植付け後は無機化が促進され、試験 36 日の時点で累計 56.0%TAR が揮発性放射能として回収され、その内訳は $^{14}\text{CO}_2$ が 39.1%TAR、有機物が 16.9%TAR であった。播種又は植付け後に放出された未変化の MITC は認められなかった。

表 14 ガス抜き後のくん蒸土壌中放射能

ガス抜き後経過日数 (作付け後日数)		メタノール画分		メタノール /水/ アンモニア 画分	結合 残留物	総残留 放射能	%TAR
		画分中 総放射能	未変化 MITC				
0 (試験 0 日)	mg/kg	0.318	0.090	NA	6.04	6.36	54.7
	%TRR	5.0	1.4 [#]	NA	95.0	100	
36 (試験 36 日)	mg/kg	0.102	ND	0.068	1.52	1.69	NA
	%TRR	6.1	ND	4.0	89.9	100	

164 (試験 164 日)	mg/kg	0.014	ND	0.025	1.22	1.26	11.8
	%TRR	1.1	ND	2.0	90.9	100	

#: 未変化 MITC のみ %TAR を示す ND: 検出されず NA: 未測定

b. 植物体内の残留放射能

植物体内における残留放射能は表 15 に示されている。

くん蒸土壌での播種又は植付け 36 日後の残留放射能は、レタス茎葉で約 1.3 mg/kg と低かったが、からしな茎葉及びトマト茎葉ではそれぞれ約 3.3 mg/kg 及び 2.9 mg/kg であった。レタス茎葉における放射能残留は経時的に減少した。

トマト茎葉では、栽培環境により残留放射能に差が認められた。茎葉の残留放射能は、土壌中放射能及び土壌からの揮発性放射能に暴露させた場合（くん蒸土壌での栽培）約 2.9 mg/kg であったが、くん蒸土壌からの揮発性物質のみに暴露させた場合には約 4.8 mg/kg と高かった。この栽培環境による差から、揮発性物質の吸収（同化）が植物における主な吸収経路であると考えられ、土壌くん蒸後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ が植物体内放射能の主要な供給源であることが示唆された。

表 15 植物体内における残留放射能 (mg/kg)

播種 (植付) 後経過日数	からしな (茎葉)		レタス (茎葉)		トマト					
	対照試験	くん蒸土壌での栽培試験	対照試験	くん蒸土壌での栽培試験	対照試験		くん蒸土壌での栽培試験		くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験	
					茎葉	果実	茎葉	果実	茎葉	果実
36 日	0.007	3.29	0.004	1.27	0.002	-	2.91	-	4.83	-
50 日	-	-	-	0.554	-	-	-	-	-	-
70 日	-	-	0.003	0.189	-	-	-	-	-	-
成熟期	-	-	-	-	0.003	0.002	-	-	-	-
128 日#	-	-	-	-	-	-	0.227	0.033	-	-

-: 測定せず #: 試験第 36 日 (ガス抜き後第 36 日) にトマト 4 葉期苗を植付

c. トマト及びレタスにおける代謝物分析

播種又は植付け 36 日後 (試験第 36 日) に採取したトマト及びレタス茎葉では、くん蒸土壌での栽培試験で 41.5%TRR (トマト茎葉) ~ 54.7%TRR (レタス茎葉)、くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験で 32.8%TRR (トマト茎葉) がそれぞれメタノール抽出されたが、抽出放射能には未変化の MITC 及び代謝物 M01 又は M02 は認められず、未変化の MITC は植物体マトリックスに取り込まれなかったと考えられた。

メタノール抽出残渣の加水分解後、メタノール不溶性の高分子共有結合付加体がトマトの茎葉で 0.026 mg/kg、果実で 0.0003 mg/kg (くん蒸土壌での栽培試験) 及び茎葉で 0.083 mg/kg (くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験) 認められたが、

この値は *in vitro* 代謝試験 [2. (3)①] で MITC を直接リーフディスクに暴露させた値と比較して低かった。また、栽培期間に MITC の土壌からの放出がなかったことから、揮発性物質暴露試験の値は未変化の MITC ではなくその揮発性分解物に起因すると考えられた。

d. レタス呼吸試験

70 日間に渡ってくん蒸土壌で栽培したレタス茎葉は暗所で $^{14}\text{CO}_2$ を放出した。48 時間の呼吸試験期間中、4.4%TRR が $^{14}\text{CO}_2$ として放出され、揮発性物質としての放出は 0.4%TRR であった。[met- ^{14}C]MITC に由来する放射能は、炭水化物として植物体の炭素プールに存在していると考えられた。

e. 残留放射能の特徴付け

In vitro 代謝試験 [2. (3)①] において [met- ^{14}C]MITC に 48 時間暴露させたトマトリーフディスクの生化学的分画では、放射能の大部分が低分子量可溶性画分に存在した。一方、植付け 36 日後に採取したトマト茎葉（くん蒸土壌での栽培試験）では可溶性画分及び不溶性画分に同程度分布し、可溶性画分の放射能は糖で構成される中性画分に、不溶性画分の放射能は水溶性多糖類画分に多く存在していた。

くん蒸土壌で栽培したレタス及びトマト茎葉並びにくん蒸土壌からの揮発性物質に暴露させたトマト茎葉の残留放射能が TLE 及び TLC で分析された。

表 16 に可溶性低分子画分における放射性成分が示されている。

レタス茎葉では放射性グルタミン酸、トマト茎葉では放射性グルタミン酸及びアスパラギン酸が同定された。

表 16 可溶性低分子画分における放射性成分

試験		くん蒸土壌での栽培試験			くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験
		レタス茎葉		トマト茎葉	
植物部位		レタス茎葉		トマト茎葉	
播種又は植付後日数		播種 36 日後	播種 43 日後	植付 36 日後	
グルタミン酸	mg/kg	0.31	微量	0.058	0.043
	%TAR	44.1	7	4.8	2.7
アスパラギン酸	mg/kg	-	-	0.065	0.016
	%TAR	-	-	5.4	1.0

∴ 検出されず

以上のことから、くん蒸土壌で栽培した植物体での残留成分は、天然物質、特に炭水化物及びアミノ酸（アスパラギン酸及びグルタミン酸）で構成され、植物炭素プール及びアミノ酸プールに取り込まれると考えられた。（参照 2）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土（ドイツ）を最大容水量の40%に調製し、インキュベーションフラスコに移して密栓、4°Cで3日間保管した後、[met-¹⁴C]MITCのエタノール溶液をシリンジにて104 mg/kg 土壤となるように処理し、フラスコに揮発性物質の捕集装置を接続し、22±2°Cの暗所で最長14日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表17に、捕集液及び土壤抽出物における放射性成分は表18に示されている。

土壤から抽出される放射能は、処理0日後の94.0%TARから処理10日後には0.10%TARと急速に減少した。これに対し、処理1日後には揮発性物質として各捕集液中に認められる放射能が71.7%TAR認められた。捕集液中の放射能の大部分は、ベンジルアミントラップに認められた。また、CO₂は処理7日後に最高値4.96%TARを示した後、約4%TARの水準で推移した。

ベンジルアミン捕集液及びソックスレー抽出物中の放射性成分は、いずれも未変化のMITCであった。エタノール及び水抽出物中の放射能の大部分は未変化のMITCであり、未知成分のU1及びU2が認められたが、これらは標識体の不純物と考えられた。

好氣的土壤中における未変化のMITCの半減期は0.3日と算出された。MITCの分解物はCO₂のみであった。（参照2）

表17 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

経過 日数	捕集液中の放射能					土壤抽出物中の放射能				結合 残留	合計
	ベンジル アミン ¹⁾	水酸化 カリウム ²⁾	硫酸	エチレンガ リコール	計	エタノール	水	ソックスレー	計		
0	ND	ND	ND	ND	-	73.6	11.6	8.67	94.0	1.33	95.3
1	71.7	0.02	ND	ND	71.7	7.70	2.11	5.82	15.6	4.81	92.2
3	85.9	0.57	ND	ND	86.5	0.51	0.81	1.70	3.02	5.80	95.3
7	91.3	4.96	ND	0.02	96.2	-	0.62	0.65	1.27	3.55	101
10	80.2	3.75	ND	ND	84.0	0.10	-	NA	0.10	6.45	90.5
14	84.8	4.00	ND	ND	88.8	NA	NA	NA	-	NA	88.8

¹⁾：高揮発性のMITCを無揮発性のN-ベンジル-N'-メチルチオ尿素に変換 ²⁾：CO₂捕集
 ND：検出限界(0.01%)以下 NA：未分析 -：未検出又は算定不能

表 18 捕集液及び土壌抽出物における放射性成分 (%TAR)

試料	ベンゾルアミン捕集液	エタノール抽出物			水抽出物			ソックスレー抽出物	合計	
	MITC	MITC	U1	U2	MITC	U1	U2	MITC	MITC	
経過日数	0	-	69.4	0.55	1.15	11.2	0.25	0.15	8.65	89.3
	1	71.7	5.55	0.65	0.60	1.55	0.30	0.15	5.80	84.6
	2	65.9	3.55	0.20	0.20	1.10	0.40	<0.10	4.40	75.0
	4	95.4	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	0.20	-	0.95	96.3
	7	91.3	-	-	-	-	-	-	0.65	91.9

U1、U2：未知成分 -：未分析

(2) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌 [埴壌土 (北海道)、埴壌土 (福島)、砂質埴壌土 (岡山) 及び砂土 (宮崎)] に MITC を添加して、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 0.32~0.68、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{OC}}$ は 27~46 と算出された。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[met-¹⁴C]MITC を 76.4 µg/mL となるように添加した後、25 ± 0.1°C の暗所で培養し、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

各試験溶液における加水分解物の経時的推移は表 19 に示されている。

いずれの試験溶液においても主な分解物は M05 であった。また、pH 9.0 においては分解物 M06 が検出された。未変化の MITC は、推定半減期が pH 5.0 で 85 時間、pH 7.0 で 490 時間、pH 9.0 で 110 時間であった。(参照 2)

表 19 各試験溶液における加水分解物の経時的推移 (%TAR)

緩衝液 pH	5.0			7.0			9.0			
時間(hr)	0.16	76.2	338	0.75	268	792	0.25	96.6	313	
MITC	94.5	44.5	5.6	96.6	68.1	30.8	94.6	37.7	12.2	
分解物	M05	3.9	47.3	83.0	3.2	16.8	49.3	0.8	24.9	49.2
	M06	-	-	-	-	-	-	0.9	24.8	23.3
	その他	0.7	1.7	1.1	0.2	2.2	2.5	0.4	3.5	1.8
カラム吸着	0.9	2.7	5.7	-	5.1	1.1	3.3	5.9	8.4	
合計	100	96.2	95.4	100	92.2	83.7	100	96.8	94.9	

-：検出されず

(2) 加水分解試験②

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液を用いて、非標識 MITC が 50.0 µg/mL となるように滅菌試験溶液を調製した後、25 及び 35°C の暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

MITC の加水分解速度定数及び推定半減期は表 20 に示されている。

MITC は 25°C の各 pH において約 7~70 日の半減期で加水分解された。35°C ではいずれの pH でも半減期は短くなり、温度の影響を受けることが示唆された。(参照 7)

表 20 MITC の加水分解速度定数及び推定半減期

pH	試験温度 (°C)	加水分解速度定数 (時間 ⁻¹)	推定半減期 (日)
4.0	25	4.82×10^{-4}	60.0
	35	1.57×10^{-3}	18.4
7.0	25	4.14×10^{-4}	69.8
	35	1.46×10^{-3}	19.8
9.0	25	4.20×10^{-3}	6.87
	35	1.59×10^{-2}	1.81

(3) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び滅菌自然水 [池水 (米国)] に、[met-¹⁴C]MITC を 5 µg/mL となるように添加した後、最長 10 日間、25±2°C でキセノンランプを用いた光源 (光強度: 29.7 W/m²、測定波長: フィルターにより 290 nm より短波長の光をカット) を照射して水中光分解試験が実施された。なお、光照射区とともに対照として非照射区が設定された。

各試験系における分解物の経時的推移が表 21 に、MITC の光分解速度が表 22 に示されている。

滅菌蒸留水及び滅菌自然水における MITC は、光照射 10 日後にそれぞれ 69.6% TAR 及び 75.3% TAR に減少した。滅菌蒸留水及び滅菌自然水とも主要光分解物として M05 が認められ、その生成量は経時的に緩やかに増加した。ほか、光照射において分解物はほとんど認められなかった。暗対照試料における分解物は認められなかった。

MITC の推定半減期は、蒸留水で 18.7 日 (東京春期太陽光換算: 71.4 日) 及び自然水で 24.9 日 (東京春期太陽光換算: 95.1 日) であった。(参照 2)

表 21 各試験系における分解物の経時的推移 (%TAR)

試験系		経過時間 (日)	MITC	M05	未同定分解物	計
照射 試料	滅菌蒸留 水	0	100	ND	ND	100
		2	94.1	5.0	ND	99.1
		6	79.1	18.9	0.7	98.7
		10	69.6	29.9	1.7	101
	滅菌自然 水	0	99.0	ND	ND	99.0
		2	94.4	3.8	ND	98.2
		6	82.5	15.6	1.4	99.5
		10	75.3	22.5	3.0	101
暗対 照試料	滅菌蒸留 水	0	100	ND	ND	100
		6	99.4	ND	ND	99.4
		10	98.7	ND	ND	98.7
	滅菌自然 水	0	99.0	ND	ND	99.0
		6	101	ND	ND	101
		10	101	ND	ND	101

ND: 検出されず

表 22 MITC の光分解速度

試験系	DT ₅₀ (日)		DT ₉₀ (日)	
	光照射	春期太陽光 (東京、4~6月)	光照射	春期太陽光 (東京、4~6月)
蒸留水	18.7	71.4	62.2	238
自然水	24.9	95.1	82.8	316

(4) 水中光分解試験②

滅菌自然水 [河川水 (茨城)] 及び滅菌蒸留水に、MITC を 5 µg/mL となるように添加した後、14 日間、平均 25.0°C でキセノン光 (光強度: 37.0 W/m²、測定波長: 290 nm より短波長の光をカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

表 23 に MITC の推定半減期が示されている。

MITC は河川水中では緩やかに光分解されることが示唆された。(参照 7)

表 23 MITC の推定半減期

試験系		推定半減期 (日)
河川水	光照射	28.1
	暗所対照	42.0
蒸留水	光照射	60.8
	暗所対照	64.2

5. 土壤残留試験

火山灰土壤土（茨城）及び沖積砂土壤土（兵庫）を用いて、MITCを分析対象化合物とした土壤残留試験（ほ場・容器内）が実施された。結果は表 24 に示されている。（参照 2）

表 24 土壤残留試験成績

試験	処理量	土壤	推定半減期
			MITC
ほ場 試験	120 kg ai/ha [#] (MITC 換算量： 110 kg/ha) 土壤注入 1 回処理 (7 日後ガス抜き)	火山灰土・壤土	35.7 日
		沖積土・砂壤土	48.6 日
容器 内 試験	112 mg/kg	火山灰土・壤土	3.5 時間
		沖積土砂壤土	4 時間
	95 mg/kg	火山灰土・壤土	11.5 時間
		沖積土・砂壤土	2.5 時間

#：油剤（30.0%）を使用した。

6. 作物残留試験

国内において野菜等を用いて、MITCを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。MITCの最大残留値は、処理 197 日後に収穫されたやまのいも（塊茎）の 0.062 mg/kg であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

MITCのマウス、モルモット、ウサギ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 2）

表 25 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体 重)	最小 作用量 (mg/kg 体 重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状	ddY マウス (Irwin 法)	雄 5 匹	0、10、30、 100 (経口)	10	30	30 mg/kg 体重以 上で反応性・反射 の亢進、過敏等 100 mg/kg 体重で 体温低下、摂食不 良、腹臥姿勢、異 常行動・歩行、呼 吸不整、立毛、苦 悶反応、振戦等 100 mg/kg 体重で 死亡例 (4 例)
		日本白色種 ウサギ#					10
自律神経・平滑筋系	摘出回腸 の自動運 動に対す る作用	日本白色種 ウサギ	雄 3 匹	3.8×10^{-8} 3.8×10^{-7} 3.8×10^{-6} 3.8×10^{-5} g/mL (添加)	3.8×10^{-8} g/mL	3.8×10^{-7} g/mL	回腸の収縮抑制
	摘出回腸 のアコニト 収縮に対 する作用	Hartley モルモット	雄 5 匹	3.8×10^{-7} 3.8×10^{-6} 3.8×10^{-5} g/mL (添加)	アセチルコリン収縮		アセチルコリン収縮：軽度 抑制 ヒスタミン収縮：影響な し 塩化バリウム収縮：抑 制、後に亢進傾向
					3.8×10^{-6}	3.8×10^{-5}	
ヒスタミン収縮							
				3.8×10^{-5}	塩化バリウム収縮		
				3.8×10^{-6}	3.8×10^{-5}		
	炭末輸送 能に対す る作用	ddY マウス	雄 10 匹	0、10、30、 100 (経口)	30	100	炭末輸送能の抑制

血液	血液凝固に及ぼす影響	ddY マウス	雄 6 匹	0、10、30、100 (経口)	100	-	影響なし
	溶血に及ぼす影響	日本白色種 ウサギ	雄 3 匹	76、760、7,600 (<i>in vitro</i>)	760	7,600	溶血
呼吸・循環器系	呼吸数 血圧 心拍数 心電図	雑種 ネコ (麻醉下)	雄 3 匹	100 (経口)	-	100	血圧：一過性に上昇し、その後下降 心電図：QRS 電位低下 呼吸数：減少 心拍数：90 分後まで増加、124~127 分後に呼吸停止の後死亡

注) 経口投与に使用した溶媒：ゴマ油

・：最大無作用量又は最小作用量は設定されず

#：10 mg/kg 体重で一過性の体温低下 (1 例のみ) が認められたが毒性影響ではないと判断した。

8. 急性毒性試験

MITC 原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。(参照 2、4、5、7)

表 26 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Donryu ラット 雄 10 匹	175	/	活動性亢進、流涙、鼻汁が著明 高用量群で多数例に痙攣及び眼出血 133 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	Donryu ラット 雌 10 匹	/	72	腹ばい及び摂餌量減少 63 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 163	約 147	雌雄で呼吸困難、鎮静、よろめき歩 行、不全麻痺、攣縮、立毛、脱水症 状、流涎及び一般状態の悪化、体重 増加抑制 剖検所見において、雌雄の死亡動物 で全身性うっ血 生存動物では、68.1 mg/kg 体重で前 胃に軽度の腹腔内癒着、100 及び 147 mg/kg 体重で前胃壁の肥厚及び 腹腔内癒着 雌雄：147 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	dd マウス 雄 10 匹	90	/	活動性亢進、流涙、鼻汁、痙攣及び 眼出血

				59 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	dd マウス 雌 10 匹		104	腹ばい 83 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	約 120	約 100	雌雄で呼吸困難、鎮静、異常姿勢、 よろめき歩行、振戦、攣縮、立毛及 び一般状態の悪化 さらに雄で痙性歩行、雌で不全麻痺 及び脱水症状 剖検所見において、雌雄の死亡動物 で全身性うっ血 生存動物では、100 mg/kg 体重（雄 4 例、雌 3 例）で胃腸管、脾臓及び 腹膜の腹腔内癒着 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Donryu ラット 雄 10 匹	2,780		活動性亢進、流涙、流涎、角膜の白 濁及び眼出血 2,123 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	dd マウス 雄 10 匹	1,870		活動性亢進、流涙、流涎、角膜の白 濁及び眼出血 1,118 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 1,000	1,930	雌雄で呼吸困難、鎮静、よろめき歩 行、振戦及び一般状態の悪化 剖検所見において、死亡動物に全身 性うっ血及び腺胃に出血性潰瘍 投与部位に紅斑、浮腫及び痂皮形成 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡 例
腹腔内	Donryu ラット 雌雄各 10 匹	54	56	活動低下、腹ばい、ケージ内動き回 り、強直性痙攣及び流涎 雌雄：48 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	dd マウス 雌雄各 10 匹	82	89	活動低下、ケージ内動き回り、強直 性痙攣、流涎及び流涙 雌雄：70 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		活動亢進の後、眼刺激、呼吸困難、 活動低下、痙攣及び体重減少、軽～ 中度の肺うっ血、肺出血域及び肝性 変化、胃及び小腸のガス膨満及び肺 比重量増加（死亡動物） 雌雄：1.5 mg/L 以上で死亡例
		1.9	1.9	

注) 経口、皮下及び腹腔内投与：オリーブ油に溶解して投与。経皮投与：キシレンに溶解して刈り毛した背部皮膚に塗布。吸入投与：検体蒸気（濃度 0.6～3.1 mg/L）により 1 時間全身暴露。

/: 該当なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、眼に対する刺激性が認められた。

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、皮膚に対する強

い刺激性が認められた。

Pirbright White 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、弱い皮膚感作性が認められた。また、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、強い紅斑及び浮腫が全例に認められ、感作性は陽性であった。(参照 2、4、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、2、10 及び 40 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃壁肥厚等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、5)

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・運動抑制 (投与 3 週以降) ・死亡 (4 例: 投与 5 週以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Neu 増加 ・Lym 減少 ・副腎絶対及び比重量²増加 ・前胃穿孔性潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動抑制 (投与 3 週以降) ・死亡 (4 例: 投与 5 週以降) ・体重増加抑制 ・Alb 及び ChE 減少 ・前胃穿孔性潰瘍
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 増加 ・前胃壁肥厚^{a)} ・肝中心静脈及び小葉間血管周囲の小円形細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝中心静脈及び小葉間血管周囲の小円形細胞浸潤 ・前胃壁肥厚^{a)}
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

a): 粘膜上皮及び角化層の過形成を特徴とする。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC 及び Neu 増加等、同投与群の雌で肝うっ血が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、5)

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び Neu 増加 ・Lym 減少 ・肝細胞脂肪変性（小葉中間帯から小葉中心）# 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝うっ血#
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

dd マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、5 及び 20 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞脂肪変性等が、雌で肝出血等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5）

表 29 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・BUN 減少 ・前胃肥厚# a) 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 減少 ・尿タンパク増加 ・前胃肥厚# a) ・肝細胞核大小不同#
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ChE 減少 ・肝小円形細胞浸潤（小葉中心性及び門脈周囲性）# ・精巣精子形成異常# ・肝細胞脂肪変性# 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・BUN 減少 ・ChE 減少 ・肝小円形細胞浸潤（小葉中心性及び門脈周囲性）# ・肝出血# ・卵巣絶対及び比重量減少
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計学的検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

a)：粘膜上皮及び角化層の過形成を特徴とする。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

dd マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、2.5、5 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC 及び Neu の増加並びに Lym の減少が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5）

(5) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ③

ddY マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、0.35、0.5、0.7 及び 1 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 0.7 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、5)

表 30 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glu 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 及び Neu 増加 ・ 脾絶対及び比重量減少
0.7 mg/kg 体重/日以上	0.7 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加
0.5 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

(6) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、0.04、0.4 及び 2.0 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた肝細胞空胞化及び脂肪変性並びに胸腺退縮については、検体投与の影響である可能性が考えられるものの、同投与量で実施された 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [11. (1)] における結果を総合的に勘案し、毒性影響ではないと判断した。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び門脈周囲の脂肪変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、5、6)

表 31 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐 (発現時期不明) 及び唾液分泌亢進 (投与 7 週以降) ・ 肝細胞空胞化及び脂肪変性 (門脈周囲) ・ 胸腺退縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐 (発現時期不明) 及び唾液分泌亢進 (投与 7 週以降) ・ 体重増加抑制傾向 ・ 肝細胞空胞化及び脂肪変性 (門脈周囲) ・ 胸腺退縮
0.4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、2、8 及び 32 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、8 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で前胃粘膜肥厚等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

表 32 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例: 投与 29 日) # ・流涎 (投与 8 日以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少## ・自発運動量減少 ・腹腔内器官の癒着 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例: 投与 45 日) # ・流涎 (投与 10 日以降) ・体重増加抑制##及び摂餌量減少## ・自発運動量減少 ・前胃粘膜表面粗造 ・腹腔内器官の癒着
8 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃粘膜肥厚及び表面粗造 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃粘膜肥厚
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

: 腹腔内器官の癒着、前胃粘膜肥厚、胸水を伴う肺病変 (暗赤色化又は多巣性微細黄白色斑) がみられ、これらの変化が死因と考えられた。
: 投与 4 及び 8 日後のみに統計学的有意あり。

(8) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (原体: 0、3.16、30.7、137 µg/L、1 日 4 時間/週 5 日鼻部暴露) 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、137 µg/L 暴露群の雌雄で暴露中の流涎増加、鼻汁、感情鈍麻等の中毒症状並びに体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30.7 µg/L であると考えられた。(参照 2、4、5)

(9) 1 か月間亜急性経皮毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、120、240 及び 480 mg/kg 体重/日) 投与による 1 か月間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、全ての投与群の雌雄で胸腺絶対及び比重量減少、塗布部位皮膚の角化亢進、上皮過形成、潰瘍及び皮下の肉芽が認められ、高用量になるほど潰瘍形成が顕著となった。また、雄の全投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 120 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、5)

(10) 1 か月間亜急性経皮毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 1 か月間亜急性経皮毒性試験が実施された。

塗布部位の皮膚において、1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で刺激作用 (剥離及

び紅斑)が、100 mg/kg 体重/日投与群で重篤な壊死が観察された。一般毒性では、100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制並びに ChE 減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で LDH 増加が、1 mg/kg 体重/日以上投与群で用量増加に伴った Alb 増加及び散発的な軽度の肝臓病変が認められたので、無毒性量は 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 5)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 6 頭)を用いた強制経口(原体:0, 0.04, 0.4 及び 2.0 mg/kg 体重/日)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 2)

表 33 1 年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 APTT 延長 ・ 肝絶対及び比[#]重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性(門脈周囲) (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加[#]
0.4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#: 統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット[主群:一群雌雄各 60 匹、衛星群:一群雌雄各 10 匹(投与 53 週及び 4 週休薬後の 57 週に雌雄各 5 匹を中間と殺)を用いた飲水[原体:0, 2, 10 及び 50 ppm(衛星群:0 及び 50 ppm):平均検体摂取量は表 34 参照]投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 34 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.104	0.514	2.33
	雌	0.149	0.746	3.43

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制(試験終了時)がみられ、雌では投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.514 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 50 ppm (3.43 mg/kg 体重/日)である

と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4~6)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

ICR マウス [主群：一群雌雄各 58 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹 (投与 26 週及び 52 週に雌雄各 6 匹を中間と殺)] を用いた飲水 (原体：0、5、20、80 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	80 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.82	3.30	11.8	25.7
	雌	0.91	3.66	13.0	29.0

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、同投与群の雌で下垂体絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：3.30 mg/kg 体重/日、雌：3.66 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4~6)

表 36 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 網状赤血球増加 ・ 脾及び下垂体絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 立毛、被毛光沢欠如[#] ・ 体重増加抑制 ・ Lym 減少 ・ Neu (分葉核) 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 立毛、被毛光沢欠如[#] ・ 下垂体絶対及び比重量増加
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#] : 80 ppm 及び 200 ppm 投与群の雌雄とも投与 30 日頃より発現

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験(ラット)

SD ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた強制経口 (原体：0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。30 mg/kg 体重/日投与群は強い毒性が認められたため、試験開始 5 週間後に中止し、新たに 1 mg/kg 体重/日投与群が設定された。

本試験において、親動物では全ての検体投与群の雌雄で前胃の病変（棘細胞症及び過角化症）が認められた。児動物では検体投与に関連する影響は認められなかったため、無毒性量は親動物で雌雄とも 1 mg/kg 体重/日未満、児動物では雌雄とも本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、4、5）

(2) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた飲水（原体：0、2、10 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	50 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.16	0.76	3.58
		雌	0.21	1.01	4.76
	F ₁ 世代	雄	0.15	0.71	3.40
		雌	0.19	0.87	4.22

本試験において、親動物では P 世代 50 ppm 投与群の雌で下垂体絶対及び比重量の増加が、F₁ 世代 50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、児動物では投与検体による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物で 10 ppm（P：雄 0.76 mg/kg 体重/日、雌 1.01 mg/kg 体重/日、F₁：雄 0.71 mg/kg 体重/日、雌 0.87 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 50 ppm（P：雄 3.58 mg/kg 体重/日、雌 4.76 mg/kg 体重/日、F₁：雄 3.40 mg/kg 体重/日、雌 4.22 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、6）

(3) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24～28 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

25 mg/kg 体重投与群の胎児で腎尿管拡張症（11/337 例、3.3%）が認められたが、背景データ（2.7～3.3%）の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、同投与群の胎児で骨化遅延（頭頂間骨）が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

（参照 2、4、5）

表 38 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
25 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少 ・ 胃粘膜肥厚及び内臓癒着 (24/27 例)	・ 体重減少 ・ 頭腎長減少 ・ 骨化遅延（後頭骨、胸骨分節、 中足骨）
5 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制#（妊娠 6～ 15 日） ・ 胃粘膜肥厚（1/28 例）	・ 骨化遅延（頭頂間骨）
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#：5 mg/kg 体重/日で統計学的有意差は認められないが投与の影響と考えられた。

(4) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日以上投与群において有意な体重増加抑制（妊娠 8～10 日）が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少が認められた。また、30 mg/kg 体重/日投与群では胎盤重量の有意な減少がみられたが、黄体数、着床数等への影響は認められなかった。胎児においては、30 mg/kg 体重/日投与群で低体重児数の増加が認められた。

本試験において、母動物の無毒性量は 3 mg/kg 体重/日、胎児の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 5、6）

(5) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～18 日にカプセル経口（原体：0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、3 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡（3 mg/kg 体重/日で 1 例、10 mg/kg 体重/日で 7 例）、流産（各 1 例）及び体重増加抑制（投与期間中）が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数増加が認められた。胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び生存胎児数減少が認められた。

無毒性量は、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 5）

(6) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 5 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制傾向（妊娠 7～19 日）及び摂餌量減少が認められ、同投与群の胎児で低体重及び頭腎長減少が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 3 mg/kg 体重/日であると考え

えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4、5)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ③

チンチラウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与期間中) が認められ、胎児において投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 5、6)

1.3. 遺伝毒性試験

MITC (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されているとおり、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) 及び CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で陽性であったが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験を含め、その他の試験ではいずれも陰性であったことから、MITC に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4~6、9)

表 39 遺伝毒性試験概要 (MITC)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7 [°] V-T(S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1~10,008 µg/7 [°] V-T(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	5~2,500 µg/7 [°] V-T(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.5~1,000 µg/7 [°] V-T(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~5,000 µg/7 [°] V-T(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①20~5,000 µg/7 [°] V-T(+/-S9) ②30~500 µg/7 [°] V-T(+/-S9)	陰性

	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA100 株、WP2 <i>uvrA</i> 株： 78.13 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9) TA1535 株： 31.25 ~ 1,000 µg/7° レート(-S9) 78.13 ~ 5,000 µg/7° レート(+S9) TA98 株、TA1537 株： 15.63 ~ 500 µg/7° レート(-S9)、 15.63 ~ 1,000 µg/7° レート(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (<i>Hgp</i> 座)	①0.1~1.00 µg/mL (-S9) ②0.25~2.50 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	①0.10~1.00 µg/mL (-S9) ②0.25~2.50 µg/mL (+S9)	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター線維芽細胞株(CHL/U)	①短時間処理法(6 時間処理) 0.8~6 µg/mL (-S9) 1.8~14 µg/mL (+S9) ②連続処理法 1.3~5 µg/mL (24 時間処理) 0.6~5 µg/mL (48 時間処理)	陽性#
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①0.05~0.5 µg/mL (-S9) ②0.1、0.5 及び 1.0 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	3.0~5.0 µg/mL(+/-S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	①0.1~3.5 µg/mL (-S9) ②0.1~5.0 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	F344 雄ラット由来初代培養肝細胞	0.253~15.2 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	110 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下
#: 短時間処理法で陽性、連続処理法で陰性

14. その他の試験

(1) 消化管に及ぼす影響

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) に単回強制経口 (原体: 50、100 及び 150 mg/kg 体重) 又は 10 回反復強制経口 (原体: 25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、MITC の消化管に及ぼす影響が検討された。

単回経口投与では、中毒症状として立毛、発汗及び尾静脈の怒張等が観察された。150 mg/kg 体重投与群では投与 1 時間後に雌雄全例死亡、100 mg/kg 体重投与群では投与 1~3 日に雌雄で 6~7 例死亡、50 mg/kg 体重投与群では雌で投与 3 時間後までに 3 例の死亡が認められた。剖検所見において、消化管に対する影響の程度に用量との関連がみられ、胃では 50 mg/kg 体重投与群で前胃部胃底尖端に、100

mg/kg 体重以上投与群では前胃部全域に渡って著明な充血が認められた。腸管では空腸、十二指腸に充血斑が散見され、リンパ組織の増生がみられた。

10 回反復経口投与では、単回経口投与時と同様の中毒症状及び軟便・黒色便が観察された。100 mg/kg 体重投与群では2回の投与で雄4例、雌6例が死亡したため、3日以上投与が中止された。50 mg/kg 体重投与群では雌2例が死亡したが、25 mg/kg 体重投与群で死亡は認められなかった。投与による体重増加抑制が著明であった。剖検所見において、消化管全域に軽度の血管怒張があり、胃及び腸管に出血及び潰瘍が認められた。胃の膨満、粘膜の肥厚、弾力性減少が認められるとともに、隣接臓器との癒着が認められた。

MITC は 50 mg/kg 体重以上の単回投与及び 25 mg/kg 体重/日以上反復投与において消化管粘膜に対する直接的な刺激作用があるものと考えられた。(参照 2、5)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「MITC」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識した MITC のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は少なくとも 77.0% と考えられた。放射能分布はほとんどの組織で血漿より高く、高い組織親和性が認められた。体内からの消失は、血球、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織等で緩慢であった。投与された放射能は主に尿中に排泄された。投与後 24 時間で呼気中へ 6.18% TAR の排泄が認められたほか、胆汁への排泄 (10.6% TAR) も認められた。主な代謝物として、尿中では MITC のメルカプツール酸 (M03)、胆汁中では MITC のグルタチオン抱合体 (M01) 及びシステイン抱合体 (M02) が認められた。呼気中放射能は主に $^{14}\text{CO}_2$ であった。

^{14}C で標識した MITC の植物体内運命試験の結果、くん蒸土壤中放射能はガス抜き直後で大部分が土壤有機画分への結合残留物であり、播種又は植付け後には無機化及び $^{14}\text{CO}_2$ の生成が進行し、未変化の MITC は認められなかった。揮発性物質の吸収 (同化) が植物における主な吸収経路であり、土壤くん蒸後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ が植物体内放射能の重要な供給源であると考えられた。In vitro 代謝試験では、代謝物 M01 及び M02 が 11.5~23.5% TRR 認められた。

MITC を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、MITC の最大残留値はやまのいも (塊茎) の 0.062 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、MITC 投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、肝臓 (重量増加、肝細胞脂肪変性等) 及び前胃 (肥厚等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量等は表 40 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 41 に示されている。

3 世代繁殖試験 (ラット) において親動物の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施された 2 世代繁殖試験 (ラット) において、無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

MITC の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の 10 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	マウス及びウサギ
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(安全係数)	100

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

表 40 各試験における無毒性量等

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	豪州	EU	食品安全委員会 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、2、10、40	NOEL :-	/	雌雄：2
			卵巣重量増加	/	雌雄：前胃肥厚等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、5、10、20	-：詳細不明	/	雌雄：10
				/	雄：WBC及びNeu 増加等 雌：肝うっ血
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、2、8、32	/	/	雌雄：2
			雌雄：前胃粘膜の肥厚 等	雌雄：前胃粘膜の肥厚 等	
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2、10、50 ppm 雄：0、0.104、0.514、 2.33 雌：0、0.149、0.746、 3.43	NOEL：0.47	0.44	雄：0.514 雌：3.43	雄：0.514 雌：0.746
		体重増加抑制、摂餌 量及び飲水量減少	WBC パラメータの 変動等	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：体重増加抑制等 雌：飲水量減少
3世代 繁殖試験	0、1、3、10	NOEL :-	親動物 雌雄：- 児動物 雌雄：10	親動物 雌雄：- 児動物 雌雄：10	
		前胃の棘細胞症及び 過角化症			

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	豪州	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)	
					親動物 雌雄：前胃の棘細胞 症及び過角化症 見動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 雌雄：前胃の棘細胞 症及び過角化症 見動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 雌雄：前胃の棘細胞 症及び過角化症 見動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)
	2世代 繁殖試験	0.2、10、50 ppm P雄：0、0.16、0.76、 3.58 P雌：0、0.21、1.01、 4.76 F ₁ 雄：0、0.15、0.71、 3.40 F ₁ 雌：0、0.19、0.87、 4.22	(繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 0.7 見動物 3.6 親動物 体重増加抑制 見動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P雄：0.76 P雌：1.01 F ₁ 雄：0.71 F ₁ 雌：0.87 見動物 P雄：3.58 P雌：4.76 F ₁ 雄：3.40 F ₁ 雌：4.22	親動物 P雄：0.76 P雌：1.01 F ₁ 雄：0.71 F ₁ 雌：0.87 見動物 P雄：3.58 P雌：4.76 F ₁ 雄：3.40 F ₁ 雌：4.22	
					親動物 雄：体重増加抑制 雌：下垂体絶対及び 比重量増加 見動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 雄：体重増加抑制 雌：下垂体絶対及び 比重量増加 見動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 雄：体重増加抑制 雌：下垂体絶対及び 比重量増加 見動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	豪州	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
発生毒性 試験①	0、1、5、25	NOEL : 5 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 発育遅延 (催奇形性は認められない)	/	母動物 : 1 胎児 : 1 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 骨化遅延 (頭頂間骨) (催奇形性は認められない)	母動物 : 1 胎児 : 5 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 体重減少等 (催奇形性は認められない)
		NOEL : 母動物 - 胎児 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 矮小児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 3 胎児 10 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 低体重児の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	/
発生毒性 試験②	0、3、10、30	NOEL : 母動物 - 胎児 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 矮小児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 3 胎児 10 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 低体重児の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)
		NOEL : - 卵巣重量減少 - : 詳細不明	/	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)
90日間亜急性毒性試験①	0、1、5、20	NOEL : - 卵巣重量減少 - : 詳細不明	/	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)
		NOEL : - 卵巣重量減少 - : 詳細不明	/	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)
90日間亜急性毒性試験②	0、2.5、5、10	NOEL : - 卵巣重量減少 - : 詳細不明	/	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)
		NOEL : - 卵巣重量減少 - : 詳細不明	/	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	豪州	EU	食品安全委員会 (農薬抄録)
	毒性試験 ②				雄：WBC 及び Neu 増 加等 雌：毒性所見なし 雌雄：0.7
	90 日間亜 急性 毒性試験 ③	0、0.35、0.5、0.7、 1	NOEL：0.7 肝重量増加		雄：肝絶対及び比 重量増加等 雌雄：0.7
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、20、80、200 ppm. 雄：0、0.82、3.30、 11.8、25.7 雌：0、0.91、3.66、 13.0、29.0	NOEL：3.48 体重増加抑制、摂餌 量及び飲水量減少 (発がん性は認めら れない)	NOAEL：3.3 体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)	雄：3.30 雌：3.66 雄：体重増加抑制等 雌：下垂体絶対及び 比重量増加等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、1、3、10	NOEL： 母動物 記載なし 胎 児 - 母動物：体重増加抑 制等 胎児：胸骨不完全骨 化		母動物：1 胎 児：3 母動物：体重増加抑 制等 胎 児：低体重等 (催奇形性は認めら れない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	豪州	EU	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験②	0、1、3、5	NOEL: 母動物 5 胎児 5 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 体重減少及び 頭腎長減少等 (催奇形性は認めら れない)	NOEL: 母動物 3 胎児 10 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物: 3 胎児: 3 母動物: 体重増加抑制 胎児: 体重減少、頭腎 長減少等 (催奇形性は認めら れない)
	発生毒性 試験③	0、1、3、10	NOEL: 母動物 3 胎児 10 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	NOAEL: 母動物 3 胎児 10 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物: 3 胎児: 3 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.04、0.4、2.0	NOEL: 0.04 肝細胞空胞化及び脂肪 沈着等	NOAEL: 0.4 肝細胞空胞化及び脂肪 沈着等	雌雄: 0.04 雌雄: 肝細胞空胞化及 び脂肪沈着等

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	豪州	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	1年間慢性毒性試験	0、0.04、0.4、2.0			雌雄：0.4 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雌雄：0.4 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	ADI			NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004 イヌ 90日間急性毒性試験	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004 イヌ 90日間急性毒性試験 イヌ 1年間慢性毒性試験	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004 イヌ 1年間慢性毒性試験
	ADI 設定根拠資料					

注) NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、SF：安全係数、ADI：一日許容摂取量、/：資料なし

¹⁾ 無毒性量には最小毒性量又は最小影響量で認められた所見の概要を示す。

—：設定できず

表 41 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンド ポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性 試験-1	0、88、133、167、 200、300 (雄のみ)	雄：88 未満 雄：活動性亢進、流涙、鼻汁、痙攣及び眼出血
	急性毒性 試験-2	0、53、63、75、90、 108 (雌のみ)	雌：53 未満 雌：腹ばい及び摂餌量減少
	急性毒性 試験-3	0、68.1、100、147、 215	雌雄：68.1 未満 雌雄：呼吸困難、鎮静、よろめき歩行、不全麻痺、 攣縮、立毛、脱水症状、流涎、一般状態の悪化等
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、10、30、100	雄：10 雄：反応性・反射の亢進、過敏等
	急性毒性 試験-1	0、39、59、88、133、 200 (雄のみ)	雄：39 未満 雄：活動性亢進、流涙、鼻汁、痙攣及び眼出血
	急性毒性 試験-2	0、70、83、100、120、 140、170 (雌のみ)	雌：70 未満 雌：腹ばい
	急性毒性 試験-3	0、50、100、200	雌雄：50 未満 雌雄：呼吸困難、鎮静、異常姿勢、よろめき歩行、 振戦、攣縮、立毛、一般状態の悪化等
ネコ	一般薬理試験 (呼吸・循環器 系)	100	雄：100 未満 雄：呼吸数減少、心電図 QRS 電位低下等
ウサギ	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、10、30、100	雄：10 雄：体温低下、姿勢異常及び呼吸促進
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			マウス及びウサギ一般薬理試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
メチルイソチオシアネート (親化合物)	MITC	methyl isothiocyanate
M01	MITC-S-グルタチオン 抱合体	
M02	MITC-S-システイン 抱合体	
M03	MITCメルカプトール酸	
M04	メチルチオカルバモイル-生体 高分子物質結合体	
M05	メチルアミン	methylamine
M06	<i>N,N'</i> -ジメチルチオ尿素	<i>N,N'</i> -dimethylthiourea
M07	ピルビン酸誘導体	3-methylthiocarbamoylsulfanyl-2-oxo- propionic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CSF	脳脊髄液
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
HGPRT	ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TCA	トリクロロ酢酸
TLC	薄層クロマトグラフ
TLE	薄層電気泳動
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
UDS	不定期 DNA 合成
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
やまのいも (露地) (塊茎) 昭和54年度	1	80	1	197	0.062	0.057	0.051	0.048
	1			243	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003
こんにやく (露地) (球茎) 昭和48,49年度	1	80	1	178	<0.005	<0.005	0.006	0.006
	1			162	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
だいこん (露地) (根部) 昭和47年度	1	80	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
	1			82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
だいこん (露地) (葉部) 昭和47年度	1	80	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
	1			82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
だいこん (露地) (根部) 昭和50年度	1	80	1	76	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	1			81	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (葉部) 昭和50年度	1	80	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (根部) 平成17年度	1	80	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成17年度	1	80	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (つまみ菜・間 引き菜) 平成17年度	1	80	1	22			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
	1			26			0.01	0.01
				34			<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かぶ (露地) (根部) 平成元年度	1	80	1	76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
かぶ (露地) (葉部) 平成元年度	1	80	1	76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 平成11年度	1	80	1	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (葉球) 昭和58年度	1	80	1	176	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			86	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ごぼう (露地) (根部) 平成17年度	1	80	1	191	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				198	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				205	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				168	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				175	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
レタス (施設) (茎葉) 平成17年度	1	80	1	116	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				123	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1	52			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	59			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	66			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ふき (施設) (可食部) 昭和62年度	1	80	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			155	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成18年度	1	92.4	1	194	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				201	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				208	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		93.2		201	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				208	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				215	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	80 (植付 14 日前土壌 注入)	1	185	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				192	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				199	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		80 (植付 21 日前土壌 注入)		185	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				192	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				199	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 平成2年度	1	80	1	182	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			146	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ねぎ (露地) (茎葉) 平成15年度	1	80	1	113	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				127	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんにく (露地) (鱗茎) 平成元年度	1	80	1	292	0.031	0.030	0.036	0.034
	1			239	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
らっきょう (露地) (鱗茎) 昭和59年度	1	80	1	305	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			292	0.013	0.012	<0.005	<0.005
にんじん (露地) (根部) 昭和46年度	1	80	1	134	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1			197	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	88.8		166	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				233	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
にんじん (露地) (根部) 昭和51年度	1	80	1	143	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003
	1			147	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003
トマト (露地) (果実) 昭和49年度	1	80	1	71	0.018	0.017	0.009	0.008
				84	<0.005	<0.005	0.006	0.006
	1			65	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
				73	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
ミニトマト (施設) (果実) 平成15年度	1	80	1	80	0.03	0.03	0.03	0.03
				87	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					MITC				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
なす (露地) (果実) 昭和49年度	1	80	1	54	0.012	0.012	0.011	0.011	
				75	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	
なす (露地) (果実) 昭和49年度	1	80	1	71	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	
				84	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	
きゅうり (施設) (果実) 昭和47年度	1	80	1	52	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
きゅうり (露地) (果実) 昭和47年度	1	80	1	65	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				76	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				88	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
きゅうり (露地) (果実) 昭和50年度	1	80	1	54	0.005	0.005	0.005	0.005	
					63	0.005	0.005	0.006	0.006
	1			75	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	
				67	<0.005	<0.005	0.005	0.005	
	78	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004				
	88	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004				
すいか (施設) (果実) 昭和59年度	1	80	1	94	0.009	0.009	<0.005	<0.005	
	1			114	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
メロン (施設) (果実) 昭和62年度	1	80	1	112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
ほうれんそう (施設) (茎葉) 昭和62年度	1	80	1	89	0.020	0.018	0.036	0.033	
	1			72	0.006	0.006	0.005	0.005	
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成元年度	1	80	1	66	/	/	0.032	0.031	
	1			57	/	/	0.015	0.015	
しょうが (露地) (根茎) 平成16年度	1	80	1	159	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					166	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					173	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			228	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				235	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				242	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
いちご	1	80	1	206	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地) (果実) 昭和48年度	1			237	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
茶# (露地)	1	100	1	410	/	/	<0.005	<0.005
(あら茶) 昭和56年度	1			423	/	/	<0.005	<0.005
茶# (浸出液)	1	100	1	410	/	/	<0.084	<0.084
昭和56年度	1			423	/	/	<0.084	<0.084

注) 使用製剤：油剤 (20%) #：参考
 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 メチルイソチオシアネート（殺センチュウ及び殺菌剤）（平成 24 年 9 月 28 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 3 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 15 号）
- 4 豪州②: Metham Sodium, Dazomet and Methylisothiocyanate (MITC). Volume II. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 5 豪州④: Metham Sodium, Dazomet and Methylisothiocyanate (MITC). Volume III. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 6 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metham. European Food Safety Authority (2011)
- 7 農薬抄録 ダゾメット（殺菌剤）（平成 24 年 8 月 27 日改訂）：アグロカネショウ株式会社、一部公表
- 8 農薬抄録 カーバムナトリウム塩（殺土壤病害、殺線虫、殺虫、除草、古株枯死剤）（平成 25 年 2 月 4 日改訂）：三菱商事株式会社、一部公表
- 9 農薬抄録 カーバム（殺虫剤）（平成 24 年 6 月 29 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表

ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成27年2月4日～平成27年3月5日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>1. 暴露評価対象物質をMITCとしているが、実際の作物中(ほうれんそう)にメタムアンモニア塩の残留が認められています。MITCのみを規制対象とした場合、MITCに変換される可能性のあるメタムアンモニア塩がいくら残留していてもよいことになってしまうため、暴露評価対象物質はMITCに変換される物質全てとすべきではないでしょうか。ダゾメットについてはダゾメットを個別に測定しておらず、ダゾメットとして残留する可能性が排除できないため、同様の懸念があります。また、メタムアンモニア塩のADI、ARFDはMITCより低く、毒性が強いと懸念されますが、MITCを基にしたADI、ARFDで実際に残留するメタムアンモニア塩を摂取した際の安全性は担保できるのでしょうか。</p>	<p>1. 作物残留試験において、メタムアンモニウム塩は、メチルイソチオシアネート (MITC) として定量され、測定されたMITCの残留値に換算係数1.7 (メタムアンモニウム塩の分子量/MITCの分子量) を乗じて残留値が算出されています。</p> <p>食品安全委員会では、ダゾメット及びメタムは農薬として散布された後、土壤中でMITCに分解され、植物体内では概ねMITCとして残留すると考えられることから、農薬としてこれらの剤を使用した場合、食品を介して摂取するのはMITCであると判断し、ダゾメット、メタム及びMITCにおける農産物中の暴露評価対象物質をMITCと設定しております。</p> <p>したがって、今回設定したMITCのADI及びARFDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、ダゾメット、メタム及びMITCの食品を介した安全性は担保されると考えます。</p>
<p>2. 人工胃液中でメタムカリウム塩は速やかに減衰するようですが、MITCに変換された割合は2%未満であり他の物質に分解さ</p>	<p>2. 農薬としてメタムを使用した場合、食品を介して摂取するのはMITCであると判断し、メタムにおける農産物</p>

れているようです。このことからメタムの評価を MITC に含めることが正しいのか疑問です。

もし、ダゾメットやメタムが動物体内で MITC に代謝されて MITC と同様の毒性を示しているのであれば、ダゾメット及びメタムで単回投与により生じた体重増加抑制や生存胎児数減少について、MITC でも同様の機序で見られるはずでしょうから、MITC でみられたこれら影響も単回投与によるものと考えるべきだと思います。

3. ダゾメット：体重増加抑制が 400ppm で見られたため、その下の用量の 50ppm (2.8mg/kg/日) を ARFD 根拠としています。400ppm で見られた体重増加抑制は 200ppm に減じたところ回復したとのことであるから、200ppm が NOAEL でのよいのでは。また、体重増加抑制が本剤の単回投与で起きると考えられるのであれば、ラット 2 年試験やラットとウサギの発生毒性試験の体重増加抑制も単回投与によるものと考えるべきではないでしょうか。

中の暴露評価対象物質を MITC と設定しております。

また、投与により認められる所見は試験毎に ARFD 設定に関連するかどうかを検討しております。御指摘のように、MITC を用いた毒性試験のいくつかにおいても、体重増加抑制が認められておりますが、発現時期等を総合的に判断し、MITC における ARFD 設定のエンドポイントとはしませんでした。

3. ダゾメットのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 400/200 ppm 投与群の雌雄では、投与 1 週目に体重減少が認められています。本試験においては投与 23 日目に投与量が 400 ppm から 200 ppm に変更されていますが、投与量変更後の体重は、雄では回復している一方、雌では回復傾向を示しているものの完全には回復しなかったため、200 ppm 投与群においても体重増加抑制が認められたと判断し、ARFD 設定に関連するエンドポイントに設定しました。

また、第一部農薬評価書ダゾメットのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (3)]、表 28 の脚注に符号する b の位置が違っておりましたので修正しました。

なお、ARFD のエンドポイントは、それぞれの試験において認められた所見の発現時期等を総合的に判断し、単回投与等によって生ずるかどうかを検討しております。御指摘の、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において認められた体重増加抑制については、ARFD 設定に関連するエンドポイントではないと判断しました。

<p>4. ジメチルスルホキシドを DMSD と略しているが、DMSO が一般的かと思えます。</p> <p>5. メタム：表 26-2 の表題は、1 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験で認められた毒性所見となっていますが、そのような試験は存在しておらず、2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験の 1 年後屠殺群で認められた毒性所見のことでしょうか。</p> <p>6. メタムアンモニア塩：イヌ 1 年で認められた嘔吐について、3mg/kg/日以上で認められたため NOEL を 0.5mg/kg/日としています。一方で、表 61 で ARfD を検討する際には、単回投与の影響として嘔吐が挙げられています。その NOEL は 3mg/kg/日となっています。単回投与と反復投与で嘔吐が発現する用量(閾値)には差があるとの結論でしょうか。</p> <p>7. メタムナトリウム塩：ウサギ発生毒性試験で見られた仙椎前椎骨数 27 を単回影響と考えなくてよいのでしょうか</p>	<p>4. ジメチルスルホキシドの略称についてはDMSOに修正しました。</p> <p>5. メタム評価書における表26-2については、御指摘のとおり、2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験における中間と殺群で認められた所見を取りまとめております。なお、表のタイトルが、「1年間慢性毒性試験/発がん性併合試験」となっておりますが、「1年間慢性毒性試験」の誤りですので修正しました。</p> <p>6. メタムアンモニウム塩のイヌを用いた1年間慢性毒性試験で認められた嘔吐については、15 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌雄とも全例で投与1時間以降に認められた所見である一方、3 mg/kg 体重/日以上投与群では、雄では投与1時間以降で散発的に、雌では投与3日以降に認められた所見であったことから、3 mg/kg 体重/日投与群で認められた嘔吐については単回投与による根拠が弱いと判断し、15 mg/kg 体重/日以上投与群を単回投与による影響であると判断しました。</p> <p>7. メタムナトリウム塩のウサギを用いた発生毒性試験で認められた骨格変異については、単回投与により生じる可能性は低いと考えられることから、急性参照用量設定に関連するエンドポイントとはしませんでした。</p>
--	---

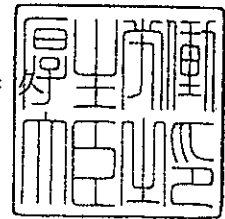
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくチフェンスルフロロンメチルに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

チフェンスルフロンメチル

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

1. 概要

(1) 品目名：チフェンスルフロンメチル [Thifensulfuron methyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

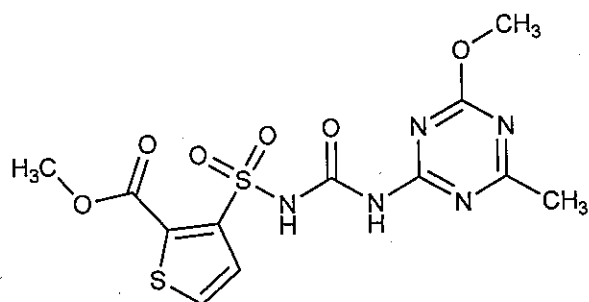
スルホニルウレア系の除草剤である。植物の細胞分裂に必要な分岐鎖アミノ酸の生合成に関与するアセトラクテート合成酵素(ALS)の働きを阻害することにより殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

Methyl 3-(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)carbamoylsulfamoyl
thiophene-2-carboxylate (IUPAC)

Methyl 3-[[[(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]carbonyl]amino]
sulfonyl]-2-thiophenecarboxylate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{13}N_5O_6S_2$
分子量	387.40
水溶解度	0.037 g/L (20°C, pH 4.56)
分配係数	$\log_{10}Pow = 0.0253$ (pH 5)
	$\log_{10}Pow = -1.65$ (pH 7)
	$\log_{10}Pow = -2.10$ (pH 9)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

また、だいた、トマト等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

① 75.0%チフェンスルフロンメチル水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	チフェンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
小麦 (春播)	一年生 広葉雑草	小麦 3~5 葉期	全土壌 (砂土を 除く)	3~5 g/10 a	100 L /10 a	1 回	雑草茎 葉散布	北海 道	1 回
小麦 (秋播)	ギンギン類 一年生 広葉雑草	幼穂形成期 た だし、収穫 45 日前まで		7.5~10 g/10 a					
小麦	一年生 広葉雑草 スズメテッ ポウ	は種後~節間 伸長前(ただ し、スズメテッ ポウ 5 葉期まで)		5~10 g/10 a			雑草茎 葉散布 又は全 面土壌 散布	東北 以西 (九州 を 除く)	
		麦 1 葉期~節 間伸長前(ただ し、スズメテッ ポウ 5 葉期まで)							
	カズノグサ	麦 1 葉期~節 間伸長前(ただ し、カズノグサ 1 ~3 葉期まで) 土壌処理剤と の体系処理で 使用		10 g/10 a			雑草茎 葉散布	九州	
大麦	一年生 広葉雑草 スズメテッ ポウ	麦 1 葉期~節 間伸長前(ただ し、スズメテッ ポウ 5 葉期まで)		5~10 g/10 a			雑草茎 葉散布 又は全 面土壌 散布	東北 以西 (九州 を 除く)	
		は種後~節間 伸長前(ただ し、スズメテッ ポウ 5 葉期まで)							

② 0.15%チフェンスルフロンメチル粉粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	チフェンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数
小麦 大麦	一年生 広葉雑草 スズメノ テッポウ	は種後～ 麦3葉期 (雑草発生前 ～発生始期)	全土壌 (砂土を 除く)	4～5 kg/10 a	1回	全面 土壌 散布	北海道を 除く全域	1回

(2) 海外での使用方法

① 50%チフェンスルフロンメチル水和剤 (米国)

作物名	1回当たりの使用量	本剤の使用回数 (年間総使用量)	使用時期	使用方法
だいず	0.125 oz/Acre (4.38 g ai/ha)	1回	作物3葉期以降、 収穫60日前まで	雑草茎葉 散布
遺伝子組換え だいず	0.125～0.5 oz/Acre (4.38～17.5 g ai/ha)	0.5 oz/Acre (17.5 g ai/ha)以 内	作物3葉期以降、 収穫60日前まで	雑草茎葉 散布
とうもろこし	0.125 oz/Acre (4.38 g ai/ha)	1回	作物2～6葉期 ただし、草丈16インチ以下	雑草茎葉 散布
穀類 (小麦、大麦、 ライ麦)	0.45～0.9 oz/Acre (15.8～31.5 g ai/ha)	1回	作物2葉期以降 ただし、止め葉 出現前まで	雑草茎葉 散布
穀類 (オーツ麦)	0.45～0.6 oz/Acre (15.8～21.0 g ai/ha)		作物3葉期 ただし、節間伸張前まで	雑草茎葉 散布
べにばな	0.45～0.6 oz/Acre (15.8～21.0 g ai/ha)	1回	収穫81日前まで	雑草茎葉 散布
亜麻	0.3 oz/Acre (10.5 g ai/ha)	1回	作物1/2インチ高～着蕾期 前まで	雑草茎葉 散布

ai: active ingredient (有効成分)

② 75%チフェンスルフロンメチルドライフロアブル (米国)

作物名	1回当たりの使用量	本剤の使用回数 (年間総使用量)	使用時期	使用方法
だいず	0.083 oz/Acre (4.36 g ai/ha)	1回	作物3葉期以降、 収穫60日前まで	雑草茎葉 散布
遺伝子組換え だいず	0.333 oz/Acreまで (17.5 g ai/ha)	0.333 oz/Acre (17.5 g ai/ha)以内	作物3葉期以降、 収穫60日前まで	雑草茎葉 散布
とうもろこし	0.084 oz/Acre (4.4 g ai/ha)	1回	作物2～6葉期 ただし、草丈16インチ以下	雑草茎葉 散布
穀類 (小麦、大麦、 ライ麦)	0.3～0.6 oz/Acre (15.8～31.5 g ai/ha)	1.0 oz/Acre (52.5 g ai/ha) 以内	作物2葉期以降 ただし、止め葉 出現前まで	雑草茎葉 散布
穀類 (オーツ麦)	0.3～0.4 oz/Acre (15.8～21.0 g ai/ha)	1回	作物3葉期 ただし、節間伸張前まで	雑草茎葉 散布
なたね	0.3～0.6 oz/Acre (15.8～31.5 g ai/ha)	1.0 oz/Acre (52.5 g ai/ha) 以内	植付45日前まで	移植前全面 土壌処理
棉実	0.2～0.33 oz/Acre (10.5～17.3 g ai/ha)	1.0 oz/Acre (52.5 g ai/ha) 以内	移植7日前まで (収穫5ヶ月前まで)	移植前全面 土壌処理

③ 75%チフェンスルフロンメチル水和剤 (カナダ)

作物名	1 回当たりの 使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
だいず	5.5~8 g/ha (4.1~6.0 g ai/ha)	1 回	作物本葉展開期から開花期まで ただし、収穫 60 日前まで	雑草茎葉 散布
トマト			定植 3 週間後以降	

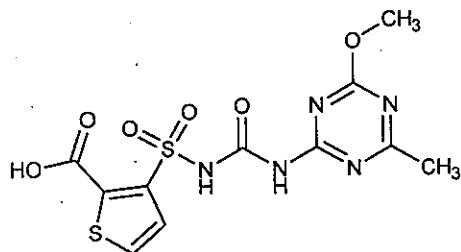
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

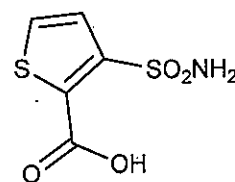
【国内】

① 分析対象の化合物

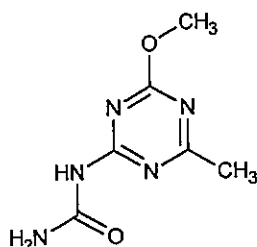
- ・チフェンスルフロンメチル
- ・3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イルカルバモイルスルファモイル)-2-チオフェンカルボン酸 (以下、代謝物 B という)
- ・(3-アミノスルホニル)-2-チオフェンカルボン酸 (以下、代謝物 F という)
- ・N-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレア (以下、代謝物 J という)
- ・4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-アミン (以下、代謝物 L という)



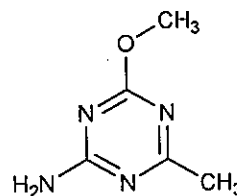
代謝物 B



代謝物 F



代謝物 J



代謝物 L

② 分析法の概要

i) チフェンスルフロンメチル

試料からアセトニトリルで抽出し、1 mol/L 塩酸を加えて pH 3~3.5 とし、酢酸エチルに転溶する。そのまま液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) を用いて定量、又は 0.1 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、6 mol/L 塩酸を加えて pH 3~3.5 として酢酸エチルに転溶する。中性アルミナカラム及びジオール (20H) カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) を用いて定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、1 mol/L 塩酸を加えて pH 3.5 として

酢酸エチルに転溶する。0.1 mol/L 炭酸アンモニウム溶液で抽出し、ジクロロメタンで洗浄した後、6 mol/L 塩酸を加えて pH 3.5 とし、ジクロロメタンに転溶する。NH₂ カラムで精製し、1 mol/L 塩酸を加えて pH 3.5 とし、ジクロロメタンに転溶する。分取高速液体クロマトグラフィーにより溶出画分を採り、HPLC-UV を用いて定量する。

あるいは、試料からアセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。0.1 mol/L 炭酸アンモニウム溶液で抽出し、ジクロロメタンで洗浄した後、6 mol/L 塩酸を加えて pH 3.5 とし、ジクロロメタンに転溶する。中性アルミナカラムで精製し、HPLC-UV を用いて定量する。

ii) 代謝物 B

試料からアセトニトリルで抽出し、リン酸を加えて pH 1 として酢酸エチルに転溶する。炭酸緩衝液 (pH 10) で抽出し、6 mol/L 塩酸を加えて pH 1 として酢酸エチルに転溶する。水 (pH 3) ・メタノール (1 : 1) 混液を加えて加熱し、代謝物 L に加水分解した後、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラムで精製し、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) を用いて定量する。

なお、チフェンスルフロンメチルと完全に分離定量はできない。

iii) 代謝物 F

試料からアセトニトリルで抽出し、6 mol/L 又は 1 mol/L 塩酸を加えて pH 1 にして、ヘキサンで洗浄後、酢酸エチルに転溶する。0.1 mol/L 炭酸アンモニウム溶液で抽出し、6 mol/L 塩酸又は塩酸を加えて pH 1 にして、ジクロロメタンで洗浄後、酢酸エチルに転溶する。NH₂ カラムで精製し、1 mol/L 塩酸を加えて pH 1 にして酢酸エチルに転溶する。ベンゼン、ジメチルスルホキシド、ヨウ化メチル及び水素化ナトリウムを加えて加温し、メチルエステル化した後、水を加え、酢酸エチルに転溶する。そのまま又はフロリジルカラムで精製した後、GC-NPD を用いて定量する。

iv) 代謝物 J

試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサンで洗浄した後、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、GC-NPD を用いて定量する。

v) 代謝物 L

試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、GC-NPD を用いて定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

・チフェンスルフロンメチル

② 分析法の概要

試料から酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム溶液に抽出する。塩酸で pH 3.5 にしてジクロロメタンに転溶した後、光分解-電気伝導度 (Photoconductivity) 検出

器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-PCD) を用いて定量する。

または、試料からメタノール・リン酸水素二カリウム緩衝液 (pH 8) (4 : 1) 混液で抽出し、 -10°C で遠心分離する。上澄液に水を加え、3 mol/L 硫酸で pH 2.5~3.5 にした後、ジクロロメタンに転溶する。分取高速液体クロマトグラフィーにより溶出面分を採り、HPLC-UV で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル・リン酸水素二カリウム溶液 (pH 7) (3 : 1) 混液で抽出し、 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ で遠心分離する。グラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料から 0.1 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、直接又は酢酸エチルで洗浄した後、1.0 mol/L 塩酸で pH 3.5 にしてジクロロメタンに転溶し、HPLC-PCD を用いて定量する。

定量限界 : 0.01~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたチフェンスルフロンメチルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量 : 0.96 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.0096 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量 : 200 mg/kg 体重/day

ARfD 設定根拠資料① 発生毒性試験

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

ARfD 設定根拠資料② 発生毒性試験

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

安全係数 : 100

ARfD : 2 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において米、大豆等に、カナダにおいて大豆、トマト等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チフェンスルフロンメチルとする。

米国及びカナダにおいてもチフェンスルフロンメチル（親化合物のみ）を規制対象物質と設定している。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてチフェンスルフロンメチル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	1.8
幼小児 (1~6 歳)	3.9
妊婦	1.7
高齢者 (65 歳以上)	1.9

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

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

チフェンスルフロンメチル作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^(注) 【チフェンスルフロンメチル/代謝物B/ 代謝物F/代謝物J/代謝物L】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
小麦 (種実)	4	75.0%水和剤	10 g/10 a 茎葉散布	1	98	圃場A : <0.01/-/<0.01/-/<0.01	
						圃場B : <0.01/-/<0.01/-/<0.01	
						圃場C : <0.01/-/-/-/- (1回, 45日)	
	圃場D : <0.01/-/-/-/- (1回, 36日)						
2	0.15%粉粒剤	6 kg/10 a 土壌処理	1	183	圃場A : <0.01/-/-/-/-	圃場B : <0.01/-/-/-/-	
大麦 (種実)	2	75.0%水和剤	10 g/10 a 茎葉散布	1	116	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01	
					90	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01	
	2	0.15%粉粒剤	6 kg/10 a 土壌処理	1	168	圃場A : <0.01/-/-/-/-	
					136	圃場B : <0.01/-/-/-/-	

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

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

チフェンスルフロンメチル海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^(注1) (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (子実)	15	75% ドライロアブル	35.1 g ai/ha 散布	1	25	圃場A: <0.02
					39	圃場B: <0.02
					40	圃場C: <0.02
						圃場D: <0.02
						圃場E: <0.02
					41	圃場F: <0.02
						圃場G: <0.02
					42	圃場H: <0.02
					118	圃場I: <0.02
					73	圃場K: <0.02
					108	圃場L: <0.02
					87	圃場M: <0.02
					85	圃場N: <0.02
					113, 129	圃場O: <0.02
	16	75% ドライロアブル	70.1 g ai/ha 散布	1	41	圃場A: <0.02 (#) ^(注2)
					42	圃場B: <0.02 (#)
					77	圃場D: <0.02 (#)
					118	圃場E: <0.02 (#)
					73	圃場F: <0.02 (#)
					76	圃場G: <0.02 (#)
					48	圃場H: <0.02 (#)
					120	圃場I: <0.02 (#)
					140	圃場J: <0.02 (#)
					113, 129	圃場K: <0.02 (#)
					108	圃場L: <0.02 (#)
					106	圃場M: <0.02 (#)
	67	圃場N: <0.02 (#)				
	67	圃場O: <0.02 (#)				
	83	圃場P: <0.02 (#)				
	2	75% ドライロアブル	63.1 g ai/ha 散布	1	39	圃場A: <0.01
			63.8 g ai/ha 散布		76	圃場B: <0.02
	2	75% ドライロアブル	8.76 g ai/ha 散布	1	42	圃場A: <0.02 (#) 圃場B: <0.02 (#)
	2	75% ドライロアブル	280 g ai/ha 散布	1	77	圃場A: <0.02 (#)
6	75% ドライロアブル	140 g ai/ha 散布	1	140	圃場B: <0.02 (#)	
				76	圃場A: <0.02 (#)	
				48	圃場B: <0.02 (#)	
				120	圃場C: <0.02 (#)	
				140	圃場D: <0.02 (#)	
				113, 129	圃場E: <0.02 (#)	
4	75% ドライロアブル	17.5 g ai/ha 散布	1	42	圃場A: <0.02	
		16.8 g ai/ha 散布		73	圃場B: <0.02	
				42	圃場C: <0.02	
				67	圃場D: <0.02	
2	75% ドライロアブル	47 g ai/ha 散布	1	62	圃場A: <0.02	
1	75% ドライロアブル	23.8 g ai/ha 散布	1	79	圃場B: <0.02	
				79	圃場A: <0.02	
4	75% ドライロアブル	23.8 g ai/ha 航空散布	1	56	圃場A: <0.02	
		21.0 g ai/ha 航空散布		69	圃場B: <0.02	
				68	圃場C: <0.02	
4	75% ドライロアブル	47 g ai/ha 航空散布	1	62	圃場D: <0.02	
		44.9 g ai/ha 航空散布		56	圃場A: <0.02	
				68	圃場B: <0.02	
		52.6 g ai/ha 航空散布		69	圃場C: <0.02	
90	圃場D: <0.02					
1	75% ドライロアブル	105 g ai/ha 航空散布	1	90	圃場A: <0.02 (#)	
1	75% ドライロアブル	70.1 g ai/ha 航空散布	1	97	圃場A: <0.02 (#)	
1	75% ドライロアブル	87.6 g ai/ha 航空散布	1	62	圃場A: <0.02 (#)	

チフェンスルフロンメチル海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{註1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
大麦 (子実)	3	75% トライフロアール	35.1 g ai/ha 航空散布	1	97	圃場A: <0.02
			35 g ai/ha 航空散布		99	圃場B: <0.02
					80	圃場C: <0.02
	11	75% トライフロアール	35.1 g ai/ha 散布	1	40	圃場A: <0.02
					41	圃場B: <0.02
					108	圃場C: <0.02
					67	圃場D: <0.02
					83	圃場E: <0.02
					113	圃場F: <0.02
					60	圃場G: <0.02
					89	圃場H: <0.02
					62	圃場I: <0.02
					116	圃場J: <0.02
					69	圃場K: <0.02
	4	75% トライフロアール	52.6 g ai/ha 散布	1	83	圃場A: <0.02
			52.5 g ai/ha 散布		62	圃場B: <0.02
	10	75% トライフロアール	70.1 g ai/ha 散布	1	70	圃場C: <0.02
					108	圃場D: <0.02 (#)
					67	圃場E: <0.02 (#)
113					圃場F: <0.02 (#)	
77					圃場G: <0.02 (#)	
88					圃場H: <0.02 (#)	
60					圃場I: <0.02 (#)	
89					圃場J: <0.02 (#)	
62					圃場K: <0.02 (#)	
116					圃場L: <0.02 (#)	
4	75% トライフロアール	105 g ai/ha 散布	1	69	圃場A: <0.02 (#)	
				88	圃場B: <0.02 (#)	
				70	圃場C: <0.02 (#)	
				62	圃場D: <0.02 (#)	
2	75% トライフロアール	140 g ai/ha 散布	1	77	圃場A: <0.02 (#)	
				60	圃場B: <0.02 (#)	
4	75% トライフロアール	35.1 g ai/ha 航空散布	1	108	圃場A: <0.05	
				49	圃場B: <0.05	
				97	圃場C: <0.02	
1	75% トライフロアール	87.6 g ai/ha 航空散布	1	61	圃場D: <0.02	
		70.1 g ai/ha 航空散布		49	圃場A: <0.05 (#)	
とうもろこし (子実)	4	25% トライフロアール	35.1 g ai/ha 散布	1	61	圃場A: <0.02 (#)
					119	圃場B: <0.02 (#)
					102	圃場C: <0.02 (#)
					117	圃場D: <0.02 (#)
	9	25% トライフロアール	31.5 g ai/ha 散布	1	100	圃場A: <0.02 (#)
					135	圃場B: <0.02 (#)
					82	圃場C: <0.02 (#)
					147	圃場D: <0.02 (#)
					154	圃場E: <0.02 (#)
					80	圃場F: <0.02 (#)
					102	圃場G: <0.02 (#)
					127	圃場H: <0.02 (#)
	3	25% トライフロアール	17.5 g ai/ha 散布	1	137	圃場I: <0.02 (#)
					126	圃場J: <0.02 (#)
					117	圃場K: <0.02 (#)
	9	25% トライフロアール	16.1 g ai/ha 散布	1	89	圃場A: <0.02 (#)
					100	圃場B: <0.02 (#)
					135	圃場C: <0.02 (#)
					82	圃場D: <0.02 (#)
80					圃場E: <0.02 (#)	
102					圃場F: <0.02 (#)	
127					圃場G: <0.02 (#)	
118	圃場H: <0.02 (#)					

チフェンスルフロンメチル海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^(注1) (ppm)		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
	6	25% トライフロアブール	63.1 g ai/ha 散布	1	82	圃場A: <0.02 (#)	
			63.0 g ai/ha 散布		80	圃場B: <0.02 (#)	
	3	25% トライフロアブール	70.1 g ai/ha 散布	1	102	圃場C: <0.02 (#)	
					127	圃場D: <0.02 (#)	
					137	圃場E: <0.02 (#)	
	2	25% トライフロアブール	7.71 g ai/ha 散布	1	118	圃場F: <0.02 (#)	
	1	25% トライフロアブール	4 g ai/ha 散布	1	118	圃場A: <0.02	
	1	25% トライフロアブール	140 g ai/ha 散布	1	108	圃場A: <0.02 (#)	
	だいず (種子)	3	75% トライフロアブール	70.1 g ai/ha 散布	1	45	圃場A: <0.05 (#)
				70 g ai/ha 散布		65	圃場B: <0.05 (#)
14		75% トライフロアブール	17.5 g ai/ha 散布	1	59	圃場C: <0.05 (#)	
					60	圃場A: <0.05 (#)	
					51	圃場B: <0.05 (#)	
					57	圃場D: <0.05 (#)	
					61	圃場E: <0.05 (#)	
					61	圃場F: <0.05 (#)	
					61	圃場G: <0.05 (#)	
					59	圃場H: <0.05 (#)	
					59	圃場I: <0.05 (#)	
68		圃場J: <0.05 (#)					
56		圃場K: <0.05 (#)					
58		圃場L: <0.05 (#)					
67		圃場M: <0.05 (#)					
67		圃場N: <0.05 (#)					
1		75% トライフロアブール	17.5 g ai/ha 航空散布	1	59	圃場A: <0.05 (#)	
1	75% トライフロアブール	35.1 g ai/ha 航空散布	1	60	圃場A: <0.05 (#)		
9	25% トライフロアブール	17.5 g ai/ha 散布	1	60	圃場A: <0.05		
				60	圃場B: <0.05		
				60	圃場C: <0.05		
				60	圃場D: <0.05		
				60	圃場E: <0.05		
				60	圃場F: <0.05		
54	圃場G: <0.05						
59	圃場H: <0.05						
76	圃場I: <0.05						
78	圃場J: <0.05						
9	25% トライフロアブール	8.76 g ai/ha 散布	1	60	圃場A: <0.05		
				60	圃場B: <0.05		
				60	圃場C: <0.05		
				60	圃場D: <0.05		
				60	圃場E: <0.05		
54	圃場F: <0.05						
59	圃場G: <0.05						
76	圃場H: <0.05						
78	圃場I: <0.05						
べいばな (種子)	3	75% トライフロアブール	21.1 g ai/ha 散布	1	81	圃場A: <0.05	
			19.8 g ai/ha 散布		81	圃場B: <0.05	
亜麻 (種子)	7	75% トライフロアブール	15 g ai/ha 散布	1	77	圃場A: <0.02 (#)	
					79	圃場B: <0.02 (#)	
					81	圃場C: <0.02 (#)	
					81	圃場D: <0.02 (#)	
	4	75% トライフロアブール	30 g ai/ha 散布	1	82	圃場E: <0.02 (#)	
					82	圃場F: <0.02 (#)	
					82	圃場G: <0.02 (#)	
					82	圃場H: <0.02 (#)	
83	圃場A: <0.02 (#)						
84	圃場B: <0.02 (#)						
84	圃場C: <0.02 (#)						
92	圃場D: <0.02 (#)						

チフェンスルフロンメチル海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
なたね (種子)	13	75% トライプロップ [®]	15 g ai/ha 土壌処理	1	62	圃場A: <0.02
						圃場B: <0.02
					63	圃場C: <0.02
						圃場D: <0.02
					64	圃場E: <0.02
						圃場F: <0.02
						圃場G: <0.02
						圃場H: <0.02
						圃場I: <0.02
						圃場J: <0.02
2	75% トライプロップ [®]	30 g ai/ha 土壌処理	1	63	圃場K: <0.02	
					圃場L: <0.02	
棉実 (種子)	18	50% トライプロップ [®]	31.5 g ai/ha 土壌処理	1	64	圃場M: <0.02
						圃場N: <0.02
					174	圃場O: <0.02
						圃場P: <0.02
					187	圃場Q: <0.02
						圃場R: <0.02
					133	圃場A: <0.02
						圃場B: <0.02
					156	圃場C: <0.02
						圃場D: <0.02
					160	圃場E: <0.02
						圃場F: <0.02
					174	圃場G: <0.02
						圃場H: <0.02
					123	圃場I: <0.02
						圃場J: <0.02
					137	圃場K: <0.02
						圃場L: <0.02
					158	圃場M: <0.02
						圃場N: <0.02
196	圃場O: <0.02					
	圃場P: <0.02					
158	圃場Q: <0.02					
	圃場R: <0.02					
175	圃場A: <0.02					
	圃場B: <0.02					
153	圃場C: <0.02					
	圃場D: <0.02					
167	圃場E: <0.02					
	圃場F: <0.02					
157	圃場G: <0.02					
	圃場H: <0.02					
171	圃場I: <0.02					
	圃場J: <0.02					
175	圃場K: <0.02					
	圃場L: <0.02					
189	圃場M: <0.02					
	圃場N: <0.02					
1	50% トライプロップ [®]	158 g ai/ha 土壌処理	1	133	圃場A: <0.02 (#)	

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

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

チフェンスルフロンメチル海外作物残留試験一覧表(カナダ)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト (果実)	4	75% ドライプロアブル	10.1 g ai/ha 散布	1	41	圃場A : <0.01 (#) ^{注2)}
			10.2 g ai/ha 散布			圃場B : <0.01 (#)
			10.5 g ai/ha 散布			圃場C : <0.01 (#)
			10.6 g ai/ha 散布			圃場D : <0.01 (#)
	11	75% ドライプロアブル	5.94 g ai/ha 散布	1	43	圃場A : <0.01
			6.05 g ai/ha 散布			圃場B : <0.01
			6.39 g ai/ha 散布			圃場C : <0.01
			6.28 g ai/ha 散布			圃場D : <0.01
			6.17 g ai/ha 散布			圃場E : <0.01
						圃場F : <0.01
						圃場G : <0.01
						圃場H : <0.01
						圃場I : <0.01
				44	圃場H : <0.01	
				45	圃場I : <0.01	
				49	圃場J : <0.01	
					圃場K : <0.01	

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

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

農薬名 チフェンスルフロンメチル

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.05	0.1	○		0.05 米国	【<0.01-<0.02(#)(n=64)(米国)】
大麦	0.05	0.1	○		0.05 米国	【<0.02-<0.05(#)(n=37)(米国)】
ライ麦		0.1				
とうもろこし	0.05	0.1	IT		0.05 米国	【<0.02(#)(n=38)(米国)】
そば		0.1				
その他の穀類	0.05	0.1	IT		0.05 米国	【米国小麦参照】
大豆	0.1	0.1	IT		0.10 米国	【<0.05(#)(n=37)(米国)】
小豆類		0.1				
えんどう		0.1				
そら豆		0.1				
らっかせい		0.1				
その他の豆類		0.1				
てんさい		0.05				
トマト	0.07		IT		0.07 カナダ	【<0.01(#)(n=15)(カナダ)】
べにばなの種子	0.05		IT		0.05 米国	【<0.05(n=3)(米国)】
綿実	0.02	0.02	IT		0.02 米国	【<0.02(#)(n=19)(米国)】
なたね	0.02	0.02	IT		0.02 米国	【<0.02(n=15)(米国)】
その他のオイルシード	0.02	0.02	IT		0.02 米国	【<0.02(#)(n=11)(亜麻)(米国)】
その他のスパイス		0.1				

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

チフェンスルフロンメチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	3.0	2.2	3.5	2.5
大麦	0.05	0.3	0.2	0.4	0.2
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.1	3.9	2.0	3.1	4.6
トマト	0.07	2.2	1.3	2.2	2.6
べにばなの種子	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のオイルシード	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
計		9.8	6.2	9.7	10.2
ADI比 (%)		1.8	3.9	1.7	1.9

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

チフェンスルフロンメチル推定摂取量（短期）：一般（1歳以上）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.05	0.05	0.1	0
大麦	大麦	0.05	0.05	0.0	0
	麦茶	0.05	0.05	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	0.6	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
トマト	トマト	0.07	0.07	0.8	0

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

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

チフェンスルフロメチル推定摂取量 (短期) : 幼小児 (1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.05	0.05	0.1	0
大麦	大麦	0.05	0.05	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	1.2	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
トマト	トマト	0.07	0.07	1.9	0

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成 4年 4月 1日	初回農薬登録
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成24年 1月30日	インポートトレランス申請 (だいず、トマト等)
平成25年 1月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年12月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年 9月 5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年 9月 7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

● 尾山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
● 石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○ 大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
● 尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
● 斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
● 佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
● 佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
● 佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
● 永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
● 根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
● 二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
● 宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
● 由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
● 吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
● 鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

チフェンスルフロメチル

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.05
大麦	0.05
とうもろこし	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.05
大豆	0.1
トマト	0.07
べにばなの種子	0.05
綿実	0.02
なたね	0.02
その他のオイルシード ^{注2)}	0.02

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

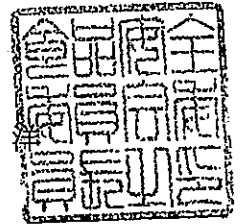
注2)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。



府食第935号
平成27年12月22日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年1月30日付け厚生労働省発食安0130第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたチフェンスルフロンメチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

チフェンスルフロンメチルの一日摂取許容量を0.0096 mg/kg 体重/日、急性参照用量を2 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

チフェンスルフロンメチル

2015年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	10
(3) 代謝.....	12
(4) 尿及び糞中排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 小麦.....	15
(2) とうもろこし.....	16
(3) だいず①.....	18
(4) だいず②.....	20
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 好氣的土壌中運命試験（分解物L）.....	23
(3) 土壌表面光分解試験.....	23
(4) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	25
(3) 精製水及び自然水中光分解試験.....	25
(4) 緩衝液及び自然水中光分解試験.....	26
5. 土壌残留試験.....	27

6. 作物残留試験.....	27
7. 一般薬理試験.....	27
8. 急性毒性試験.....	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	30
10. 亜急性毒性試験.....	30
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	30
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	31
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	32
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	32
(3) 18か月発がん性試験(マウス).....	33
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	33
(2) 1世代繁殖試験(ラット) <参考資料>.....	34
(3) 発生毒性試験(ラット).....	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ).....	34
13. 遺伝毒性試験.....	35
III. 食品健康影響評価.....	39
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	47
・別紙2: 検査値等略称.....	48
・別紙3: 作物残留試験成績(国内).....	49
・別紙4: 作物残留試験成績(海外).....	53
・参照.....	69

<審議の経緯>

- 1992年 4月 1日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2012年 1月 30日 インポートトレランス設定の要請（だいず、トマト等）
- 2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0130第7号）、関係書類の接受（参照2～7）
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 4月 12日 第25回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 6月 23日 追加資料受理（参照10）
- 2015年 7月 24日 第47回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 9月 30日 第49回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 10月 22日 第128回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 11月 10日 第583回食品安全委員会（報告）
- 2015年 11月 11日 から12月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 12月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 12月 22日 第589回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長) | 佐藤 洋 (委員長) |
| 佐藤 洋 (委員長代理) | 山添 康 (委員長代理) |
| 山添 康 (委員長代理) | 熊谷 進 |
| 三森国敏 (委員長代理) | 吉田 緑 |
| 石井克枝 | 石井克枝 |
| 上安平冽子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

- | | | | |
|-----------------------|-------|-------------------|--|
| ・評価第一部会 | | | |
| 上路雅子 (座長) | 津田修治 | 山崎浩史 | |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 福井義浩 | 義澤克彦 | |
| 相磯成敏 | 堀本政夫 | 若栗 忍 | |
| ・評価第二部会 | | | |
| 吉田 緑 (座長) | 桑形麻樹子 | 藤本成明 | |
| 松本清司 (座長代理) | 腰岡政二 | 細川正清 | |
| 泉 啓介 | 根岸友恵 | 本間正充 | |
| ・評価第三部会 | | | |
| 三枝順三 (座長) | 小野 敦 | 永田 清 | |
| 納屋聖人 (座長代理) | 佐々木有 | 八田稔久 | |
| 浅野 哲 | 田村廣人 | 増村健一 | |
| ・評価第四部会 | | | |
| 西川秋佳* (座長) | 川口博明 | 根本信雄 | |
| 長野嘉介 (座長代理*;
座長**) | 代田眞理子 | 森田 健 | |
| 山手丈至 (座長代理**) | 玉井郁巳 | 與語靖洋 | |
| 井上 薫** | | * : 2013年9月30日まで | |
| | | ** : 2013年10月1日から | |

(2014年4月1日から)

- | | | | |
|-------------|-------|-------|--|
| ・幹事会 | | | |
| 西川秋佳 (座長) | 小澤正吾 | 林 真 | |
| 納屋聖人 (座長代理) | 三枝順三 | 本間正充 | |
| 赤池昭紀 | 代田眞理子 | 松本清司 | |
| 浅野 哲 | 永田 清 | 與語靖洋 | |
| 上路雅子 | 長野嘉介 | 吉田 緑* | |
| ・評価第一部会 | | | |
| 上路雅子 (座長) | 清家伸康 | 藤本成明 | |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 林 真 | 堀本政夫 | |
| 相磯成敏 | 平塚 明 | 山崎浩史 | |
| 浅野 哲 | 福井義浩 | 若栗 忍 | |
| 篠原厚子 | | | |
| ・評価第二部会 | | | |
| 吉田 緑 (座長) * | 腰岡政二 | 細川正清 | |
| 松本清司 (座長代理) | 佐藤 洋 | 本間正充 | |
| 小澤正吾 | 杉原数美 | 山本雅子 | |
| 川口博明 | 根岸友恵 | 吉田 充 | |

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三（座長）

納屋聖人（座長代理）

太田敏博

小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）

長野嘉介（座長代理）

井上 薫**

加藤美紀

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

<第25回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「チフェンスルフロンメチル」(CAS No.79277-27-3)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

各種毒性試験結果から、チフェンスルフロンメチル投与による影響は、主に体重(増加抑制)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチフェンスルフロンメチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.96 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、チフェンスルフロンメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の200 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：チフェンスルフロンメチル

英名：thifensulfuron methyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イルカルバモイル
スルファモイル)チオフエン-2-カルボキシレート

英名：methyl 3-(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-ylcarbamoyl
sulfamoyl)thiophene-2-carboxylate

CAS (No.79277-27-3)

和名：メチル=3-[[[(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]
カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-チオフエンカルボキシレート

英名：methyl 3-[[[(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]
carbonyl]amino]sulfonyl]-2-thiophenecarboxylate

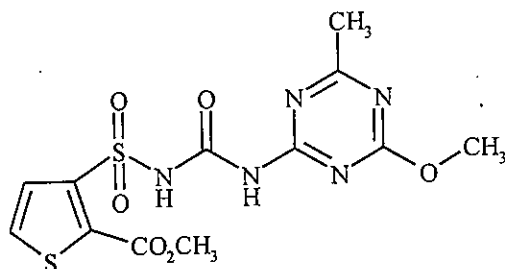
4. 分子式



5. 分子量

387.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

チフェンスルフロンメチルは、デュポン社によって開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、植物の細胞分裂に必要な分岐鎖アミノ酸（バリン、イソロイシン）

の生合成に関与するアセトラクテート合成酵素の活性を阻害することによって除草効果を示すと考えられている。米国及び EU 等において登録されている。

国内では 1992 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、インポートトレランス設定（だいず、トマト等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、チフェンスルフロンメチルのチオフェン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[thi- ^{14}C]チフェンスルフロンメチル」という。)、トリアジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[tri- ^{14}C]チフェンスルフロンメチル」という。)、チオフェン環の 2 位の炭素を ^{13}C で標識したもの(以下「[thi- ^{13}C]チフェンスルフロンメチル」という。)及びトリアジンアミン(代謝物 L) のトリアジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[tri- ^{14}C]-L」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からチフェンスルフロンメチルの濃度(mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$)に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

SD ラット(雌雄)を用いた動物体内運命試験が実施された。試験群は表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験における試験群

試験群	標識体	投与経路・回数	用量 (mg/kg 体重)	種類(動物数)
I	[thi- ^{14}C]	単回経口	20, 2,000	分布、排泄、代謝 (n=2)
II	[thi- ^{14}C]	非標識チフェンスルフロンメチルを 21 日間混餌(100 mg/kg 飼料)投与後に標識体を単回経口投与	20	分布、排泄、代謝 (n=2)
III	[tri- ^{14}C]	単回経口	2,000	分布、排泄、代謝 (n=5)
IV	[thi- ^{14}C]	単回経口	20, 2,000	分布、排泄、血中濃度推移、代謝 (n=3)

(1) 吸収

① 血中濃度推移

試験群 IV に [thi- ^{14}C]チフェンスルフロンメチルを 20 mg/kg 体重(以下[1.]において「低用量」という。)又は 2,000 mg/kg 体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

試験群 IV における血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

低用量投与群では、投与後 1 時間以内に C_{max} に達し、速やかに消失した。

高用量投与群では、雌雄とも投与後 1~2 時間後で C_{max} に達し、投与約 30 時間後以降、急速に低下した。AUC_{inf} に雌雄間の差は認められず、AUC_{inf} の増加率は用量増加率とほぼ同程度であった。(参照 2)

表 2 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	20		2,000	
	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	3.78	3.10	228	353
T _{1/2} (hr)	5.15	6.16	—	—
AUC _{inf} (hr · µg/mL)	29.4	37.5	4,270	4,240

— : 吸収過程が律速であるため正確な値を算出できなかった。

② 吸収率

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]の試験群 III における尿中、採尿管洗浄液、CO₂、組織及びカーカス¹の放射能より、チフェンスルフロメチルの吸収率は 76.5～86.6%と算出された。(参照 2)

(2) 分布

試験群 I、試験群 II、試験群 III 及び試験群 IV により分布が検討された。各試験群における主要臓器及び組織における残留放射能量は表 3 に示されている。

試験群 I 及び試験群 II において、高用量投与群では混餌投与群又は低用量投与群と比較し、用量差を反映して約 100 倍高値であった。

試験群 III において、いずれの組織においても残留放射能は 10 µg/g 以下であり、特定の組織への蓄積性は認められなかった。

試験群 IV において、用量及び雌雄による差は認められず、いずれの時点においても残留放射能は腎臓で最も高く、次いで血漿及び肝臓であった。

主として全身循環系及び排泄臓器に高濃度で分布し、体内からの消失は速やかであり、組織への顕著な残留は認められなかった。(参照 2)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

表3 主要臓器及び組織における残留放射能 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	1 時間後*	24 時間後	96 時間後
[thi- ¹⁴ C]チフェンス ルフロンメチル (試験群 I)	20	雄			皮膚(0.085)、脂肪 (0.057)、肝臓 (0.034)、腎臓 (0.023)、心臓 (0.021)、血液(0.009)
		雌			皮膚(0.060)、腎臓 (0.023)、脂肪 (0.017)、肝臓 (0.011)、血液(0.011)
	2,000	雄			皮膚(5.53)、腎臓 (1.32)、肝臓(0.87)、 血液(0.41)
		雌			皮膚(4.97)、腎臓 (2.14)、肝臓(1.05)、 血液(0.91)
[thi- ¹⁴ C]チフェンス ルフロンメチル (試験群 II)	100 mg/kg 飼料混餌+ 20 mg/kg 体 重	雄			脂肪(0.042)、皮膚 (0.037)、骨髓 (0.025)、脾臓 (0.021)、心臓 (0.020)、腎臓 (0.019)、肝臓 (0.014)、肺(0.010)、 筋肉(0.006)、脳 (0.003)、精巣 (0.003)、血液(0.002)
		雌			骨髓(0.087)、皮膚 (0.044)、腎臓 (0.029)、脂肪 (0.021)、肝臓 (0.015)、脾臓 (0.011)、肺(0.011)、 心臓(0.008)、筋肉 (0.007)、卵巣 (0.007)、血液(0.007)
[tri- ¹⁴ C]チフェンス ルフロンメチル (試験群 III)	2,000	雄			皮膚(4.40)、カーカ ス(4.09)、腎臓 (2.04)、骨髓(1.73)、 血液(1.45)
		雌			骨髓(4.36)、カーカ ス(4.52)、皮膚 (2.11)、腎臓(1.93)、 血液(1.53)
[thi- ¹⁴ C]チフェンス ルフロンメチル	20	雄	腎臓(6.70)、血漿 (2.24)、全血(1.30)、 肝臓(1.29)、肺	腎臓(0.229)、血漿 (0.101)、肝臓 (0.101)、全血	

(試験群 IV)			(0.513)、心筋 (0.437)、赤血球 (0.322)	(0.070)、骨(0.053)、 赤血球(0.039)	
		雌	腎臓(6.91)、血漿 (4.71)、全血(1.42)、 肝臓(1.29)、子宮 (0.599)、肺(0.585)、 卵巣(0.568)、心筋 (0.427)、赤血球 (0.378)	腎臓(0.707)、血漿 (0.252)、肝臓 (0.167)、全血 (0.164)、赤血球 (0.131)	
	2,000	雄	腎臓(243)、血漿 (170)、全血(108)、 肝臓(107)、肺(58.3)、 心筋(55.7)、副腎 (47.6)、甲状腺 (40.1)、骨髓(39.7)、 赤血球(34.5)	腎臓(137)、血漿 (62.6)、肝臓(40.0)、 全血(37.6)、肺 (14.7)、骨髓(12.2)、 心筋(11.9)、赤血球 (10.6)	
		雌	腎臓(314)、血漿 (196)、全血(112)、 肝臓(95.0)、肺 (62.1)、子宮(52.8)、 卵巣(46.0)、心筋 (40.8)、赤血球(35.3)	腎臓(402)、血漿 (299)、全血(179)、 肝臓(172)、肺(87.1)、 子宮(85.5)、赤血球 (78.5)	

* : [thi-¹⁴C]チフェンスルフロメチル投与群の高用量投与群では 2 時間後の値を示す。

／ : 試料なし

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]における尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に示されている。

試験群 I 及び II において、尿中の主要成分は未変化のチフェンスルフロメチルであった。尿をグルクロニダーゼ/スルファターゼで処理しても分画特性等に変化がなかった。糞中においても主要成分は未変化のチフェンスルフロメチルであった。代謝物は、尿及び糞中のいずれにおいても B、E、F 及び I が認められた。

試験群 III において、尿及び糞中の主要成分は未変化のチフェンスルフロメチルであった。

チフェンスルフロメチルの推定代謝経路は代謝物 E への加水分解、その縮合による代謝物 I の生成、又は非特異的エステラーゼによる代謝物 B の生成と S-N 結合の開裂による代謝物 F の生成、チフェンスルフロメチルの S-N 結合の開裂による代謝物 L の生成、また、チフェンスルフロメチルの O-脱メチル化による代謝物 C の生成であると考えられた。(参照 2)

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重) [試料採取時間]	性別	試料	チフェンスル フロンメチル	代謝物
[thi- ¹⁴ C] チフェンスル フロンメチル (試験群 I)	20 [6~24 時間]	雄	尿	40.3	B(1.0)、E(0.4)
			糞	4.9	F(0.9*)、I(0.5*)、B(0.3*)、E(0.2)
		雌	尿	45.5	I(0.5)、B(0.4)、E(0.4)
			糞	4.1	E(0.6)、I(0.4)、F(0.3)、B(0.2)
	20 [24~48 時間]	雄	尿	8.1	B(0.2)、E(<0.1)、I(<0.1*)
			糞	4.8	B(0.6)、I(0.2)、E(0.1)
		雌	尿	7.0	F(0.2*)、I(<0.1*)、E(<0.1)、B(<0.1)
			糞	2.6	B(0.4)、I(0.4)、F(0.2)、E(0.1*)
	2,000 [6~24 時間]	雄	尿	11.2	E(0.2*)
			尿沈 殿物	2.8	I(0.3)、E(0.1)、B(<0.1)
			糞	4.6	B(0.4*)、F(0.3*)、E(<0.1*)
		雌	尿	18.8	E(0.2)
			尿沈 殿物	1.2	E(0.2)、I(0.3*)
			糞	2.1	I(0.4)、B(<0.1*)
	2,000 [24~48 時間]	雄	尿	13.9	E(0.4)、B(0.3)
			尿沈 殿物	5.5	I(0.3)、E(0.2)
			糞	20.2	I(4.6*)、B(1.2*)
		雌	尿	23.9	B(1.0)、E(0.6)
尿沈 殿物			4.9	E(0.4)、I(0.2)	
糞			19.9	I(0.3*)、B(0.3)、E(0.1*)	
[thi- ¹⁴ C] チフェンスル フロンメチル (試験群 II)	100 mg/kg 飼 料混餌+20 mg/kg 体重 [6~24 時間]	雄	尿	65.3	B(0.3)、I(0.3)、E(0.2)
			糞	7.7	B(1.0)、I(0.3)、F(0.5*)、E(0.2)
		雌	尿	57.5	B(0.2)、I(0.2*)、E(0.2)
			糞	4.1	B(0.2)、E(0.1*)、I(0.1)
	100 mg/kg 飼 料混餌+20 mg/kg 体重 [24~48 時間]	雄	尿	7.9	E(<0.1)
			糞	3.8	B(0.6)、I(0.4*)、E(0.2)、F(<0.1)
雌	尿	18.5	B(0.3)、E(0.1*)		
	糞	6.9	B(0.6)、I(0.5)、E(0.1)		
[tri- ¹⁴ C] チフェンスル フロンメチル (試験群 III)	2,000 [0~96 時間]	雄	尿	55.4	B(2.3)、C(0.5)、L(0.5)
			糞	17.8	B(1.0)、C(0.3)、L(0.3)
		雌	尿	72.0	B(2.5)、C(0.4)、L(0.5)
			糞	12.3	B(1.5)、C(0.7)、L(0.2)
[thi- ¹⁴ C]チ フェンスル フロンメチル (試験群 IV)	20 [0~48 時間]	雄	尿	77.8	
		雌	尿	77.6	
	2,000 [0~48 時間]	雄	尿	89.6	
		雌	尿	81.1	

*: 1 匹の値

/: 代謝物の同定はされていないが、未同定代謝物はいずれも 3%TAR 以下であった。

<0.1: 2 動物の %TAR 計算値の平均値が 0.1 未満であることを示す。

(4) 尿及び糞中排泄

試験群 I、試験群 II、試験群 III 及び試験群 IV により、尿及び糞中排泄が検討された。

各試験群における投与後 96 時間又は 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 及び表 6 に示されている。

試験群 I の低用量投与群及び試験群 II では、投与後 24 時間までに 67.6% TAR 以上が排泄された。高用量投与群では、低用量群に比べ 24 時間の遅れが認められた。呼吸中にはバックグラウンドを上回る放射能は検出されなかった。投与放射能は主に尿中に排泄された。

試験群 III においては、投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄は 72 時間までにほとんど完了した。

試験群 IV において、投与放射能の 91~100% TAR が投与後 48 時間までに排泄され、主に尿中に排泄された。(参照 2)

表 5 投与後 96 時間 (試験群 I 及び II) の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	I.				II	
	20 (mg/kg 体重)		2,000 (mg/kg 体重)		100 mg/kg 飼料混餌 + 20 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	73.5	72.9	51.8	64.9	79.8	89.2
糞	14.1	10.8	30.4	25.4	16.4	16.4
ケージ洗浄液	1.3	1.1	2.5	3.0	0.6	1.2
組織 + カーカス	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	0.5

表6 試験群 III 及び試験群 IV の尿及び糞中排泄率(%TAR)

試験群		III		IV			
標識体	投与量	2,000 (mg/kg 体重)		20 (mg/kg 体重)		2,000 (mg/kg 体重)	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[tri- ¹⁴ C] チフェン スルフロ ンメチル	尿	58.6	76.9	/	/	/	/
	糞	21.2	16.7	/	/	/	/
	ケージ 洗浄液	4.2	4.6	/	/	/	/
	採尿管 洗浄液	17.4	9.0	/	/	/	/
	CO ₂ 捕集液 ^a	0.1	0.3	/	/	/	/
	組織+ カーカス	0.4	0.4	/	/	/	/
[thi- ¹⁴ C] チフェン スルフロ ンメチル	尿	/	/	87.1	83.0	93.4	83.9
	糞	/	/	13.5	11.6	7.23	6.81
	ケージ 洗浄液	/	/	0.33	1.51	1.17	4.99
	体内 残留	/	/	0.38	0.78	0.41	1.2

注：試験群 III は投与後 96 時間、試験群 IV は投与後 48 時間を示す。

^a：呼吸は 1 群 1 匹の値。/：試料なし

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

5 葉期の小麦 (品種 : Arthur71) に [thi-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチルを 74.2 g ai/ha 又は [tri-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチルを 75 g ai/ha の用量で植物体に散布し、処理当日、4 日、8 日、21 日及び 28 日後に茎葉、63 日後に穀粒及びわらを採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

未成熟茎葉の残留放射能量は、処理 28 日後までに処理直後の 10%以下に減少し、処理 63 日後の [thi-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチル処理区において、わらで 0.802 mg/kg、穀粒で 0.036 mg/kg、[tri-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチル処理区において、わらで 0.454 mg/kg であり、穀粒で 0.016 mg/kg であった。

β-グルコシダーゼ処理の結果からチフェンスルフロロンメチル又はその代謝物はグルコースとの抱合体を形成していないと考えられ、非抽出性放射能の一部は天然の植物体成分、主としてセルロース中に存在すると考えられた。

小麦における主要な代謝物は B、F 及び J であり、ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 2)

表7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	処理後 日数	試料	NaHCO ₃ 抽出液	チフェ ンスル フロン メチル	B	C	E	F	J	L	M	HCl 濾 過液+ 非抽出 画分
[thi- ¹⁴ C] チフェン スルフロ ンメチル	0	茎葉	100 (5.52)	84.9 (4.64)	5.5 (0.292)	2.0 (0.106)	1.7 (0.054)	ND	/	/	/	0 (0.013)
	4		92 (2.77)	39.7 (1.19)	7.7 (0.223)	3.6 (0.104)	2.5 (0.043)	4.2 (0.074)	/	/	/	8 (0.234)
	8		92 (1.69)	32.4 (0.596)	9.5 (0.169)	4.6 (0.081)	4.1 (0.043)	6.7 (0.072)	/	/	/	10 (0.204)
	21		91 (0.682)	18.9 (0.141)	10.7 (0.077)	4.3 (0.031)	3.4 (0.014)	10.0 (0.044)	/	/	/	13 (0.098)
	28		82 (0.446)	13.5 (0.077)	9.6 (0.053)	3.5 (0.019)	1.9 (0.006)	10.6 (0.036)	/	/	/	12 (0.069)
	63	わら	55 (0.437)	4.6 (0.038)	4.2 (0.033)	ND	1.3 (0.006)	12.3 (0.059)	/	/	/	38 (0.301)
	63	穀粒*	24 (0.008)	/	/	/	/	/	/	/	/	71 (0.026)
[tri- ¹⁴ C] チフェン スルフロ ンメチル	0	茎葉	102 (7.38)	85.0 (6.27)	8.2 (0.586)	1.9 (0.132)	/	/	ND	ND	ND	0.64 (0.044)
	4		71.1 (3.89)	21.8 (1.19)	8.8 (0.463)	3.8 (0.201)	/	/	15.6 (0.403)	3.0 (0.059)	ND	5.6 (0.306)
	8		87.5 (1.66)	21.2 (0.400)	14.9 (0.272)	3.7 (0.067)	/	/	16.3 (0.146)	3.7 (0.025)	2.5 (0.016)	11.2 (0.213)
	21		85.2 (0.595)	12.2 (0.085)	16.4 (0.110)	4.6 (0.031)	/	/	9.5 (0.031)	4.3 (0.011)	4.3 (0.010)	24.5 (0.171)
	28		76.2 (0.503)	11.1 (0.073)	12.6 (0.081)	4.6 (0.029)	/	/	8.8 (0.028)	3.4 (0.006)	3.6 (0.008)	21.3 (0.141)
	63	わら	54.2 (0.246)	8.9 (0.040)	4.6 (0.020)	0.9 (0.004)	/	/	5.7 (0.012)	3.3 (0.005)	4.6 (0.007)	51.6 (0.235)
	63	穀粒*	51 (0.006)	/	/	/	/	/	/	/	/	64 (0.007)

注：() 内は放射能濃度(mg/kg)を示した。

*：穀粒の抽出液中の放射能残留量が少なく、代謝物は同定できなかった。

ND：検出せず

/：該当なし

(2) とうもろこし

4葉期のとうもろこし(品種:Pioneer 3378)に[thi-¹⁴C]チフェンスルフロンメチル又は[tri-¹⁴C]チフェンスルフロンメチルを35 g ai/haの用量で葉面に散布

処理し、処理当日、3日、10日、30日及び72日後に植物体、113日後に穀粒とそれ以外の植物体に分けて採取し、植物体内運命試験が実施された。

茎葉中の残留放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

いずれの標識体においても、処理当日のとうもろこし茎葉における残留放射能濃度は1.47~1.88 mg/kgであり、処理30日後には0.01 mg/kg未滿まで減少した。[thi-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチル処理区では、処理72日後及び処理113日後で残留放射能濃度が増加し、処理113日後で0.0174 mg/kgであった。[tri-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチル処理区では、処理72日後まで減少し、処理113日後には0.0016 mg/kgであった。

処理113日後のとうもろこし穀粒中の残留放射能は、[thi-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチル処理区で0.0043 mg/kg、[tri-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチル処理区で0.0006 mg/kgと低かった。

とうもろこし茎葉における主要な代謝物はF、K及びMであり、ほかに10%TRRを超える代謝物は認められなかった。(参照2)

表 8 茎葉中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	処理後日数	アセトン/ 水洗浄	アセトン/ 水抽出	チフェンスルフロンメチル					ヘキサ ン抽出 +非抽出 性	
				F	J	K	L	M		
[thi- ¹⁴ C] チフェ ンスル フロン メチル	0	91.4 (1.34)	8.3 (0.122)	99.7 (1.46)	ND	/	/	/	0.3 (0.0040)	
	3	75.8 (0.633)	14.8 (0.123)	88.0 (0.735)	1.4 (0.0120)	/	/	/	9.4 (0.0789)	
	10	73.4 (0.122)	12.0 (0.020)	65.5 (0.109)	10.4 (0.0173)	/	/	/	14.6 (0.0242)	
	30	/	78.9 (0.0066)	ND	41.7 (0.0035)	/	/	/	21.1 (0.0018)	
	72	/	95.4 (0.0092)	ND	51.0 (0.0049)	/	/	/	4.6 (0.0004)	
	113*	/	59.0 (0.0103)	ND	31.6 (0.0055)	/	/	/	41.1 (0.0071)	
[tri- ¹⁴ C] チフェ ンスル フロン メチル	0	88.2 (1.66)	11.5 (0.216)	99.7 (1.88)	/	ND	ND	ND	0.3 (0.0049)	
	3	74.7 (0.0.669)	19.7 (0.176)	86.5 (0.736)	/	3.8 (0.0322)	1.2 (0.0098)	0.6 (0.0055)	0.2 (0.0018)	5.6 (0.0050)
	10	55.6 (0.0.0961)	24.6 (0.0425)	45.0 (0.0778)	/	5.7 (0.0098)	6.1 (0.0105)	1.7 (0.0029)	1.7 (0.0030)	19.8 (0.0342)
	30	/	77.1 (0.0020)	ND	/	ND	11.5 (0.0003)	ND	15.4 (0.0004)	22.8 (0.0005)
	72	/	87.7 (0.0004)	ND	/	ND	20.0 (0.0001)	ND	60.0 (0.0003)	12.3 (0.0001)
	113*	/	50.0 (0.0008)	ND	/	ND	ND	ND	50.0 (0.0008)	48.9 (0.0008)

・抽出画分及び抽出残渣の () 内は放射能濃度 (mg/kg) を示した。

ND: 検出せず

/: 該当なし

*: 穀粒中の残留放射能を含まない。

(3) だいず①

温室内でポット栽培されただいず (品種: Miami) の 1~3 葉期に [thi-¹⁴C] チフェンスルフロンメチルを 16 g ai/ha 又は 8 g ai/ha (非イオン系界面活性剤を 0.25% になるように添加) の用量で茎葉表面全体に散布し、処理当日、7 及び 30 日後に未成熟植物体、100 日後に成熟だいずの種子及びさやを採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

植物体の残留放射能は処理 30 日後には 16 g ai/ha 処理区において処理当日の 11%まで減少し、8 g ai/ha 処理区では 22%まで減少した。

8 g ai/ha 処理区における抽出性及び結合性放射能濃度が 16 g ai/ha 処理区と比較して高かったが、界面活性剤の添加によるものと考えられた。

だいずにおける主要代謝物は B、E 及び H であり、ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 2)

表 9 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理量 (g ai/ha)	処理 後 日数	試料	放射能 分布	チフェ ンスル フロ ン メ チ ル	B	E	F	H	I
16	0	植物体	14.1 (0.123)	74.8 (0.092)	3.3 (0.004)	9.8 (0.012)	ND	ND	ND
		洗浄液	85.6 (0.747)	88.0 (0.657)	3.6 (0.027)	2.0 (0.015)	ND	ND	ND
		結合性 残留物	0.2 (0.002)	/	/	/	/	/	/
	7	植物体	18.1 (0.088)	62.5 (0.055)	17.0 (0.015)	12.5 (0.011)	2.3 (0.002)	ND	ND
		洗浄液	78.2 (0.374)	90.6 (0.339)	1.3 (0.005)	4.5 (0.017)	ND	ND	ND
		結合性 残留物	3.3 (0.016)	/	/	/	/	/	/
	30	植物体	34.8 (0.032)	46.8 (0.015)	15.6 (0.005)	12.5 (0.004)	ND	12.5 (0.004)	ND
		洗浄液	56.5 (0.053)	88.5 (0.046)	ND	ND	ND	ND	ND
		結合性 残留物	8.7 (0.008)	/	/	/	/	/	/
	100	種子	(0.0016)	/	/	/	/	/	/
	100	さや	(0.0089)	/	/	/	/	/	/
	8 (非イ オン系 界面 活性 剤添 加)	0	植物体	60.6 (0.348)	95.4 (0.332)	4.6 (0.016)	7.8 (0.027)	ND	ND
洗浄液			38.7 (0.222)	94.1 (0.209)	4.1 (0.009)	1.8 (0.004)	ND	ND	ND
結合性 残留物			0.7 (0.004)	/	/	/	/	/	/
7		植物体	67.5 (0.371)	24.8 (0.092)	44.2 (0.164)	6.2 (0.023)	0.3 (0.011)	ND	ND
		洗浄液	25.1	95.7	ND	4.3	ND	ND	ND

		(0.138)	(0.132)		(0.006)			
	結合性 残留物	7.4 (0.041)	/	/	/	/	/	/
30	植物体	67.7 (0.088)	8.0 (0.007)	51.1 (0.045)	10.2 (0.009)	ND	8.0 (0.007)	8.0 (0.007)
	洗浄液	18.5 (0.024)	79.2 (0.019)	ND	ND	ND	ND	ND
	結合性 残留物	13.8 (0.018)	/	/	/	/	/	/
100	種子	(0.0015)	/	/	/	/	/	/
100	さや	(0.010)	/	/	/	/	/	/

注：だいず種子及びさやについては、残留量が少ないため残留成分の同定は実施されなかった。

()内の数字は mg/kg を示す。

ND：検出せず

/：該当なし

(4) だいず②

温室内でポット栽培されただいず (品種：Miami) の3葉期に [tri-¹⁴C]チフェンスルフロンメチルを 16 g ai/ha 又は 8 g ai/ha (非イオン系界面活性剤を 0.25% になるように添加) の用量で茎葉表面全体に散布し、処理当日、7、30 日後に未成熟植物体、100 日後に成熟だいずの種子及びさやを採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

処理 30 日後の残留放射能濃度は、16 g ai/ha 処理区において処理当日の 11%、8 g ai/ha 処理区においては処理当日の 27.7%であった。成熟だいず種子中の残留放射能は 0.001 mg/kg 以下であった。

界面活性剤の添加により植物体への放射能の浸透が増加した。

だいずにおける代謝物として B、L 及び M が 10%TRR 以上認められた。(参照 2)

表 10 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理量 (g ai/ha)	処理後 日数	試料	放射能 分布	チフェンスル フロメチル	B	L	M
16	0	植物体	14.9 (0.0876)	61.0 (0.0534)	7.1 (0.0062)	21.5 (0.0188)	2.6 (0.0023)
		洗浄液	84.6 (0.498)	95.5 (0.475)	4.5 (0.0223)	ND	0.6 (0.0031)
		結合性 残留物	0.5 (0.0031)	/	/	/	/
	7	植物体	20.7 (0.109)	45.3 (0.0493)	12.3 (0.0134)	ND	21.8 (0.0237)
		洗浄液	75.6 (0.397)	77.6 (0.308)	6.7 (0.0266)	6.5 (0.0259)	2.7 (0.0108)
		結合性 残留物	3.6 (0.0191)	/	/	/	/
	30	植物体	34.9 (0.0239)	45.3 (0.0044)	12.3 (0.0030)	20.5 (0.0049)	18.4 (0.0044)
		洗浄液	58.4 (0.0400)	63.8 (0.0255)	4.5 (0.0018)	3.0 (0.0012)	5.0 (0.0020)
		結合性 残留物	6.7 (0.0046)	/	/	/	/
	100	種子	(0.0004)	/	/	/	/
	100	さや	(0.0018)	/	/	/	/
	8 (非イオン系界面 活性剤添加)	0	植物体	54.8 (0.376)	57.4 (0.216)	7.0 (0.0263)	14.0 (0.0526)
洗浄液			42.9 (0.295)	74.8 (0.221)	3.5 (0.0102)	ND	0.3 (0.0008)
結合性 残留物			2.3 (0.0155)	/	/	/	/
7		植物体	61.2 (0.390)	22.2 (0.0867)	30.2 (0.118)	19.7 (0.0767)	9.8 (0.0384)
		洗浄液	29.8 (0.190)	70.1 (0.133)	5.5 (0.0104)	3.2 (0.0061)	4.2 (0.0080)
		結合性 残留物	9.0 (0.0572)	/	/	/	/
30		植物体	74.3 (0.136)	5.4 (0.0074)	36.0 (0.0489)	17.2 (0.0234)	15.1 (0.0205)
		洗浄液	16.8 (0.0307)	34.9 (0.0107)	4.9 (0.0015)	11.1 (0.0034)	12.7 (0.0039)
		結合性 残留物	8.9 (0.0164)	/	/	/	/
100		種子	(0.0010)	/	/	/	/

	100	さや	(0.0042)				
--	-----	----	----------	--	--	--	--

注：だいず種子及びさやについては、残留量が少ないため残留成分の同定は実施されなかった。

() 内の数字は mg/kg を示す。

ND：検出せず

/：該当なし

植物におけるチフェンスルフロロンメチルの推定代謝経路は、チオフェン環のメチルエステル基の加水分解による代謝物 B 及びトリアジン環の OCH₃ の O-脱メチル化による代謝物 C の生成、並びにそれぞれのスルホニルウレア基の開裂による代謝物 E、F、J、L 及び M の生成が考えられた。ほかにとうもろこしでは、代謝物 J の O-脱メチル化による代謝物 K、だいずでは、代謝物 F の閉環体の代謝物 I 及び脱アミノ化による代謝物 H の生成が考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

2 種類のシルト質壤土 (①及び②：いずれも米国) に [thi-¹⁴C]チフェンスルフロロンメチルを 0.051 mg/kg 乾土となるように混和し、25°C の暗条件下、滅菌又は非滅菌で最長 52 週間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌条件下の各試料中の残留放射能分布及び分解物は表 11 に示されている。

滅菌土壌では、抽出画分の減少は緩やかで、52 週間においても 89.2～93.0%TRR が抽出され、¹⁴CO₂ は認められなかった。滅菌土壌と非滅菌土壌で分解物に差は認められなかった。

非滅菌条件における分解物として B+F、C、E 及び I が、それぞれ最大 23.7、15.5、10.5 及び 29.6%TRR 認められた。また、¹⁴CO₂ が最大 48.2%TRR 認められた。

好氣的条件下におけるチフェンスルフロロンメチルの分解経路は、チオフェン環のメチルエステル基の加水分解による分解物 B の生成、次いでスルホニルウレア基の開裂による分解物 F の生成と、その閉環による分解物 I の生成が考えられた。また、O-脱メチル化による分解物 C の生成と、スルホニルウレア結合の開裂による分解物 E の生成が考えられた。

チフェンスルフロロンメチルの推定半減期は滅菌条件下で約 24～32 日、非滅菌条件下で 2～6 日と考えられた。(参照 2)

表 11 各試料中の残留放射能分布及び分解物（非滅菌）（%TRR）

土壌	処理後 日数 (週)	抽出性	チフェ ンスル フロン メチル	B+F*	C	E	I	CO ₂	非抽 出性
シルト 質壤土 ①	0	99.9	97.1	0.3	0.8	1.2	0.3	ND	0.1
	1	65.4	7.5	17.7	6.0	0.3	29.6	23.4	11.2
	2	46.3	7.9	16.1	2.8	1.9	16.6	28.7	25.0
	4	41.7	2.4	10.6	3.6	5.8	17.4	31.9	26.4
	8	29.1	2.5	8.5	4.2	4.0	8.3	35.3	35.6
	20	18.3	1.6	6.6	2.8	0.5	4.1	43.6	38.1
	52	17.4	1.2	6.0	2.7	1.6	3.8	48.2	34.4
シルト 質壤土 ②	0	99.8	93.5	1.3	2.1	1.4	1.3	ND	0.2
	1	94.4	53.8	11.5	7.2	4.2	15.0	2.5	3.1
	2	92.6	15.1	23.7	12.8	10.5	26.7	5.5	1.9
	4	85.7	11.2	22.9	13.5	5.3	28.6	10.9	3.4
	8	66.7	7.6	18.2	15.5	2.3	21.1	16.9	16.4
	20	46.5	2.6	18.1	5.8	0.8	11.4	31.0	22.5
	52	40.5	1.5	16.5	5.1	1.8	11.2	40.3	19.2

*: B及びFを完全に分離できなかったため合計値を示した。

ND: 検出せず

(2) 好氣的土壤中運命試験（分解物 L）

シルト質壤土（米国）に[tri-¹⁴C]-Lを0.12 mg/kg 乾土となるように混和処理し、25°Cの暗条件下、非滅菌で最長 65.1 週間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理 0 日後の[tri-¹⁴C]-Lの残留放射能は 93.8% TAR であったが、65.1 週間後には 28.1% TAR に減少し、¹⁴CO₂ は 37.6% TAR、土壤結合残留放射能は 10.4% TAR 認められた。主要な抽出性分解物は O で 11.3% TAR、ほかに分解物 M が 1.8% TAR、分解物 N が 0.6% TAR 認められた。分解物 L の半減期は約 34 週と算出された。

分解物 L の推定分解経路は、官能基部位で水酸化された後、開環による ¹⁴CO₂ の生成であると考えられた。また、分解物 L が極めて極性の高い化合物に直接変換された後、¹⁴CO₂ に分解される経路も考えられた。（参照 2）

(3) 土壤表面光分解試験

顕微鏡用スライドガラスにシルト質壤土を塗布し、[thi-¹⁴C]チフェンスルフロンメチル及び[thi-¹³C]チフェンスルフロンメチルの混合物又は[tri-¹⁴C]チフェンスルフロンメチルを 0.86 µg/cm² の用量で処理し、自然太陽光下、25°C で最長 30 日間の土壤表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

アセトン/炭酸アンモニウム抽出液中の放射能は時間とともに減少し、NaOH抽出液中の放射能が時間とともに増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は、[thi- ^{14}C]チフェンスルフロロンメチル及び[thi- ^{13}C]チフェンスルフロロンメチル混合処理区においてのみ認められ、30日後には7.6% TARであった。暗所対照区では $^{14}\text{CO}_2$ は認められなかった。

[thi- ^{14}C]チフェンスルフロロンメチル及び[thi- ^{13}C]チフェンスルフロロンメチル混合処理区においては、チフェンスルフロロンメチルは速やかに分解され、処理30日後で19.9% TARであり、処理30日後の主要な分解物として、Eが20.4% TAR認められ、ほかに分解物Cが1.6% TAR、分解物Bが1.3% TAR、分解物Fが0.9% TAR及び分解物Iが0.3% TAR認められた。暗所対照区では、処理30日後で未変化のチフェンスルフロロンメチルは32.5% TAR、分解物Eが24.4% TAR認められ、ほかに分解物Cが1.2% TAR及びIが3.6% TAR認められた。

[tri- ^{14}C]チフェンスルフロロンメチル処理区でも、チフェンスルフロロンメチルは速やかに減少し、処理30日後には29.4% TARとなり、主要な分解物としてLが32.3% TAR認められ、ほかに分解物Cが2.6% TAR、分解物Bが1.6% TAR、分解物Jが1.6% TAR認められた。暗所対照区では、処理30日後に未変化のチフェンスルフロロンメチルは41.5% TAR、主要な分解物として、Lが19.4% TAR認められ、ほかに分解物Bが2.4% TAR、分解物Cが1.9% TAR認められたが、分解物Jは認められなかった。

チフェンスルフロロンメチルの太陽光下における半減期は14~18日、暗所で21~26日であった。(参照2)

(4) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌〔軽埴土(茨城)、砂壤土(鹿児島)、砂質埴壤土(愛知)及びシルト質埴壤土(熊本)〕にチフェンスルフロロンメチルを添加して、土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は0.54~1.95であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads_{OC}}}$ は15~71であった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (フタル酸水素カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に[thi- ^{14}C]チフェンスルフロロンメチルを0.5 mg/L 又は 5.0 mg/L となるように添加し、25℃の暗所で最長30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。また、クエン酸緩衝液(pH 5.0) に[tri- ^{14}C]チフェンスルフロロンメチルを260 mg/L となるように添加し、同様の試験条件で加水分解試験が実施された。

[thi- ^{14}C]チフェンスルフロロンメチル処理区では、加水分解速度はpH 5で最も

速く、半減期は 4~6 日であった。pH 7 及び pH 9 における加水分解速度は遅く、30 日後に 82~92% TAR が未変化であった。主要分解物は E であり、pH 5 で 62.4~64.1% TAR、pH 7 で 9.4~9.7% TAR、pH 9 で 4.9~8.2% TAR であった。pH 5 では、30 日後に分解物 E のほかにトリアジン環の主要加水分解物である P が 8.4~32% TAR、分解物 C が <0.1~4.4% TAR 認められた。[tri-¹⁴C]チフェンスルフロメチル処理区における主要分解物は L であった。

[thi-¹⁴C]チフェンスルフロメチルの推定半減期は pH 5 で 3.8~4.8 日、pH 7 で 171~194 日及び pH 9 で 165~191 日であった。

推定加水分解経路は、主としてスルホニル尿素の架橋部分の加水分解により分解物 E、L 及び CO₂ が生成する経路であると考えられた。また、チフェンスルフロメチルの O 脱メチル化による分解物 C の生成を経由し、開環した分解物 P が生成される経路も推定された。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

滅菌緩衝液 [pH 5.0 (酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0 (リン酸ナトリウム緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸ナトリウム緩衝液)] に [thi-¹⁴C]チフェンスルフロメチル及び [thi-¹³C]チフェンスルフロメチルの混合物を 10 mg/L となるように添加 (分解速度及び光分解物分析) 又は [tri-¹⁴C]チフェンスルフロメチル及び [thi-¹³C]チフェンスルフロメチルの混合物を 10 mg/L 添加 (光分解物分析) し、自然太陽光下 [累積光強度 (336 時間) : 81,100 W · hr/m²、測定波長 : 285~2,800 nm]、25°C で最長 336 時間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

チフェンスルフロメチルは速やかに分解され、太陽光下における半減期は 97~125 時間であった。遮光下でのチフェンスルフロメチルの半減期は pH 5.0 で 608 時間、pH 7.0 で 4,400 時間以上、pH 9.0 で 381 時間であった。

[thi-¹⁴C]チフェンスルフロメチル及び [thi-¹³C]チフェンスルフロメチル混合物処理区において、処理 336 時間後に未変化のチフェンスルフロメチルが 17.1% TRR、¹⁴CO₂ が 3.5% TRR 認められたほか、少量の多数の光分解物が認められ、チオフェン環の完全な分解が示唆された。北緯 35 度春の太陽光換算による推定半減期は、pH 5.0 で 168 時間及び pH 9.0 で 185 時間であった。

[tri-¹⁴C]チフェンスルフロメチル及び [thi-¹³C]チフェンスルフロメチル混合物処理区において、処理 336 時間後に未変化のチフェンスルフロメチルが 15.4% TRR、分解物 L が 11.3% TRR 及び分解物 J が 14.1% TRR 認められ、¹⁴CO₂ が 0.5% TRR 認められた。ほかに少量の多数の分解物が認められた。北緯 35 度春の太陽光換算による推定半減期は、pH 7.0 で 182 時間であった。(参照 2)

(3) 精製水及び自然水中光分解試験

滅菌蒸留水及び滅菌又は非滅菌自然水 [河川水 (埼玉)、pH 6.8] にチフェン

スルフロンメチルを 5 mg/L となるように添加し、キセノン光（光強度：2.28 mW・hr/cm²、波長：280 nm 以下をフィルターでカット）照射し、24～27℃で最長 48 時間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

チフェンスルフロンメチルは光照射 48 時間後には 94%以上が分解し、滅菌蒸留水、滅菌河川水及び河川水間の分解速度に差は認められなかった。

暗所対照区ではチフェンスルフロンメチルは加水分解や微生物による分解は認められず、分解の主要な要因に光が関与すると考えられた。

チフェンスルフロンメチルの半減期は滅菌蒸留水で 7.2 時間、河川水で 10.4 時間及び滅菌河川水で 12.0 時間であり、東京春の換算値は滅菌蒸留水で 21.1 時間、河川水で 30.5 時間及び滅菌河川水で 35.2 時間であった。（参照 2）

（4）緩衝液及び自然水中光分解試験

滅菌自然水 [池水（米国）、pH 7] 及び滅菌リン酸緩衝液（pH 7）に [thi-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル又は [tri-¹⁴C] チフェンスルフロンメチルを 5 mg/L になるように添加し、キセノン光（光強度：463 W・hr/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）照射し、25±1℃で最長 15 日間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

自然水中では、未変化のチフェンスルフロンメチルは光照射 2 日後に [thi-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区において 7.2% TAR、[tri-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区では 7.1% TAR に減少し、光照射 3 日後までに検出限界未満となった。暗所対照区では 95.5～102% TAR であった。分解物として、[thi-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区で分解物 B（最大 4.3% TAR）、C（最大 2.6% TAR）、E（最大 8.0% TAR）が認められた。[tri-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区で主要な分解物として J（最大 25.8% TAR）が認められ、ほかに B（最大 6.8% TAR）及び C（最大 2.3% TAR）が認められた。

滅菌緩衝液（pH 7）中では、未変化のチフェンスルフロンメチルは光照射 2 日後に [thi-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区においては 10.2% TAR、[tri-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区では、3.7% TAR に減少し、光照射 3 日後までに検出限界未満となった。暗所対照区では、15 日後で 81.8～87.6% TAR であった。光照射区において、[thi-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区の主要な分解物として E（最大 10.3% TAR）が認められ、ほかに分解物 B（最大 3.8% TAR）及び C（最大 3.1% TAR）が認められた。[tri-¹⁴C] チフェンスルフロンメチル処理区の主な分解物として J（最大 23.8% TAR）が認められ、ほかに分解物 B（最大 8.3% TAR）及び C（最大 1.7% TAR）が認められた。

推定半減期は自然水及び緩衝液（pH 7）とも 0.5 日、緩衝液における暗所対照区で 126 日であった。東京春の換算値は自然水及び緩衝液とも 0.7 日であった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、洪積土・砂壤土（福岡）を用いたチフェンスルフロンメチル、代謝分解物L及びIを分析対象とした土壌残留試験（ほ場又は容器内）が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 2）

表 12 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）	
				チフェンスルフロンメチル	チフェンスルフロンメチル+L+I
ほ場試験	畑地	75 g ai/ha ¹⁾ (1回)	火山灰土・壤土	約 2	約 5.3
			洪積土・砂壤土	約 2	約 284
容器内試験	畑地状態	0.1 mg/kg ²⁾ (1回)	火山灰土・壤土	約 2	約 1.4
			洪積土・砂壤土	約 2	約 1.4

1)水和剤を使用

2)純品を使用

6. 作物残留試験

国内において、小麦、とうもろこし等を用いてチフェンスルフロンメチル、代謝物 B、F、J 及び L を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されているとおり、全て定量限界未満であった。（参照 2）

海外において、小麦、だいず等を用いてチフェンスルフロンメチルを分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されているとおり、全て定量限界未満であった。（参照 6、10）

7. 一般薬理試験

チフェンスルフロンメチルのラット、マウス、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 2）

表 13 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 11 ~12	0、300、 1,000、3,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上：毛づくろい回数減少、呼吸数増加、受動性低下 3,000 mg/kg 体重：握力低下、反応性低下、眼瞼下垂、体温下降、死亡例
	運動協調性 (ロータ・ ロッド法)	ICR マウス	雄 12	0、300、 1,000、3,000 (経口)	1,000	3,000	3,000 mg/kg 体重：落下例増加、死亡例
	筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄 11	0、300、 1,000、3,000 (経口)	1,000	3,000	3,000 mg/kg 体重：落下例増加、死亡例
	睡眠延長 作用 (ヘキソバル ビタール法)	ICR マウス	雄 5~15	0、300、 1,000、3,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上：睡眠時間延長 死亡例なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数、血 圧、心電図、 心拍数、血 流量	イヌ (麻醉 下)	雌雄 3~4	0、3,000 (腹腔内)	—	3,000	血流量減少、Ach による 血圧反応抑制、NE による血圧反応抑制 傾向 死亡例なし
自律神経系	摘出回腸 自発運動	Hartley モル モット	雄 4	10^{-6} ~ 10^{-3} (g/mL) (<i>in vitro</i>)	10^{-3} g/mL	—	影響なし
消化器系	腸管 輸送能	ICR マウス	雄 7~17	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
末梢神経系	坐骨神経— 腓腹筋	Wistar ラット (麻醉 下)	雄 6 ~7	0、5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響なし 5,000 mg/kg 体重：死 亡例

血液系	血液凝固時間、Hb、Ht	Wistar ラット	雄 9	0、1,000、 3,000、 10,000 (経口)	10,000	—	影響なし
-----	--------------	---------------	-----	--------------------------------------	--------	---	------

溶媒：経口投与及び腹腔内投与；コーン油、摘出臓器試験；Tween80を含む生理食塩液
—：最小作用量又は最大無作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

チフェンスルフロンメチル原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 2、3)

表 14 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 (雌雄) 5,000 mg/kg 体重雌雄：外部生殖器の 白色痂皮、下痢、会陰部の汚れ、体重 減少 死亡例なし
経口 ²⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 (雌雄) 5,000 mg/kg 体重雌雄：自発運動量減 少、立毛、白色尿 雌：呼吸困難 死亡例なし
経皮 ³⁾	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>7.9	>7.9	
吸入	Wistar ラット (雌雄、匹数 不明)	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数の増加、円背位 死亡例なし
>5.03	>5.03			

溶媒：1)コーン油、2)1%Tween80 水溶液、3)水道水

代謝物 B 及び I 並びに代謝物/原体混在物 L の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 12)

表 15 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B ¹⁾	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重（雌） 2,000 mg/kg 体重：立毛 死亡例なし
I ²⁾	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重（雌） 2,000 mg/kg 体重（2/5 例）：脱毛 死亡例なし
L/原体混在物 ³⁾	Tif: RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	約 1,000	投与量：500 mg/kg 体重（雄）、1,000 mg/kg 体重（雌雄）、2,000 mg/kg 体重（雄） 500 mg/kg 体重以上（雄）及び 1,000 mg/kg（雌）：立毛、円背位、呼吸困難、活動性低下、筋緊張亢進 500 及び 2,000 mg/kg 体重（雄）、1,000 mg/kg 体重（雌）：下痢 2,000 mg/kg 体重（雄）：運動失調 雄：死亡例なし 雌：1,000 mg/kg 体重投与群で死亡例（2/5 例）

溶媒：1)水、2)コーン油、3)0.5%CMC

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜に対して投与 1 時間後に軽度の結膜発赤及び結膜浮腫等が認められたが 24 時間以内に回復した。皮膚に対して軽微な刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施され、Beuhler 法及び Maximization 法のいずれにおいても陰性であった。また、CBA マウスを用いた局所リンパ節試験において陰性であった。(参照 2、3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、2,500 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2,500 ppm	7,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	177	559
	雌	9	216	697

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7 mg/kg 体重/日、雌：9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500 ppm	・ TP、Glob 及び Glu 低下	
2,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制 (投与 0~1 週以降)	・ 体重増加抑制 (投与 0~1 週以降)
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いて混餌（原体：0、500、2,500 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,500 ppm	7,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	97	528	1,430
	雌	123	690	2,290

本試験において検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 7,500 ppm（雄：1,430 mg/kg 体重/日、雌：2,290 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、75、1,500 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		75 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	42	203
	雌	2	44	208

本試験において、7,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 0～13 週、統計学的有意差なし）並びに副腎絶対及び比重量の減少が、同投与群の雌で体重増加抑制（投与 0～13 週、統計学的有意差なし）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：42 mg/kg 体重/日、雌：44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、50、750 及び 7,500 ppm、検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	750 ppm	7,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.34	19.7	195
	雌	1.39	22.4	230

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（投与 0～26 週以降）が認められ、雄では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,500 ppm (195 mg/kg 体重/日)、雌で 750 ppm (22.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 72 匹、投与開始 1 年後に雌雄各 10 匹を中間と殺）を用いた混餌（原体：0、25、500 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	500 ppm	2,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.96	20	102
	雌	1.3	26	133

各投与群における毒性所見は表 22 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、同投与群の雌で血清ナトリウム減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄：0.96 mg/kg 体重/日、雌：1.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・血清ナトリウム減少	・体重増加抑制(投与 5~6 週以降)
500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0~1 週以降)	・血清ナトリウム減少*
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：全期間平均値の統計処理により有意差が認められた。

(3) 18か月発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 80 匹)を用いて混餌(原体：0、25、750 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照)投与による 18 か月発がん性試験が実施された。

表 23 18か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	750 ppm	7,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.2	97	979
	雌	4.3	128	1,310

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雄及び 750 ppm 投与群の雌で体重増加抑制(雄：投与 0~1 週以降、雌：投与 4~5 週以降)が認められたので、無毒性量は雄で 750 ppm (97 mg/kg 体重/日)、雌で 25 ppm (4.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いて混餌(原体：0、25、500 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	500	2,500	
平均検体摂取 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.8	34	175
		雌	2.4	48	244
	F ₁ 世代	雄	1.7	36	180
		雌	2.1	43	212

先行する試験（90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)]）の 2,500 及び 7,500 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたことから、本試験の最高用量が 2,500 ppm に設定された。しかしながら、いずれの用量においても検体投与による影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも本試験の最高用量 2,500 ppm（P 雄：175 mg/kg 体重/日、P 雌：244 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：180 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：212 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

(2) 1 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料²＞

90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 終了後、15 日間の繁殖期間を設けて、各投与群（0、100、2,500 及び 7,500 ppm 投与群）雌雄各 6 匹を用いて 1 世代繁殖試験が実施された。

本試験においては、検体投与の影響は認められなかった。（参照 2）

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～16 日（交尾を確認した日を妊娠 1 日とした）に強制経口（原体：0、30、200 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物においては、800 mg/kg 体重/日投与群で投与 24 時間後に体重増加抑制が認められた。

胎児においては、800 mg/kg 体重/日投与群で低体重、200 mg/kg 体重/日以上投与群で雄の胎児数の有意な減少が認められた。また、800 mg/kg 体重/日投与群で腎乳頭が小さい胎児の発生頻度が有意に高かった。

本試験における無毒性量は、母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、30、200 及び 650 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与による発生毒性試験が実施された。

² 一群の動物数が少ないため参考資料とした。

本試験において、母動物では、650 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 7～9 日）及び体重増加抑制（妊娠 7～20 日）が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 650 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

1.3. 遺伝毒性試験

チフェンスルフロンメチル原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 修復試験、ヒトリンパ球細胞（HLC）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウス及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 25 に示されているとおり、全て陰性であったことから、チフェンスルフロンメチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、5）

表 25 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、 <i>Rec</i> ⁺ 及び M-45 株、 <i>Rec</i> ⁻)	100～4,000 µg/7 [°] イシ(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	①0.5～200 µg/7 [°] レト(+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	②200～5,000 µg/7 [°] レト(+/-S9)	
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	7 mM (2.7 mg/mL)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	詳細不明	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞 (HLC)	0.25～2.8 mg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性
	小核試験	ラット (骨髓細胞)	5,000 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

チフェンスルフロンメチルの代謝物 B（動物、植物、土壌、水及び光）、代謝物/原体混在物 E（動物、植物、土壌、水及び光）、代謝物 F（動物、植物及び土壌）、代謝物 I（植物、動物及び土壌）、代謝物 J（植物及び光）及び代謝物/原

体混在物 L (動物、植物、土壌、水及び光) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト培養リンパ球を用いた小核試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験及びチャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。結果は表 26 に示されている。代謝物 B、E、F 及び J については結果は全て陰性であった。代謝物 I については、遺伝子突然変異試験において疑陽性、染色体異常試験において陽性、代謝物 L では遺伝子突然変異試験において疑陽性の結果が代謝活性化系非存在下で認められた。代謝物 I 及び L における遺伝子突然変異試験の疑陽性については、復帰突然変異試験で陰性の結果であったこと、代謝物 I における染色体異常試験の陽性については、小核試験において陰性の結果であったことから、いずれも生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 12)

表 26 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果	
代謝物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	333 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 10 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9) ② 3.16 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) (HGPRT 遺伝子座)	250 ~ 3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	① 1,000 ~ 3,000 µg/mL (-S9, 4 時間処理) ② 1,000 ~ 3,500 µg/mL (+S9, 4 時間処理) ③ 500 ~ 2,000 µg/mL (-S9, 22 時間処理)	陰性
		小核試験	ヒト培養リンパ球細胞	125 ~ 1,000 µg/mL (+/-S9, 3 時間処理)、(-S9, 20 時間処理)	陰性
代謝物 E/ 原体混在物	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.6 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	333 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.6 ~ 5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	250~2,070 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>tk</i> 遺伝子座)	① 300 ~ 2,070 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9) ② 400 ~ 2,070 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	500~2,070 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト培養リンパ球細胞	①~2,070 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9、3時間処理) ②~1,600 (-S9、20時間処理)	陰性
代謝物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	102 ~ 5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	250~5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	-S9で疑陽性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	① 625 ~ 5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9、4時間処理) ② 625 ~ 3,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9、20時間処理)	-S9で陽性*
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24 及び 48 時間後に採取)	陰性
代謝物 J	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50 ~ 5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	25~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	229~1,830 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9、4 及び 20 時間処理)、 (+S9、4 時間処理)	陰性
代謝物 L/ 原体混在物	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50 ~ 5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート (+/-S9)	陰性
		復帰突然	<i>S. typhimurium</i> (TA98、	31.6 ~ 5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}$ レート	陰性

	変異試験	TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	(+/-S9)	
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、 TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> [WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	~5,000 µg/7° レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子 突然変異 試験	チャイニーズハムスター 卵巣 由来細胞 (CHO) (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	10~150 µg/mL (+/-S9)	-S9 で 疑陽性
	遺伝子 突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>tk</i> 遺伝子座)	38.5~308 µg/mL	-S9 で 疑陽性
	染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	500~1,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	① 111 ~ 304 µg/mL (+/-S9、3 時間処理) ② 66.5~304 µg/mL (-S9、 24 時間処理)、(+S9、3 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 24 匹)	3,200 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 16、24 及び 48 時 間後に採取)	陰性

* : 20 時間培養の 2,500 及び 3,000 µg/mL 群で陽性
注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チフェンスルフロンメチル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたチフェンスルフロンメチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、チフェンスルフロンメチルは 20 mg/kg 体重投与群では 1 時間以内、2,000 mg/kg 体重投与群では 1~2 時間後に C_{max} に達した。チフェンスルフロンメチルの吸収率は 76.5~86.6% と算出された。投与放射能は投与後 48~96 時間に 80% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。

糞尿中の主要成分は未変化のチフェンスルフロンメチルであり、代謝物は尿及び糞中のいずれにおいても B、C、E、F、I 及び L が認められた。

¹⁴C で標識されたチフェンスルフロンメチルを用いた植物体内運命試験の結果、主な残留成分はチフェンスルフロンメチルであり、10% TRR を超える代謝物として B、E、F、H、J、K、L 及び M が認められた。

国内におけるチフェンスルフロンメチル、代謝物 B、F、J 及び L 並びに海外におけるチフェンスルフロンメチルを分析対象とした作物残留試験の結果、全て定量限界未満であった。

各種毒性試験の結果、チフェンスルフロンメチル投与による影響は、主に体重(増加抑制)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、植物のみに 10% TRR を超えて検出された代謝物 H、J、K 及び M のうち、代謝物 J は大麦を用いた作物残留試験で定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であり、代謝物 H、K 及び M のとうもろこし及びだいずにおける残留放射能濃度は僅かであったことから、農産物中の暴露評価対象物質をチフェンスルフロンメチル(親化合物のみ)と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 27 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 28 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、チフェンスルフロンメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 200 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0096 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット

(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.96 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 7～16 日
(投与方法)	強制経口

(ARfD 設定根拠資料②)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口

(無毒性量)	200 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<EFSA (2015 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 7～16 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	200 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA (2010 年) >

cRfD	0.043 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.3 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD (13～49 歳女性)	1.59 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 7～16 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	159 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD (一般の集団)	設定の必要なし

(参照 5、11)

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

表 27 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			FAO	EFSA	EPA	食品安全委員会		
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、100、2,500、7,500 ppm	雄：7 雌：9	7	雄：7 雌：9	雄：7 雌：9	雄：7 雌：9	雄：7 雌：9
		雄：0、7、177、559 雌：0、9、216、697		体重及び摂餌量低下	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
ラット	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、25、500、2,500 ppm	雄：20 雌：1.3	0.96	雄：20 雌：26	雄：0.96 雌：1.3	雄：0.96 雌：1.3	雄：0.96 雌：1.3
		雄：0、0.96、20、102 雌：0、1.3、26、133		体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制	雌雄：食餌効率低下等 雌：血清ナトリウム濃度減少
ラット	2世代繁殖試験	0、25、500、2,500 ppm	P雄：175 P雌：244 F ₁ 雄：180 F ₁ 雌：212	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)
		P雄：0、1.8、34、175 P雌：0、2.4、48、244 F _{1a} 雄：0、1.7、36、180 F _{1a} 雌：0、2.1、43、212		親動物/一般毒性 雄：175 雌：244 児動物 雄：180 雌：212 繁殖能 雄：180	親動物及び児動物とも P雄：175 P雌：244 F _{1a} 雄：180 F _{1a} 雌：212	親動物及び児動物とも P雄：175 P雌：244 F _{1a} 雄：180 F _{1a} 雌：212	親動物及び児動物とも P雄：175 P雌：244 F _{1a} 雄：180 F _{1a} 雌：212	親動物及び児動物とも P雄：175 P雌：244 F _{1a} 雄：180 F _{1a} 雌：212

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	FAO	EFSA	EPA	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
					雌：212 親動物及び子動物とも毒性所見なし	(繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、30、200、800		母動物：200 胎児：200 骨化遅延	母動物：725 胎児：159 母動物：毒性所見なし 胎児：小腎乳頭発生頻度増加等	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加抑制 胎児：小型腎乳頭の発生頻度増加等
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、500、2,500、7,500 ppm 雄：0、97、528、1,430 雌：0、123、690、2,290	雄：1,430 雌：2,290		雄：1,430 雌：2,290 雌雄：毒性所見なし	(催奇形性は認められない) 雄：1,430 雌：2,290 雌雄：毒性所見なし
	18か月間発がん性試験	0、25、750、7,500 ppm 雄：0、3.2、97、979 雌：0、4.3、128、1,310	雄：979 雌：1,310		雄：979 雌：4.3 雄：毒性所見なし 雌：最終体重減少	雌：979 雌：1,310 雌雄：毒性所見なし

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	FAO	EFSA	EPA	食品安全委員会 (農薬抄録)
						参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、200、650	/	/	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)
					母動物：158 胎児：511 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：200 胎児：650 母動物：体重減少及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、75、1,500、7,500 ppm	雄：42 雌：44	/	雌雄：37.5	雄：42 雌：44
		雄：0、2、42、203 雌：0、2、44、208			雌雄：体重増加抑制等 雄：副腎重量減少	雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし
	1年間慢性毒性試験	0、50、750、7,500 ppm	雄：19.7 雌：22.4	1.3	雌雄：18.8	雄：19.7 雌：22.4
		雄：0、1.34、19.7、195 雌：0、1.39、22.4、230			雌雄：肝重量増加	雄：肝臓重量増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			FAO	EFSA	EPA	食品安全委員会	参考	
					雌：甲状腺/副 甲状腺比重量 増加等	雌：体重増加抑 制	雌：体重増加抑 制等	
	ADI (cRfD)		NOAEL: 0.96 SF: 100 ADI: 0.01	NOAEL: 4.3 UF: 100 cRfD: 0.043	NOAEL: 0.96 SF: 100 ADI: 0.0096	NOAEL: 0.96 SF: 100 ADI: 0.0096	NOAEL: 0.96 SF: 100 ADI: 0.0096	
	ADI 設定根拠資料		ラット 2年間 慢性毒性/発がん 併合試験	マウス 18か月 間発がん性試 験	ラット 2年間慢 性毒性/発がん 併合試験	ラット 2年間 慢性毒性/発がん 併合試験	ラット 2年間 慢性毒性/発がん 併合試験	

NOAEL: 無毒性量 ADI: 一日摂取許容量 SF: 安全係数 cRfD: 慢性参照用量 UF: 不確実係数

1): 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

/: 資料なし

表 28 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：下痢、会陰部の汚れ等
	発生毒性試験	0、30、200、800	母動物：200 母動物：体重増加抑制（投与 24 時間後）
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、300、1,000、3,000	雄：1,000 雄：死亡、反応性低下等
	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動量減少等
ウサギ	発生毒性試験	0、30、200、650	母動物：200 母動物：体重減少（妊娠 7～9 日）
ARfD			NOAEL：200 SF：100 ARfD：2
ARfD 設定根拠資料			ラット及びウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	遊離酸 (IN-L9225)	3-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イルカルバモイル スルファモイル)-2-チオフエンカルボン酸
C	脱メチル体	メチル=3-(4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イルカ ルバモイルスルファモイル)-2-チオフエンカルボキシレート
D	光分解生成物 (推 定)	メチル=2-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル-アミ ノ)-3-チオフエンカルボキシレート
E/原体混 在物	—	—
F	2-酸-3-スルホンア ミド (IN-L9223)	(3-アミノスルホニル)-2-チオフエンカルボン酸
G	2-エステル-3-スル ホン酸	2-メトキシカルボニル-3-チオフエンスルホン酸
H	2-酸-3-スルホン酸	記載なし
I	チオフエンスルホ ンイミド (IN-W8268)	チエノ[2,3-d.]イソチアゾール-3(2H)-オン-1,1-ジオキシド
J	トリアジンウレア (IN-V7160)	N-(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)ウレア
K	O-脱メチルトリア ジンウレア	N-(4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン)ウレア
L/原体混 在物	—	—
M	O-脱メチルトリア ジンアミン	4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-アミン
N	ヒドロキシメチル トリアジンアミン	4-メトキシ-6-メタノール-1,3,5-トリアジン-2-アミン
O	ジヒドロキシメチ ルトリアジン (アミ ノメチルトリアジ ノール)	2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン
P	2-エステル-3-トリ ウレット	メチル-3-[[[アセチルアミノ]-カルボニルアミノ]カルボニル アミノ]カルボニルアミノ]スルホニル]-2-チオフエンカルボキ シレート

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Ach	アセチルコリン
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
NE	ノルエピネフリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績(国内)>

作物名 [分析部位] 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
						公的分析機関											
						チフェンスルフ ロンメチル		F		L		B		J			
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
小麦 [種実] 平成2年度	1	75DF (茎葉散布)	1	98	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
小麦 [種実] 平成7年度	1	90G (土壌処理)	1	183	183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
小麦 [種実] 平成15年度	1	75DF (茎葉散布)	1	45	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
						1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1					76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
						36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
						50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
						68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
大麦 [種実] 平成3年度	1	75DF (茎葉散布)	1	116	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
大麦 [種実] 平成7年度	1	90G (土壌処理)	1	168	136	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
飼料用とう もろこし [青刈茎葉] 平成21年度	1	30WP	1	46	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01						
	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					

残留値(mg/kg)															
公的分析機関															
作物名 [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	チフェンソルフ ロンメチル		F		L		B		J		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
飼料用とう もろこし [乾燥子実] 平成21年度	1	30 ^{WP}	1	177	<0.01	<0.01									
	1			78	<0.01	<0.01									
	1			177	<0.01	<0.01									
	1			78	<0.01	<0.01									
オーチャード グラス [茎葉] 平成7年度	1	37.5 ^{WP} (茎葉散布)	1	7	<0.01	<0.01									
				20	<0.01	<0.01									
				29	<0.01	<0.01									
	1			7	<0.01	<0.01									
シロクロロー パー [茎葉] 平成7年度	1	37.5 ^{WP} (茎葉散布)	1	21	<0.01	<0.01									
				28	<0.01	<0.01									
				7	<0.01	<0.01									
	1			20	<0.01	<0.01									
小麦 [種実] 平成2年度	1	75 ^{DF} (茎葉散布)	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
小麦 [種実] 平成7年度	1	90 ^G (土壌処理)	1	183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
小麦 [種実] 平成15年度	1	75 ^{DF} (茎葉散布)	1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

残留値(mg/kg)															
公的分析機関															
作物名 [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	チフェンスル ロンメチル		F		L		B		J		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 [種実] 平成15年度	1	75 ^{DF} (茎葉散布)		36	最高値	<0.01	<0.01								
					平均値	<0.01	<0.01								
大麦 [種実] 平成3年度	1	75 ^{DF} (茎葉散布)	1	116	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 [種実] 平成7年度	1	90 ^G (土壌処理)	1	168	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
飼料用とう もろこし [青刈茎葉] 平成21年度	1	30 ^{WP}	1	46	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
飼料用とう もろこし [乾燥子実] 平成21年度	1	30 ^{WP}	1	177	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
オーチャー ドグラス [茎葉] 平成7年度	1	37.5 ^{WP} (茎葉散布)	1	7	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

残留値(mg/kg)																
公的分析機関																
作物名 [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	F			L			B			J		
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値
					チフェンスル ロンメチル											
					最高値	平均値										
シロクロー バー [茎葉] 平成7年度	1	37.5 ^{WP} (茎葉散布)	1	7	<0.01	<0.01										
				20	<0.01	<0.01										
				29	<0.01	<0.01										
				7	<0.01	<0.01										
				21	<0.01	<0.01										
				28	<0.01	<0.01										

DF: ドライフルアルブ剤、G: 細粒剤、WP: 水和剤
/: 該当なし

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	35.1	1	25	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	35.1	1	39	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	63.1	1	39	<0.01	<0.01
小麦 (子実) 1988年	3	75%DF	35.1	1	40	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	35.1	1	41	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	70.1	1	41	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	8.76	1	42	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	17.5	1	42	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	35.1	1	42	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1988年	1	75%DF	70.1	1	42	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	70.1	1	77	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	280	1	77	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	35.1	1	118	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	118	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	17.5	1	73	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	73	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	73	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	76	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	140	1	76	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	48	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	140	1	48	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	52.6 航空散布	1	90	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	105 航空散布	1	90	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1 航空散布	1	97	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1 航空散布	1	97	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1 航空散布	1	99	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	21.0 航空散布	1	62	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	87.6 航空散布	1	62	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1 航空散布	1	80	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	120	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	140	1	120	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	2	75% DF	70.1	1	140	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	2	75% DF	140	1	140	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	280	1	140	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	113/ 129	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	113/ 129	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	140	1	113/ 119	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	108	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	108	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	140	1	108	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	8,76	1	42	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	17.5	1	42	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	42	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	42	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	41	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	41	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	106	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	67	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	87	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	85	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	63.8	1	76	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	23.8	1	56	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	47.0	1	56	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	23.8 航空散布	1	68	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75% DF	47.0 航空散布	1	68	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	47.0	1	62	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	23.8	1	79	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	47.0	1	79	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	16.8	1	67	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	70.8	1	67	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	70.8	1	83	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	23.8 航空散布	1	69	<0.02	<0.02
小麦 (子実) 1987年	1	75%DF	44.9 航空散布	1	69	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	35.1	1	108	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	70.1	1	108	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	35.1	1	67	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	70.1	1	67	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	52.6	1	69	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	105	1	69	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	35.1	1	83	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	52.6	1	83	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	3	75%DF	35.1 航空散布	1	108	<0.05	<0.05
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	35.1 航空散布	1	49	<0.05	<0.05
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	35.1	1	113	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1989年	1	75%DF	35.1	1	40	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1989年	1	75%DF	35.1	1	41	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	70.1	1	113	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	2	75%DF	70.1	1	77	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	2	75%DF	140	1	77	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	70.1	1	88	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	105	1	88	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	52.6	1	70	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75%DF	105	1	70	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	52.6	1	62	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	105	1	62	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	60	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	60	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	140	1	60	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	89	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	89	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	62	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	62	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	67	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	67	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1 航空散布	1	97	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1	1	116	<0.02	<0.02
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1	1	116	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	35.1 航空散布	1	61	<0.05	<0.05
大麦 (子実) 1987年	1	75% DF	70.1 航空散布	1	61	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	35.1	1	119	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	70.1	1	119	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	35.1	1	102	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	70.1	1	102	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	17.5	1	117	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	2	25% DF	35.1	1	117	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	70.1	1	117	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	135	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	135	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	82	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	82	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	63.1	1	82	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	17.5	1	89	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	147	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	154	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	80	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	80	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	63.1	1	80	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	17.5	1	100	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	35.1	1	100	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	102	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	102	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	63.1	1	102	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	127	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	127	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	63.1	1	127	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	137	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	31.5	1	137	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	63.1	1	137	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	126	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	35.1	1	126	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	63.1	1	129	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	4.00	1	118	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	7.71	1	118	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	16.1	1	118	<0.02	<0.02
とうもろこし (子実) 1988年	1	25% DF	140	1	108	<0.02	<0.02
だいず (種子) 1987年	2	75% DF	17.5	1	45	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	2	75% DF	70.1	1	45	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	3	75% DF	17.5	1	60	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	2	75% DF	70.1	1	65	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	17.5	1	51	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	17.5	1	57	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	2	75% DF	17.5	1	61	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	17.5	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	17.5 航空散布	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	35.1 航空散布	1	60	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	70.1	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	17.5	1	68	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1988年	1	75% DF	17.5	1	56	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1988年	1	75% DF	17.5	1	58	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	17.5	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	70.1	1	61	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	17.5	1	67	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1987年	1	75% DF	70.1	1	68	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
だいず (種子) 1991年	4	75% DF	8.76	1	60	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	4	75% DF	17.5	1	60	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	8.76	1	54	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	17.5	1	54	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	8.76	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	17.5	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	2	75% DF	8.76	1	76	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	2	75% DF	17.5	1	76	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	8.76	1	78	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	17.5	1	78	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	6	75% DF	8.76	1	60	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	6	75% DF	17.5	1	60	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	8.76	1	54	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75% DF	17.5	1	54	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
だいず (種子) 1991年	2	75%DF	8.76	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	2	75%DF	17.5	1	59	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	2	75%DF	8.76	1	76	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	2	75%DF	17.5	1	76	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75%DF	8.76	1	78	<0.05	<0.05
だいず (種子) 1991年	1	75%DF	17.5	1	78	<0.05	<0.05
トマト (果実) 2007年	2	75%DF	10.1~10.2	1	41	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年	3	75%DF	6.28 ~10.5	1	42	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年	1	75%DF	5.94	1	43	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年	1	75%DF	6.17	1	44	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年	3	75%DF	6.17~6.39	1	45	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年	1	75%DF	6.28	1	46	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年	1	75%DF	10.6	1	47	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年	1	75%DF	6.17	1	49	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
トマト (果実) 2008年	3	75%DF	6.05~6.39	1	41	<0.01	<0.01
べにばな (種子) 2000年	2	75%DF	21.1	1	81	<0.05	<0.05
べにばな (種子) 2000年	1	75%DF	19.8	1	36	<0.05	<0.05
べにばな (種子) 2000年	1	75%DF	21.0	1	81	<0.05	<0.05
べにばな (ミール) 2000年	1	75%DF	21.0	1	81	<0.05	<0.05
べにばな (オイル) 2000年	1	75%DF	21.0	1	81	<0.05	<0.05
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	174 187	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	133 156	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	158	1	133	<0.02	<0.02
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	160 174	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	123 137	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (種子) 1997年/1999年	1	50%DF	31.5	1	158 196	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	158 175	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	153 167	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	157 171	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (種子) 1997年	1	50%DF	31.5	1	175 189	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (繰綿) 1997年	1	50%DF	31.5	1	174 187	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (繰綿) 1997年	1	50%DF	31.5	1	133 156	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (繰綿) 1997年	1	50%DF	31.5	1	182 196	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (繰綿) 1997年	1	50%DF	31.5	1	158 175	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (繰綿) 1997年	1	50%DF	31.5	1	153 167	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
綿実 (繰綿) 1997年	1	50%DF	31.5	1	157 171	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
なたね (種子) 1996年	2	75%DF	15.0	1	62	<0.02	<0.02
なたね (種子) 1996年	2	75%DF	15.0	1	63	<0.02	<0.02
なたね (種子) 1996年	8	75%DF	15.0	1	64	<0.02	<0.02
なたね (種子) 1996年	1	75%DF	30.0	1	62	<0.02	<0.02
なたね (種子) 1996年	1	75%DF	30.0	1	63	<0.02	<0.02
亜麻 (種子) 1996年	1	75%DF	15.0	1	77	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	剤型	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
亜麻 (種子) 1996年	1	75%DF	15.0	1	79	<0.02	<0.02
亜麻 (種子) 1996年	1	75%DF	15.0	1	81	<0.02	<0.02
亜麻 (種子) 1996年	4	75%DF	15.0	1	82	<0.02	<0.02
亜麻 (種子) 1996年	3	75%DF	30	1	84	<0.02	<0.02
亜麻 (種子) 1996年	1	75%DF	30.0	1	92	<0.02	<0.02

DF: ドライフロアブル剤

・全てのデータが検出限界未満の場合は、検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

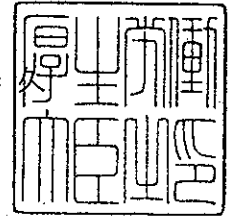
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 チフェンスルフロンメチル（除草剤）（平成 23 年 11 月 29 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
- 3 FAO Specifications and evaluations for agricultural pesticides : THIFENSULFURON-METHYL (2011)
- 4 Commission working document-does not necessarily represent the view of the commission service : Review report for the active substance thifensulfonyl-methyl (2001)
- 5 Thifensulfuron Methyl. Human health risk assessment for the proposed food/feed use of the herbicide(Associated with regional section 3 registration) on Safflower (2010)
- 6 チフェンスルフロンメチル残留基準値設定資料：デュポン株式会社、未公表
- 7 食品健康影響評価について（平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 7 号）
- 8 チフェンスルフロンメチルの農薬抄録について：デュポン株式会社、未公表
- 9 農薬抄録 チフェンスルフロンメチル（除草剤）（平成 25 年 3 月 18 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
- 10 チフェンスルフロンメチル作物残留試験成績概要（平成 27 年 6 月 16 日）：デュポン株式会社、未公表
- 11 Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance thifensulfuron-methyl. : EFSA Journal ; 13(7) (2015)
- 12 Thifensulfuron-methyl: Annex B (volume3) B.6a Toxicology and metabolism : Thifensulfuron-methyl_RAR_08_volume_3_B-6 (2014)



厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくチフルザミドに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

チフルザミド

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

1. 概要

(1) 品目名：チフルザミド [Thifluzamide (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

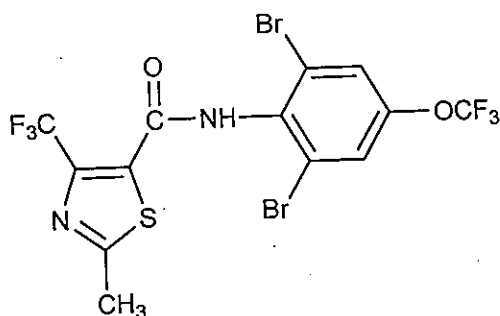
酸アミド系の殺菌剤である。ミトコンドリア内膜のコハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

2',6'-Dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxanilide (IUPAC)

N-[2,6-Dibromo-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-5-thiazolecarboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_6Br_2F_6N_2O_2S$
分子量	528.06
水溶解度	2.07 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.10$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

作物名、チフルザミドを含む農薬の総使用回数となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 2.0%チフルザミド粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	チフルザミドを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	紋枯病	育苗箱 (30×60×3 cm 使用土壌 約5 L) 1箱当たり50 g	移植当日	1回	育苗箱の上から均一に散布	3回以内 (育苗箱散布は1回以内、本田では2回以内)

② 3.0%チフルザミド・4.0%トリシクラゾール・1.0%フィプロニル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	チフルザミドを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 紋枯病 ウンカ類 コブノメイガ イネミズゾウムシ イネドロオウムシ ニカメイチュウ	育苗箱 (30×60×3 cm 使用土壌約5 L) 1箱当たり50 g	移植3日前～当日	1回	育苗箱の上から均一に散布	3回以内 (育苗箱散布は1回以内、本田では2回以内)

③ 21.1%チフルザミドフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	チフルザミドを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病	2000～4000倍	60～150 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	散布	3回以内 (育苗箱散布は1回以内、本田では2回以内)

③ 21.1%チフルザミドフロアブル (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	チフルザミド を含む農薬の 総使用回数
ばれいしょ	黒あざ病	200 倍	種いも重量の 3 %	植付前	1 回	種いも 散布	1 回
てんさい	根腐病	1000 倍	ペーパーポット 1 冊当たり 1 L (3 L/ m ²)	定植前	1 回	苗床 土壌灌注	1 回

(2) 海外での使用方法 (韓国)

① 7%チフルザミドフロアブル

作物名	適用病害名	使用量	散布量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法
高麗人参	立枯病	500 mL/10 a (0.035 kg ai/10 a)	1000 L (1 L/m ²)	収穫 30 日前 まで	4 回	土壌灌注処理

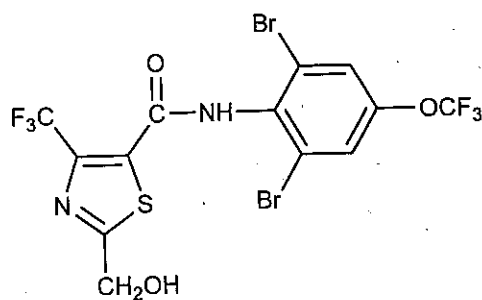
ai: active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・チフルザミド
- ・N-[2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-5-チアゾールカルボキサミド (以下、代謝物2という)



代謝物 2

② 分析法の概要

【国内】

i) チフルザミド

試料からアセトンで抽出し、C₁₈カラム及びフロリジルカラム、又はグラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

ii) チフルザミド及び代謝物2

試料からアセトニトリル・水 (1:1) 混液、アセトン又はアセトン・水 (2:1) 混液で抽出する。酢酸エチルに転溶し、アセトニトリル/ヘキサン分配する。代謝物を無水酢酸を用いてアセチル化し、チフルザミド及び代謝物2のアセチル化体をジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製し、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

なお、代謝物2については、換算係数 0.97 を用いてチフルザミドに換算する。

定量限界： 0.01～0.02 ppm

【海外】

i) チフルザミド

試料からメタノール・水混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

定量限界： 0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECTier2^{注2)}及び非水田 PECTier1^{注3)}を算出したところ、水田 PECTier2 は 0.75 ppb、非水田 PECTier1 は 0.0069 ppb となったことから、水田 PECTier2 の 0.75 ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

¹⁴C で標識したチフルザミド (第一濃度区: 0.0038 mg/L、第二濃度区: 0.038 mg/L) を用いた 56 日間の取込期間及び 14 日間の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。チフルザミドの分析の結果から、BCF_k^{注4)} は 237 と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、チフルザミドの水産動植物被害予測濃度：0.75 ppb、BCF：237 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.75 \text{ ppb} \times (237 \times 5) = 889 \text{ ppb} = 0.889 \text{ ppm}$$

- 注1) 農薬取締法第3条第1号第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠
- 注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。
- 注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。
- 注4) BCFk：被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められたBCF。
- (参考)：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADI 及び ARfD の評価

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

(1) ADI

無毒性量：1.40 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.014 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：25 mg/kg 体重

ARfD 設定根拠資料① 発生毒性試験

（動物種） ラット

（投与方法） 強制経口

ARfD 設定根拠資料② 発生毒性試験

（動物種） ウサギ

（投与方法） 強制経口

安全係数：100

ARfD：0.25 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チフルザミドとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類における暴露評価対象物質としてチフルザミド（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	35.6
幼小児 (1~6 歳)	58.3
妊婦	21.1
高齢者 (65 歳以上)	39.8

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

チフルザミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注1) 【チフルザミド/代謝物2】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	5	4.0%粒剤	散布 4 kg/10 a	3	57, 67, 77	圃場A: 0.12/<0.02(3回, 67日) (#) ^(注2)
					46, 56, 66	圃場B: 0.12/<0.02(3回, 46日) (#)
					53, 63, 73	圃場C: 0.04/<0.02(3回, 53日) (#)
					51, 61, 71	圃場D: 0.06/<0.02(3回, 51日) (#)
					57, 67, 77	圃場E: 0.06/<0.02(3回, 57日) (#)
	2	3.0%粒剤	散布 50 g/箱	1	132	圃場A: <0.01/<0.01
					121	圃場B: <0.01/<0.01
水稲 (玄米)	2	4.0%粒剤	散布 50 g/箱 2000倍(4箱) 50 kg/10 a	1/22	76, 84, 281, 285, 35	圃場A: 0.12/<0.02(3回, 28日) (#)
水稲 (玄米)	2	4.0%粒剤	散布 50 g/箱 2000倍(4箱) 50 kg/10 a	1	76, 84, 281, 285, 35	圃場B: 0.12/<0.02(3回, 28日) (#)
水稲 (玄米)	2	4.0%粒剤	散布 50 g/箱 2000倍(4箱) 50 kg/10 a	1	50	圃場A: <0.01/<0.01
水稲 (玄米)	2	4.0%粒剤	散布 50 g/箱 2000倍(4箱) 50 kg/10 a	1	51	圃場B: <0.01/<0.01
水稲 (玄米)	2	4.0%粒剤	散布 50 g/箱 2000倍(4箱) 50 kg/10 a	1	57	圃場A: <0.01/<0.01
水稲 (玄米)	2	4.0%粒剤	散布 50 g/箱 2000倍(4箱) 50 kg/10 a	1	67	圃場B: <0.01/<0.01

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

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

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

チフルザミド海外作物残留試験一覧表(韓国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
高麗人参(生)	1	7%フロアブル	2000倍希釈	3	31	圃場A: 0.20
	1		1L/m ² 土壌貫注処理 (0.035 kg ai/10 a)	4	21, 27	圃場A: 0.48(4回, 21日) (#)注2)

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

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

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

農薬名 チフルザミド

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	1	0.5	○・申			0.48, 0.48
ばれいしょ	0.05		申			<0.01, <0.01
てんさい	0.05		申			<0.01, <0.01
その他の野菜	1	1			1 韓国	【0.20, 0.48(#) (高麗人蔘)(韓国)】
魚介類	1	2				推:0.889

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

(別紙3)

チフルザミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	1	164.2	85.7	105.3	180.2
ばれいしょ	0.05	1.9	1.7	2.1	1.8
てんさい	0.05	1.6	1.4	2.1	1.7
その他の野菜	1	13.4	6.3	10.1	14.1
魚介類	1	93.1	39.6	53.2	114.8
計		274.2	134.7	172.8	312.5
ADI比 (%)		35.6	58.3	21.1	39.8

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

チフルザミド推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値率 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米 (玄米)	米	1	1	6.4	3
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	0.5	0
その他の野菜	ずいき	1	1	10.1	4
	もやし	1	1	2.3	1
	れんこん	1	1	6.2	2
	そら豆 (生)	1	1	2.9	1

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

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

チフルザミド推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に 用いた 数値 (ppm)	ESTI (μg/体重 /日)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	1	1	10.8	4
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	1.1	0
その他の野菜	もやし	1	1	4.2	2
	れんこん	1	1	10.3	4

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成 9年12月22日	初回農薬登録
平成22年 7月 5日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(魚介類)
平成22年 8月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年11月12日	インポートトレランス申請(高麗人参)
平成24年10月 1日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年 3月10日	残留農薬基準告示
平成27年 6月23日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:ばれいしょ、てんさい等)
平成27年 8月 4日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年 1月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年 9月 5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年 9月 7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穉山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

チフルザミド

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	1
ばれいしょ	0.05
てんさい	0.05
その他の野菜 ^{注)}	1
魚介類	1

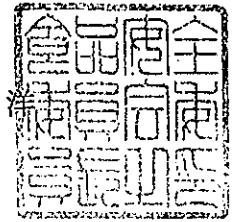
注)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。



府 食 第 26 号
平成 28 年 1 月 26 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたチフルザミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

チフルザミドの一日摂取許容量を 0.014 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.25 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

チフルザミド (第2版)

2016年1月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) 水稻.....	16
(2) 小麦.....	18
(3) らっかせい.....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的湛水土壌運命試験.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	21
(3) 土壌表面光分解試験.....	22
(4) 土壌吸着試験.....	22
(5) 土壌吸脱着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	23
(1) 加水分解試験（緩衝液及び自然水）.....	23
(2) 水中光分解試験.....	23
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物等残留試験.....	24
(1) 作物残留試験.....	24
(2) 乳汁移行試験.....	24

(3) 後作物残留試験	25
(4) 魚介類における最大推定残留値	25
(5) 推定摂取量	25
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	26
(1) 急性毒性試験	26
(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	28
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	29
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	36
(1) 肝細胞空胞化のメカニズム試験 (ラット)	36
III. 食品健康影響評価	39
・別紙1: 代謝物/分解物略称	44
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績 (国内)	48
・別紙4: 作物残留試験成績 (海外)	50
・参照	51

<審議の経緯>

—第1版関係—

1997年	12月	22日	初回農薬登録
2010年	7月	5日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（魚介類）
2010年	8月	11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0811第7号）、関係書類の接受（参照1～53）
2010年	8月	19日	第344回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	11月	12日	インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
2010年	11月	15日	関係書類の接受（参照54～55）
2011年	3月	9日	第6回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	2月	21日	追加資料受理（参照56～57）
2012年	6月	8日	第17回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	7月	24日	第84回農薬専門調査会幹事会
2012年	8月	20日	第443回食品安全委員会（報告）
2012年	8月	21日	から9月19日まで 国民からの意見・情報の募集
2012年	9月	26日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	1日	第448回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照58）
2014年	3月	10日	残留農薬基準告示（参照59）

—第2版関係—

2015年	6月	23日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、てんさい等）
2015年	8月	4日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0804第3号）
2015年	8月	5日	関係書類の接受（参照60～62）
2015年	8月	18日	第573回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年	10月	29日	第50回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	11月	18日	第129回農薬専門調査会幹事会
2015年	12月	8日	第587回食品安全委員会（報告）
2015年	12月	9日	から2016年1月7日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年	1月	20日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年	1月	26日	第592回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

(2015年6月30日まで)

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

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

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

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

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

- | | | | |
|-----------------------|-------|-------------------|--|
| ・幹事会 | | | |
| 納屋聖人 (座長) | 上路雅子 | 松本清司 | |
| 西川秋佳* (座長代理) | 永田 清 | 山手丈至** | |
| 三枝順三 (座長代理**) | 長野嘉介 | 吉田 緑 | |
| 赤池昭紀 | 本間正充 | | |
| ・評価第一部会 | | | |
| 上路雅子 (座長) | 津田修治 | 山崎浩史 | |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 福井義浩 | 義澤克彦 | |
| 相磯成敏 | 堀本政夫 | 若栗 忍 | |
| ・評価第二部会 | | | |
| 吉田 緑 (座長) | 桑形麻樹子 | 藤本成明 | |
| 松本清司 (座長代理) | 腰岡政二 | 細川正清 | |
| 泉 啓介 | 根岸友恵 | 本間正充 | |
| ・評価第三部会 | | | |
| 三枝順三 (座長) | 小野 敦 | 永田 清 | |
| 納屋聖人 (座長代理) | 佐々木有 | 八田稔久 | |
| 浅野 哲 | 田村廣人 | 増村健一 | |
| ・評価第四部会 | | | |
| 西川秋佳* (座長) | 川口博明 | 根本信雄 | |
| 長野嘉介 (座長代理*;
座長**) | 代田眞理子 | 森田 健 | |
| 山手丈至 (座長代理**) | 玉井郁巳 | 與語靖洋 | |
| 井上 薫** | | * : 2013年9月30日まで | |
| | | ** : 2013年10月1日から | |

(2014年4月1日から)

- | | | | |
|-------------|-------|-------|--|
| ・幹事会 | | | |
| 西川秋佳 (座長) | 小澤正吾 | 林 真 | |
| 納屋聖人 (座長代理) | 三枝順三 | 本間正充 | |
| 赤池昭紀 | 代田眞理子 | 松本清司 | |
| 浅野 哲 | 永田 清 | 與語靖洋 | |
| 上路雅子 | 長野嘉介 | 吉田 緑* | |
| ・評価第一部会 | | | |
| 上路雅子 (座長) | 清家伸康 | 藤本成明 | |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 林 真 | 堀本政夫 | |
| 相磯成敏 | 平塚 明 | 山崎浩史 | |
| 浅野 哲 | 福井義浩 | 若栗 忍 | |
| 篠原厚子 | | | |
| ・評価第二部会 | | | |
| 吉田 緑 (座長) * | 腰岡政二 | 細川正清 | |
| 松本清司 (座長代理) | 佐藤 洋 | 本間正充 | |

小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

<第17回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

平塚 明

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤 正吾 林 真

要 約

酸アミド系殺菌剤「チフルザミド」(CAS No.130000-40-7)について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(ばれいしょ、てんさい等)の成績等が新たに提出された。

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

各種毒性試験結果から、チフルザミド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞空胞化等:ラット)、副腎(重量増加、副腎皮質空胞化:イヌ)、腎臓(尿細管拡張等)及び神経系(軸索及びミエリンの変性等:イヌ)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類における暴露評価対象物質をチフルザミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.40 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、チフルザミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.25 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：チフルザミド

英名：thifluzamide (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2,6'-ジブromo-2-メチル-4'-トリフルオロメトキシ-4-
トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサニリド

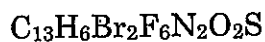
英名：2,6'-dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-
trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxanilide

CAS (No.130000-40-7)

和名：N-[2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-4-
(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド

英名：N-[2,6-dibromo-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-methyl-4-
(trifluoromethyl)-5-thiazolecarboxamide

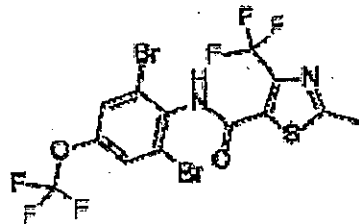
4. 分子式



5. 分子量

528.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

チフルザミドは、米国モンサント社によって開発された酸アミド系殺菌剤で、ミトコンドリア内コハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

日本では 1997 年 12 月に初回農薬登録された。海外では中国、ブラジル等の国で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ばれいしょ、てんさい等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、チフルザミドのチアゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[thi- ^{14}C] チフルザミド」という。) 及び ^{13}C で標識したもの (以下「[thi- ^{13}C] チフルザミド」という。)、チフルザミドのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの (以下「[phe- ^{14}C] チフルザミド」という。) 並びに [thi- ^{14}C] チフルザミド及び [phe- ^{14}C] チフルザミドを 1:1 で混合したもの (以下「[thi/phe- ^{14}C] チフルザミド」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からチフルザミドの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [thi- ^{14}C] チフルザミド又は [phe- ^{14}C] チフルザミドを 2.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)~(3)] において「低用量」という。) 又は 750 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)~(3)] において「高用量」という。) で単回経口投与し動物体内運命試験が実施された。

試験群及び投与量は、表 1 に記載されている。

表 1 試験群及び投与量

標識体	試験群	投与量 (mg/kg 体重)	採取した試料
thi	i	2.5	血漿
thi	ii	750	血漿
thi	iii	2.5	尿、糞、呼気、組織
thi*	iv	750	尿、糞、呼気、組織
phe	v	2.5	血漿
phe	vi	750	血漿
phe	vii	2.5	尿、糞、呼気、組織
phe	viii	750	尿、糞、呼気、組織

thi : [thi- ^{14}C] チフルザミド

thi* : [thi- ^{14}C] チフルザミド及び [thi- ^{13}C] チフルザミドの混合物

phe : [phe- ^{14}C] チフルザミド

① 吸収

試験群 i、ii、v 及び vi において投与 168 時間後まで経時的に血液が採取され血漿中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

T_{max} は低用量群で 4~12 時間、高用量群で 48~72 時間であった。標識化合物の違いによる差はほとんど認められなかった。(参照 1、3、56、57)

表 2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重				750 mg/kg 体重			
	thi	phe	thi ^a	phe ^a	thi	phe	thi	phe
性別	雄		雌		雄		雌	
C _{max} (µg/mL)	0.685	0.510	1.030	0.850	99.5	107	57.5	70.6
T _{max} (hr)	12	4	8	8	48	48	48	72
T _{1/2} (hr)	-	-	-	-	14.9	15.2	12.4	17.5
T _{1/2α} (hr)	8.46	7.41	6.77	6.40	-	-	-	-
T _{1/2β} (day)	99.2	48.1	98.3	108	-	-	-	-
AUC ₀₋₁₆₈ (hr · µg/mL)	21.3	16.0	21.0	16.5	6,100	7,090	3,780	7,390

thi : [thi-¹⁴C] チフルザミド

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

注) [phe-¹⁴C] チフルザミド高用量投与群の雌 2 匹で脱水症状が認められた。

a : 誤投与 (各群 1 匹) を除外し、2 匹のデータから算出された。

② 分布

試験群 iii、iv、vii 及び viii において投与 7 日後の血液及び組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群においても血液及び組織中の放射能濃度は僅かで、検出された放射能の合計は 0.3% TAR 未満であった。(参照 1、2、56)

③ 排泄

試験群 iii、iv、vii 及び viii において、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 3 に示されている。

放射能は速やかに消失し、投与後 168 時間の放射能の回収率は、93.3～98.9% TAR であった。投与後 168 時間で尿及び糞中へは 87.3～96.7% TAR が排泄され、そのうち 70～90% TAR が糞中から排泄された。高用量投与群の雄は雌よりも糞中への排泄が高かった。いずれの群においても呼気中への排泄は僅かで投与後 48 時間の呼気中排泄は 0.06% TAR 以下であった。標識体の違いによる排泄の差はほとんど認められなかった。(参照 1、2、56)

表3 投与後168時間の尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

投与量 標識化合物	2.5 mg/kg 体重				750 mg/kg 体重			
	thi		phe		thi		phe	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	13.0	17.1	12.0	15.3	4.87	17.1	3.81	16.8
糞	79.9	79.1	82.6	81.4	85.4	70.2	90.0	72.7
呼気 ^a	0.04	0.04	0.04	0.06	0.01	0	0	0
消化管内容物	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
組織	0.18	0.09	0.20	0.08	0.06	0.07	0.03	0.03
カーカス ¹	0.07	0.09	0.07	0.12	0.06	0.12	0.03	0.06
ケージ洗浄液	3.64	2.34	2.55	2.05	2.88	7.08	1.22	5.26
合計	96.8	98.7	97.4	98.9	93.3	94.6	95.1	94.9

thi : [thi-¹⁴C] チフルザミド

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

^a : 投与後48時間の累積排泄率

(2) ラット②

SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与、チフルザミドを14日間反復経口投与後、15日目に[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを単回経口投与、又は[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを低用量で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。なお、高用量投与群では[thi-¹³C]チフルザミドを混合した標識体が用いられた。

① 分布

各投与群において投与168時間後まで経時的に組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表4に示されている。

T_{max}付近で採取された肝臓、副腎、甲状腺、脂肪等では組織中放射能濃度が比較的高かったが、投与168時間後の組織中放射能濃度は僅かであった。(参照1、4、56)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与経路	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	168時間後
単回経口	2.5 mg/kg 体重	雄	大腸(4.24)、小腸(2.58)、肝臓(1.39)、腹部脂肪(1.19)、皮膚(0.55)、血漿(0.44)、腎臓(0.38)、血液(0.26)	肝臓(0.05)、その他(<0.01)
		雌	腹部脂肪(5.26)、大腸(3.91)、小腸(2.83)、肝臓(2.65)、副腎(2.13)、皮膚(1.65)、卵巣(1.62)、胃(0.99)、甲状腺(0.98)、腎臓(0.91)、カーカス(0.90)、心臓(0.75)、骨髄(0.72)、肺(0.68)、血漿(0.59)、骨格筋(0.53)、胸腺(0.52)、血液(0.50)	肝臓(0.01)、その他(<0.01)
	750 mg/kg 体重	雄	胃(1,640)、甲状腺(524)、腹部脂肪(195)、副腎(185)、肝臓(164)、小腸(126)、大腸(111)、皮膚(78.1)、肺(70.4)、腎臓(59.7)、心臓(52.1)、血漿(44.1)、カーカス(39.8)、骨髄(37.0)、脳(35.6)、胸腺(30.0)、血液(29.3)	肝臓(4.4)、副腎(1.5)、カーカス(0.9)、皮膚(0.8)、大腸(0.7)、腹部脂肪(0.7)、腎臓(0.9)、甲状腺(0.6)、小腸(0.5)、血液(0.5)
		雌	胃(716)、副腎(211)、腹部脂肪(177)、肝臓(113)、甲状腺(95.8)、小腸(90.2)、大腸(88.2)、卵巣(86.2)、皮膚(47.3)、腎臓(45.4)、肺(44.7)、カーカス(34.9)、骨髄(34.3)、心臓(31.8)、血漿(30.0)、骨格筋(23.0)、脳(21.6)、血液(20.8)	肝臓(3.3)、腎臓(0.8)、皮膚(0.7)、腹部脂肪(0.7)、副腎(0.6)、カーカス(0.5)、甲状腺(0.3)、卵巣(0.4)、小腸(0.4)、大腸(0.3)、心臓(0.2)、胃(0.2)、肺(0.2)、眼球(0.2)、血漿(0.2)、骨髄(0.2)、血球(0.2)、血液(0.2)
反復経口	2.5 mg/kg 体重	雄		肝臓(0.067)、腎臓(0.011)、その他(<0.01)
		雌		肝臓(0.015)、その他(<0.01)
単回静脈内	2.5 mg/kg 体重	雄		肝臓(0.057)、その他(<0.01)
		雌		肝臓(0.014)、その他(<0.01)

^a: 低用量群は投与 11 時間後、高用量群は投与 24 時間後
/: 試料採取せず

② 代謝

体内分布試験 [1. (2)①] で得られた尿、糞、消化管内容物、血漿、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び肝臓中の代謝物は表 5 に示されている。

消化管内容物中では、未変化のチフルザミド、代謝物[12]、[8]、[15]、[11]及び[21]が主要成分で、他に 7 種の微量の代謝物が認められた。血漿、腎臓、脂肪及び筋肉中では、未変化のチフルザミドが主要成分として認められたほか、6～11 種の微量代謝物が検出されたが、未変化のチフルザミドを含めいずれも 1% TAR 未満であった。

なお、代謝には雌雄差が認められ、グルタチオン抱合に由来する代謝物の排泄率は雄の方が、硫酸抱合に由来する代謝物の排泄率は雌の方が高かった。

表5 尿、糞及び肝臓中の代謝物 (%TAR)

投与経路	投与量	性別	試料	試料採取 (投与後 時間)	チフル ザミド	代謝物
単回経口	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~72	ND	[10]/[18](2.63)、[19]/[20](1.46)、[14](1.34)、 [21](1.03)、[9](1.01)、その他6種(<1.00)
			糞	0~72	ND	[12](9.62)、[13](6.82)、[11](5.82)、[21](5.30)、 [17](4.95)、[9](3.72)、[7](2.60)、[8](2.26)、 [14](1.99)、[15](1.77)、[3](1.06)、その他(<1.00)
			肝臓	11	0.262	代謝物6種 (0.038~0.512)
		雌	尿	0~72	ND	[15](4.76)、[19]/[20](1.83)、[11](1.80)、[9](1.77)、 [3](1.69)、その他3種(<1.00)
			糞	0~72	ND	[15](17.5)、[17](12.0)、[11](9.69)、[9](7.19)、 [21](6.87)、[8](4.12)、[3](2.96)、[2](1.57)、その他 (<1.00)
			肝臓	11	1.06	代謝物6種 (0.077~1.78)
	750 mg/kg 体重	雄	尿	0~96	0.137	[3](3.11)、その他10種(<1.00)
			糞	0~96	53.3	[3](20.3)、[15](2.98)、[11](1.42)、[2](2.02)、その 他3種(<1.00)
			肝臓	24	0.119	代謝物7種(0.003~0.493)
		雌	尿	0~96	0.094	[15](7.37)、[3](4.29)、その他6種(<1.00)
糞			0~96	51.4	[15](13.6)、[3](3.72)、[11](1.49)、[12](1.17)、 [2](1.10)、その他2種(<1.00)	
肝臓			24	0.111	代謝物7種 (0.008~0.295)	
反復経口	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~96	0.236	[10]/[18](2.14)、[3](1.26)、[11](1.23)、 [19]/[20](1.22)、[14](1.10)、その他6種(<1.00)
			糞	0~96	0.563	[13](11.3)、[12](9.86)、[21]/[11](9.52)、 [17](2.99)、[8](2.76)、[2](2.30)、[3](1.54)、その他 (<1.00)
		雌	尿	0~96	0.224	[15](7.06)、[19]/[20](2.48)、[3](1.95)、[11](1.81)、 [9](1.77)、その他5種(<1.00)
			糞	0~96	0.701	[21]/[11](18.4)、[2](17.9)、[17](10.3)、[8](3.28)、 [3](2.64)、[15](1.47)、[12](1.27)、[13](1.20)
単回 静脈 内	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~72	ND	[10]/[18](1.43)、[14](1.07)、その他10種(<1.00)
			糞	0~72	0.293	[12](22.3)、[21]/[11](8.41)、[13](7.85)、 [8](3.85)、[17](3.50)、[9](1.65)、その他2種 (<1.00)
		雌	尿	0~72	ND	[15](5.86)、[11](2.42)、[9](1.88)、[3]/[12](1.72)、 [19]/[20](1.59)、[10]/[18](1.43)、その他2種 (<1.00)
			糞	0~72	0.346	[21]/[11](19.7)、[15](11.9)、[2](9.01)、[8](5.61)、 [3]/[12](3.66)、[9](3.21)、その他2種(<1.00)

[] / [] : MS 又は NMR により 2 種類の代謝物構造が同定されたもの。

ラット体内における代謝反応は、①チアゾール環メチル基の酸化、②トリフルオロメチル基の脱離及びフェノール性水酸基の抱合化、③フェニル環の水酸

化、④遊離水酸基の硫酸及び/又はグルクロン酸抱合化及び⑤グルタチオン抱合化とそれに引き続く分解により生成したフェニル環のチオール基のメチル化と推定された。(参照 1、5、56、57)

③ 排泄

各試験群において投与後 168 時間の尿及び糞を採取し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 168 時間で尿及び糞中へ 85.3~92.0%TAR が排泄され、そのうち 67~86.1%TAR が糞中から排泄された。(参照 1、4、56)

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路	単回経口				反復経口		単回静脈	
	2.5 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	17.9	17.9	5.25	15.7	15.0	21.5	10.3	20.7
糞	67.4	68.1	86.1	75.2	77.0	67.0	78.5	67.2
合計	85.3	86.0	91.3	90.9	92.0	88.5	88.8	87.9

(3) ラット③

胆管カニューレ及び十二指腸カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に [phe-¹⁴C] チフルザミドを低用量又は高用量で単回経口投与し胆汁中排泄試験が実施された。

① 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (3) ③] で得られた投与後 72 時間の尿、胆汁、組織及びカーカスの残留放射能から算出した吸収率は、低用量群では 91.9~93.8%、高用量群では 31.1~59.0%であった。(参照 1、6、56)

② 代謝

胆汁中排泄試験 [1. (3) ③] の試験群で得られた胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中の代謝物は表 7 に示されている。

胆汁中に未変化のチフルザミドは認められず、代謝物として [15]、[30]、[35] 等が認められた。(参照 1、7、56、57)

表7 胆汁中の代謝物 (%TRR)

投与量	性別	試料採取 (投与後時間)	チフル ザミド	代謝物
2.5 mg/kg 体重	雄	0~24	ND	[30](28.2)、[28](25.6)、[18](15.5)、[20](10.9)、 [29](3.14)、[35](2.42)、[31](2.29)、[34](1.83)、 [27]/[19](1.63)、[32]/[33](1.57)、[15](1.49)、 [8](1.32)、[9]/[11](1.10)、その他3種(<1.00)
	雌	0~72	ND	[15](23.7)、[18](20.3)、[35](20.1)、[20](19.8)、 [28](5.27)、[30](2.86)、[29](2.80)、[8](1.77)、その 他4種(<1.00)
750 mg/kg 体重	雄	0~72	ND	[3](30.2)、[35](21.7)、[15](17.0)、[20](6.52)、 [28](5.80)、[18](5.53)、[30](4.32)、[34](1.28)、 [2](1.09)、その他11種(<1.00)
	雌	0~72	ND	[15](58.3)、[35](15.4)、[18](7.99)、[20](7.38)、 [30](2.08)、[3](1.98)、[2](1.26)、[28](1.13)、その 他8種(<1.00)

ND: 検出せず

③ 排泄

投与後72時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表8に示されている。

低用量群では胆汁中へ48~76%TAR、尿中へ15~20%TAR、糞中へ5~11%TARが排泄された。高用量群では胆汁中へ10~18%TAR、尿中へ3~8%TAR、糞中へ12~51%TARが排泄された。排泄試験[1.(2)③]の尿及び糞中排泄率の結果から、腸肝循環による再吸収は低いと考えられた。(参照1、6、56)

表8 投与後72時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	14.8	19.9	2.79	8.43
糞	10.6	5.00	51.1	11.8
胆汁	75.9	47.6	17.6	10.2
組織	0.52	2.23	1.41	4.25
カーカス	0.69	24.0	9.33	36.1
胃/消化管内容物	0.18	0.12	16.0	29.1
ケージ洗浄液	1.20	1.39	0.82	0.89
合計	104	100	99.0	93.3

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻(品種:S-201)を砂壤土を充填したポット(水深約3cm)に移植し、[thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物又は[phe-¹⁴C]チフル

ザミドを土壌（田面水）又は茎葉に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理量、処理方法等は表 9 に示されている。処理 62 日後の地上部の放射能分布は表 10 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

両処理区で、残留放射能中の主成分は未変化のチフルザミドで、ほかに代謝物[2]及び[3]が検出されたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

処理 50 日後の分けつ葉のオートラジオグラムから、土壌処理区では茎葉部全体に放射能は均一に分布し、穂部は茎葉部より放射能レベルが低いことが示された。処理 62 日後の茎葉処理区（2 回処理）では約 90%TAR の放射能は茎葉部に存在し、放射能の移行性は低かった。（参照 1、8、56）

表 9 処理量、処理方法等

処理区	標識化合物	処理量 (g ai/ha)	処理回数	処理時期	試料採取時期 (1 回目処理後日数)
土壌	thi *	2,240 ¹⁾	1	出穂 21 日前	1、7、14、21、42、50 ^a 、62
	phe				
茎葉	thi *	1,120 ²⁾	1	出穂 14 日前	1、7、14、21、42、62
	phe				
	thi *		2	出穂 14 日前及び出穂 7 日後	50 ^a 、62
	phe				

1) : 慣行使用量の 2 倍

2) : 慣行使用量の 4 倍

a : オートラジオグラフィ用として分けつ葉を採取

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

表 10 処理 62 日後の地上部の放射能分布 (mg/kg)

処理区	処理回数	標識化合物	茎葉部	根部	玄米	白米	糠	もみ殻
土壌	1	thi*	36	43	0.20	0.079	1.2	2.7
		phe	41	36	0.20	0.077	1.4	2.8
茎葉	1	thi*	—	—	0.028	—	—	0.53
		phe	—	—	0.033	—	—	0.87
茎葉	2	thi*	79	1.1	0.11	0.11	—	10
		phe	73	2.5	0.17	0.14	—	10

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

— : 測定せず

表 11 処理 62 日後の各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	標識化合物	チフルザミド		代謝物						抽出残渣	
					[2]		[3]		その他			
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
土壌処理	茎葉	thi*	14.4	80	1.14	6	0.65	4	ND	ND	1.80	10
		phe	15.9	77	1.79	9	ND	ND	ND	ND	2.67	13
	玄米	thi*	0.075	75	0.004	4	ND	ND	0.013	13	0.008	8
		phe	0.080	82	0.003	3	ND	ND	0.012	12	0.003	3
	根部	thi*	18.8	87	0.40	2	ND	ND	0.80	4	1.51	7
		phe	16.1	89	0.50	3	ND	ND	ND	ND	1.44	8
茎葉 2 回処理	茎葉	thi*	18.4	93	0.39	2	0.58	3	ND	ND	1.58	2
		phe	17.7	97	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.19	3
	玄米	thi*	0.022	80	0.001	2	<0.001	1	0.004	12	0.001	5
		phe	0.038	87	0.001	1	ND	ND	0.004	9	0.001	3
	もみ殻	thi*	2.35	94	0.024	1	0.024	1	0.024	1	0.075	3
		phe	2.40	96	ND	ND	ND	ND	0.049	2	0.050	2
	根部	thi*	0.21	77	0.003	1	0.013	5	0.023	8	0.025	9
		phe	0.51	82	0.011	2	0.017	3	0.023	4	0.063	10

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

ND : 検出せず

(2) 小麦

小麦（品種：Anza）の第一節形成期（播種後約 35 日）に、チフルザミド、[thi-¹³C] チフルザミド、[thi-¹⁴C] チフルザミド及び[phe-¹⁴C] チフルザミドの混合物を 5,940 g ai/ha（慣行使用量の 30 倍相当）の用量で地上部全体に散布し、処理 32 日後の茎葉及び処理 98 日後の地上部を採取し、植物体内運命試験が実施された。

処理 32 及び 98 日後の地上部の放射能分布は表 12 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

処理 98 日後に地上部放射能の 94%TRR は麦わらに認められ、もみ殻及び玄麦中にはそれぞれ 6 及び 0.1%TRR であった。

植物体の主要残留成分は未変化のチフルザミドで、代謝物[3]が最大で玄麦中に 11.7%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。未知化合物 A 及び B は、両環が未開裂の CF₃ 及び OCF₃ が置換した酸性化合物であり、A は B の酸加水分解物であった。チフルザミドは処理部位からの移行性が低く、可食部（玄麦）中の残留性は低いと考えられた。（参照 1、9、56）

表 12 処理 32 及び 98 日後の地上部の放射能分布

採取日 (処理後日)	総残留放射能	茎葉	麦わら	もみ殻	玄麦
32	mg/kg	1.46	/	/	/
	%TRR	100	/	/	/
98	mg/kg	/	11.0	1.00	0.006
	%TRR	/	94.0	6.0	0.1

mg/kg : 慣行使用量に換算するため実測値を 30 で除した計算値
 / : 該当せず

表 13 各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

処理後 日数 (日)	試料	チフルザミド		代謝物								抽出残渣	
				[2]		[3]		A		B			
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
32	茎葉部	1.38	94.4	0.004	0.3	0.023	1.6	0.009	0.6	0.009	0.6	0.008	0.2
98	麦わら	10.2	93.4	0.033	0.3	0.066	0.6	0.13	1.2	0.11	1.0	0.023	0.4
98	もみ殻	0.83	86.2	0.005	0.5	0.003	0.3	0.026	2.7	0.037	3.8	0.019	3.8
98	玄麦	0.005	82.7	<0.0005	1.5	0.001	11.7	<0.0005	1.2	<0.0005	0.6	<0.0005	3.0

A 及び B : 未同定

mg/kg : 慣行使用量に換算するため実測値を 30 で除した計算値

(3) らっかせい

らっかせい (品種 : Florunner) を砂質壤土を充填したポットに播種し、播種 69~82 日後の開花/ペギング期²に [thi-¹⁴C]チフルザミド及び [thi-¹³C] チフルザミドの混合物又は [phe-¹⁴C]チフルザミドを 3,400 g ai/ha (慣行使用量の 6 倍相当) の用量で茎葉部に直接滴下し、処理 107 日後 (収穫期) に植物体を採取し、3 日間の乾燥後の茎葉部、殻及び子実を試料とし、植物体内運命試験が実施された。

収穫時の試料中の放射能分布は表 14 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示されている。

99%TRR は茎葉部に認められ、殻及び子実中では 0.8 及び 0.2%TRR であった。主要残留物は未変化のチフルザミドであり、両標識体間の残留放射能量は

² 子房柄が伸長する時期

よく一致していたことから、フェニル環とチアゾール環の開裂は起こらないと考えられた。少量の代謝物[2]及び[3]が検出されたが、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

チフルザミドは処理部位からの移行性は低く、可食部（子実）中の残留性は低いと考えられた。（参照 1、10、56）

表 14 試料中の放射能分布

標識化合物	子実		殻		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
thi *	0.536	0.17	7.65	0.74	78.6	99.1
phe	0.596	0.19	8.86	0.82	75.0	99.0

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物
 phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

表 15 各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

試料	標識化合物	代謝物										抽出残渣	
		チフルザミド		[2]		[3]		未知代謝物 12 min.		未知代謝物 9 min.			
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
子実	thi *	0.086	95.6	0.001	1.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.003	3.2
	phe	0.093	93.2	<0.001	<1.0	0.004	3.9	ND	ND	ND	ND	0.003	2.9
殻	thi *	1.13	88.8	0.027	2.1	0.034	2.7	0.029	2.3	0.017	1.3	0.036	2.8
	phe	1.31	88.9	0.050	3.4	0.032	2.1	0.021	1.4	ND	ND	0.061	4.2
茎葉部	thi *	12.7	96.9	ND	ND	0.360	2.7	ND	ND	ND	ND	0.052	0.4
	phe	12.3	98.2	ND	ND	0.186	1.5	ND	ND	ND	ND	0.037	0.3

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物
 phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド
 ND : 検出せず

植物体中におけるチフルザミドの代謝反応は、水稻、小麦及びらつかせいで共通するチアゾール環のメチル基の酸化反応であり、アルコール体（代謝物[2]）及びカルボン酸体（代謝物[3]）の生成が認められた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌運命試験

壤土（茨城）及び埴土（米国）を自然水（田面水）で水深 2 cm に湛水し、25℃の暗所下で 2 週間のプレインキュベートした後、[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを 1.5 mg/kg 乾土（1,120 g ai/ha に相当）の用量で土壌処理し、最長 363 日間インキュベートする好氣的湛水土壌運命試験が実施された。各土壌は非滅菌区及び滅菌区の両処理区で実施された。

各採取時期における土壤抽出液中分解物の残留放射能は表 16 に示されている。
 $^{14}\text{CO}_2$ は非滅菌区では両土壤とも経時的に増加し、処理 363 日後の壤土で 3.16%TAR、埴土で 3.11%TAR あった。一方、滅菌区では 0.04%TAR 以下であった。

非滅菌区の壤土では、10%TAR を超える主要分解物は[4]のみで、ほかに分解物[2]、[3]及び[5]が最大で 5.15%TAR 認められた。埴土では、分解物[2]、[3]、[4]及び[5]が少量認められ、最大で[5]が 308 日後に 4.74%TAR 認められた。非滅菌湛水土壤によるチフルザミドの分解は土壤及び自然水の微生物によることが推察された。

非滅菌区のチフルザミドの推定半減期は、壤土で 620 日、埴土で 976 日であった。(参照 1、11、56)

表 16 土壤抽出液中分解物の残留放射能 (%TAR)

試料		処理後日数 (日)	チフルザミド	分解物				
				[4]	[5]	[3]	[2]	[6]
壤土	非滅菌区	0	97.7	ND	ND	0.27	0.10	ND
		30	91.4	0.31	ND	0.37	0.38	0.07
		150	82.8	6.31	2.83	0.57	0.31	ND
		363	63.6	10.8	5.15	0.70	0.19	ND
	滅菌区	0	96.8	ND	ND	0.15	ND	ND
		30	95.1	ND	ND	0.20	ND	ND
		150	95.6	ND	ND	0.24	0.14	ND
		363	91.4	ND	0.10	0.39	0.31	ND
埴土	非滅菌区	0	97.0	ND	ND	0.26	0.23	ND
		30	90.2	ND	ND	0.69	0.66	0.11
		150	86.1	1.06	1.85	1.15	0.37	0.47
		363	72.8	1.98	4.29	1.15	0.23	ND
	滅菌区	0	97.3	ND	ND	0.33	0.11	ND
		30	95.5	ND	ND	0.08	0.21	ND
		150	94.6	0.10	ND	0.15	0.26	ND
		363	93.2	0.17	0.34	0.28	0.34	ND

ND : 検出せず

(2) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土 (米国)、シルト質壤土 (米国) 及び壤土 (茨城) を好氣的条件で、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所下で 35 日間プレインキュベートした後、[thi/phe- ^{14}C]チフルザミドを 1.43 mg/kg (1,430 g ai/ha 相当、慣行施用量の約 2.5 倍) の用量で処理し、最長 365 日間インキュベーションする好氣的土壤中運命試験が実施された。各土壤は非滅菌区及び滅菌区の両処理区で実施された。

非滅菌区の土壤で $^{14}\text{CO}_2$ は最大で処理 365 日後に 1.45~2.03%TAR であり、

滅菌区で 0.8% TAR 以下であった。抽出残渣は経時的に増加し、処理 365 日後では 4.43~11.5% TAR であった。壤土の抽出残渣はさらに処理されソックスレー抽出画分が 3.7% TAR、土壤有機物との結合物が 3.0% TAR、フミン画分が 5.0% TAR 認められた。

365 日後の非滅菌区の各土壤の抽出画分中の主要成分は未変化のチフルザミドで 71.3~79.1% TAR 認められた。主要分解物として[3]が最大 5.6% TAR、[2]が 1.5% TAR 以下認められたが、10% TAR 以上の分解物は検出されなかった。非極性中性代謝物が最大 3.4% TAR 認められた。

非滅菌区でのチフルザミドの推定半減期は砂壤土で 1,000 日、シルト質壤土で 1,300 日及び壤土で 992 日であった。(参照 1、12、56)

(3) 土壤表面光分解試験

シルト質壤土(米国)に[thi-¹⁴C]チフルザミド又は[phe-¹⁴C]チフルザミドを 74 mg/kg (1,890 g ai/ha、慣行施用量の約 3.3 倍) 添加し、25°C±1°C で最長 30 日間、キセノン光 (591 又は 601 W/m²、波長 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して土壤表面光分解試験が実施された。

チフルザミドの推定半減期は 87~155 日であった。分解物[2]、[3]、[5]、[6] 及び[24]が同定されたが、いずれも 4.6% TAR 以下であった。ほかに未知分解物が 2 種類検出されたが、0.4% TAR 以下であった。抽出残渣は経時的に増加し、最大で 4.6% TAR に達した。揮発物質は最大 6.6% TAR であった。(参照 1、13、56)

(4) 土壤吸着試験

チフルザミドを用いて、4 種類の土壤 [軽埴土① (北海道)、軽埴土② (岡山)、軽埴土③ (和歌山) 及び砂質埴壤土 (岡山)] における土壤吸着試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。(参照 1、14、56)

表 17 チフルザミドの土壤吸着試験概要

土壤	軽埴土①	軽埴土②	軽埴土③	砂質埴壤土
K _{ads}	26.1	20.0	16.4	5.4
K _{ads,oc}	559	873	937	783

K_{ads}: Freundlich の吸着係数

K_{ads,oc}: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

(5) 土壤吸脱着試験

2 種類の国内土壤 [埴壤土 (滋賀) 及び砂壤土 (茨城)]、4 種類の米国土壤 [砂壤土、シルト質壤土、壤土及び壤質砂土] 及び 1 種類の米国底質土 (2 ロット) を用いて土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.43~55.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 472~996、脱着係数 K_{des} は 3.89~97.8 であった。(参照 1、15、56)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (緩衝液及び自然水)

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (塩化カリウム/ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液並びに自然水 (田面水、米国) に [thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを添加し、25°C の暗所下で最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

緩衝液中及び自然水中において処理 30 日後の主要成分は未変化のチフルザミドであり、残留量はそれぞれ 98.5% TAR (pH 5)、98.9% TAR (pH 7)、98.4% TAR (pH 9) 及び 98.7% TAR (自然水) であった。チフルザミドは各緩衝液中及び自然水中で安定であると考えられた。(参照 1、16、56)

(2) 水中光分解試験

pH 7 の滅菌緩衝液 (リン酸) 及び pH 8 の滅菌自然水 (田面水、米国) に [thi-¹⁴C]チフルザミド又は [phe-¹⁴C]チフルザミドを 1 mg/L 添加し、25°C ± 1°C で最長 15 日間、キセノン光 (346~441 W/m²、波長 300~1,100 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。

照射区では、緩衝液中で 6.0~8.9% TAR、自然水中で 1.0~6.4% TAR が ¹⁴CO₂ へ分解されたが、暗所対照区では最大で 0.02% TAR と微量であった。

滅菌緩衝液中の主要分解物は分解物 [5]、[24] 及び [25] で、それぞれ最大で 21、8.5 及び 3.9% TAR 認められた。

[thi-¹⁴C]チフルザミド及び [phe-¹⁴C]チフルザミドは滅菌自然水中で緩衝液中より速く光分解された。主要分解物は、[24]、[26] 及び [5] でそれぞれ最大で 24、23 及び 13% TAR 認められたほか、分解物 [25] が最大で 4.4% TAR 認められた。

チフルザミドは暗所区では分解されなかった。(参照 1、17、56)

表 18 チフルザミドの推定半減期 (日)

標識化合物 試験水	[thi- ¹⁴ C]チフルザミド		[phe- ¹⁴ C]チフルザミド	
	緩衝液	自然水	緩衝液	自然水
キセノン光	8.9	1.8	13.4	1.9
太陽光換算 ^a	37.1	8.8	51.4	9.2

^a: 北緯 35 度、春の太陽換算値

5. 土壌残留試験

沖積土・重埴土 (福島)、洪積土・埴壤土 (福島)、火山灰土・壤土 (茨城)、

沖積土・埴土（福井）、火山灰土・埴壤土（宮崎）、火山灰土・壤土（栃木）、洪積土・砂壤土（長野）及び洪積土・砂土（福岡）を用いて、チフルザミド並びに分解物[3]及び[4]を分析対象とした土壤残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 1、56）

表 19 土壤残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壤	推定半減期 ^a （日）	
			チフルザミド＋分解物 [3]＋分解物 [4]	
容器内試験	湛水状態	沖積土・重埴土	230	
		火山灰土・壤土	365 以上	
		沖積土・埴土	365 以上	
		火山灰土・埴壤土	290	
	畑水分状態	0.6 mg/kg ¹⁾	火山灰土・壤土	97
			洪積土・砂土	206
ほ場試験	水田	沖積土・重埴土	7	
		火山灰土・壤土	335	
		沖積土・埴土	17	
		火山灰土・埴壤土	98	
	芝地	875 g ai/ha ³⁾ (2 回)	火山灰土・壤土	82
			洪積土・砂壤土	21
	裸地	525 g ai/ha ³⁾ (2 回)	洪積土・埴壤土	25
			洪積土・砂壤土	26.7

1)：純品、2)：粒剤、3)：フロアブル剤

a：推定半減期の数値は、分解生成物を親化合物に換算後、合算してチフルザミド分析値として算出された。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻等を用いてチフルザミド及び代謝物[2]を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。チフルザミドの最大残留値は可食部では散布 28 日後に収穫された玄米で認められた 0.48 mg/kg、非可食部では散布 21 日後の稲わらで認められた 17.3 mg/kg であった。代謝物[2]は玄米では検出限界未満であり、散布 67 日後の稲わらでは最大で 0.74 mg/kg 認められた。

海外において、高麗人参（生人参及び乾燥人参）を用い、チフルザミドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。チフルザミドの最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫された 1 年次及び 2 年次高麗人参（乾燥人参）の 0.94 mg/kg であった。（参照 1、54、56、61、62）

(2) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群各 2 頭）にチフルザミドを 20 及び 32 mg/頭で

1日1回7日間カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施された。投与量は、チフルザミドを2又は3回散布した最大残留量(10又は16 mg/kg 飼料)の稲わら2 kgを摂取することを想定した量である。

投与1日後から最終投与5日後まで、乳汁及び血漿中のチフルザミドは検出限界未満(0.02 µg/g 未満)であった。(参照1、18、56)

(3) 後作物残留試験

水稻栽培の砂壤土又は火山灰土にチフルザミドを800又は1,600 g ai/haで湛水散布した水稻の刈り取り後、散布39~105日後に、はくさい、小麦、だいこん、ばれいしょ、えだまめ、キャベツ、レタス、ほうれんそう、にんじん、きゅうり、なす、さやいんげん、しゅんぎく及びとうもろこしを播種又は定植し、散布84~315日後に各作物を収穫し、各作物中のチフルザミド、代謝物[2]及び[4]を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

その結果、散布307日後の小麦のわらに0.40 mg/kgのチフルザミドが認められた。その他の作物については、チフルザミド並びに代謝物[2]及び[4]はいずれも検出限界未満であった。(参照1、19、56)

(4) 魚介類における最大推定残留値

チフルザミドの公共用水域における環境中予測濃度(水産PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

チフルザミドの水産PECは1.0 ppb、BCFは237(試験魚種:コイ)、魚介類における最大推定残留値は1.19 mg/kgであった。(参照20)

(5) 推定摂取量

作物残留試験[6.(1)]の結果及び魚介類における最大推定残留値[6.(4)]を用いて、チフルザミドを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表20に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく又は申請された使用方法から、チフルザミドが最大の残留を示す使用条件で全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表20 食品中より摂取されるチフルザミドの推定摂取量

作物名等	残留値(mg/kg)	国民平均 (体重: 55.1 kg)		小児(1~6歳) (体重: 16.5 kg)		妊婦 (体重: 58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重: 56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
米	0.48	164	78.8	85.7	41.1	105	50.5	180	86.5
魚介類	1.19	93.1	111	39.6	47.1	53.2	63.3	115	137
合計			190		88.3		114		223

・残留値は、申請されている使用時期・回数チフルザミドの平均残留値のうち最大のものを用い

- た (別紙 3 参照)。
- ・ だいでず、ばれいしよ及びてんさいのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に用いていない。
 - ・ 「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (参照 63) の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)
 - ・ 「摂取量」：残留値から求めたチフルザミドの推定摂取量 (μg/人/日)

7. 一般薬理試験

チフルザミドを用い、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 1、21、56)

表 21 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、20、 78、313、 1,250、 5,000、 (腹腔内)	78	313	313 mg/kg 体重以上 で認知力低下、運動 性低下、姿勢異常、 運動失調、筋緊張低 下、反射低下、自律 神経症状異常 1,250 mg/kg 体重以 上で全例死亡
		日本白色 種ウサギ	雄 3	0、313、 1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	呼吸・血 圧・心電 図・心拍数	日本白色 種ウサギ	雄 3	0、 1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

- ・ 溶媒は全て 1% Tween80 が用いられた。
- ：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

チフルザミド (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 1、22、23、24、25、26、56)

表 22 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>6,500	>6,500	投与量：2,000、3,846、4,000、5,000、 6,000、6,500 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重以上の雌雄で泌尿生殖器周辺 被毛汚れ、口・鼻周囲部赤色汚れ、自発運動低 下、軟便、下痢、粘液便、泌尿生殖器周囲・後 肢脱毛、運動失調、眼周囲分泌物、糞・尿減少 及び体温降下 6,500 mg/kg 体重投与群の雄で前胃多発性潰瘍 及びびらん 3,846 mg/kg 体重以上で死亡例あり
経口*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：一過性糞尿着色、糞減少、毛づくろい不 良、顔面暗色部 死亡例なし
経口*	ICR マウス 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：軟便、黄褐色便及び泌尿生殖器周囲の黄 色汚れ 雌で自発運動低下 (投与当日に発現し、翌日に は消失) 死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄 各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻部周囲赤色・褐色痂皮、眼周囲痂皮形成 死亡例なし
		>5.0	>5.0	

*：溶媒はコーン油を用いた。

マウスを用いた代謝物[4]及び[5]の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 1、27、28、56)

表 23 急性経口毒性試験概要 (代謝物[4]及び[5])

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[4]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便 (雄)、肛門周囲汚れ (雌) 死亡例なし
[5]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重減少 (雄) 死亡例なし

注) 溶媒はコーン油を用いた。

(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

交雑褐色採卵系ニワトリ (品種: Lohmann Brown) (一群雌 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 1、29、56)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施され、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法において軽度の感作性が認められた。(参照 1、30、31、32、33、56)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた、混餌 (原体: 0、40、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	13.4	67.3	322	620
	雌	3.4	16.9	82.3	382	691

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌で死亡例が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 2.6 mg/kg 体重/日、雌: 3.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、34、56、57)

(肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照)

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol、カルシウム及び無機リン増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（14 例：投与 6 日以降） ・ 耳介退色及び脱水様症状（投与 8 日） ・ RBC 減少 ・ MCH 増加 ・ AST、Cre 及びカルシウム増加 ・ WBC 増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 糞量減少（投与 8 日以降） ・ 体重減少（投与 0～8 日） ・ GGT 及び BUN 増加 ・ Glu 減少 ・ 腎盂腎炎^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（1 例：投与 7 日） ・ 糞量減少（投与 8 日以降） ・ 体重減少（投与 0～8 日） ・ 摂餌量減少（投与 1～8 日以降） ・ Neu 増加 ・ ALP、GGT、BUN 及び無機リン増加 ・ Glu 及び Alb 減少 ・ 尿細管拡張/嚢胞^{§4} ・ 腎盂腎炎
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少（投与 1～8 日以降） ・ ALP 増加 ・ 肝比重量^{§3}増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び MCV 減少 ・ MCHC 増加 ・ Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞空胞化^{§2}
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 0～8 日以降）^{§5} ・ 小葉中心性肝細胞空胞化^{§3} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 0～8 日以降）^{§3,5}
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：5,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§2：1,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§3：200 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§4：10,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§5：5,000 ppm 以上投与群では投与 8 日以降に認められた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 16 匹）を用いた、混餌（原体：0、50、500、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	98.3	489	1,050
	雌	15.0	164	799	1,660

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、2,500 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (9.2 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (164 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、35、56)

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少（投与 1～2 週） ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・腎臓の単核細胞浸潤[§]、血管周囲リンパ球浸潤[§]、尿細管拡張/嚢胞[§]、糸球体癒着[§]、ボウマン嚢肥厚[§]、尿細管上皮過形成/再生[§]、蛋白/硝子円柱[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・脾ヘモジデリン沈着[§]
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量減少 ・腎臓の単核細胞浸潤[§]、血管周囲リンパ球浸潤[§]、尿細管拡張/嚢胞^{§1}、糸球体萎縮、尿細管上皮過形成/再生、蛋白・硝子円柱、ボウマン嚢拡張[§]
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 3 週以降）^{§2} 	500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

^{§1}：2,500 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

^{§2}：2,500 ppm 投与群では投与 2 週以降に認められた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 2 例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で異常歩行（後肢の脚弱による歩行不全）が散発的に最高で 6 回観察された。本所見は午前中（投与前）に認められたが、午後には回復し、関連する病理組

織学的所見は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、36、56、57)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常 (2 例) [§] ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・副腎皮質空胞化及び過形成 (1 例) [§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常 (2 例) [§] ・体重増加抑制 (投与 0~13 週)
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol 増加 ・副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常 (1 例) [§] ・Chol 増加
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 7 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 及び Chol の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、37、56、57)

表 29 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 増加 ・視覚刺激反応欠如、脚力低下/失調性歩行、姿勢反応異常、眼球振盪 (いずれも 6 例) [§] (投与 3 か月以降) ・脊髓の神経線維軸索の断片化/変性及びミエリンの崩壊/変性の程度の増加[†] ・下小脳脚路の海綿状変性[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~7 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 1~7 日以降) ・MCV 及び MCHC 増加 ・視覚刺激反応欠如、脚力低下/失調性歩行、姿勢反応異常、眼球振盪 (いずれも 4 例) [§] (投与 3 か月以降) ・肝比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 増加 ・ALP 及び Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 及び Chol 増加
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

神経病理学的検査について

[†] : 3/3 (病変を有する動物数/検査動物数)、[#] : 1/3 (病変を有する動物数/検査動物数)

[§] : 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、30、100 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.10	0.48	1.40	4.75	9.37
	雌	0.13	0.64	2.02	6.54	13.5

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.40 mg/kg 体重/日、雌：2.02 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、38、56、57）

（肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照）

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝絶対及び比重量 [§] 増加	・肝絶対重量増加
100 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞脂肪化 ^{§1}	・小葉中心性肝細胞脂肪化
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

^{§1}：100 及び 200 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、50、250 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	50 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.35	1.8	9.2	44.3	91.6
	雌	0.51	2.8	14.2	72.6	143

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄：91.6 mg/kg 体重/日、雌：143 mg/kg

体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、39、56、57)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 33 を参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.6	12.8	37.6
		雌	3.0	15.0	45.0
	F ₁ 世代	雄	2.8	14.1	42.8
		雌	3.3	16.2	50.0

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

親動物では 40 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化等が、児動物では F₁ 及び F₂ 世代の 600 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 40 ppm 未満 (P 雄 : 2.6 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄 : 2.8 mg/kg 体重/日未満)、雌で 40 ppm (P 雌 : 3.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 3.3 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 200 ppm (F₁ 雄 : 12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 15.0 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 14.1 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 16.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、40、56)

(肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照)

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1～8 日以降） ・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§]及び変異肝細胞巣[§] ・摂餌量減少（投与 1～8 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大[§]及び変異肝細胞巣
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 58 日以降）^{§1} ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化
	40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 	40 ppm 毒性所見なし	40 ppm 毒性所見なし	40 ppm 毒性所見なし
児動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

§1：600 ppm 投与群では投与 1～8 日以降に認められた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で脱毛（妊娠 8 日以降）、流涎（妊娠 11～15 日）及び体重減少（妊娠 6～9 日）/体重増加抑制（妊娠 9～12 日）が認められた。

胎児では 125 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、41、56）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、25 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 45 mg/kg 体重/日投与群で消瘦、体重減少（妊娠 7～10 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7～19 日）が認められた。胎児では 45 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると

考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、42、56)

1.3. 遺伝毒性試験

チフルザミド (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラット初代培養細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1BH4 系) を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であったことから、チフルザミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、43~49、56)

表 35 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	・処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、 <i>rec⁺</i>)、(M-45、 <i>rec</i>)	500~20,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	313~5,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) ----- <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット (雄 1 匹) (初代培養肝細胞)	0.001~50 µg/mL	陰性
遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1BH4)	250~2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性	
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 15 匹)	雄: 100、500、1,000 mg/kg 体重 雌: 114、570、1,140 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として土壌由来の代謝物[4]及び[5]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 36 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1、50、51、56)

表 36 遺伝毒性試験概要 (代謝物[4]及び[5])

代謝物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
[4]	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株、WP2/pKM101 株、 WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	157~5,000 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性
[5]			<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株、WP2/pKM101 株、 WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	157~5,000 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 肝細胞空胞化のメカニズム試験 (ラット)

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [11. (2)] において肝細胞空胞化の増加が認められたので、肝細胞空胞化の毒性学的意義及び投与休止による可逆性を検討するため、SD ラット (雄、対照群 : 38 匹、検体投与群 : 52 匹) に 76 日間混餌 (原体 : 0 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は 367 mg/kg 体重/日) 投与後、54 日間回復期間を設定し、メカニズム試験が実施された。

① 投与期間と回復期間との比較

投与期間終了時 (以下「76 日間投与群」という。) 及び回復期間終了時 (以下「回復群」という。) に血液生化学、臓器重量等の検査が実施 (15 匹) された。

肝細胞空胞化のメカニズム試験 (ラット) における 76 日間投与群及び回復群の比較は表 37 に示されている。

76 日間投与群で観察された肝細胞空胞化は、電子顕微鏡による観察の結果、脂質の蓄積であると考えられた。また、回復群では TG 減少、肝比重量増加及び肝細胞空胞化には回復性が認められた。

表 37 肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）における投与群及び回復群の比較

比較項目	76 日間投与群	回復群
体重	・ 体重増加抑制	
摂餌量	・ 摂餌量減少	
血液生化学的検査	・ ALP、GGT、HDLc、LDLc 及び T.Chol 増加 ・ TG 減少	・ TG 減少
肝臓生化学的検査	・ T.Chol 及び TG 増加 ・ PL（ホスファチジルコリン）増加 ・ PL（ホスファチジルエタノールアミン）減少	・ T.Chol 減少 ・ FFA（パルミチン酸、オレイン酸及びノナデカン酸）増加 ・ PL（ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン）減少
肝酵素検査	・ アルコールデヒドロゲナーゼ及びコハク酸デヒドロゲナーゼ減少 ・ ECOD、EROD 及び PROD 増加	・ パルミトイル CoA オキシダーゼ増加
臓器重量	・ 肝比重量増加	・ 肝比重量増加
病理組織学的検査	・ 小葉中心性肝細胞空胞化	

② 代謝試験

代謝物プロファイルを確認するため、対照群の動物 10 匹に試験開始 76 日目から 7 日間混餌（原体：5,000 ppm）投与し採取された肝臓並びに 76 日間投与群（15 匹）及び回復群（15 匹）で採取された肝臓を用い代謝試験が実施された。

7 日間投与後及び 76 日間投与後に採取された肝臓中のチフルザミド及びその代謝物は表 38 に示されている。

7 日間投与群では、カルボン酸体よりアルコール体が主要代謝物であった。回復群の肝臓中にはチフルザミド、代謝物いずれも認められなかった。

表 38 7 日間投与後及び 76 日間投与後に採取された肝臓中のチフルザミド及びその代謝物（ $\mu\text{g/g}$ ）

試験採取時期	7 日間投与後	76 日間投与後
チフルザミド	12	1.3
アルコール体	78	16
カルボン酸体	47	45

③ コハク酸デヒドロゲナーゼ活性測定

チフルザミド及びアルコール体のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性に対する影響を検討するため、対照群の動物 2 匹から肝臓のミトコンドリア画分を調製し、*in vitro* 試験が実施された。

その結果、チフルザミド及びアルコール体はコハク酸デヒドロゲナーゼ活性

を阻害することが示された。

肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット） [14. (1)] から、チフルザミド投与による脂質含有肝細胞空胞化及び生化学的変化には回復性が認められ、空胞形成は肝コハク酸デヒドロゲナーゼの阻害を含む脂質生合成が攪乱された結果、肝臓からの TG 移行が阻害されることに起因すると考えられた。（参照：1、52、56、57）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チフルザミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ばれいしょ、てんさい等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識されたチフルザミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は低用量群で 91.9～93.8%、高用量群で 31.1～59.0%と算出された。投与放射能は投与後 168 時間で尿及び糞中へ 85%TAR 以上が排泄され、主に糞中へ排泄された。

¹⁴C で標識されたチフルザミドを用いた植物体内運命試験の結果、水稻、小麦及びびらっかせい中の主要残留成分は未変化のチフルザミドであり、小麦の玄麦中に代謝物[3]が最大で 11.7%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

チフルザミド及び代謝物[2]を分析対象とした作物残留試験が実施された。可食部においてチフルザミドの最大残留値は玄米の 0.48 mg/kg であり、代謝物[2]は検出限界未満であった。

海外作物残留試験におけるチフルザミドの最大残留値は、高麗人参（乾燥人参）の 0.94 mg/kg であった。

魚介類におけるチフルザミドの最大推定残留値は 1.19 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、チフルザミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞空胞化等：ラット）、副腎（重量増加、副腎皮質空胞化：イヌ）、腎臓（尿細管拡張等）及び神経系（軸索及びミエリンの変性等：イヌ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物[3]が認められたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び魚介類における暴露評価対象物質をチフルザミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表 40 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、雄で無毒性量が設定できなかった（2.6 mg/kg 体重/日未満）が、より低い用量で長期間検討されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では雄の無毒性量として 1.40 mg/kg 体重/日が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.40 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、チフルザミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 25

mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.014 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.40 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口投与

(ARfD 設定根拠資料②)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 39 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000、 5,000、10,000 ppm 雄：0、2.6、13.4、 67.3、322、620 雌：0、3.4、16.9、 82.3、382、691	雄：2.6 雌：3.4	雄：13.4 雌：16.9	雌雄：体重増加抑制等
	2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2、10、30、100、 200 ppm 雄：0、0.10、0.48、 1.40、4.75、9.37 雌：0、0.13、0.64、 2.02、6.54、13.5	雄：1.40 雌：2.02	雄：4.75 雌：6.54	雌雄：小葉中心性肝細胞 脂肪化 (発がん性は認められな い)
	2世代 繁殖試験	0、40、200、600 ppm P雄：0、2.6、12.8、 37.6 P雌：0、3.0、15.0、 45.0 F ₁ 雄：0、2.8、14.1、 42.8 F ₁ 雌：0、3.3、16.2、 50.0	親動物 P雄：— P雌：3.0 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：3.3 児動物 P雄：12.8 P雌：15.0 F ₁ 雄：14.1 F ₁ 雌：16.2	親動物 P雄：2.6 P雌：15.0 F ₁ 雄：2.8 F ₁ 雌：16.2 児動物 P雄：37.6 P雌：45.0 F ₁ 雄：42.8 F ₁ 雌：50.0	親動物 雌雄：小葉中心性/中間帯 肝細胞空胞化等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0、5、25、125	母動物及び胎 児：25	母動物及び胎 児：125	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められな い)
マウス	90日間 亜急性毒 性試験	0、50、500、2,500、 5,000 ppm 雄：0、9.2、98.3、 489、1,050 雌：0、15.0、164、 799、1,660	雄：9.2 雌：164	雄：98.3 雌：799	雄：体重増加抑制 雌：腎絶対及び比重量減 少等
	18か月 発がん性 試験	0、2、10、50、250、 500 ppm 雄：0、0.35、1.8、 9.2、44.3、91.6 雌：0.51、2.8、14.2、 72.6、143	雄：91.6 雌：143	雌雄：—	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、25、45	母動物及び 胎児：25	母動物及び 胎児：45	母動物：消瘦等 胎児：低体重 (催奇形性は認められな い)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、30、300、 1,000	雌雄：30	雌雄：300	雌雄：Chol 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、10、100、 1,000	雌雄：10	雌雄：100	雌雄：Chol 増加等
ADI			NOAEL：1.40 mg/kg 体重/日 SF：100 ADI：0.014 mg/kg 体重/日		
ADI 設定根拠資料			ラット慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

1)：備考に最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 40 単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンド ポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：2,000、 3,846、4,000、 5,000、6,000、6,500	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、運動失調等
		雌雄：5,000	雌雄：－ 雌雄：毛づくろい不良
	発生毒性試験	0、5、25、125	母動物：25 母動物：体重減少
マウス	急性毒性試験	雌雄：5,000	雌雄：－ 雌雄：軟便、自発運動低下（雌）
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、45	母動物：25 母動物：体重及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：25 SF：100 ARfD：0.25
ARfD 設定根拠資料			発生毒性試験（ラット、ウサギ）

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
2	N[2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
3	N[2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(カルボキシ)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
4	N[2-ブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
5	2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボン酸
6	2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンアミン
7	N(2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-(カルボキシ)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
8	N(2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
9	N(2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-[(スルホオキシ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
10	N[2,6-ジブromo-3-ヒドロキシ-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
11	N(2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
12	N[2,6-ジブromo-4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
13	N[2,6-ジブromo-4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
14	N[2,6-ジブromo-3-(メチルチオ)-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド 又は N[2,6-ジブromo-3-(メチルチオ)-4-(ヒドロキシ)フェニル]-2-(スルホオキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
15	N[2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(スルホオキシ)メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
17	N(2,6-ジブromo-3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
18	3,5-ジブromo-4-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
19	3,5-ジブromo-2-(メチルチオ)-4-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
20	3,5-ジブromo-4-[[[2-ヒドロキシメチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
21	N-(2,6-ジブromo-3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
24	4-ブromo-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾキサゾール
25	4-ブromo-6-(トリフルオロメトキシ)-2-[4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]ベンゾキサゾール
26	2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
27	2,4-ジブromo-6-ヒドロキシ-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル システイン抱合体

記号	化学名
28	2,4-ジブromo-6-ヒドロキシ-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル グルタチオン抱合体
29	2,4-ジブromo-6-ヒドロキシ-3-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル システイン抱合体
30	2,4-ジブromo-6-ヒドロキシ-3-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル グルタチオン抱合体
31	N[2,6-ジブromo-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
32	N[2,6-ジブromo-3-スルホオキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
33	N[2,6-ジブromo-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-[(スルホオキシ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
34	N[2,6-ジブromo-3-スルホオキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
35	(5-(2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル β-D-グルクロン酸抱合体
A	未同定代謝物
B	未同定代謝物

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシマリン O-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FFA	遊離脂肪酸
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDLC	高密度リポタンパク質コレステロール
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDLC	低密度リポタンパク質コレステロール
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					チフルザミド		代謝物[2]		チフルザミド		代謝物[2]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [玄米] 1990年度	1,600 ^G	1	3	57	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	0.11	<0.02	<0.02
				67	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
				77	0.12	0.11	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
水稲 [稲わら] 1990年度		1	3	46	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
				56	0.10	0.09	<0.02	<0.02	0.13	0.12	<0.02	<0.02
				66	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02
水稲 [玄米] 1990年度	1,600 ^G	1	3	57	12.0	11.5	0.51	0.50	12.4	12.0	0.61	0.60
				67	13.2	12.9	0.57	0.56	8.65	8.34	0.74	0.74
				77	10.2	9.74	0.52	0.51	8.58	8.31	0.64	0.63
水稲 [稲わら] 1990年度		1	3	46	9.81	9.48	0.22	0.21	12.1	12.0	0.48	0.45
				56	10.2	9.96	0.27	0.26	5.99	5.98	0.34	0.34
				66	2.27	2.24	0.14	0.14	3.13	3.10	0.24	0.24
水稲 [玄米] 1990年度	1,600 ^G	1	3	53	/	/	/	/	0.04	0.04	<0.02	<0.02
				63	/	/	/	/	0.03	0.03	<0.02	<0.02
				73	/	/	/	/	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [稲わら] 1990年度		1	3	51	/	/	/	/	0.06	0.06	<0.02	<0.02
				61	/	/	/	/	0.04	0.04	<0.02	<0.02
				71	/	/	/	/	0.06	0.06	<0.02	<0.02
水稲 [玄米] 1990年度	1,600 ^G	1	3	57	/	/	/	/	0.06	0.06	<0.02	<0.02
				67	/	/	/	/	0.06	0.06	<0.02	<0.02
				77	/	/	/	/	0.05	0.05	<0.02	<0.02
水稲 [稲わら] 1990年度		1	3	53	/	/	/	/	4.29	4.12	0.29	0.28
				63	/	/	/	/	3.20	3.15	0.26	0.26
				73	/	/	/	/	3.06	2.98	0.20	0.20
水稲 [玄米] 1997年度	1.5g/箱 ^{G*}	1	1	132	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				121	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	水稲 [稲わら] 1997年度	1.5g/箱 ^{G*}	1	1	132	0.23	0.22	/	/	0.24	0.23	<0.02
121					0.38	0.38	/	/	0.41	0.40	<0.02	<0.02
水稲 [玄米] 2012年度	1.5g/箱 ^{G*} (1回処理) + 158 ^{SC} (2回散布)	1	3	7	/	/	/	/	0.32	0.32	/	/
				14	/	/	/	/	0.31	0.31	/	/
水稲 [玄米] 2012年度	1.5g/箱 ^{G*} (1回処理) + 152 ^{SC} (2回散布)	1	3	21	/	/	/	/	0.45	0.44	/	/
				28	/	/	/	/	0.48	0.48	/	/
水稲 [玄米] 2012年度	1.5g/箱 ^{G*} (1回処理) + 152 ^{SC} (2回散布)	1	3	35	/	/	/	/	0.34	0.34	/	/
				7	/	/	/	/	0.31	0.31	/	/
水稲 [玄米] 2012年度	1.5g/箱 ^{G*} (1回処理) + 152 ^{SC} (2回散布)	1	3	14	/	/	/	/	0.31	0.31	/	/
				21	/	/	/	/	0.44	0.44	/	/
水稲 [玄米] 2012年度	1.5g/箱 ^{G*} (1回処理) + 152 ^{SC} (2回散布)	1	3	28	/	/	/	/	0.48	0.48	/	/
				35	/	/	/	/	0.34	0.34	/	/

水稻 [籾米] 2012年度	1.5g/箱 G* (1回処理) + 158SC (2回散布)	1	3	7 14 21 28 35	/		1.99 1.29 1.55 1.42 0.80	1.98 1.29 1.55 1.40 0.80	/
	1.5g/箱 G* (1回処理) + 152SC (2回散布)	1	3	7 14 21 28 35			1.76 1.23 1.86 1.29 0.70	1.75 1.22 1.82 1.28 0.70	
水稻 [稲わら] 2012年度	1.5g/箱 G* (1回処理) + 158SC (2回散布)	1	3	7 14 21 28 35	/		6.19 6.09 4.88 4.49 3.76	6.15 5.98 4.76 4.46 3.68	/
	1.5g/箱 G* (1回処理) + 152SC (2回散布)	1	3	7 14 21 28 35			14.0 10.9 17.3 10.5 4.02	13.8 10.8 17.0 10.4 4.00	
だいず [乾燥子実] 2013年度	0.422g/kg 種子 SC** (種子塗沫 処理)	1	1	187	<0.01	<0.01	/		/
		1	1	148	<0.01	<0.01			
ばれいしょ [塊茎] 2012年度	種いも重 量の3% 吹付け (200倍希 釈液 SC)	1	1	90	/		<0.01	<0.01	/
		1	1	64			<0.01	<0.01	
てんさい [根部] 2013年度	0.211g/ペ ーパーポ ット1冊 (灌注 SC)	1	1	159	<0.01	<0.01	/		/
		1	1	170	<0.01	<0.01			

G: 3.0%粒剤、SC: 21.1%フロアブル剤

*: 3.0%箱粒剤を50g/箱散布

** : 21.1%フロアブル剤を2mL/kg種子処理

/ : 実施せず

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物 (分析部位) 実施年	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
高麗人参 1 年次 (生人参) 2003~2004 年	350WP	3	31	0.42
		4	27	0.70
		4	21	0.89
高麗人参 2 年次 (生人参) 2003~2004 年	350WP	3	35	0.56
		4	28	0.78
		4	21	0.93
高麗人参 1 年次 (乾燥人参) 2003~2004 年	350WP	3	31	0.45
		4	27	0.70
		4	21	0.94
高麗人参 2 年次 (乾燥人参) 2003~2004 年	350WP	3	35	0.56
		4	28	0.78
		4	21	0.94

WP：水和剤

<参照>

- 1 農薬抄録チフルザミド（殺菌剤）（平成 22 年 5 月 17 日改訂）：日産化学工業株式会社、一部公表
- 2 ラットにおける排泄及び組織分布試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1990 年、未公表
- 3 ラットにおける血漿中濃度推移（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1990 年、未公表
- 4 ラットにおける吸収、分布、排泄（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1993 年、未公表
- 6 ラットにおける胆汁排泄試験（GLP 対応）：ローム・アンド・ハース社（米国）、1996 年、未公表
- 7 ラットにおける胆汁排泄試験（代謝物の同定）（GLP 対応）：XenoBiotic Laboratories, Inc（米国）、1997 年、未公表
- 8 水稲における代謝（GLP 対応）、モンサント社（米国）、1990 年、未公表
- 9 小麦における代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 10 落花生における代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1993 年、未公表
- 11 好氣的湛水土壤代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
- 12 好氣的土壤代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
- 13 土壤表面光分解（参考）（GLP 対応）：バテル社（米国）、1992 年、未公表
- 14 土壤吸着試験：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 15 土壤吸脱着試験（GLP 対応）：スプリングボーン社、1992 年、未公表
- 16 加水分解試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
- 17 水中光分解試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 18 乳牛における乳汁中残留試験：日本モンサント生物化学研究所、1992 年、未公表
- 19 チフルザミド 2%粒剤を用いた水田後作物残留試験：ローム・アンド・ハース・ジャパン社、日本モンサント社、1992 年及び 1996 年、未公表
- 20 チフルザミドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 21 薬理試験：(財)残留農薬研究所、1991 年、未公表
- 22 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：スプリングボーン・ラボラトリーズ社（米国）、1993 年、未公表
- 24 マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
- 25 ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表

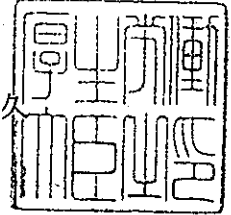
- 26 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1990年、未公表
- 27 代謝物 4 のマウスを用いた急性経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (株)実医研、1995年、未公表
- 28 代謝物 5 のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株)実医研、1995年、未公表
- 29 急性遅発性神経毒性 (GLP 対応) : ハンチンドン・ライフサイエンス (英国)、1996年、未公表
- 30 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社 (米国)、1989年、未公表
- 31 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社 (米国)、1989年、未公表
- 32 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (GLP 対応) : ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社 (米国)、1989年、未公表
- 33 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1996年、未公表
- 34 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1991年、未公表
- 35 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1990年、未公表
- 36 イヌを用いたゼラチンカプセル投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1991年、未公表
- 37 イヌを用いたゼラチンカプセル投与による 1 年間慢性経口毒性試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1992年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1992年、未公表
- 39 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1993年、未公表
- 40 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1992年、未公表
- 41 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社 (米国)、1990年、未公表
- 42 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社 (米国)、1991年、未公表
- 43 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1995年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : SRI International、1991年、未公表

- 45 CHO 培養細胞を用いた HGPRT 試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1991 年、未公表
- 46 ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験 (GLP 対応) : マイクロバイオロジカル・アソシエイト社 (米国)、1992 年、未公表
- 47 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1991 年、未公表
- 48 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1990 年、未公表
- 49 ラット初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : スタンプフォード研究所 (米国)、1990 年、未公表
- 50 代謝物 4 の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1995 年、未公表
- 51 代謝物 5 の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1995 年、未公表
- 52 ラットを用いた肝細胞空胞化のメカニズム試験 : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1993 年、未公表
- 53 食品健康影響評価について (平成 22 年 8 月 11 日付、厚生労働省発食安 0811 第 7 号)
- 54 Thifluzamide 7% の液状水和剤の作物 (人参) 残留性試験、未公表
- 55 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (平成 22 年 11 月 12 日付け食安基発 1112 第 2 号)
- 56 農薬抄録チフルザミド (殺菌剤) (平成 23 年 11 月 8 日改訂) : 日産化学工業株式会社、一部公表
- 57 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (チフルザミド) : 日産化学工業株式会社、未公表
- 58 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 10 月 1 日付け府食第 864 号)
- 59 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 26 年厚生労働省告示第 66 号)
- 60 食品健康影響評価について (平成 27 年 8 月 4 日付、厚生労働省発食安 0804 第 3 号)
- 61 農薬抄録チフルザミド (殺菌剤) (平成 26 年 11 月 28 日改訂) : 日産化学工業株式会社、一部公表
- 62 作物残留試験成績 : 日産化学工業株式会社、未公表
- 63 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくテブフェノジドに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

テブフェノジド

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

1. 概要

(1) 品目名：テブフェノジド [Tebufenozide (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

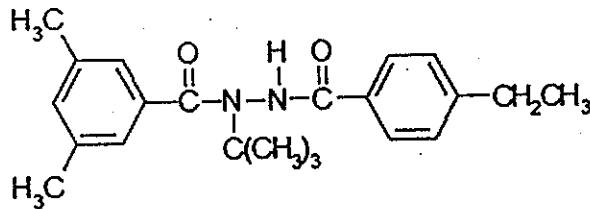
ベンゾイルヒドラジン系殺虫剤である。昆虫の脱皮ホルモン様作用を示し、幼虫における異常脱皮を促すことにより作用すると考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

N-*tert*-Butyl-*N*-(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohydrazide (IUPAC)

Benzoic acid, 3,5-dimethyl-, 1-(1,1-dimethylethyl)-2-(4-ethylbenzoyl)hydrazide
(CAS : No. 112410-23-8)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{22}H_{28}N_2O_2$
分子量	352.47
水溶解度	0.83 mg/L (25°C、pH 6.45)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.25$ (25°C、pH 7)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

① 0.75%テブフェノジド粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブフェノジドを含む農薬の総使用回数
稲	コブノメイガ コメイチユ イネツムシ フタホヒコガ	3~4 kg/10 a	収穫 14 日 前まで	2 回以内	散布	2 回以内
そば	ハスモンヨトウ	4 kg/10 a	収穫 21 日 前まで			
だいず			収穫 14 日 前まで	3 回以内		
かんしょ			収穫 7 日 前まで			3 回以内

② 20.0%テブフェノジドフロアブル剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブフェノジドを含む農薬の総使用回数
りんご	ハマキムシ類	1500~ 3000 倍	200~700 L/10 a	収穫前 日まで	2 回以内	散布	2 回以内
	ケムシ類 シャクトリムシ類	3000 倍		収穫 7 日前 まで			
おうとう もも ネクタリン	ハマキムシ類			3 回以内	3 回以内		
なし	ハマキムシ類 ケムシ類						
小粒核果類	ケムシ類	2000 倍		収穫前日 まで	2 回以内	2 回以内	
マンゴー	ドクガ類 ハマキムシ類			収穫 21 日 前まで			
はくさい キャベツ レタス	ハスモンヨトウ	2000~ 4000 倍	100~300 L/10 a	収穫前日 まで			

② 20.0%テブフェノジドフロアブル剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブフェノジドを含む農薬の総使用回数
いちご	ハスモンヨトウ	2000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
れんこん				収穫3日前まで	3回以内		3回以内
だいず				収穫14日前まで			
ほうれんそう				2回以内	2回以内		
そば							
かんしょ	カジロウタバ	2000~3000倍		収穫7日前まで	3回以内		3回以内
さといも	ハスモンヨトウ	2000倍		収穫前日まで			
さといも(葉柄)				収穫7日前まで			
ねぎ	シロイモジヨトウ	2000~4000倍		収穫前日まで	2回以内		2回以内
にんじん	ヨウムシ			3回以内	3回以内		
しょうが	ハスモンヨトウ		2回以内	3回以内			
てんさい	ヨウムシ	2000倍	収穫14日前まで	2回以内	2回以内		
茶	チャノコカクモンハマキ チャハマキ	1000倍	200~400 L/10 a			摘採14日前まで	
	ヨモギエダシヤク	2000倍					

③ 20.0%テブフェノジドフロアブル剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブフェノジドを含む農薬の総使用回数
稲	コブメカイ ニカメイトウ	16倍	800 mL/10 a	収穫21日前まで	2回以内	無人ヘリコプター による散布	2回以内
だいず	ハスモンヨトウ			収穫14日前まで	3回以内		3回以内

④ 10.0%テブフェノジドゾル剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブフェノジドを含む農薬の総使用回数
稲	コブノメカ ニカメイチユ イトムシ	1000倍	100~150 L/10 a	収穫21日前まで	2回以内	散布	2回以内
だいず	ハスモンヨトウ		150~300 L/10 a	収穫14日前まで	3回以内		3回以内

⑤ 5.0%テブフェノジド・10.0%ブプロフェジン水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブフェノジドを含む農薬の総使用回数
稲	コブノメカ ウカ類 ツマゲロヨコバイ ニカメイチユ	500倍	100~150 L/10 a	収穫21日前まで	2回以内	散布	2回以内

(2) 海外での使用方法

① 23.0%テブフェノジドフロアブル剤 (米国)

作物名	1回当たり使用量	年間総使用量	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ブッシュベリー類 クランベリー類	16 fl oz/A (0.25 lb ai/A) 8-16 fl oz/A (0.12-0.25 lb ai/A) 4-8 fl oz/A (0.06-0.12 lb ai/A)	64 fl oz/A (1.0 lb ai/A)	—	収穫14日前まで	散布 空中散布
棉実	4-8 fl oz/A (0.06-0.12 lb ai/A) 8-16 fl oz/A (0.12-0.25 lb ai/A)	64 fl oz/A (1.0 lb ai/A)	—	収穫14日前まで	散布 空中散布
あぶらな科野菜、 葉菜類(あぶらな科 野菜を除く)、 かぶ	6-8 fl oz/A (0.09-0.12 lb ai/A) 8 fl oz/A (0.12 lb ai/A)	120 fl oz/A (1.8 lb ai/A)	40 fl oz/A (0.6 lb ai/A)	収穫7日前まで	散布
クランベリー	16 fl oz/A (0.25 lb ai/A)	64 fl oz/A (1.0 lb ai/A)	—	収穫30日前まで	散布

① 23.0%テブフェノジドフロアブル剤 (米国) (つづき)

作物名	1回当たり 使用量	年間総使用量	栽培期間中の 総使用量	使用時期	使用方法
果菜類	6-8 fl oz/A (0.09-0.12 lb ai/A) 8-16 fl oz/A (0.12-0.25 lb ai/A)	128 fl oz/A (2.0 lb ai/A)	64 fl oz/A (1.0 lb ai/A)	収穫7日 前まで	散布 空中散布
さとうきび	6-8 fl oz/A (0.09-0.12 lb ai/A) 16 fl oz/A (0.25 lb ai/A)	64 fl oz/A (1.0 lb ai/A)	—	収穫14日 前まで	散布 空中散布
アーモンド	16-30 fl oz/A (0.25-0.47 lb ai/A) 18-30 fl oz/A (0.28-0.47 lb ai/A)	122 fl oz/A (1.83 lb ai/A)	—	収穫14日 前まで	散布 空中散布
ペカン	8-16 fl oz/A (0.12-0.25 lb ai/A)	122 fl oz/A (1.83 lb ai/A)	—	収穫14日 前まで	散布 空中散布

ai:active ingredient (有効成分)

chemigation: 化学物質 (殺虫剤等) を含んだ液でドリップ灌水すること

② 70.0%テブフェノジド水和剤

作物名	1回当たり使用量	年間総使用量	使用時期	使用方法
あぶらな科野菜、 葉菜類(あぶらな 科野菜を除く)、 かぶ	2.1-2.7 oz/A (0.09-0.12 lb ai/A) 2.7 oz/A (0.12 lb ai/A)	40.5 oz/A	収穫7日 前まで	散布 空中散布
果菜類	2.1-2.7 oz/A (0.09-0.12 lb ai/A) 2.7-5.7 oz/A (0.12-0.25 lb ai/A)	45.6 oz/A	収穫7日 前まで	散布 空中散布
棉実	1.4-2.7 oz/A (0.06-0.12 lb ai/A) 2.7-5.7 oz/A (0.12-0.25 lb ai/A)	22.8 oz/A	収穫14日 前まで	散布 空中散布
クランベリー	5.7 fl oz/A (0.25 lb ai/A)	22.8 oz/A	収穫30日 前まで	散布 空中散布 Chemigation
さとうきび	2.1-2.7 oz/A (0.09-0.12 lb ai/A) 5.7 oz/A (0.25 lb ai/A)	22.8 oz/A	収穫14日 前まで	散布 空中散布

② 70.0%テブフェノジド水和剤 (つづき)

作物名	1回当たり使用量	年間総使用量	使用時期	使用方法
アーモンド	5.7-10.7 oz/A (0.25-0.47 lb ai/A) 6.4-10.7 oz/A (0.28-0.47 lb ai/A)	43.5 oz/A	収穫 14 日 前まで	散布 空中散布
ペカン	2.7-5.7 oz/A (0.12-0.25 lb ai/A)	43.5 oz/A	収穫 14 日 前まで	散布 空中散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

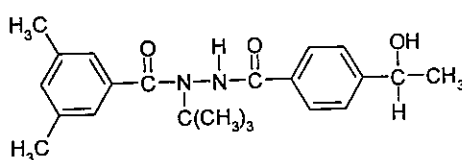
【国内】

① 分析対象の化合物

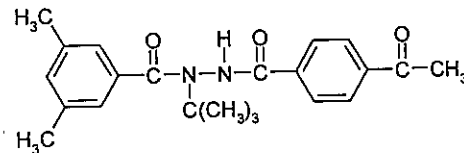
- ・ テブフェノジド
- ・ 総代謝物C

※ 総代謝物Cには以下の代謝物が含まれる。

- ・ *N'*-(1,1-ジメチルエチル)-*N'*-[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイル]-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド (以下、代謝物Cという)
- ・ *N'*-(1,1-ジメチルエチル)-*N'*-(4-アセチルベンゾイル)-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド (以下、代謝物Gという)



代謝物 C



代謝物 G

② 分析法の概要

i) テブフェノジド

・ GC法

試料からアセトン又はアセトニトリル・水 (9:1) 混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製し、*n*-ヘキサン/アセトニトリル分配後、アセトニトリル層をシリカゲルカラムで精製する。ヨウ化メチルを用いてメチル化体に誘導化し、これをシリカゲルカラム又はSAX/PSAカラムで精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

定量限界 : 0.005~0.05 ppm

・ HPLC法

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。*n*-ヘキサン/アセトニトリル分配し、アセトニトリル層をフロリジルカラム、シリカゲルカラム

又はアルミナカラムで精製する。または、グラファイトカーボン/ NH_2 積層カラム又はフロリジルカラム及びグラファイトカーボン/PSA積層カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

・LC-MS/MS法

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びグラファイトカーボン/ NH_2 積層カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

ii) テブフェノジド及び総代謝物C

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製し、*n*-ヘキサン/アセトニトリル分配後、アセトニトリル層をシリカゲルカラムで精製する。代謝物Gを水素化ホウ素ナトリウムで代謝物Cに還元した後、テブフェノジド及び代謝物Cをヨウ化メチル又はジメチル硫酸を用いてメチル化体 (テブフェノジド及び代謝物CのNH基及びOH基の水素原子をメチル基に変換) に誘導化する。これをシリカゲルカラムで精製した後、GC-NPDで定量する。

以下、総代謝物Cの定量限界及び残留量については、換算係数0.957 を用いてテブフェノジドに換算した値を示す。

定量限界 : 0.005~0.05 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

・テブフェノジド

② 分析法の概要

試料からメタノール・0.1 mol/L塩酸 (9:1) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、ジクロロメタンに転溶する。アルミナ (塩基性) カラム又はカーボンカラム及びシアノカラムで精製した後、HPLC-UVで定量する。

定量限界 : 0.005~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田 PECTier2^{注2)}及び非水田 PECTier1^{注3)}を算出したところ、水田 PECTier2 は 1.1 ppb、非水田 PECTier1 は 0.015 ppb となったことから、水田 PECTier2 の 1.1 ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

¹⁴C の標識位置の異なる (A 環、B 環及びブチル) 3 種類の ¹⁴C 標識テブフェノジド (0.05 ppm) を用いた 29 日間の取込期間及び 15 日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。¹⁴C 放射能濃度分析の結果、総残留放射能としての BCF は、A 環標識体で BCF_{ss}^{注4)}=42、B 環標識体で BCF_{ss} =70、ブチル標識体で BCF_{ss} =43 と算出された。この結果は総残留放射能としての値であり、代謝物を含んだ値と考えられることから、テブフェノジドとしての BCF には最小値である A 環標識体で得られた BCF_{ss} =42 を採用することとした。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、テブフェノジドの水産動植物被害予測濃度: 1.1 ppb、BCF: 42 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.1 \text{ ppb} \times (42 \times 5) = 231 \text{ ppb} = 0.231 \text{ ppm}$$

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

注 2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

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

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

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

5. 畜産物への推定残留量

(1) 飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令 (昭和 51 年農林省令第 35 号) に定める飼料一般の成分規格等と飼料の最大給与割合等から、飼料の摂取によって家畜が暴露される飼料中の残留農薬濃度を算出した。

本剤については、稲わら及び稲発酵粗飼料中に残留する農薬の指導基準として、それぞれ 20 ppm 及び 10 ppm と設定されている。この指導基準や、前述の成分規格等で定

められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中の最大理論的飼料由来負荷 (MTDB) ^{注)} を算出したところ、肉牛で 8.8 ppm、乳牛で 14.3 ppm と推定された。また、飼料作物における作物残留試験成績から推定される平均的な量のテブフェノジドが残留していると仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中の平均的な残留農薬濃度 (飼料平均負荷量) を算出したところ、肉牛で 3.35 ppm、乳牛で 4.39 ppm と推定された。

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

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

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対し、飼料中濃度としてテブフェノジド 6、18、60 ppm 相当を含有するゼラチンカプセルを 28 日間にわたり投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のテブフェノジド濃度を測定した (定量限界: 0.02 ppm、検出限界: 0.006 ppm)。また、乳汁については、投与開始 0 (投与当日)、3、6、9、13、16、20、23、27 及び 30 日後に搾乳し、測定した (定量限界: 0.01 ppm、検出限界: 0.003 ppm)。結果は表 1 を参照。

表 1. 組織中の残留量 (ppm)

	6ppm 投与群	18ppm 投与群	60ppm 投与群
筋肉	<0.006 (最大) <0.006 (平均)	0.022 (最大) 0.0113 (平均)	0.056 (最大) 0.03 (平均)
脂肪	0.029 (最大) 0.017 (平均)	0.109 (最大) 0.059 (平均)	0.38 (最大) 0.224 (平均)
肝臓	0.014 (最大) 0.010 (平均)	0.041 (最大) 0.027 (平均)	0.101 (最大) 0.076 (平均)
腎臓	<0.006 (最大) <0.006 (平均)	0.007 (最大) 0.0063 (平均)	0.043 (最大) 0.019 (平均)
乳	0.003 (平均)	0.009 (平均)	0.028 (平均)

上記の結果に関連して、JMPR では、肉牛及び乳牛の MDB を 4.8 mg/kg と評価している。

(3) 推定残留量

飼養試験における投与量と MTDB 又は 作物残留試験の中央値 (STMR ; Supervised Trials Median Residue) を用いて求めた平均的な残留農薬濃度 (STMR dietary burden) から、畜産物中の推定残留量の最大値と平均的な残留農薬濃度を計算した。結果については表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量の最大値 ; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
肉牛	0.010 (0.0052)	0.048 (0.0095)	0.020 (0.0056)	0.0062 (0.0034)	
乳牛	0.017 (0.0044)	0.084 (0.012)	0.033 (0.0073)	0.0067 (0.0044)	0.0072 (0.0022)

上段 : 最大残留濃度 下段 : 平均的な残留濃度

6. ADI 及び ARfD の評価

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

(1) ADI

無毒性量 : 1.6 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 繁殖試験
(期間) 2 世代

安全係数 : 100

ADI : 0.016 mg/kg 体重/day

(2) ARfD 設定の必要なし

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

7. 諸外国における状況

1996 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準はブロッコリー、クランベリー等に設定されている。

米国、EU、カナダ、豪州、ニュージーランドについて調査した結果、米国においてナッツ類、かぶ等に、EU において仁果類、核果類等に、カナダにおいてスグリ、コケモモ等に、豪州においてぶどう、キウイフルーツ等に、ニュージーランドにおいて仁果類、核果類等に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

テブフェノジドとする。

一部の作物残留試験において、総代謝物 C として代謝物 C 及び代謝物 G の残留量が分析されているが、親化合物と比較して残留濃度が低いことから、代謝物 C 及び代謝物 G は規制対象には含めないこととする。

JMPR では、農作物及び畜産物ともにテブフェノジドを規制対象としている。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてテブフェノジド（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

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

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般(1 歳以上)	42.2
幼小児(1~6 歳)	56.5
妊婦	33.8
高齢者(65 歳以上)	52.0

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

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

テブフェノジド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【7'フェノジド/総代謝物C】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	4	0.75%粉剤	4 kg/10 a 散布	2	14, 20, 30, 45	圃場A: 0.029/<0.005
					14, 21, 30, 40	圃場B: 0.067/<0.005
					14, 21, 30, 45	圃場C: *0.022/<0.005 (*2回, 21日) 圃場D: <0.005/<0.005
	3	10.0%水和剤	1000倍 散布 150, 100 L/10 a	2	21, 30, 45	圃場A: *0.013/<0.005 (*2回, 30日) 圃場B: 0.076/0.008 (2回, 30日)
					21, 30, 44	圃場C: *0.010/<0.005 (*2回, 30日)
	1		1000倍 散布 250 L/10 a		20, 30, 45	圃場A: *0.057/**0.007 (*2回, 20日, **2回, 30日) (#)
	2	10.0%ワザル	1000倍 散布 250 L/10 a	2	14, 21, 30	圃場A: 0.07/- (2回, 21日) (#) ^{注2)} 圃場B: 0.02/- (2回, 21日) (#)
2	20.0%ワザル	16倍 無人ヘリ散布 0.8, 0.985-2.027 L/10 a	2	21, 30, 42	圃場A: 0.026/-	
2	20.0%ワザル	2000倍 散布 200 L/10 a	2	21, 31, 41	圃場B: 0.046/- (2回, 21日) (#)	
そば (子実)	2	20.0%ワザル	2000倍 散布 200 L/10 a	2	14, 21, 31	圃場A: 0.62/- 圃場B: 2.60/-
	2	0.75%粉剤	4 kg/10 a 散布	2	21, 28, 35 14, 21, 28	圃場A: 0.20/- 圃場B: 0.03/-
だいず (乾燥子実)	2	0.75%粉剤	4 kg/10 a 散布	3	14, 21, 30	圃場A: 0.03/<0.01 圃場B: 0.06/<0.01
	2	20.0%ワザル	2000倍 散布 120 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A: 0.02/- 圃場B: 0.06/-
	2		16倍 無人ヘリ散布 0.8 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.02/- 圃場B: <0.01/-
かんしょ (塊根)	2	20.0%ワザル	2000倍 散布 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
						圃場A: <0.01/- 圃場B: 0.03/- (2回, 21日)
てんさい (根部)	2	20.0%ワザル	2000倍 散布 100 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: 0.01/<0.01
						圃場A: 0.08/- 圃場B: 0.31/-
						圃場A: 0.51/- (2回, 21日) 圃場B: 0.76/-
						圃場A: 0.35/- (2回, 30日) 圃場B: 0.30/-
						圃場A: 0.06/- 圃場B: 0.03/-
						圃場A: 0.04/- (2回, 21日) 圃場B: 0.01/-
						圃場A: <0.01/- 圃場B: 0.01/-
						圃場A: 0.21/- 圃場B: 0.01/-
						圃場A: 0.04/- (2回, 21日) 圃場B: 0.01/-
						圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
りんご (果実)	2	20.0%ワザル	1500倍 散布 300 L/10 a	2	45, 60, 90	圃場A: *0.08/**<0.01 (*2回, 60日, **2回, 45日) 圃場B: 0.02/<0.01 (2回, 45日)
りんご (果皮)	2	20.0%ワザル	1500倍 散布 150, 100 L/10 a	2	14, 21, 28, 35	圃場A: 0.06/- (2回, 21日) 圃場B: 0.05/- (2回, 30日)
なし (果実)	2	20.0%ワザル	3000倍 散布 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.35/- (3回, 14日) 圃場B: 0.26/- (3回, 14日)
もも (果肉)	2	20.0%ワザル	1500倍 散布 500, 400 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: <0.01/- (2回, 7日) (#) 圃場B: 0.01/- (2回, 7日) (#)
もも (果皮)	2	20.0%ワザル	1500倍 散布 500, 400 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 2.77/- (2回, 14日) (#) 圃場B: 2.54/- (2回, 7日) (#)
ネクタリン (果実)	2	20.0%ワザル	3000倍 散布 350, 300 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.07/- (2回, 14日) 圃場B: 0.16/- (2回, 14日)
りんご (果実)	2	20.0%ワザル	3000倍 散布 350, 300 L/10 a	2	14, 21, 28, 35	圃場A: 0.52/- 圃場B: 0.62/-
りんご (果皮)	2	20.0%ワザル	3000倍 散布 350, 300 L/10 a	2	14, 21, 28, 35	圃場A: 0.05/- (2回, 30日) 圃場B: 0.24/- (2回, 14日)

テブフェノジド作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^(注1) 【テブフェノジド/総代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
おうとう (果実)	2	20.0%7077 ^a	3000倍 散布 400 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.40/- (3回、7日) (#) 圃場B:0.17/- (3回、7日) (#)
いちご (果実)	2	20.0%7077 ^a	2000倍 散布 300 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A:0.46/- 圃場B:0.26/-
	2	20.0%7077 ^a	2000倍 散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:0.46/- 圃場B:0.31/-
マンゴー (果実)	2	20.0%7077 ^a	2000倍 散布 200 L/10 a	2	21, 30, 45 20, 29, 44	圃場A:0.25/- 圃場B:0.16/- (2回、20日)
茶 (荒茶)	2	20.0%7077 ^a	1000倍 散布 200 L/10 a	2	14, 21, 30	圃場A:15.50/0.23 圃場B:12.39/0.25
茶 (浸出液)	2	20.0%7077 ^a	1000倍 散布 200 L/10 a	2	14, 21, 30	圃場A:3.82/0.23 圃場B:2.29/0.16

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

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

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

テブフェノジド海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量(ppm) ^(注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
かんしょ (塊根)	8	70.0%水和剤	0.249-0.269 lb ai/A 散布	4	6	圃場A:<0.010	
						圃場B:<0.010	
					7	圃場C:0.010	
						圃場D:<0.010	
						圃場E:<0.010	
						圃場F:<0.010	
かぶ (根部)	6	70.0%水和剤	0.261-0.278 lb ai/A 散布	4	6	圃場A:0.22(#) ^(注2)	
						圃場B:0.08(#)	
					7	圃場C:0.09(#)	
						圃場D:0.02(#)	
						圃場E:0.18(#)	
						圃場F:0.03(#)	
かぶ (葉部)	6	70.0%水和剤	0.261-0.278 lb ai/A 散布	4	6	圃場A:7.4(#)	
						圃場B:0.44(#)	
					7	圃場C:2.1(#)	
						圃場D:2.1(#)	
						圃場E:1.3(#)	
						圃場F:0.34(#)	
キャベツ (外葉あり)	12	23.0%7077* ^W	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:0.30	
						圃場B:0.04	
						圃場C:0.53	
					8	圃場D:<0.01	
						圃場E:0.03	
						圃場F:0.17	
	9	圃場G:0.09					
		圃場H:0.11					
		圃場I:1.03					
	2	70.0%水和剤	0.125 lb ai/A 散布	9	7	圃場J:0.38	
						圃場K:0.79	
						圃場L:4.62	
9					圃場A:1.29		
					圃場B:4.28		
					圃場C:0.33		
ブロッコリー (花蕾)	9	23.0%7077* ^W	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:0.10	
						圃場B:0.31	
						圃場C:<0.01	
					8	圃場D:0.24	
						圃場E:0.11	
						圃場F:0.09	
	2	70.0%水和剤	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場G:0.07	
						圃場H:0.12	
						圃場I:0.11	
からしな (茎葉)	8	23.0%7077* ^W	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:0.11	
						圃場B:0.34	
						圃場C:5.65	
					8	7	圃場D:1.61
							圃場E:0.65
							圃場F:3.89
2	70.0%水和剤	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場G:6.90		
					圃場H:2.60		
					圃場I:4.38		
				8	7	圃場J:1.93	
						圃場K:0.93	
						圃場L:2.41	
結球レタス (外葉あり)	7	23.0%7077* ^W	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:0.09	
						圃場B:0.14	
						圃場C:2.34	
					8	7	圃場D:3.16
							圃場E:0.83
							圃場F:0.92
2	70.0%水和剤	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場G:0.29		
					圃場A:6.63		
圃場B:2.66							

テブフェノジド海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量(ppm) ^{注1)}						
		剤型	使用量・使用方法	回数								
リーフレタス (茎葉)	6	23.0%7077' #	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:2.24 圃場B:1.08 圃場C:3.24						
				8	6	圃場D:1.72						
				9	7	圃場E:0.40 圃場F:0.69						
	2	70.0%水和剤	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:2.53 圃場B:2.62						
	ほうれんそう (茎葉)	7	23.0%7077' #	0.125 lb ai/A 散布	6	7	圃場A:7.1 圃場B:1.0 圃場C:1.2					
					7	7	圃場D:3.85 圃場E:3.76					
8					7	圃場F:8.1						
9		7	圃場G:2.7									
2		70.0%水和剤	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:3.30 圃場B:4.17						
セロリ (茎葉)		2	23.0%7077' #	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:1.32					
	8				7	圃場B:0.41						
セロリ (茎)	5	23.0%7077' #	0.125 lb ai/A 散布	7	6	圃場A:0.47						
				7	7	圃場B:0.64						
				9	9	圃場C:0.10						
	8	6	圃場D:1.24									
	9	7	圃場E:0.039									
	1		0.25 lb ai/A 散布	8	6	圃場A:3.22(#)						
2	70.0%水和剤	0.125 lb ai/A 散布	7	7	圃場A:0.61							
			9	7	圃場B:0.051							
トマト (果実)	10	70.0%水和剤	0.26 lb ai/A 散布	4	7	圃場A:0.058 圃場B:0.25 圃場C:0.13 圃場D:0.095 圃場E:0.085 圃場F:0.031 圃場G:0.11 圃場H:0.31						
						3, 7, 14, 21	圃場I:0.089 圃場J:0.53(4回、14日)					
						チェリートマト (果実)	2	70.0%水和剤	0.26 lb ai/A 散布	4	7, 14, 21	圃場A:0.17
											3, 7, 14, 21	圃場B:0.52
						ラズベリー (果実)	5	70.0%水和剤	0.26 lb ai/A 散布	4	12	圃場A:0.56
											13	圃場B:0.36
											14	圃場C:0.50
											15	圃場D:0.86 圃場E:0.82
						ブルーベリー (果実)	8	70.0%水和剤	0.26 lb ai/A 散布	4	12	圃場A:1.2 圃場B:0.56
											13	圃場C:1.7
14	圃場D:1.1 圃場E:0.81 圃場F:0.30											
	圃場G:0.50											
	圃場H:0.34											
棉実 (種子)	7	23.0%7077' #	0.25, 0.26 lb ai/A 散布	4	13	圃場A:0.113 圃場B:0.408						
					14	圃場C:0.120 圃場D:0.196						
						7, 14	圃場E:0.0212					
						7, 14	圃場F:0.138					
					7, 14	圃場G:0.089						

テブフェノジド海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量(ppm) ^{注1)}						
		剤型	使用量・使用方法	回数								
棉実 (種子)	8	70.0%水和剤	0.25, 0.26 lb ai/A 散布	4	13	圃場A:0.0855						
					14	圃場B:0.384						
						圃場C:0.136						
						圃場D:0.228						
						圃場E:0.423						
						圃場F:0.889						
						圃場G:0.531						
						圃場H:1.285						
ペカン (可食部)	2	23.0%7077 [®] #	0.48 lb ai/A 散布	4	14	圃場A:<0.01(#) 圃場B:<0.01(#)						
					14	圃場A:<0.01						
	圃場B:<0.01											
	圃場C:<0.01											
	圃場D:<0.01											
	6	70.0%水和剤	0.48 lb ai/A 散布	4		14	圃場A:<0.01(#) 圃場B:<0.01(#) 圃場C:<0.01(#) 圃場D:<0.01(#) 圃場E:<0.01(#) 圃場F:<0.01(#)					
						アーモンド (可食部)	6	70.0%水和剤	0.48 lb ai/A 散布	4	11	圃場A:0.029
											13	圃場B:0.034
	14	圃場C:0.045										
圃場D:<0.01												
14, 21, 28	圃場E:0.014											
	圃場F:0.042(4回、28日)											
2	70.0%水和剤	0.48 lb ai/A 散布	4	14	圃場A:0.024 圃場B:0.010							
				2	23.0%7077 [®] #	0.48 lb ai/A 散布	4	14	圃場A:<0.01 圃場B:0.013			

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

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

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

農薬名 テブフェノジド

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.3	0.3	○			0.010-0.076(\$)(n=4)
そば	5	5	○			0.62, 2.60
大豆	0.3	0.3	○			0.03, 0.06(\$)
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2	0.015	申			<0.01, 0.03(\$)
かんしょ	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
やまいも(長いもをいう。)	0.02	0.015		0.015	米国	【<0.010-0.010(n=8) (かんしょ)(米国)】
その他のいも類	0.02	0.015		0.015	米国	【米国かんしょ参照】
てんさい	0.05	0.05	○			<0.01, 0.01
さとうきび	1	1		1		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10	10		10		
かぶ類の根	0.3	0.3			0.3 米国	【0.02-0.22(n=6)(#)(かぶ根部) (米国)】
かぶ類の葉	10	10		10		
クレソン	10	10		10		
はくさい	10	10	○	10		
キャベツ	5	5	○	5		
芽キャベツ	5	5.0			5.0 米国	【<0.01-4.62(n=14)(キャベツ・ 外葉あり), <0.01-0.33(n=11)(ブ ロッコリー)(米国)】
ケール	10	10		10		
こまつな	10	10		10		
きょうな	10	10		10		
チンゲンサイ	10	10		10		
カリフラワー	0.5	0.5				
ブロッコリー	0.5	0.5		0.5		
その他のあぶらな科野菜	10	10		10		
チコリ	10	10		10		
エンダイブ	10	10		10		
しゅんぎく	10	10		10		
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	10	10	○	10		
その他のきく科野菜	10	10		10		
ねぎ(リーキを含む。)	2		申			0.18, 0.84
にんじん	0.3		申			0.06(\$), <0.01
パセリ	10	10			10.0 米国	【1.0-8.1(n=9)(ほうれんそう)及 び0.09-6.6(n=9)(結球レタス・ 外葉あり)(米国)参照】
セロリ	2	2.0			2.0 米国	【0.10-1.32(n=9)(米国)】
その他のせり科野菜	10	10			10.0 米国	【米国レタス、ほうれんそう参 照】
トマト	1	1		1	1.0 米国	【0.031-0.53(n=10)(トマト)、0.17, 0.52(チェリートマト)(米国)】
ピーマン	1	1		1		
なす	1	1.0			1.0 米国	【米国トマト参照】
その他のなす科野菜	10	10		10		
その他のうり科野菜	10	10		10		
ほうれんそう	10	10		10		
しょうが	0.05	0.015	申			<0.01, 0.01
その他の野菜	10	10	○	10		

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
なつみかんの果実全体	2	2		2		
レモン	2	2		2		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	2		2		
グレープフルーツ	2	2		2		
ライム	2	2		2		
その他のかんきつ類果実	2	2		2		
りんご	2	1	○・申	1		0.36, 0.69
日本なし	1	1	○	1		0.35, 0.26
西洋なし	1	1	○	1		(日本なし参照)
マルメロ	1	1		1		
びわ	1	1		1		
もも	0.05	0.05	○			<0.01(#), 0.01(#)(果肉)
ネクタリン	0.5	0.5	○	0.5		0.07, 0.18
あんず(アブリコットを含む。)	5		申			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	0.7		申			0.06, 0.24(\$)
うめ	5		申			0.62, 1.52(\$)
おうとう(チェリーを含む。)	1	1	○			0.17, 0.40(\$)
いちご	1	1	○			0.46, 0.31
ラズベリー	2	2		2		
ブラックベリー	3	3.0			3.0 米国	【0.36-0.86(n=5)(ラズベリー)、 0.30-1.81(n=8)(ブルーベ リー)(米国)】
ブルーベリー	3	3		3		
クランベリー	0.5	0.5		0.5		
ハックルベリー	3	3		3		
その他のベリー類果実	3	3.0			3.0 米国	【米国ラズベリー、ブルーベリー参照】
ぶどう	2	2		2		
キウイ(果皮を含む。)※1	0.5	0.5		0.5		
アボカド	1	1		1		
マンゴー	0.7	0.7	○			0.16, 0.25
その他の果実	1	1.0			1.0 米国	【米国トマト参照】
綿実	2	1.5			1.5 米国	【0.0212-1.285(n=15) (綿実)(米国)】
なたね	2	2		2		
くり	0.1	0.1			0.1 米国	【<0.010-0.0045(n=10)(アーモン ド), <0.01(n=12)(ペカン)(米国)】
ペカン	0.01	0.01		0.01		
アーモンド	0.05	0.05		0.05		
くるみ	0.1	0.1		0.05	0.1 米国	【米国アーモンド、ペカン参照】
その他のナッツ類	0.1	0.1			0.1 米国	【米国アーモンド、ペカン参照】
茶	25	25	○			12.39, 15.5(\$)(荒茶)
その他のスパイス	2	2.0			2.0 米国	【米国セロリ参照】
その他のハーブ	20	20		20		
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05		推:0.017
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05		(牛の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		0.05		(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.2	0.2		0.05		推:0.084
豚の脂肪	0.2	0.2		0.05		(牛の脂肪参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	0.2		0.05		(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	0.05	0.05		0.02		推:0.033
豚の肝臓	0.05	0.05		0.02		(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.02		(牛の肝臓参照)

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の腎臓	0.02	0.02		0.02		推:0.0067
豚の腎臓	0.02	0.02		0.02		(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	0.02		0.02		(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	0.05	0.05		0.02		(牛の肝臓参照)
豚の食用部分	0.05	0.05		0.02		(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.02		(牛の肝臓参照)
乳	0.02	0.02		0.05		推:0.0072
鶏の筋肉	0.02	0.02		0.02		
その他の家きんの筋肉	0.02	0.02		0.02		
鶏の脂肪	0.02	0.02		0.02		
その他の家きんの脂肪	0.02	0.02		0.02		
鶏の卵	0.02	0.02		0.02		
その他の家きんの卵	0.02	0.02		0.02		
魚介類	0.3	0.3				推:0.231
とうがらし(乾燥させたもの)※2		10		10		
干しぶどう※2		2		2		

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

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

※1 キウイの基準値については、果皮を含む全果実に適用するものとする。

※2 加工食品であるとうがらし(乾燥させたもの)及び干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値案を設定しないこととする(加工係数: Jmprにおいて7(とうがらし(乾燥させたもの))及び2.6(干しぶどう)と評価されている)。

テブフェノジド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上)		幼児 (1~6歳)		妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上)	
			TMDI	EDI	TMDI	EDI			TMDI	EDI
米(玄米をいう。)	0.3	0.039	49.3	6.4	25.7	3.3	31.6	4.1	54.1	7.0
そば	5	1.61	5.5	1.8	2.5	0.8	9.0	2.9	5.5	1.8
大豆	0.3	0.045	11.7	1.8	6.1	0.9	9.4	1.4	13.8	2.1
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2	0.02	1.0	0.1	0.3	0.0	0.3	0.0	1.5	0.2
かんしょ	0.05	0.01	0.3	0.1	0.3	0.1	0.6	0.1	0.5	0.1
やまいも(長いもをいう。)	0.02	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他のいも類	0.02	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.01	1.6	0.3	1.4	0.3	2.1	0.4	1.7	0.3
さとうきび	1	0.12	98.2	11.8	83.6	10.0	124.1	14.9	100.2	12.0
だいこん類(ラディッシュを含む。)	10	2.45	17.0	4.2	6.0	1.5	31.0	7.6	28.0	6.9
かぶ類の根	0.3	0.102	0.8	0.3	0.2	0.1	0.0	0.0	1.5	0.5
かぶ類の葉	10	2.45	3.0	0.7	1.0	0.2	1.0	0.2	6.0	1.5
クレソン	10	2.45	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
はくさい	10	2.45	177.0	43.4	51.0	12.5	166.0	40.7	216.0	52.9
キャベツ	5	0.34	120.5	8.2	58.0	3.9	95.0	6.5	119.0	8.1
芽キャベツ	5	0.62	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1
ケール	10	2.45	2.0	0.5	1.0	0.2	1.0	0.2	2.0	0.5
こまつな	10	2.45	50.0	12.3	18.0	4.4	64.0	15.7	64.0	15.7
きょうな	10	2.45	22.0	5.4	4.0	1.0	14.0	3.4	27.0	6.6
チンゲンサイ	10	2.45	18.0	4.4	7.0	1.7	18.0	4.4	19.0	4.7
カリフラワー	0.5	0.5	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.3
ブロッコリー	0.5	0.11	2.6	0.6	1.7	0.4	2.8	0.6	2.9	0.6
その他のあぶらな科野菜	10	2.45	34.0	8.3	6.0	1.5	8.0	2.0	48.0	11.8
チコリ	10	2.45	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
エンダイブ	10	2.45	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
しゅんぎく	10	2.45	15.0	3.7	3.0	0.7	26.0	6.4	25.0	6.1
レタス(サラダ葉及びちしゃを含む。)	10	2.45	96.0	23.5	44.0	10.8	114.0	27.9	92.0	22.5
その他のきく科野菜	10	2.45	15.0	3.7	1.0	0.2	6.0	1.5	26.0	6.4
ねぎ(リーキを含む。)	2	0.51	18.8	4.8	7.4	1.9	13.6	3.5	21.4	5.5
にんじん	0.3	0.035	5.6	0.7	4.2	0.5	6.8	0.8	5.6	0.7
パセリ	10	3.908	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	2.0	0.8
セロリ	2	0.45	2.4	0.5	1.2	0.3	0.6	0.1	2.4	0.5
その他のせり科野菜	10	3.908	2.0	0.8	1.0	0.4	3.0	1.2	3.0	1.2
トマト	1	0.13	32.1	4.2	19.0	2.5	32.0	4.2	36.6	4.8
ピーマン	1	0.064	4.8	0.3	2.2	0.1	7.6	0.5	4.9	0.3
なす	1	0.198	12.0	2.4	2.1	0.4	10.0	2.0	17.1	3.4
その他のなす科野菜	10	2.45	11.0	2.7	1.0	0.2	12.0	2.9	12.0	2.9
その他のうり科野菜	10	2.45	27.0	6.6	12.0	2.9	6.0	1.5	34.0	8.3
ほうれんそう	10	2.45	128.0	31.4	59.0	14.5	142.0	34.8	174.0	42.6
しょうが	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他の野菜	10	2.45	134.0	32.8	63.0	15.4	101.0	24.7	141.0	34.5
なつみかんの果実全体	2	0.079	2.6	0.1	1.4	0.1	9.6	0.4	4.2	0.2
レモン	2	0.079	1.0	0.0	0.2	0.0	0.4	0.0	1.2	0.0
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	0.079	14.0	0.6	29.2	1.2	25.0	1.0	8.4	0.3
グレープフルーツ	2	0.079	8.4	0.3	4.6	0.2	17.8	0.7	7.0	0.3
ライム	2	0.079	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
その他のかんきつ類果実	2	0.079	11.8	0.5	5.4	0.2	5.0	0.2	19.0	0.8
りんご	2	0.525	49.4	12.7	61.8	16.2	37.6	9.9	64.8	17.0
日本なし	1	0.305	6.4	2.0	3.4	1.0	9.1	2.8	7.8	2.4
西洋なし	1	0.31	0.6	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.5	0.2
マルメロ	1	0.17	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
びわ	1	0.17	0.5	0.1	0.3	0.1	1.9	0.3	0.4	0.1
もも	0.05	0.01	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.1	0.2	0.0
ネクタリン	0.5	0.125	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
あんず(アブリョットを含む。)	5	1.07	1.0	0.2	0.5	0.1	0.5	0.1	2.0	0.4
すもも(プルーンを含む。)	0.7	0.15	0.8	0.2	0.5	0.1	0.4	0.1	0.8	0.2
うめ	5	1.07	7.0	1.5	1.5	0.3	3.0	0.6	9.0	1.9
おうとう(チェリーを含む。)	1	0.285	0.4	0.1	0.7	0.2	0.1	0.0	0.3	0.1
いちご	1	0.385	5.4	2.1	7.8	3.0	5.2	2.0	5.9	2.3
ラズベリー	2	0.56	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
ブラックベリー	3	0.7392	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
ブルーベリー	3	0.685	3.3	0.8	2.1	0.5	1.5	0.3	4.2	1.0
クランベリー	0.5	0.042	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ハuckleベリー	3	0.685	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
その他のベリー類果実	3	0.7392	0.3	0.1	0.3	0.1	0.6	0.1	0.3	0.1
ぶどう	2	0.745	17.4	6.5	16.4	6.1	40.4	15.0	18.0	6.7
キウイ(果皮を含む。)*1	0.5	0.135	1.1	0.3	0.7	0.2	1.2	0.3	1.5	0.4
アボカド	1	0.21	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
マンゴー	0.7	0.205	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1
その他の果実	1	0.198	1.2	0.2	0.4	0.1	0.9	0.2	1.7	0.3
綿実	2	0.3365	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
なたね	2	0.95	11.8	5.6	7.4	3.5	10.8	5.1	9.2	4.4
くり	0.1	0.016	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
べかん	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0205	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.1	0.016	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.1	0.016	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	25	13.945	165.0	92.0	25.0	13.9	92.5	51.6	235.0	131.1
その他のスパイス	2	0.45	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.4	0.1

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
その他のハーブ	20	8.35	18.0	7.5	6.0	2.5	2.0	0.8	28.0	11.7
陸棲哺乳類の肉類	0.2	筋肉 0.0044 脂肪 0.012	11.5	0.3	8.6	0.3	12.9	0.4	8.2	0.2
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.05	0.0073	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.02	0.0022	5.3	0.6	6.6	0.7	7.3	0.8	4.3	0.5
家きんの肉類	0.02	● 0.02	0.4	0.4	0.3	0.3	0.5	0.5	0.3	0.3
家きんの卵類	0.02	0	0.8	0.0	0.7	0.0	1.0	0.0	0.8	0.0
魚介類	0.3	0.0716	27.9	6.7	11.9	2.8	16.0	3.8	34.4	8.2
計			1498.1	371.9	704.7	149.3	1368.4	316.0	1791.5	466.3
ADI比 (%)			169.9	42.2	266.9	56.5	146.2	33.8	199.6	52.0

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

家きんの卵類についてはコーデックス基準を参照しているが、JMPRIにおいてSTMRが0ppmと評価されているため、その値をEDI試算時に用いた。

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成 6年 4月 8日	初回農薬登録
平成 8年 9月 2日	残留農薬基準告示
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成19年 3月 5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 7月27日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年 8月 6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成19年11月 8日	食品安全委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年 8月10日	残留農薬基準告示
平成27年11月24日	農林水産省から厚労省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さといも、ねぎ等）
平成28年 2月 5日	厚生労働大臣から残留農薬設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年 5月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年10月 6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年10月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

テブフェノジド

食品名	残留基準値	
	ppm	
米(玄米をいう。)	0.3	
そば	5	
大豆	0.3	
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2	
かんしょ	0.05	
やまいも(長いもをいう。)	0.02	
その他のいも類 ^{注1)}	0.02	注1)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。
てんさい	0.05	
さとうきび	1	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10	
かぶ類の根	0.3	
かぶ類の葉	10	
クレソン	10	
はくさい	10	
キャベツ	5	
芽キャベツ	5	
ケール	10	
こまつな	10	
きょうな	10	
チンゲンサイ	10	
カリフラワー	0.5	注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
ブロッコリー	0.5	
その他のあぶらな科野菜 ^{注2)}	10	
チコリ	10	
エンダイブ	10	
しゅんぎく	10	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10	注3)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
その他のきく科野菜 ^{注3)}	10	
ねぎ(リーキを含む。)	2	
にんじん	0.3	
パセリ	10	
セロリ	2	注4)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
その他のせり科野菜 ^{注4)}	10	
トマト	1	
ピーマン	1	注5)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
なす	1	
その他のなす科野菜 ^{注5)}	10	注6)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類
その他のうり科野菜 ^{注6)}	10	果実及びまくわうり以外のものをいう。

食品名	残留基準値	
	ppm	
ほうれんそう	10	注7)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
しょうが	0.05	
その他の野菜 ^{注7)}	10	
なつみかんの果実全体	2	
レモン	2	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	
グレープフルーツ	2	
ライム	2	
その他のかんきつ類果実 ^{注8)}	2	
りんご	2	
日本なし	1	
西洋なし	1	
マルメロ	1	
びわ	1	
もも	0.05	
ネクタリン	0.5	注9)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
あんず(アプリコットを含む。)	5	
すもも(プルーンを含む。)	0.7	
うめ	5	
おうとう(チェリーを含む。)	1	
いちご	1	
ラズベリー	2	
ブラックベリー	3	
ブルーベリー	3	
クランベリー	0.5	
ハックルベリー	3	
その他のベリー類果実 ^{注9)}	3	注10)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
ぶどう	2	
キウイ(果皮を含む。)	0.5	
アボカド	1	
マンゴー	0.7	注11)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
その他の果実 ^{注10)}	1	
綿実	2	
なたね	2	
くり	0.1	
ペカン	0.01	
アーモンド	0.05	
くるみ	0.1	
その他のナッツ類 ^{注11)}	0.1	
茶	25	
その他のスパイス ^{注12)}	2	
その他のハーブ ^{注13)}	20	
牛の筋肉	0.05	注13)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
豚の筋肉	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注14)} の筋肉	0.05	
牛の脂肪	0.2	注14)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
豚の脂肪	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	

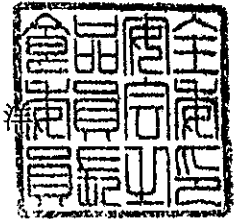
食品名	残留基準値	
	ppm	
牛の肝臓	0.05	
豚の肝臓	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	
牛の腎臓	0.02	
豚の腎臓	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	
牛の食用部分 ^{注15)}	0.05	注15)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	
乳	0.02	
鶏の筋肉	0.02	注16)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん ^{注16)} の筋肉	0.02	
鶏の脂肪	0.02	
その他の家きんの脂肪	0.02	
鶏の卵	0.02	
その他の家きんの卵	0.02	
魚介類	0.3	



府食第320号
平成28年5月17日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成28年2月5日付け厚生労働省発生食0205第3号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたテブフェノジドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

テブフェノジドの一日摂取許容量を0.016 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

農薬評価書

テブフェノジド

(第2版)

2016年5月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) 泌乳ヤギ及びニワトリ	13
2. 植物体内運命試験	13
(1) イネ	13
(2) てんさい	14
(3) りんご	14
(4) ぶどう	15
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的土壌中運命試験	15
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	16
(3) 土壌吸着試験	16
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験	16
(2) 水中光分解試験	16
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 乳汁移行試験	17
(3) 魚介類における最大推定残留値	18
(4) 推定摂取量	18
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	19

(1) 急性毒性試験	19
(2) 急性神経毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) <参考資料>	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	24
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット) ①	27
(2) 2世代繁殖試験(ラット) ②	28
(3) 発生毒性試験(ラット)	29
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の試験	31
(1) 28日間免疫毒性試験(ラット)	31
(2) 28日間免疫毒性試験(マウス)	32
(3) 急性赤血球評価試験(イヌ)	32
(4) 血液毒性回復性試験(イヌ)	33
(5) <i>In vitro</i> 溶血性試験(ウサギ、代謝物C、E、G、H、N)	33
III. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	42
・別紙2: 検査値等略称	43
・別紙3: 作物残留試験成績	44
・別紙4: 推定摂取量	56
・参照	57

<審議の経緯>

—第1版関係—

1994年	4月	8日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2007年	3月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0305017号)
2007年	3月	6日	関係書類の接受(参照2~7)
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会(要請事項説明)
2007年	7月	27日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2007年	8月	6日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0806009号)、関係書類の接受(参照9、10)
2007年	8月	9日	第202回食品安全委員会(要請事項説明)
2007年	8月	28日	第8回農薬専門調査会確認評価第一部会
2007年	9月	21日	第27回農薬専門調査会幹事会
2007年	10月	4日	第209回食品安全委員会(報告)
2007年	10月	4日	より11月2日まで 国民からの意見・情報の募集
2007年	11月	6日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2007年	11月	8日	第214回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照11)
2010年	8月	10日	残留農薬基準告示(参照12)

—第2版関係—

2015年	11月	24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:さといも、ねぎ等)
2016年	2月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0205第3号)
2016年	2月	9日	関係書類の接受(参照13~18)
2016年	2月	16日	第595回食品安全委員会(要請事項説明)
2016年	3月	7日	第51回農薬専門調査会評価第二部会
2016年	3月	24日	第134回農薬専門調査会幹事会
2016年	4月	5日	第601回食品安全委員会(報告)
2016年	4月	6日	から5月5日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年	5月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年	5月	17日	第606回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正

(2015年7月1日から)

佐藤 洋(委員長)
山添 康(委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑

畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

石井克枝
堀口逸子
村田容常

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤健一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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

(2008年3月31日まで)

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

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

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

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

小澤正吾

林 眞

納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田真理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原教美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田真理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

ベンゾイルヒドラジド系殺虫剤であるテブフェノジド (CAS No. 112410-23-8) について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（さといも、ねぎ等）、亜急性経皮毒性試験（ラット）、免疫毒性試験（ラット、マウス）及び急性赤血球評価試験（イヌ）の成績が新たに提出された。

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

各種毒性試験結果から、テブフェノジド投与による影響は、主に血液（溶血性貧血、メトヘモグロビン血症等）及び体重（増加抑制）に認められた。発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

2世代繁殖試験において、非出産率増加並びに平均出生児数及び平均生存児数の減少が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をテブフェノジド（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験②の1.6 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

また、テブフェノジド投与により認められたメトヘモグロビン血症については、総合的に検討した結果、単回投与により生ずるとは考え難いと判断した。テブフェノジドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：テブフェノジド

英名：tebufenozide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-tert-ブチル-N'(4-エチルベンゾイル)-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド

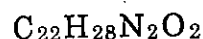
英名：N-tert-butyl-N'(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohydrazide

CAS (No. 112410-23-8)

和名：3,5-ジメチル安息香酸 1-(1,1-ジメチルエチル)-2-(4-エチルベンゾイル)ヒドラジド

英名：3,5-dimethylbenzoic acid 1-(1,1-dimethylethyl)-2-(4-ethylbenzoyl)hydrazide

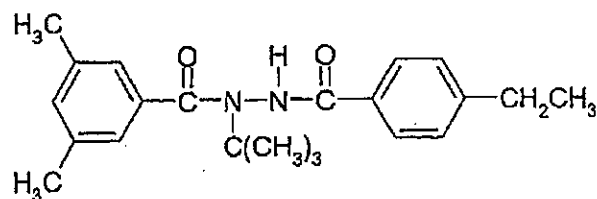
4. 分子式



5. 分子量

352.5

6. 構造式



7. 開発の経緯

テブフェノジドは、米国ローム・アンド・ハース社により開発されたベンゾイルヒドラジド系殺虫剤である。本剤は昆虫の脱皮を促進するエクダイソン様の作用を示し、鱗翅目昆虫の異常脱皮を促すことにより殺虫効果を現す。我が国では、1994年に初めて農薬登録されている。本剤の開発は世界的規模で行われており、2000年時点では米国、カナダ、ドイツ、中国等で登録が認可されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：さといも、ねぎ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、テブフェノジドのエチルフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[aph- ^{14}C]テブフェノジド」という。）、ジメチルフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[bph- ^{14}C]テブフェノジド」という。）及び *tert*-ブチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[but- ^{14}C]テブフェノジド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からテブフェノジドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[aph- ^{14}C]テブフェノジド、[bph- ^{14}C]テブフェノジド又は[but- ^{14}C]テブフェノジドを 3 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）で、[bph- ^{14}C]テブフェノジド又は[but- ^{14}C]テブフェノジドを 250 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回強制経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中放射能濃度推移には雌雄間で大きな差は認められなかったが、標識位置による違いが認められた。[aph- ^{14}C]テブフェノジド及び[bph- ^{14}C]テブフェノジドでは大きな差は認められなかったが、[but- ^{14}C]テブフェノジドでは $T_{1/2}$ の延長、AUC の増加が認められ、*tert*-ブチル基を含む代謝物が長時間にわたって血中に検出されるものと考えられた。（参照 2、7）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	3						250			
	雄			雌			雄		雌	
性別	雄			雌			雄		雌	
標識位置	aph	bph	but	aph	bph	but	bph	but	bph	but
T_{\max} (hr)	2	3	12	3	3	5	0.5	12	0.5	0.5、 8 ^a
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.054	0.052	0.144	0.065	0.091	0.157	0.538	0.802	0.828	0.651
$T_{1/2}$ (hr)	6	5	36	7	7	25	4	46	6.5	46
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	0.543	0.639	16.2	0.622	1.21	17.8	3.70	81.7	7.30	45.6

aph : [aph- ^{14}C]テブフェノジド、bph : [bph- ^{14}C]テブフェノジド、but : [but- ^{14}C]テブフェノジド

^a : 血中濃度は投与 0.5 及び 8 時間後の二峰性を示した。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 72 時間における胆汁中及び尿中の放射能から、テブフェノジドの吸収率は雄で少なくとも 39.0%、雌で少なくとも 34.9%と算出された。(参照 2)

② 分布

SD ラット (一群雌雄各 6 又は 5 匹) に、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は [but-¹⁴C]テブフェノジドを低用量若しくは高用量で単回強制経口投与又は 30 ppm の非標識体を 14 日間混餌投与後、[but-¹⁴C]テブフェノジドを低用量で単回強制経口投与 (以下 [1.] において「反復投与」という。) し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与された放射能は、消化管を除くと T_{max} 付近では肝臓及び腎臓で高かった。残留放射能濃度に性差は認められなかった。

血漿中放射能濃度は [bph-¹⁴C]テブフェノジドでは低用量及び高用量投与群とも血液中放射能濃度の約 2 倍であり、血中放射能のほとんどが血漿中に存在することが示唆された。[but-¹⁴C]テブフェノジド投与群では血球に存在する割合が高く、投与 168 時間後には大部分の放射能が血球に移行していると考えられた。

各組織中からの消失は速やかで、投与 168 時間後の残留放射能は、いずれの投与群においても 0.3% TAR 未満であった。(参照 2、3、6、7)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g 又は µg/mL)

標識化合物	投与量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	投与方法	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 168 時間後 ^b
[bph- ¹⁴ C] テブフェノ ジド	3	単 回	雄	腸(6.69)、胃(1.22)、肝臓 (0.530)、血漿(0.133)、腎 臓(0.128)、血液(0.078)	肝臓(0.003)
			雌	腸(12.5)、胃(1.29)、肝臓 (0.661)、腎臓(0.184)、血 漿(0.135)、脂肪(0.091)、 血液(0.085)	肝臓(0.008)、脂肪(0.002)
	250		雄	胃(435)、腸(44.1)、肝臓 (6.08)、腎臓(2.18)、血漿 (1.68)、血液(0.835)	肝臓(0.068)、精巢 (0.030)、脂肪(0.027)、骨 (0.011)、カーカス(0.006)
			雌	胃(227)、腸(71.3)、肝臓 (6.42)、腎臓(2.99)、血漿 (2.06)、血液(1.06)	肝臓(0.083)、脂肪 (0.020)、腎臓(0.010)、脾 (0.005)、カーカス (0.004)、血液(0.004)
[but- ¹⁴ C] テブフェノ ジド	3		雄	腸(1.43)、肝臓(0.595)、腎 臓(0.232)、血液(0.183)、 血漿(0.162)	脂肪(0.058)、肝臓 (0.057)、血液(0.024)
			雌	腸(4.00)、肝臓(0.748)、胃 (0.655)、腎臓(0.244)、血 漿(0.164)、血液(0.164)	肝臓(0.049)、脂肪 (0.031)、血液(0.023)
	250		雄	腸(25.7)、胃(8.34)、肝臓 (2.94)、腎臓(1.05)、血漿 (0.762)、血液(0.751)	肝臓(0.507)、血液(0.331)
			雌	腸(188)、胃(2.36)、肝臓 (2.04)、卵巣(0.755)、骨 (0.685)、腎臓(0.672)、脂 肪(0.662)、カーカス (0.621)、血漿(0.511)、血 液(0.502)	肝臓(0.635)、脂肪 (0.593)、血液(0.363)
	3	反 復	雄	/	肝臓(0.078)、脂肪 (0.055)、血液(0.054)
			雌		脂肪(0.077)、肝臓 (0.073)、血液(0.041)

注) 胃及び腸は内容物を含まない残留放射能濃度

^a: [bph-¹⁴C]テブフェノジドの 3 mg/kg 体重投与群では雌雄とも投与 3 時間後、250 mg/kg 体重投与群では雌雄とも投与 0.5 時間後。[but-¹⁴C]テブフェノジドの 3 mg/kg 体重投与群では雄は投与 8 時間後、雌は投与 5 時間後、250 mg/kg 体重投与群では雄は投与 12 時間後、雌は投与 8 時間後

^b: 反復投与群では最終投与 168 時間後

/: 実施せず

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた試料について、代謝物の同定・定量が実

施された。

単回投与後 48 時間の尿及び糞中における代謝物は表 3 に示されている。

未変化のテブフェノジドは糞中にも認められ、低用量単回投与群で 34.6～43.5%TAR、高用量単回投与群で 90.3～100%TAR、反復投与群で 26.1～39.3%TAR であった。代謝物は、単回投与群においては尿中で 11 種類、糞中で 15 種類が同定され、それらの合計は低用量単回投与群の尿中で 1.3%TAR 未満、糞中で 36.1%TAR 未満、高用量単回投与群の尿中で 0.62%TAR 未満、糞中で 3.3%TAR 未満であった。反復投与群においては尿、糞ともに同一の 13 種類の代謝物が同定された。胆汁中では 13 種類の代謝物が同定された。

主要代謝物は尿中では F 及び K、糞中では F、H、J、L、N 及び Q、胆汁中では I、RH-0282 異性体及び RH-122652 であった。

テブフェノジドのラット体内における主要代謝経路は、テブフェノジドのエチルフェニル環及びジメチルフェニル環に置換しているアルキル基の酸化によるアルコール、ケトン及びカルボン酸体の生成であった。(参照 2～7)

表 3 単回投与後 48 時間の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	テブフェノジド	代謝物
[bph- ¹⁴ C] テブフェノジド	3	雄	尿	ND	K(0.46)、F(0.41)、H(0.11)
			糞	43.5	N(10.0)、J(3.83)、M(3.80)、G(2.52)、F(2.23)、Q(2.21)、R(1.74)、P(1.63)、K(1.27)、B(1.04)、C(0.58)、L(0.41)、D(0.25)
		雌	尿	ND	F(0.51)、K(0.46)、H(0.18)、R(0.12)
			糞	34.6	F(13.4)、H(8.08)、J(3.32)、Q(3.11)、G(2.76)、K(1.08)、P(1.05)、N(1.04)、B(0.993)、C(0.800)、L(0.34)、M(0.10)
	250	雄	尿	ND	F(0.37)、N(0.08)、J(0.06)、K(0.04)、Q(0.03)、P(0.02)、R(0.02)、L(0.006)、I(0.002)、M(0.002)
			糞	96.6	F(1.03)、G(0.48)、E(0.40)、B(0.19)、C(0.19)、J(0.16)、K(0.11)、M(0.05)、R(0.05)、N(0.03)、Q(0.01)
		雌	尿	ND	I(0.12)、F(0.09)、K(0.08)、R(0.03)、M(0.02)、H(0.003)
			糞	99.7	F(0.98)、E(0.50)、G(0.40)、C(0.31)、K(0.30)、B(0.28)、M(0.10)、N(0.10)
[but- ¹⁴ C] テブフェノジド		雄	糞	100	F(0.97)、G(0.50)、E(0.41)、C(0.20)、B(0.19)、J(0.17)、K(0.08)、N(0.03)、M(0.02)、R(0.02)、Q(0.004)
		雌	糞	90.3	F(0.85)、E(0.44)、G(0.36)、K(0.34)、C(0.28)、B(0.26)、M(0.13)、N(0.09)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド若しくは[but-¹⁴C]テブフェノジドを低用量又は[bph-¹⁴C]テブフェノジド若しくは[but-¹⁴C]テブフェノジドを高用量で単回強制経口投与、又は [but-¹⁴C]テブフェノジドを低用量で反復投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても投与後 168 時間までに 86.7~107%TAR の放射能が尿及び糞中に排泄され、大部分は投与後 48 時間までに糞中に排泄された。

[but-¹⁴C]テブフェノジド投与群ではごく少量が ¹⁴CO₂ (0.81%TAR 以下) や揮散性放射能 (0.27%TAR 以下) として排泄された。(参照 2~7)

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	投与方法	性別	尿	糞	カーカス	¹⁴ CO ₂	揮発性物質	組織中残留	総回収
[aph- ¹⁴ C]テブフェノジド	3	単回	雄	5.57	81.1	0.13	ND	ND	ND	86.8
			雌	4.82	86.3	0.15	ND	ND	ND	91.3
[bph- ¹⁴ C]テブフェノジド	3		雄	7.98	81.8	ND	ND	ND	ND	89.8
			雌	7.09	81.4	ND	ND	ND	ND	88.5
[bph- ¹⁴ C]テブフェノジド	250		雄	1.23	99.9	ND	ND	ND	ND	101
			雌	1.06	104	ND	ND	ND	ND	105
[but- ¹⁴ C]テブフェノジド	3		雄	3.68	86.1	0.26	0.18	0.11	0.16	90.3
			雌	3.48	85.8	0.17	0.32	0.07	0.11	89.7
	250		雄	0.45	104	0.03	0.05	0.01	0.01	104
			雌	0.98	94.3	0.04	0.10	0.03	0.01	95.4
	3	反復	雄	7.25	94.9	0.39	0.45	0.27	0.28	103
			雌	8.23	99.1	0.41	0.81	0.22	0.26	108

ND : 検出されず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に、[but-¹⁴C]テブフェノジドを低用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

単回投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

ラットに投与されたテブフェノジドの約 40%が吸収され、その一部は尿に排泄されたが、多くは胆汁排泄を経て糞中へ排泄された。(参照 2~6)

表 5 単回投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿	糞	尿/胆汁 排泄合計
3	雄	34.1	4.90	66.9	39.0
	雌	29.6	5.29	70.2	34.9

(2) 泌乳ヤギ及びニワトリ

泌乳ヤギ（系統及び動物数ともに不明）に、[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は[but-¹⁴C]テブフェノジドを各 50 mg/kg の用量で、又は雌ニワトリ（レグホン種、一群 10 羽）に、[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は[but-¹⁴C]テブフェノジドを各 30 mg/kg の用量で、1 日 1 回 7 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

泌乳ヤギでは、投与放射能は主として糞中に排泄され（79～81%TAR）、7～9%TAR が尿中に排泄された。乳汁、脂肪、肝臓及び筋肉にそれぞれ 0.08～0.26%TAR、0.14～0.26%TAR、0.07～0.40%TAR 及び 0.02～0.16%TAR 認められた。心臓及び腎臓における残留放射能は 0.01%TAR 未満であった。

ニワトリでは投与放射能は排泄物中に 80～103%TAR 認められた。卵に 0.031～0.086%TAR 及び肝臓に 0.016～0.523%TAR 認められ、砂嚢、脂肪、腿部、胸部及び心臓における残留量は 0.05%TAR 未満であった。（参照 6）

2. 植物体内運命試験

(1) イネ

イネ（品種：長粒品種、Lamont : L202）を深さ 61 cm の水田（砂壤土）に移植し、移植 3 か月後に[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は[but-¹⁴C]テブフェノジドをそれぞれ 1,200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、散布直後から 64 日後（収穫時）にかけてイネ、水田水又は土壌（表層 7.6 cm）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

イネ試料、水田水及び土壌中残留放射能濃度は表 6 に示されている。

処理 64 日後の玄米中の残留放射能は 0.29～0.40 mg/kg と低濃度であった。茎葉及び未熟穂・もみ殻における残留放射能は、処理 15 日後から 64 日後にかけて増加傾向を示した。水田水及び土壌中の残留放射能はいずれも 0.2 mg/kg 未満であった。

玄米、茎葉、未熟穂及びもみ殻中における主成分は未変化のテブフェノジドで、それぞれ 0.15～0.20 mg/kg（49.5～52.0%TRR）、17.0～53.2 mg/kg（71.9～83.9%）、1.50～2.43 mg/kg（63.8～74.6%TRR）及び 4.07～8.76 mg/kg（58.2～63.0%TRR）であった。代謝物として B、C、E 及び G の同定代謝物並びに 4 種類の未同定代謝物が認められたが、10%TRR を超えるものはなかった。（参照 2、6、7）

表 6 イネ試料、水田水及び土壌中残留放射能濃度 (mg/kg)

	残留放射能濃度 ^a											
	[aph- ¹⁴ C]テブフェノジド				[bph- ¹⁴ C]テブフェノジド				[but- ¹⁴ C]テブフェノジド			
	0日	15日	30日	64日	0日	15日	30日	64日	0日	15日	30日	64日
玄米 ^a	/	/	/	0.33	/	/	/	0.40	/	/	/	0.29
茎葉	/	25.2	36.6	62.3	/	38.2	27.1	68.3	/	30.0	37.6	23.7
未熟穂・もみ殻	/	3.06	2.27	7.0	/	3.00	3.18	13.9	/	3.26	2.35	11.2
水田水	0.05	0.03	0.02	/	0.10	0.03	0.02	/	0.19	0.06	0.03	/
土壌	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01	0.03	0.00	0.03	0.02	0.03

^a: 抽出性及び非抽出性放射能の合算値
 /: 分析せず

(2) てんさい

てんさい (品種: USH11) に、[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は[but-¹⁴C]テブフェノジドをそれぞれ 2,240 g ai/ha の用量で 1 回散布し、散布 30、61 及び 120 日後に葉及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉及び根部中残留放射能濃度は表 7 に示されている。

葉の残留放射能濃度は散布 30 日後で 2.63~4.09 mg/kg であり、収穫時(散布 120 日後)には 0.27~0.56 mg/kg まで減少した。根部の放射能濃度は散布 30 日後で 0.40~0.84 mg/kg、収穫時で 0.13~0.23 mg/kg と低い値であった。

葉から根部への放射能の移行が認められた。

葉及び根部における主成分は未変化のテブフェノジドで、収穫時の葉で 41.4%TRR (0.111 mg/kg)、根部で 66.6%TRR (0.153 mg/kg) 認められた。代謝物として葉から D、J、N、R 等、根部から F、G、Q、R 等が検出され、これらの代謝物は遊離体又は抱合体として認められた。いずれの代謝物も微量で、10%TRR を超えるものはなかった。(参照 2、6)

表 7 葉及び根部中残留放射能濃度^a (mg/kg)

	[aph- ¹⁴ C]テブフェノジド			[bph- ¹⁴ C]テブフェノジド			[but- ¹⁴ C]テブフェノジド		
	30日	61日	120日	30日	61日	120日	30日	61日	120日
葉	2.75	0.76	0.44	4.09	1.13	0.27	2.63	0.96	0.56
根部	0.40	0.35	0.16	0.84	0.66	0.23	0.44	0.57	0.13

^a: 抽出性及び非抽出性放射能の合算値

(3) りんご

りんご (品種: New Jersey MacIntosh, 14 年生樹木) に、[aph-¹⁴C]テブフェノジドを 1,120 g ai/ha の用量で 2 回散布 (35 日間隔) し、1 回目散布の直後に葉、35 日後に葉及び未成熟果実、2 回目散布の直後及び 29 日後に葉及び未成熟果実並びに 2 回目散布 68 日後 (収穫時) に葉及び成熟果実を

採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉及び果実中残留放射能濃度は表 8 に示されている。

葉の残留放射能濃度は 1 回目散布 35 日後に 22.9 mg/kg、2 回目散布 68 日後(収穫時)に 27.1 mg/kg であった。果実には 2 回目散布直後において 5.34 mg/kg の放射能が残留したが、収穫時には 0.21 mg/kg まで減少した。

葉及び果実における主成分は未変化のテブフェノジドで、2 回目散布の 68 日後の葉で 93.4%TRR (25.4 mg/kg)、果実で 77.3%TRR (0.17 mg/kg) であった。代謝物として果実では B、C、F 及び H、葉では F が検出された。これらの代謝物は遊離体又は抱合体として認められ、10%TRR を超えるものはなかった。(参照 2、6、7)

表 8 葉及び果実中残留放射能濃度^a (mg/kg)

	散布 1 回目		散布 2 回目		
	直後	35 日後	直後	29 日後	68 日後
果実	/	1.34	5.34	0.32	0.21
葉	106	22.9	188	47.7	27.1

^a: 抽出性及び非抽出性放射能の合算値

/: 測定せず

(4) ぶどう

ぶどう (品種: 不明) に、[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は[but-¹⁴C]テブフェノジドを散布 (用量: 不明) し、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう中の残留放射能は全て未変化のテブフェノジドであった。(参照 6、7)

テブフェノジドの植物体内における主な代謝経路は、テブフェノジドの酸化的代謝による代謝物 B、C、E、F、G 及び H の生成であり、テブフェノジドの基本骨格は開裂しないと考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

壤土及び砂壤土 (いずれも米国) に、[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は[but-¹⁴C]テブフェノジドを 1.00~1.04 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C の暗所で最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

テブフェノジドはいずれの土壌においても経時的に分解され、処理 365 日後には壤土で 6.8~9.0%TAR、砂壤土で 61.3~70.5%TAR となった。¹⁴CO₂ は処理 365 日後には壤土で 53.8~61.7%TAR、砂壤土で 1.6~4.9%TAR に増加した。

分解物として D、G 及び O が同定され、また 5 種類の未同定分解物 (0.2

～4.4%TAR) が検出された。

テブフェノジドの推定半減期は壤土で 101～106 日、砂壤土で 1 年以上と算出された。(参照 2)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴壤土及びシルト質埴土 (いずれも米国) 約 6.5 g が入った 50 mL 容のガラス製遠心管に、[aph-¹⁴C]テブフェノジド、[bph-¹⁴C]テブフェノジド又は [but-¹⁴C]テブフェノジドを 0.98～1.03 mg/kg 乾土となるように添加し、水田水 10 mL を加え、25°C の暗所で最長 366 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌中総放射能は、いずれの土壌においても処理 30 日後に最大値 (79.8～95.4%TAR) を示した後、経時的に減少し、処理 1 年後には 34.2～45.2%TAR まで減少した。土壌及び田面水中のテブフェノジドは経時的に分解し、処理 1 年後には 6.5～9.3%TRR になった。¹⁴CO₂ は処理 1 年後には埴壤土で 44.1～47.3%TAR、シルト質埴土で 18.3～30.0%TAR に増加した。

主要分解物は O で、処理 1 年後には 30.6～35.5%TAR 認められた。ほかに分解物 D 及び G が同定され、また 5 種類の未同定分解物 (0.1～4.5%TAR) が検出された。

テブフェノジドの推定半減期は埴壤土で 99.1～104 日、シルト質埴土で 96.1～105 日と算出された。(参照 2)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [壤土 (茨城及び長野)、埴壤土 (石川及び長崎)] を用いて、テブフェノジドの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.32～31.6、有機炭素含量により補正した吸着係数 $K_{ads,Foc}$ は 349～688 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[aph-¹⁴C]テブフェノジドを 0.5 mg/L の濃度で添加し、25±1°C の暗所で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

テブフェノジドの推定半減期は pH 5 で 568 日、pH 7 で 1,030 日及び pH 9 で 517 日であった。(参照 2、6)

(2) 水中光分解試験

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) 及び滅菌自然水 (米国湖水、pH 7.3) に、[aph-¹⁴C]テブフェノジドを 0.5mg/L の濃度で添加し、25°C でキセノン光 (光強度: 146～155 W/m²、測定波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を 30 日間照射して、水中光分解試験が実施された。

テブフェノジドは緩衝液中ではほとんど光分解を受けず、その推定半減期は1,590日と算出された。

自然水中ではテブフェノジドは照射後30日で76.1% TARまで減少した。分解物としてGが光照射30日後に5.3% TAR認められたほか、8種類の未同定分解物が認められた。テブフェノジドの推定半減期は66.8日と算出された。(参照2、6)

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土(長野、茨城)、火山灰土・埴壤土(茨城)、洪積土・埴壤土(石川、長崎)、沖積土・埴壤土(高知)を用いて、テブフェノジド(親化合物)並びに分解物D、G及びOを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表9に示されている。(参照2)

表9 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			テブフェノジド	テブフェノジド+分解物(D、G、O)
ほ場試験	300 g ai/ha ^D ×2	火山灰土・壤土(長野)	約30日	約37日
		火山灰土・壤土(茨城)	約4.2日	約5.5日
		洪積土・埴壤土(石川)	約7日	約7日
		洪積土・埴壤土(長崎)	約5.3日	約5.3日
畑地	400 g ai/ha ^{SC} ×3	火山灰土・埴壤土(茨城)	約6日	約5.5日
		沖積土・埴壤土(高知)	約19日	約21日
容器内試験	0.3 mg/kg*	火山灰土・壤土(長野)	約110日	約162日
		洪積土・埴壤土(石川)	約68日	約103日
	0.4 mg/kg*	火山灰土・埴壤土(茨城)	約7日	約14日
		沖積土・埴壤土(高知)	約9日	約12.5日

D: 粉剤 SC: フロアブル剤 *: 容器内試験は純品を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

テブフェノジド、代謝物C及びGを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。テブフェノジドの最大残留値は、最終散布14日後に収穫した茶(荒茶)の17.4 mg/kgであった。(参照2、14、15)

(2) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛(一群各1頭)に、テブフェノジドをそれぞれ40及び400 mg/頭/日の用量で7日間カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施さ

れた。

投与開始 1、3、5、7 日後及び最終投与 3、5、7 日後における乳汁中のテブフェノジドの残留値はいずれも定量限界 (0.02 mg/kg) 未満であった。(参照 2)

(3) 魚介類における最大推定残留値

テブフェノジドの公共用水域における環境中予測濃度 (PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が推定された。

テブフェノジドの PEC は 1.1 µg/L、BCF は 77、魚介類における最大推定残留値は 0.42 mg/kg であった。(参照 11)

(4) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、テブフェノジドを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物及び魚介類から摂取される推定摂取量が表 10 に示されている (別紙 4 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からテブフェノジドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照 19)

表 10 食品中より摂取されるテブフェノジドの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	282	112	214	359

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 2)

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 雌 5	0、15、25、 40、60、90 (静脈内)	15	25	25 mg/kg 体重以上： 反応性低下、運動性抑制、 運動失調、反射抑制、眼裂 狭少、立毛、振戦、痙攣 90 mg/kg 体重： 雌雄各 1 例死亡
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5、10、20 (静脈内)	20	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸・ 血流量・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3	5、10 (静脈内、累進 的)	—	5	5 mg/kg 体重： 血圧の僅かな上昇及び呼 吸数の増加 10 mg/kg 体重： 全例死亡
自律 神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5、10、20 (静脈内)	20	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 3	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上： 検体による収縮作用
					10 ⁻⁸ g/mL	10 ⁻⁷ g/mL	10 ⁻⁷ g/mL 以上： ACh の収縮作用を抑制
10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上： His の収縮作用を抑制					
消化器	小腸 輸送能	SD ラット	雄 6	0、4、8、16、 32 (静脈内)	8	16	16 mg/kg 体重以上： 輸送能の低下
骨格 筋	前脛骨筋	日本 白色種 ウサギ	雄 3	5、10、20 (静脈内、累進 的)	20	—	10 mg/kg 体重以下： 影響なし 20 mg/kg 体重： 全例死亡
血液	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 1	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³ g/mL	—	影響なし
	血液凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5、10、20 (静脈内)	20	—	影響なし

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

テブフェノジド (原体)、代謝物 B、C、E、G 及び O 並びに原体混在物
①のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 12 及び 13 に示されている。(参照 2~7)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	軽度の局所的紅斑(一過性) 雌雄：死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		投与量：雄：1.7、4.3 及び 4.5 mg/L、雌： 1.7 及び 4.5 mg/L 1.7 及び 4.5 mg/L： 雄：呼吸数増加、体重減少、肛門及び外部 生殖器に膿性分泌物 4.3 mg/L： 雄：努力呼吸、嗜眠 4.5 mg/L： 雌：肛門及び外部生殖器に膿性分泌物 死亡例なし
		>4.3	>4.5	

溶媒 a：0.5%MC 水溶液、b：検体を 0.9%食塩水に湿らせ、刈毛した皮膚に直接塗布

表 13 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口 ^a	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物 C	経口 ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物 E	経口 ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物 G	経口 ^b	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 雌：僅かな体重減少、死亡例なし
代謝物 O	経口 ^c	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
原体混在物 ①	経口 ^a	ICR マウス 雌雄各 5 匹	890	1,000	投与量： 雄：375、500、700、980、1,370、 1,920 及び 2,690 mg/kg 体重 雌：500、700、980、1,370、1,920 及び 2,690 mg/kg 体重 雄： 375 mg/kg 体重以上：自発運動低 下、沈静、異常呼吸、異常歩行、昏睡 500 mg/kg 体重以上：体重減少 1,370 mg/kg 体重：死亡例 (腺胃)

					の点状出血(1例)、肝臓表面粗造(2例) 雌： 500 mg/kg 体重以上：自発運動低下、沈静、異常呼吸、異常歩行、昏睡 700 mg/kg 体重以上：体重減少
--	--	--	--	--	--

溶媒 a：1%Tween 80 水溶液、b：0.5%CMC-Na 水溶液、c：コーン油

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

機能観察総合評価（FOB）、自発運動量検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査等において、いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、3、7）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雄）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Buehler 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 2、4、6、7）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	200	2,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.30	13.1	133	1,330
	雌	1.55	15.6	155	1,650

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で造血系への影響を示す脾色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：13.1 mg/kg 体重/日、雌：15.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、6、7）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び脾比重量¹増加 尿細管腎症 	<ul style="list-style-type: none"> Ht 及び PLT 減少 網状赤血球数及び MCH 増加 Glob 及び Glu 増加 肝絶対重量及び脾比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~4 及び 0~13 週の累積増加量)及び摂餌量減少(投与 1~4 週の総摂餌量) RBC、Hb 及び MCHC 減少 MCV 増加 脾色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~4 及び 0~13 週の累積増加量)及び摂餌量減少(投与 1~4 週の総摂餌量) RBC、Hb 及び MCHC 減少 MCV 増加 肝比重量増加 脾色素沈着増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	200	2,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.37	35.3	339	3,330
	雌	4.27	44.7	431	4,230

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で脾の髓外造血充進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：3.37 mg/kg 体重/日、雌：4.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7）

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ。)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> WBC 及び Lym 増加 TP 及びカルシウム増加 	<ul style="list-style-type: none"> 分葉核球数及び MCHC 増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 網状赤血球数及び網状赤血球率、MCH、MCV、MCHC、ハイニンツ小体、MetHb 濃度及び分葉核好中球数増加 RBC 減少 ALP 及びカリウム増加 肝及び脾絶対及び比重量増加 肝及び腎色素(ヘモジデリン)沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 網状赤血球数及び網状赤血球率、MCH、ハイニンツ小体、MetHb 濃度、WBC、Lym 増加 骨髓系/赤芽球系比減少 肝及び脾絶対及び比重量増加 肝及び腎色素(ヘモジデリン)沈着増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~13 週の累積増加量) 脾髄外造血亢進及び色素(ヘモジデリン)沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾髄外造血亢進及び色素(ヘモジデリン)沈着増加
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

- 肝、脾及び腎の沈着色素は、鉄染色で陽性であることを確認。
- 病理組織学的所見については統計学的検定が実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.09	20.1	202
	雌	2.05	21.4	202

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝クッパー細胞色素（ヘモジデリン）沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.09 mg/kg 体重/日、雌：2.05 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、6、7）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a(投与 0~13 週の累積増加量)及び摂餌量減少^a(投与 0~13 週) ・ MCHC 及び Hb 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 骨髓過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少^a(投与 0~13 週) ・ 網状赤血球数及び網状赤血球率、MCH 及び MetHb 濃度増加 ・ T.Bil 増加 ・ 骨髓過形成
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球数及び網状赤血球率増加 ・ ハインツ小体増加 ・ 肝クッパー細胞色素（ヘモジデリン）沈着 ・ 脾洞血液量増加及び脾造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ ハインツ小体増加 ・ 肝クッパー細胞色素（ヘモジデリン）沈着 ・ 脾洞血液量増加及び脾造血亢進
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

- ^a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。
 ・ 肝の沈着色素は、鉄染色で陽性であることを確認。
 ・ 病理組織学的所見については統計学的検定が実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料²⁾＞

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

本試験において、いずれの投与群においても投与の影響は認められなかった。（参照 3、4、6、14、16）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、15、50、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		15	50	250	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.6	1.8	8.7	52.7
	雌	0.6	1.9	8.9	55.8

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で肝クッパー細胞色素沈着増

² 1 用量のみで実施された試験であるため、参考資料とした。

加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：1.8 mg/kg 体重/日、雌：1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~7)

表 21 1年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 0~26 及び 0~52 週の累積増加量) ・ MCH、MetHb 濃度及び PLT 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 脾造血亢進 ・ 大腿骨骨髓過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH、MCV 及び MetHb 濃度増加 ・ T.Bil 増加
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ハイנטツ小体出現率、MCV 及び網状赤血球数増加 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾洞血液量増加 ・ 胸骨骨髓過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ハイנטツ小体出現率増加 ・ 脾絶対及び比重量^a増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾洞血液量増加 ・ 胸骨及び大腿骨骨髓過形成 ・ 脾造血亢進
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 1,500 ppm 投与群の比重量には統計学的有意差はないが検体投与による影響と判断した。
 ・ 病理組織学的所見については統計学的検定が実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100、1,000 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	100	1,000	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.5	5	48	97
	雌	0.6	6	61	125

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で RBC、Hb の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 5 mg/kg 体重/日、雌 : 6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4、5、7)

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ 網状赤血球率増加 ・ 脾比重量増加 ・ 肝類洞壁細胞色素沈着
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1~14、1~25、1~53 週の累積増加量) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 網状赤血球数及び網状赤血球率増加 ・ 脾色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1~14、1~25、1~53、1~77 週の累積増加量)及び摂餌量減少(投与 0~13、0~24、0~52、0~76 週の総摂餌量) ・ RBC 及び Hb 減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 24 18 か月間発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	50	500	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1	8	78	155
	雌	1	9	94	186

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で網状赤血球数及び網状赤血球率増加、雌で脾色素沈着増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：8 mg/kg 体重/日、雌：9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2~7）

表 25 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 濃度増加 ・ 棘状赤血球及び多染性赤血球出現率増加 ・ 脾比重量増加 ・ 脾色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球数^a及び網状赤血球率^a増加 ・ MetHb 濃度増加 ・ 棘状赤血球及び多染性赤血球出現率増加 ・ MCHC 減少
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球数^b及び網状赤血球率^b増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾色素沈着増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

b: 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、150 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			10	150	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.8	11.5	155
		雌	0.9	12.8	171
	F ₁ 世代	雄	0.9	13.6	185
		雌	1.0	14.5	200

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 以上投与群の雌で脾色素沈着量増加等、児動物では 2,000 ppm 投与群の F₂ 世代で平均出産児数減少等が認められたことから、無毒性量は、親動物の雄で 150 ppm (P 雄: 11.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 13.6 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (P 雌: 0.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1.0 mg/kg 体重/日)、児動物では 150 ppm (F₁ 雄: 11.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 12.8 mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 13.6 mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、2,000 ppm 投与群において非出産率増加等が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 150 ppm (P 雄: 11.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 13.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 2~4、6、7)

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (投与開始後 10 週間の累積増加量) 及び摂餌量減少 (投与 1、4、5、7 及び 9 週) 脾色素沈着量増加^a 及び髓外造血亢進^a 	<ul style="list-style-type: none"> 非出産率増加^{ab} 脾髓外造血亢進^a 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 及び摂餌量減少 脾色素沈着量増加^a 及び髓外造血亢進^a 	<ul style="list-style-type: none"> 非出産率増加^{ab} 出産時死亡率増加^a 妊娠期間延長 平均着床数減少 脾髓外造血亢進^a
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	脾色素沈着量増加 ^a	150 ppm 以下 毒性所見なし	脾色素沈着量増加 ^a
	10 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	毒性所見なし		平均出産児数 ^a 及び平均生存児数 ^a (哺育 0 及び 4 日) 減少	
	150 ppm 以下			毒性所見なし	

^a: 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b: 分娩しない妊娠動物の割合

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、200 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	200	2,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.60	12.6	126
		雌	1.82	14.6	143
	F ₁ 世代	雄	1.80	14.5	154
		雌	1.99	15.7	164

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で脾うっ血増加、雌で脾髓外造血亢進が認められ、児動物では検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄で 25 ppm (P 雄 : 1.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.0 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (P 雄 : 126 mg/kg 体重/日、P 雌 : 143 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 154 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 164 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a (投与開始後 10 週間の累積増加量) ・ 脾髄外造血亢進(軽度)及びヘモジデリン貪食細胞増加(軽度) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与開始後 10 週間の累積増加量) ・ 脾うっ血(軽度)及びヘモジデリン貪食細胞増加 ・ 膈扁平上皮円柱化増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脾うっ血増加 ・ 膈扁平上皮円柱化増加
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾うっ血増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾髄外造血亢進(軽度) 	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	2,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a : 統計学的有意差はないが、検討投与による影響と判断した。

・ヘモジデリンは鉄染色によって確認。

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC-Na 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても母動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかったことから、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児ともに本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、7)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても母動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかったことから、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児ともに本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2~7)

1 3. 遺伝毒性試験

テブフェノジド (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試

験、チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO K-1) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、全ての試験結果が陰性であったことから、テブフェノジドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2~7)

表 30 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株) 100~4,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 50~2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 200~5,000* µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 50~900 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験④	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 30~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO 株) 10~60 µg/mL (+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞 10~60 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO K-1 株) 5~30 µg/mL (14 時間処理、+/-S9) 5~30 µg/mL (24 時間処理、+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット骨髄細胞 雌雄：500~5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与 6, 24 及び 48 時間後に骨髄細胞採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：2,000 及び 5,000 µg/プレートで結晶析出のため、コロニー計数は肉眼で実施。

主として動物、植物由来の代謝物 B、C、E、G 及び土壌由来の分解物 O 並びに原体混在物①の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 31 に示されているとおり、全ての試験において陰性であった。(参

照 2、3、6)

表 31 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	in vitro 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000* µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 C		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000** µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 E		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000* µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 G		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000* µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 O		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物①		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000* µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 2,500 及び 5,000 µg/プレートで結晶析出のため、コロニー計数は肉眼で実施。

** : 5,000 µg/プレートで結晶析出のため、コロニー計数は肉眼で実施。

14. その他の試験

(1) 28日間免疫毒性試験 (ラット)

SDラット (一群雌雄各 10 匹、陽性対照群雌雄各 8 匹) にテブフェノジドを 28 日間混餌 (原体 : 0、30、250 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与し、投与 25 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミド (投与 27 日に 50 mg/kg 体重を単回腹腔内投与) が用いられた。

表 32 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	250	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	18.5	151
	雌	2.5	22.0	163

PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、2,000 ppm 投与群の雌で脾臓当たりの PFC の有意な増加が認められた。これは検体投与による脾臓の絶対及び比重量の増加並びに細胞数の増加によるもので、検体投与による直接的な影響ではないと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄では検体投与による影響は認められず、雌で脾臓の絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 2,000 ppm (151 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (22.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。(参照 14、16)

(2) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (1 群雌雄 10 匹、陽性対照群雌 8 匹) にテブフェノジドを 28 日間混餌 (原体 : 0、30、250 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与し、投与 25 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミド (投与 22 日から 5 日間、20 mg/kg 体重/日を強制経口投与) が用いられた。

表 33 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	250	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.0	41.4	316
	雌	6.2	50.3	385

PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、2,000 ppm 投与群の雄で脾臓当たりの PFC の有意な増加が認められた。これは検体投与による脾臓の大型化並びに絶対及び比重量の増加によるもので、検体投与による直接的な影響ではないと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で脾臓の絶対及び比重量の増加が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 250 ppm (41.4 mg/kg 体重/日)、雌では本試験の最高用量である 2,000 ppm (385 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。(参照 14、16)

(3) 急性赤血球評価試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雄 4 匹) を用いた 1 日 (9 時間) 混餌 (平均検体摂取量 : 0、21.9 及び 89.4 mg/kg 体重) 投与による急性赤血球評価試験が実施された。

本試験において、投与後 15 日間、いずれの投与群でも一般状態、体重、血液学的検査 (RBC、Ht、Hb、網状赤血球数、MCV、MCH、MCHC、MetHb、ハインツ小体及び PLT) 結果及び血清 T. Bil 値に影響は認められなかったので、無毒性量は 89.4 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 14、16)

(4) 血液毒性回復性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雄 4 匹) にテブフェノジドを 6 週間混餌 (原体: 0、1,500 ppm: 平均検体摂取量は 41.7 mg/kg 体重/日) 投与し、その後 4 週間の回復期間を設ける血液毒性回復性試験が実施された。

テブフェノジドの 6 週間投与により RBC 及び Hb の減少並びに網状赤血球及び MetHb の増加が認められた。これらの影響は、回復期間終了後には認められなかったことから、検体の投与中止後 4 週間以内には回復すると考えられた。(参照 14)

(5) *In vitro* 溶血性試験 (ウサギ、代謝物 C、E、G、H、N)

日本白色種ウサギから採血して調製した赤血球浮遊液に、 10^{-6} ~ 10^{-3} g/mL の濃度で代謝物 C、E、G、H 又は N を添加し、38°C で 2 時間インキュベートする *in vitro* 溶血性試験が実施された。

本試験条件下において、代謝物 C、E、G、H 及び N は、いずれの濃度でも溶血を引き起こさなかった。(参照 14)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「テブフェノジド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（さといも、ねぎ等）、亜急性経皮毒性試験、免疫毒性試験及び急性赤血球評価試験の成績が新たに提出された。

¹⁴Cで標識されたテブフェノジドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたテブフェノジドの体内吸収率は雄で少なくとも39.0%、雌で少なくとも34.9%と算出された。血中濃度は投与後0.5~12時間で最大となり、その後速やかに減少した。主に糞中に排泄された。主要成分として糞中では未変化のテブフェノジド、代謝物F、H、J、L、N及びQが、尿中では代謝物F及びKが認められ、未変化のテブフェノジドは検出されなかった。

泌乳ヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、投与放射能はヤギでは主に糞中に排泄され、乳汁、臓器及び組織への残留量は0.4% TAR以下、ニワトリでは主に排泄物中に認められ、卵、肝臓、砂嚢、腿部、胸部及び心臓への残留量は0.6% TAR以下であった。

¹⁴Cで標識されたテブフェノジドの植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のテブフェノジドであり、10% TRRを超える代謝物は認められなかった。

テブフェノジド、代謝物C及びGを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、テブフェノジドの最大残留値は茶（荒茶）で認められた17.4 mg/kgであった。また、魚介類における最大推定残留値は0.42 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、テブフェノジド投与による影響は主に血液（溶血性貧血、メトヘモグロビン血症等）及び体重（増加抑制）に認められた。発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

2世代繁殖試験において、非出産率増加並びに平均出生児数及び平均生存児数の減少が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をテブフェノジド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表34に示されている。

各試験の無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験①の10 ppm (0.9 mg/kg 体重/日) であり、この試験の最小毒性量は150 ppmであった。追加試験（ラット2世代繁殖試験②）の無毒性量は25 ppm (1.6 mg/kg 体重/日) であり、最小毒性量は200 ppmであった。これらから、食品安全委員会は、25 ppmが2世代繁殖試験の無毒性量に相当すると判断し、この25 ppm (1.6 mg/kg 体重/日) の用量が各試験の無毒性量の最小値であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、テブフェノジド投与により認められたメトヘモグロビン血症については、総合的に検討した結果、単回投与により生ずるとは考え難いと判断した。テブフェノジドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

参考

<JMPR、1996 及び 2003 年>

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	繁殖試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.9 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性赤血球評価試験
(動物種)	イヌ
(期間)	単回
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	89.4 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<米国、1999 年>

cRfD	0.018 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	1.8 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD	設定の必要なし
<EU、2010年>	
ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	13 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし
<カナダ、2000年>	
ADI	0.019 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.9 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.9 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
<豪州、1996年>	
ADI	0.02 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 3～7、17～18)

表 34 各試験における無毒性量等の比較

		無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、200、 2,000、20,000 ppm	雄：13 雌：16 脾色素沈着増 加等	/	13 RBC減少、メト ヘモグロビン 増加等	13 脾色素沈着増 加等	雄：13 雌：16 脾色素沈着増 加等	雄：13.1 雌：15.6 雌雄：脾色素沈 着増加等	雄：13.1 雌：15.6 雌雄：脾色素沈 着増加等
		雄：0、1.30、 13.1、133、 1,330 雌：0、1.55、 15.6、155、 1,650	雄：4.8 雌：6.1 溶血性貧血等		5 RBC減少、脾色 素沈着増加 (発がん性は認 められない)	4.8 溶血性貧血等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 溶血性貧血等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 雌雄：溶血性貧 血等 (発がん性は認 められない)
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、100、 1,000、2,000 ppm	雄：4.8 雌：6.1 溶血性貧血等	NOAEL及び毒 性所見に關す る記載なし (発がん性は認 められない)	5 RBC減少、脾色 素沈着増加 (発がん性は認 められない)	4.8 溶血性貧血等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 溶血性貧血等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 雌雄：溶血性貧 血等 (発がん性は認 められない)
		雄：0、0.5、5、 48、97 雌：0、0.6、6、 61、125	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：11.5 雌：12.8 脾色素沈着増 加等	一般毒性：0.7 発生毒性：0.7 脾色素沈着増 加等	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：11.5 雌：12.8 脾色素沈着増 加等	一般毒性：0.7 発生毒性：0.7 脾色素沈着増 加等	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 雌雄：溶血性貧 血等 (発がん性は認 められない)
マウス	2世代 繁殖試験 ①	0、10、150、 2,000 ppm	雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：12 雌：13 脾色素沈着増 加等	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：11.5 雌：12.8 脾色素沈着増 加等	一般毒性：0.7 発生毒性：0.7 脾色素沈着増 加等	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：11.5 雌：12.8 脾色素沈着増 加等	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 雌雄：溶血性貧 血等 (発がん性は認 められない)
		P雄：0、0.8、 11.5、154.8 P雌：0、0.9、 12.8、171 F ₁ 雄：0、0.9、 13.6、184.8 F ₁ 雌：0、1.0、 14.5、200	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：12 雌：13 脾色素沈着増 加等	一般毒性：0.7 発生毒性：0.7 脾色素沈着増 加等	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：11.5 雌：12.8 脾色素沈着増 加等	一般毒性：0.7 発生毒性：0.7 脾色素沈着増 加等	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 RBC、Hb減少 等 (発がん性は認 められない)	雄：5 雌：6 雌雄：溶血性貧 血等 (発がん性は認 められない)

無毒毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾									
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	農薬抄録
2世代 繁殖試験 ②		0、25、200、 2,000 ppm P雄：0、1.6、 12.6、126 P雌：0、1.8、 14.6、143 F ₁ 雄：0、1.8、 14.5、154 F ₁ 雌：0、2.0、 15.7、165	親動物 雄：1.6 雌：1.8 兒動物 雄：12.6 雌：14.6 親動物：脾うっ 血増加や髓外 造血亢進等 兒動物：平均体 重増加の顕著 な減少 (繁殖能に対す る影響は認め られない)	親動物 雄：1.6 雌：1.8 兒動物 雄：12.6 雌：14.6 親動物：脾うっ 血増加や髓外 造血亢進等 兒動物：平均体 重増加の顕著 な減少 (繁殖能に対す る影響は認め られない)	1.8 親動物：体重増 加抑制、脾の組 織学的変化 兒動物：親動物 で毒性が認め られる用量で 生存率減少、体 重増加抑制 繁殖能：着床数 増加及び同腹胎児 数の僅かな減 少	親動物及び胎 生毒性：1.8 親動物：脾うっ 血増加や髓外 造血亢進等 兒動物：平均体 重増加の顕著 な減少 (繁殖能に対す る影響は認め られない)	親動物 P雄：1.6 P雌：1.8 F ₁ 雄：1.8 F ₁ 雌：2.0 兒動物 F ₁ 雄：126 F ₁ 雌：143 F ₂ 雄：154 F ₂ 雌：165 親動物 雄：脾うっ血増 加 雌：(軽度の)髓 外造血亢進 兒動物：毒性所 見なし (繁殖能に対す る影響は認め られない)	親動物 P雄：1.6 P雌：1.8 F ₁ 雄：1.8 F ₁ 雌：2.0 兒動物 F ₁ 雄：126 F ₁ 雌：143 F ₂ 雄：154 F ₂ 雌：164 親動物 雄：脾うっ血増 加 雌：軽度の脾髓 外造血亢進 兒動物：毒性所 見なし (繁殖能に対す る影響は認め られない)	農薬抄録 親動物 P雄：1.6 P雌：1.8 F ₁ 雄：1.8 F ₁ 雌：2.0 兒動物 F ₁ 雄：126 F ₁ 雌：143 F ₂ 雄：154 F ₂ 雌：165 親動物 雄：脾うっ血増 加 雌：(軽度の)髓 外造血亢進 兒動物：毒性所 見なし (繁殖能に対す る影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0、50、250、 1,000	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 体重増加抑制 (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 母動物：体重増 加抑制等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 母動物：体重増 加抑制等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 母動物：体重増 加抑制等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 母動物：体重増 加抑制等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)

無毒質量(mg/kg体重/日) ¹⁾									
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	農薬抄録
マウス	90日間 亜急性毒 性試験	0、20、200、 2,000、20,000 ppm	雄：35 雌：45 脾色素沈着増 加等	NOAEL及び毒 性所見に關す る記載なし (発がん性は認 められない)	13 RBC減少、メト ヘモグロビン 増加等	35.3 脾色素沈着増 加等	雄：3.4 雌：4.3 脾色素沈着増 加等	雄：3.37 雌：4.27 雌雄：脾髄外造 血亢進等	雄：3.37 雌：4.27 雌雄：脾髄外造 血亢進等
		0、5、50、500、 1,000 ppm	雄：7.8 雌：9.4 脾色素沈着増 加等 (発がん性は認 められない)		8 RBC減少、脾色 素沈着増加、 脾髄外造血 (発がん性は認 められない)	7.8 脾色素沈着増 加等 (発がん性は認 められない)	雄：8 雌：9 脾色素沈着増 加等 (発がん性は認 められない)	雄：8 雌：9 雄：網状赤血球 数及び網状赤 血球率増加 雌：脾色素沈着 増加 (発がん性は認 められない)	雄：8 雌：9 雄：網状赤血球 数及び比率増 加 雌：脾色素沈着 増加等 (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、250、 1,000	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)
イヌ	90日間 亜急性毒 性試験	0、50、500、 5,000 ppm	雄：2.1 雌：2 肝クッパー細 胞色素沈着増 加等	2 RBC減少、メト ヘモグロビン 増加等	2.05 肝クッパー細 胞色素沈着増 加等	2 肝色素沈着増 加等	雄：2.09 雌：2.05 雌雄：肝クッパ ー細胞色素沈 着増加等	雄：2.09 雌：2.05 雌雄：肝クッパ ー細胞色素沈 着増加等	雄：2.09 雌：2.05 雌雄：肝クッパ ー細胞色素沈 着増加等
	1年間 慢性毒性	0、15、50、250、 1,500 ppm	雄：1.8 雌：1.9 肝クッパー細	2 RBC減少、メト	1.8 肝クッパー細	1.9 肝クッパー細	雄：1.8 雌：1.9	雄：1.8 雌：1.9	雄：1.8 雌：1.9

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾									
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	農薬抄録
	試験	雄：0.0.6.1.8、 8.7、52.7 雌：0.0.6.1.9、 8.9、55.8	肝クツツバ 胞色素沈着増 加等	胞色素沈着増 加等	ヘモグロビン 増加等	胞色素沈着増 加等	胞色素沈着増 加等	雌雄：肝クツツバ 一細胞色素沈 着増加等	雌雄：肝クツツバ 一細胞色素沈 着増加等
	ADI		NOAEL:1.6及 1.8 SF:100 ADI:0.02	NOAEL:1.8 UF:100 cRfD:0.018	NOAEL:2 SF:100 ADI:0.02	NOAEL:1.9 UF:100 cRfD:0.019	NOAEL:1.8 SF:100 ADI:0.02	NOAEL:1.6 SF:100 ADI:0.016	NOAEL:1.6 SF:100 ADI:0.016
	ADI 設定根拠資料		ラット2世代繁殖試験②及び イヌ1年間慢性 毒性試験	イヌ1年間慢性 毒性試験	イヌ90日間重 急性毒性試験 及び1年間慢性 毒性試験	イヌ90日間重 急性毒性試験 及び1年間慢性 毒性試験	ラット2世代繁殖 試験②	ラット2世代繁殖 試験②	ラット2世代繁殖 試験②

SF: 安全係数 UF: 不確実係数 cRfD: 慢性参照用量 1): 無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
/: 評価されていない。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	RH-9886 RH-89886*	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(エチルベンゾイル)-3-ヒドロシキメチル-5-メチルベンゾヒドラジド
C	RH-1788 RH-111788*	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイル]-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド
D	RH-2703	4-[<i>N</i> '(3,5-ジメチルベンゾイル)- <i>N</i> '(1,1-ジメチルエチル)ヒドラジノカルボニル]フェニル酢酸
E	RH-0070 RH-120970* RH-0970**	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-エチルベンゾイル)-3-ホルミル-5-メチルベンゾヒドラジド
F	RH-0282	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイル]-3-ヒドロシキメチル-5-メチルベンゾヒドラジド
G	RH-6595 RH-96595*	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-アセチルベンゾイル)-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド
H	RH-2778	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイル]-3,5-ジ(ヒドロシキメチル)ベンゾヒドラジド
I	RH-2652	3-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-エチルベンゾイル)ヒドラジノカルボニル]-5-メチル安息香酸
J	RH-0126	3-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイル]ヒドラジノカルボニル]-5-メチル安息香酸
K	RH-9871	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-アセチルベンゾイル)-3-ヒドロシキメチル-5-メチルベンゾヒドラジド
L	RH-122777	3-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイル]ヒドラジノカルボニル]-5-ヒドロシキメチル安息香酸
M	RH-0875	5-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '[4-(4-エチルベンゾイル)ヒドラジノカルボニル]-1,3-ベンゼンジカルボン酸
N	RH-2361	3-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-アセチルベンゾイル)ヒドラジノカルボニル]-5-メチル安息香酸
O	RH-2651 RH-112651*	4-[<i>N</i> '(3,5-ジメチルベンゾイル)- <i>N</i> '(1,1-ジメチルエチル)ヒドラジノカルボニル]安息香酸
P	RH-3065	3-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-アセチルベンゾイル)ヒドラジノカルボニル]-5-ヒドロシキメチル安息香酸
Q	RH-120898	5-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイル]ヒドラジノカルボニル]-5-ヒドロシキメチル安息香酸
R	RH-0897	5-[<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-アセチルベンゾイル)ヒドラジノカルボニル]-1,3-ベンゼンジカルボン酸
-	RH-122652	-
-	RH-0282 異性体	<i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)- <i>N</i> '(4-アセチルベンゾイル)-3,5-ジ(ヒドロシキメチル)ベンゾヒドラジド
原体混在物①	-	-

注) 略称は JMPR 及び Australia 評価書で用いられているもの

* : Health Canada 評価書で用いられている略称

** : Australia 評価書のみで用いられている略称

- : 農薬抄録に記載なし

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン
Neu	好中球数
PEC	環境中予測濃度
PFC	プラーク形成細胞
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					テブフェノジド			代謝物 C+G			テブフェノジド			代謝物 C+G		
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値
稲 (玄米) 1992年度	1	300 D	2	14	0.030	0.029	<0.005	<0.005	0.017	0.016	<0.005	<0.005	<0.005			
				20	0.020	0.019	<0.005	<0.005	0.015	0.013	<0.005	<0.005	<0.005			
	30			0.019	0.018	<0.005	<0.005	0.014	0.014	<0.005	<0.005	<0.005				
	45			0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
稲 (玄米) 1992年度	1	300 D	2	14	0.049	0.048	<0.005	<0.005	0.070	0.067	<0.005	<0.005	<0.005			
				21	0.048	0.048	<0.005	<0.005	0.037	0.034	<0.005	<0.005	<0.005			
	30			0.024	0.023	<0.005	<0.005	0.018	0.017	<0.005	<0.005	<0.005				
	40			0.013	0.013	<0.005	<0.005	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005				
稲 (稲わら) 1992年度	1	300 D	2	14	2.25	2.22	0.23	0.22	3.69	3.69	0.33	0.33	0.32			
				20	4.01	3.94	0.43	0.41	4.95	4.62	0.39	0.39	0.38			
	30			2.88	2.82	0.34	0.32	4.43	4.16	0.44	0.44	0.42				
	45			0.70	0.70	0.13	0.12	0.94	0.92	0.32	0.32	0.32				
稲 (玄米) 1991年度	1	300 D	2	14	7.78	7.66	0.34	0.32	7.69	7.56	0.45	0.45	0.42			
				21	6.06	6.00	0.44	0.42	6.50	6.06	0.41	0.41	0.40			
	30			4.52	4.36	0.44	0.42	5.34	5.23	0.52	0.52	0.52				
	40			5.25	5.05	0.39	0.38	2.67	2.58	0.38	0.38	0.36				
稲 (玄米) 1991年度	1	300 D	2	14	0.020	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
				21	0.022	0.022	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
	30			0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	45			0.010	0.009	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
稲 (稲わら) 1991年度	1	300 D	2	14	3.10	3.08	0.23	0.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
				21	3.13	2.98	0.24	0.24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
	30			3.03	3.02	0.22	0.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	45			1.74	1.70	0.20	0.20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
稲 (玄米) 1992年度	1	300 D	2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	30			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
	45			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						公的分析機関			社内分析機関				
						テブフエノジド		代謝物 C+G		テブフエノジド		代謝物 C+G	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
稲 (稲わら) 1992年度	1	2			14				<0.005	<0.005	0.09	0.08	
					21				<0.005	<0.005	0.07	0.06	
					30				<0.005	<0.005	0.09	0.09	
					45				<0.005	<0.005	0.12	0.12	
稲 (玄米) 1992年度	1	2	150 WP	21	0.009	<0.005	<0.005	0.009	0.009	<0.005	<0.005		
				30	0.014	<0.005	<0.005	0.012	0.012	<0.005	<0.005		
				45	0.006	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005		
	1	100 WP	21	0.069	0.066	0.007	0.006	0.050	0.048	0.005	0.005		
			30	0.077	0.076	0.008	0.008	0.065	0.064	0.005	0.005		
			45	0.050	0.049	0.009	0.008	0.032	0.032	0.005	0.005		
稲 (稲わら) 1992年度	1	2	150 WP	21	2.75	2.64	0.15	0.15	2.53	2.37	0.14	0.13	
				30	2.53	2.44	0.09	0.08	2.62	2.60	0.14	0.14	
				45	2.91	2.91	0.14	0.14	3.14	3.13	0.13	0.12	
	1	100 WP	21	6.29	6.20	0.18	0.18	4.09	4.07	0.23	0.22		
			30	6.12	5.88	0.13	0.12	5.51	5.46	0.25	0.24		
			45	3.12	3.10	0.11	0.10	4.05	4.01	0.36	0.33		
稲 (玄米) 1991年度	1	2	150 WP	20	0.058	0.057	0.058	0.057					
				30	0.031	0.030	0.031	0.030					
				45	0.013	0.012	0.013	0.012					
	1	150 WP	20	13.3	12.8	13.3	12.8						
			30	9.68	9.48	9.68	9.48						
			45	7.51	7.28	7.51	7.28						
稲 (玄米) 1992年度	1	2	150 WP	21					0.007	0.007	0.007	0.007	
				30					0.010	0.010	0.010	0.010	
				44					0.010	0.010	0.010	0.010	
	1	150 WP	21						1.32	1.25	1.32	1.25	
			30							1.57	1.57	1.57	1.57
			44							2.40	2.38	2.40	2.38

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g a/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
						公的分析機関			社内分析機関					
						テブフエノジド		代謝物 C+G		テブフエノジド		代謝物 C+G		
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
稲 (玄米) 1995年度	1	2	100 sc、 123-253 sc	2	21	0.022	0.021	/	/	0.027	0.026	/	/	
						0.016	0.016	/	/	0.009	0.008	/	/	
						0.021	0.020	/	/	0.011	0.010	/	/	
	1	2				21	0.039	0.039	/	/	0.046	0.046	/	/
							0.022	0.022	/	/	0.016	0.016	/	/
							0.024	0.023	/	/	0.013	0.013	/	/
1	2	30	6.60	6.48	/		/	4.97	4.94	/	/			
			4.57	4.48	/		/	3.55	3.55	/	/			
			2.65	2.62	/		/	2.93	2.66	/	/			
1	2		41	8.49	8.23	/	/	4.10	4.10	/	/			
				1.78	1.76	/	/	1.81	1.80	/	/			
				2.10	2.06	/	/	1.34	1.33	/	/			
1	2	14		0.04	0.04	/	/	0.06	0.06	/	/			
				0.05	0.04	/	/	0.07	0.07	/	/			
				0.02	0.02	/	/	0.03	0.03	/	/			
1	2		30	0.02	0.02	/	/	0.03	0.03	/	/			
				0.02	0.02	/	/	0.03	0.02	/	/			
				0.02	0.02	/	/	0.02	0.02	/	/			
1	2	14		5.14	5.03	/	/	7.30	6.82	/	/			
				3.92	3.82	/	/	5.65	5.18	/	/			
				5.67	5.43	/	/	4.65	4.65	/	/			
1	2		21	4.41	4.32	/	/	5.04	4.98	/	/			
				3.73	3.67	/	/	4.75	4.68	/	/			
				5.59	5.53	/	/	6.27	5.82	/	/			
1	2	30		250 (%) 剤)	250	/	/	250	250	/	/			
				250	250	/	/	250	250	/	/			
				250	250	/	/	250	250	/	/			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						公的分析機関			社内分析機関				
						テブフェノジド		代謝物 C+G		テブフェノジド		代謝物 C+G	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
そば (露地) (子実) 2001~2002年 度	1	200 sc	2	14 ^a	0.80	0.77	/	/	0.72	0.71	/	/	
				21	0.62	0.62	/	/	0.37	0.35	/	/	
				31	0.43	0.40	/	/	0.23	0.23	/	/	
				14 ^a	3.13	3.12	/	/	2.58	2.45	/	/	
				21	2.60	2.60	/	/	2.42	2.30	/	/	
				31	0.90	0.88	/	/	0.74	0.74	/	/	
そば (露地) (子実) 2003~2004年 度	1	300 D	2	21	0.20	0.20	/	/	/	/	/	/	
				28	0.08	0.08	/	/	/	/	/	/	
				35	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/	
				14	0.06	0.06	/	/	/	/	/	/	
				21	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	
				28	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/	
大豆 (露地) (乾燥実) 1996年度	1	300 D	3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
				30	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
	1		14	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	
			21	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	
			30	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	
大豆 (露地) (乾燥実) 1997年度	1	120 sc	3	14	<0.01	<0.01	/	/	0.02	0.02	/	/	
				21	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/	
				28	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/	
	1		14	0.04	0.04	/	/	0.06	0.06	/	/		
			21	0.04	0.04	/	/	0.06	0.06	/	/		
			28	0.04	0.04	/	/	0.04	0.04	/	/		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
						公的分析機関			社内分析機関			
						テブフェノジド		代謝物 C+G		テブフェノジド		代謝物 C+G
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
大豆 (露地) (乾燥実) 2000年度	1	100 sc	3	7	0.10				0.09	0.08		
				14	0.02				0.02	0.02		
				21	<0.01				<0.01	<0.01		
	1			7	<0.01				<0.01	<0.01		
				14	<0.01				<0.01	<0.01		
				21	<0.01				<0.01	<0.01		
さといも (露地) (葉柄) 2011年度	1	296 sc、 281 sc	3	1					0.36	0.34		
				3					0.60	0.60		
				7					0.31	0.31		
	1			21					0.24	0.24		
				1					1.98	1.98		
				3					1.93	1.86		
さといも (露地) (塊茎) 2011年度	1	181 sc、 194 sc	3	7					0.66	0.66		
				14					0.60	0.59		
				21					<0.01	<0.01		
	1			1					<0.01	<0.01		
				3					<0.01	<0.01		
				7					<0.01	<0.01		
かんしよ (露地) (塊根) 1996年度	1	300 sc	3	21					0.02	0.02		
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
						公的分析機関			社内分析機関		
						テプフェノジド		代謝物 C+G		テプフェノジド	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
てんさい (根部) 1993年度	1	100 SC	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.005
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.005	
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.005		
	1	100 SC	2	14	0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.005	
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.005		
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.005		
はくさい (露地) (茎葉) 2012年度	1	250 SC、 281-295 SC	2	1	/	/	/	0.65	0.65	/	
				3	/	/	/	0.47	0.46	/	
				7	/	/	/	0.35	0.34	/	
	1	250 SC、 281-295 SC	2	14	/	/	/	0.23	0.22	/	
				28	/	/	/	0.13	0.14	/	
				1	/	/	/	0.31	0.31	/	
キャベツ (露地) (葉球) 2012年度	1	286 SC、 198 SC	2	3	/	/	/	0.15	0.15	/	
				7	/	/	/	0.11	0.10	/	
				14	/	/	/	0.11	0.11	/	
	1	286 SC、 198 SC	2	28	/	/	/	<0.01	<0.01	/	
				1	/	/	/	0.54	0.52	/	
				3	/	/	/	0.55	0.54	/	
1	286 SC、 198 SC	2	7	/	/	/	0.28	0.28	/		
			14	/	/	/	0.11	0.11	/		
			21	/	/	/	<0.01	<0.01	/		
1	286 SC、 198 SC	2	1	/	/	/	0.79	0.76	/		
			3	/	/	/	0.65	0.62	/		
			7	/	/	/	0.20	0.19	/		
1	286 SC、 198 SC	2	14	/	/	/	0.10	0.10	/		
			21	/	/	/	<0.01	<0.01	/		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
						公的分析機関			社内分析機関			
						テブフエノジド 最高値	平均値	代謝物 C+G 最高値	平均値	テブフエノジド 最高値	平均値	代謝物 C+G 最高値
レタス (施設) (茎葉) 2012年度	1	242-250 SC、286 SC	2	1	28	/	/	/	/	0.29	0.28	/
				3						0.35	0.35	
	1	2	7	14	28	0.21	0.20	0.32	0.31	0.24	0.24	/
						28	2.22	1.88	1.86	2.20	/	
						7	1.88	1.96	1.95	1.86	/	
ねぎ (露地) (茎葉) 2011年度	1	192 SC、 181-182 SC	3	7	28	/	/	/	/	0.19	0.18	/
				14						0.06	0.06	
	1	3	7	14	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/
						7	0.86	0.84	0.59	0.58	0.84	/
						14	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	/
にんじん (露地) (根部) 2012年度	1	190 SC、 167-188 SC	2	1	14	/	/	/	/	0.04	0.04	/
				3						0.06	0.06	
	1	2	7	14	28	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	/
						7	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	/
						14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						テプフェノジド		代謝物 C+G		テプフェノジド		代謝物 C+G		テプフェノジド		代謝物 C+G	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
ほうれんそう (施設) (莖葉) 2011年度	1	167-200 SC、 180 SC	2	1 ^a	/	/	/	/	/	14.5	14.4	/	/				
				3 ^a	/	/	/	/	/	10.2	10.2	/	/				
	1	180 SC	2	7 ^a	/	/	/	/	/	8.30	8.00	/	/				
				21	/	/	/	/	/	0.26	0.26	/	/				
	しょうが (露地) (根茎) 2011年度	1	167 SC、 181 SC	3	1 ^a	/	/	/	/	/	13.2	13.0	/	/			
					3	/	/	/	/	/	10.2	10.0	/	/			
1		181 SC	3	7	/	/	/	/	/	9.38	8.99	/	/				
				21	/	/	/	/	/	2.99	2.91	/	/				
れんこん (露地) (地下茎) 2011年度		1	267 SC、 158 SC	3	1	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/			
					3	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/			
	1	158 SC	3	7	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/				
				14	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/				
	りんご (露地) (果実) 1993年度	1	400 SC	2	45	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.024	0.022	<0.005	<0.005			
					60	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.024	0.024	<0.005	<0.005			
1		400 SC	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				45	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.008	0.008	<0.005	<0.005				
1		400 SC	2	60	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.008	0.008	<0.005	<0.005				
				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)																		
						公的分析機関			社内分析機関															
						テブフェノジド 最高値	平均値	代謝物 C+G 最高値	平均値	代謝物 C+G 最高値	平均値	テブフェノジド 最高値	平均値	代謝物 C+G 最高値	平均値									
りんご (露地) (果実) 2012年度	1	60 sc、 53 sc	2	1																				
				3																				
				7																				
				14																				
				28																				
日本なし (露地) (果実) 2000年度	1	200 sc	3	7	0.27	0.26																		
				14	0.28	0.28																		
				21	0.21	0.21																		
				7	0.17	0.17																		
				14	0.13	0.13																		
もも (露地) (果肉) 1999年度	1	667 sc、 533 sc	2	7	<0.01	<0.01																		
				14	<0.01	<0.01																		
				21	<0.01	<0.01																		
				7	0.01	0.01																		
				14	<0.01	<0.01																		
もも (露地) (果皮) 1999年度	1	667 sc、 533 sc	2	7	2.55	2.54																		
				14	1.72	1.70																		
				21	2.10	2.07																		
				7	2.49	2.48																		
				14	1.48	1.45																		
21	2.08	2.02																						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
						公的分析機関			社内分析機関		
						テブフェノジド		代謝物 C+G		テブフェノジド	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
ネクタリン (露地) (果実) 2011年度	1	233 sc、 254 sc	2	1 ^a	/	/	/	0.07	/	/	/
				3 ^a	/	/	/	0.06	/	/	/
	7			/	/	/	0.06	/	/	/	
	14			/	/	/	0.07	/	/	/	
	21			/	/	/	0.04	/	/	/	
すもも (露地) (果実) 2011年度	1	233 sc、 267 sc	2	1 ^a	/	/	/	0.23	/	/	/
				3 ^a	/	/	/	0.24	/	/	/
	7			/	/	/	0.17	/	/	/	
	14			/	/	/	0.18	/	/	/	
	21			/	/	/	0.12	/	/	/	
すもも (露地) (果実) 2011年度	1	233 sc、 267 sc	2	1	/	/	/	0.05	/	/	/
				3	/	/	/	0.06	/	/	/
	7			/	/	/	0.04	/	/	/	
	14			/	/	/	0.04	/	/	/	
	28			/	/	/	0.04	/	/	/	
すもも (露地) (果実) 2011年度	1	233 sc、 267 sc	2	1	/	/	/	0.10	/	/	/
				3	/	/	/	0.05	/	/	/
	7			/	/	/	0.06	/	/	/	
	14			/	/	/	0.24	/	/	/	
	28			/	/	/	0.08	/	/	/	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					テブフェノジド		代謝物 C+G		テブフェノジド		代謝物 C+G		テブフェノジド		代謝物 C+G	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (露地) (果実) 2011年度	1	235~ 240 sc	2	1	/	/	/	/	/	1.54	1.52	/	/			
				3	/	/	/	/	/	1.24	1.22	/	/			
				7	/	/	/	/	/	1.10	1.10	/	/			
				14	/	/	/	/	/	0.70	0.69	/	/			
				28	/	/	/	/	/	0.46	0.45	/	/			
おうとう (施設) (果実) 1999年度	1	267 sc	3 ^a	3 ^a	0.28	0.28	/	/	0.31	0.31	/	/				
				7	0.41	0.40	/	/	0.40	0.39	/	/				
				14	0.11	0.11	/	/	0.13	0.13	/	/				
				3 ^a	0.30	0.30	/	/	0.25	0.24	/	/				
				7	0.12	0.12	/	/	0.17	0.17	/	/				
いちご (施設) (果実) 1996年度	1	300 sc	1	1	0.43	0.42	/	/	0.47	0.46	/	/				
				3	0.42	0.42	/	/	0.28	0.28	/	/				
				7	0.32	0.32	/	/	0.32	0.31	/	/				
				1	0.47	0.46	/	/	0.45	0.45	/	/				
				3	0.31	0.30	/	/	0.29	0.28	/	/				
	1		2	7	0.29	0.28	/	/	0.23	0.23	/	/				
				1	0.26	0.26	/	/	0.25	0.25	/	/				
				3	0.03	0.03	/	/	0.19	0.18	/	/				
				7	0.14	0.14	/	/	0.12	0.12	/	/				
				1	0.32	0.31	/	/	0.25	0.24	/	/				
	1		2	3	0.12	0.12	/	/	0.17	0.16	/	/				
				7	0.08	0.08	/	/	0.13	0.13	/	/				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						テプフェノジド		代謝物 C+G		テプフェノジド		代謝物 C+G		テプフェノジド		代謝物 C+G	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
マンゴー (露地) (果実) 2003~2004年 度	1	21	0.26	0.25	/	/	/	/	/	/	/	/					
		30	0.24	0.24	/	/	/	/	/	/	/	/					
	1	45	0.16	0.16	/	/	/	/	/	/	/	/					
茶 (露地) (荒茶) 1993年度	1	20 ^a	0.16	0.16	/	/	/	/	/	/	/	/					
		29	0.11	0.11	/	/	/	/	/	/	/	/					
	1	44	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	/	/					
茶 (露地) (荒茶) 1993年度	1	14	11.8	11.5	0.24	0.23	17.4	15.5	0.25	0.22	0.22	0.22					
		21	6.49	6.22	0.04	0.04	6.02	5.55	0.13	0.13	0.13	0.13					
	1	30	2.42	2.42	0.02	0.02	0.71	0.62	0.09	0.09	0.09	0.09					
茶 (露地) (荒茶) 1993年度	1	14	12.0	11.6	0.15	0.14	13.5	12.4	0.28	0.25	0.25	0.25					
		21	2.14	2.02	0.05	0.05	2.50	2.30	0.12	0.12	0.12	0.12					
	1	30	0.23	0.22	<0.01	<0.01	0.16	0.14	0.08	0.08	0.08	0.08					
茶 (露地) (簡易被 覆)] (浸出液) 1993年度	1	14	3.59	3.51	0.23	0.23	4.04	3.82	0.12	0.12	0.12	0.12					
		21	0.93	0.92	0.05	0.04	0.92	0.84	0.06	0.06	0.06	0.06					
	1	30	0.29	0.29	0.01	0.01	0.40	0.39	0.05	0.05	0.05	0.05					
茶 (露地) (浸出液) 1993年度	1	14	1.45	1.42	0.08	0.07	2.42	2.29	0.18	0.16	0.16	0.16					
		21	0.19	0.18	0.02	0.02	0.35	0.35	0.06	0.06	0.06	0.06					
	1	30	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03					

D: 粉剤、WP: 水和剤、SC: フロアブル

/: 実施せず

^a: 農薬の使用量 (使用時期、使用回数) が登録又は申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に^aを付した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米（玄米）	0.076	164	12.5	85.7	6.51	105	8.00	180	13.7
そば	2.6	1.1	2.86	0.5	1.30	1.8	4.68	1.1	2.86
大豆	0.1	39	3.90	20.4	2.04	31.3	3.13	46.1	4.61
さといも類	0.03	5.2	0.16	1.5	0.05	1.4	0.04	7.6	0.23
はくさい	0.65	17.7	11.5	5.1	3.32	16.6	10.8	21.6	14.0
キャベツ	0.76	24.1	18.3	11.6	8.82	19	14.4	23.8	18.1
レタス	2.2	9.6	21.1	4.4	9.68	11.4	25.1	9.2	20.2
ねぎ	0.84	9.4	7.90	3.7	3.11	6.8	5.71	10.7	8.99
にんじん	0.06	18.8	1.13	14.1	0.85	22.5	1.35	18.7	1.12
ほうれんそう	2.91	12.8	37.3	5.9	17.2	14.2	41.3	17.4	50.6
りんご	0.69	24.2	16.7	30.9	21.3	18.8	13.0	32.4	22.4
日本なし	0.35	6.4	2.24	3.4	1.19	9.1	3.19	7.8	2.73
もも	0.01	3.4	0.03	3.7	0.04	5.3	0.05	4.4	0.04
ネクタリン	0.18	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
すもも	0.24	1.1	0.26	0.7	0.17	0.6	0.14	1.1	0.26
うめ	1.52	1.4	2.12	0.3	0.46	0.6	0.91	1.8	2.74
いちご	0.46	5.4	2.48	7.8	3.59	5.2	2.39	5.9	2.71
マンゴー	0.25	0.3	0.08	0.3	0.08	0.1	0.03	0.3	0.08
茶	15.5	6.6	102	1	15.5	3.7	57.4	9.4	146
魚介類	0.42	93.1	39.1	39.6	16.6	53.2	22.3	115	48.2
合計			282		112		214		359

- ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち、テブフェノジドの最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照19）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたテブフェノジドの推定摂取量
- ・かんしょ、てんさい、しょうが及びれんこんは、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。
- ・おうとうは、農薬の使用方法（使用回数）が登録又は申請された使用方法と異なるため、摂取量の計算には用いなかった。

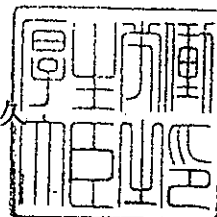
< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号)
- 2 農薬抄録テブフェノジド(殺虫剤)(平成19年3月8日改訂):テブフェノジド研究会、ダウ・ケミカル日本株式会社、日本農薬株式会社、北興化学工業株式会社、一部公表
- 3 JMPR : Pesticide residues in food 1996 evaluations Part II Toxicological (1996)
- 4 EPA : Federal Register/Vol. 64, No. 203/Thursday, October 21, 1999/Rules and Regulations (1999)
- 5 EPA : Federal Register/Vol. 68, No. 48/Wednesday, March 12, 2003/Notices (2003)
- 6 Health Canada : Regulatory Decision Document. Tebufenozide Insecticide (Confirm® 240F). RDD2000-02 (2000)
- 7 APVMA : Australian Residues Monograph for Tebufenozide (1996)
- 8 食品健康影響評価について (平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305017号)
- 9 食品健康影響評価について (平成19年8月6日付け厚生労働省発食安第0806009号)
- 10 テブフェノジドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 11 食品健康影響評価の結果の通知について (平成19年11月18日付け府食第1106号)
- 12 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 (平成22年8月10日付け平成22年厚生労働省告示第326号)
- 13 食品健康影響評価の結果の通知について (平成28年2月5日付け厚生労働省発食安0205第3号)
- 14 農薬抄録テブフェノジド(殺虫剤)(平成26年12月4日改訂):テブフェノジド研究会、日本曹達株式会社、日本農薬株式会社、北興化学工業株式会社、一部公表
- 15 テブフェノジド作物残留試験成績:テブフェノジド研究会、2011~2012年、未公表
- 16 テブフェノジド人畜毒性試験成績:日本曹達株式会社、1993~2011年、未公表
- 17 JMPR : Pesticide residues in food · 2003 Toxicological evaluations (2003)
- 18 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebufenozide. EFSA Journal 8 (12): 1871, 2010.
- 19 平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014年2月20日)

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくトリフルミゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

トリフルミゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：トリフルミゾール[Triflumizole(ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

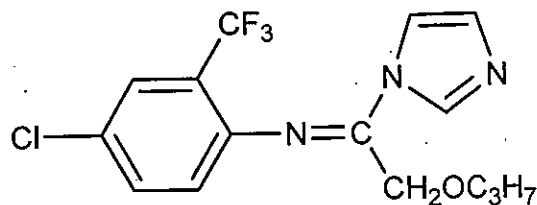
イミダゾール系殺菌剤である。糸状菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロール（脂質）の生合成を阻害し、結果として糸状菌細胞の膜構造を破壊することによって病原菌の生育を阻止するものと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*E*)-4-Chloro- α, α, α -trifluoro-*N*-(1-imidazol-1-yl-2-propoxyethylidene)- σ -toluidine (IUPAC)

Benzenamine, 4-chloro-*N*-[1-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-propoxyethylidene]-2-(trifluoromethyl)-, [*N(E)*]- (CAS : No. 68694-11-1)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₅ H ₁₅ ClF ₃ N ₃ O
分子量	345.75
水溶解度	0.0105 g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 5.06 (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

① 30.0%トリフルミゾール水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
りんご	斑点落葉病 黒星病 うどんこ病 赤星病	2000～ 3000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
なし	黒星病 赤星病	2000倍					
かき	うどんこ病	2000～ 3000倍					
	黒点病	2000倍					
ぶどう	うどんこ病	2000～ 3000倍		収穫7日前まで			
	黒とう病	2000倍					
もも	灰星病 黒星病	1000～ 1500倍		収穫前日まで			
	うどんこ病	1500～ 2000倍					
すもも	灰星病	1000倍					
おうとう		1000～ 1500倍		収穫14日前まで	2回以内		
うめ		2000倍	3回以内	3回以内			
いちじく	株枯病	500倍	1 L/株	定植時及び 生育期ただし、 収穫30日前まで	6回以内	灌注	6回以内 (散布は 3回以内)
	さび病 そうか病	2000倍	200～700 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
マルメロ	赤星病			収穫14日前まで			
かりん				収穫前日まで			
あけび(果実) マンゴー				収穫3日前まで 収穫7日前まで			
稲	ごま葉枯病 いもち病 ばか苗病	30倍	—	浸種前	1回	10分間 種子浸漬	1回
		300倍				24～48時間 種子浸漬	
		乾燥籾重 量の0.5%				種子粉衣 (湿粉衣)	
		7.5～15 倍				乾燥種籾 1 kg 当たり 30 mL	

① 30.0%トリフルミゾール水和剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
麦類	斑葉病 裸黒穂病 なまぐさ黒穂病 網斑病	種子重量の0.5%	—	は種前	1回	種子粉衣	3回以内 (種子粉衣は1回以内)
	うどんこ病 赤かび病	1000～2000倍	60～150 L/10 a	収穫14日前まで	3回以内	散布	
とうもろこし(子実) 未成熟 とうもろこし	すす紋病	2000～4000倍	100～300 L/10 a	収穫30日前まで			
いちご		じゃのめ病		3000倍			収穫7日前まで
メロン	うどんこ病	3000～5000倍		100～300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	5回以内
すいか さやえんどう 実えんどう ピーマン	うどんこ病	3000～5000倍					
きゅうり	うどんこ病、 黒星病	3000～5000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	5回以内 (種子粉衣は1回以内)	
かぼちゃ	うどんこ病						
	うどんこ病	3000～5000倍	—	は種前	1回	種子粉衣 (湿粉衣)	
	フザリウム立枯病	種子重量の0.3%					
にがうり	うどんこ病	3000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
うり類(漬物用)	うどんこ病 つる枯病 炭疽病	3000～5000倍		収穫前日まで	5回以内		5回以内
トマト	葉かび病	3000倍		収穫前日まで			
ミニトマト	すすかび病						
なす	うどんこ病	3000～5000倍		収穫前日まで	3回以内		3回以内
	すすかび病	3000倍					
しそ	さび病	5000倍		収穫開始10日前まで	3回以内		3回以内
ねぎ	萎凋病	50倍	—	定植直前	1回	5～30分間 苗根部浸漬	1回
		200倍	セル成型育苗トレイ1箱またはペーパーポット1冊(30×60cm、使用土壌約5L)当たり1L	定植前		苗床灌注	

① 30.0%トリフルミゾール水和剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
たまねぎ	乾腐病	50倍	—	定植直前	1回	5分間 苗根部浸漬	1回
		50～100倍	セル成型育苗トレイ1箱またはペーパーポット1冊(30×60cm、使用土壌約5L)当たり0.5L	定植前		苗床灌注	
		100倍	セル成型育苗トレイ1箱またはペーパーポット1冊(30×60cm、使用土壌約5L)当たり0.5～1L				
オクラ	黒斑病 うどんこ病 葉すす病	5000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
こんにゃく	乾腐病	50倍	種いも 1 m ² 当たり 150 mL	植付前	1回	種いもの芽基部に散布	1回
らっきょう			—			5～30分間 種球浸漬	
アスパラガス	立枯病	1000倍	3 L/m ²	収穫7日前まで	1回	灌注	1回
食用ゆり	鱗茎さび症	50倍	—	植付前		種球瞬間浸漬	
とうがらし類	うどんこ病	4000～5000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内
ごぼう		1000倍		3回以内	3回以内		
にんじん		3000倍					
ふき				収穫45日前まで			
ふき(ふきのとう)	うどんこ病 さび病	8000倍	—	収穫30日前まで	1回	1回	
パセリ	うどんこ病						
セルリー	斑点病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
しょうが	白星病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内
葉しょうが				収穫7日前まで			
にら	さび病	2000倍	—	収穫14日前まで	3回以内		
にんにく	葉枯病			収穫前日まで			
茶	炭疽病	1500～2000倍	200～400 L/10 a	摘採14日前まで	3回以内	散布	3回以内
	もち病	1000～1500倍					

② 10.0%トリフルミゾールくん煙剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
きゅうり いちご ピーマン ししとう メロン すいか さやえんどう 実えんどう	うどんこ病	くん煙室容積 400 m ³ (床面積 200 m ² ×高さ 2 m) 当たり 50 g	収穫前日まで	5回以内	くん煙 (適用場所：温室、ビニールハウス等密閉できる場所)	5回以内
なす	うどんこ病 すすかび病					
トマト ミニトマト	葉かび病					
ズッキーニ ふき	うどんこ病					
こんにゃく	乾腐病	くん煙室容積 2 m ³ (床面積 1 m ² ×高さ 2 m) 当たり 50~100 g	植付前	1回		1回

③ 15.0%トリフルミゾール・45.0%チオファネートメチル水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
りんご	モザイク病 (実腐れ)	1000倍	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
なし	黒星病 赤星病 うどんこ病 輪紋病		収穫前日まで			
もも	灰星病 黒星病					
かき	うどんこ病 落葉病	1000倍	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
いちじく	株枯病	500倍	定植時 及び 5~10月 ただし 収穫30日前 まで	6回以内	1株当たり 1L 灌注	6回以内 (散布は 3回以内)
トマト ミニトマト	葉かび病	1500~2000倍	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内
なす	すすかび病	1500倍				

④ 15.0%トリフルミゾール乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
稲	ばか苗病 ごま葉枯病 いもち病	30倍	乾燥種籾 1 kg 当たり 希釈液 30 mL	浸種前	1回	10分間種子浸漬	1回
		300倍				24~48時間種子浸漬	
		5~10倍				種子吹き付け処理(種子消毒機使用)又は塗沫処理	
小麦	赤かび病 うどんこ病	1000倍	60~150 L/10 a	収穫3日前まで	3回以内	散布	3回以内 (種子粉衣は1回以内)
きゅうり	うどんこ病	2000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内
なす	うどんこ病 すすかび病						
トマト	うどんこ病 すすかび病 葉かび病						
こんにゃく	乾腐病	30倍	種いも 1 m ² 当たり 150 mL	植付前	1回	種いもの芽基部に散布	1回

⑤ 15.0%トリフルミゾール・3.4%シフルフェナミド顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数			
麦類	うどんこ病	2000倍	60~150 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内	散布	3回以内 (種子粉衣は1回以内)			
メロン いちご きゅうり すいか なす ピーマン			100~300 L/10 a	収穫前日まで			5回以内 (種子粉衣は1回以内)			
かぼちゃ								3回以内		
にがうり									5回以内	
トマト ミニトマト うり類(漬物用)								2000倍		200~700 L/10 a
りんご			収穫14日前まで	2回以内						
おうとう	灰星病	100~300 L/10 a	収穫前日まで	4回以内						
ズッキーニ	うどんこ病	4000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	4回以内			

⑥ 10.0%トリフルミゾール・2.0%シフルフェナミドくん煙剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	使用回数	使用方法	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
いちご きゅうり メロン トマト	うどんこ病	くん煙室容積 400 m ³ (床面積 200 m ² ×高さ 2 m) 当たり 50 g	収穫前日まで	2回以内	くん煙 (適用場所：温室、ビニールハウス等密閉できる場所)	5回以内

(2) 海外での使用方法 (米国)

① 42.1%トリフルミゾールフロアブル

作物名	適用病害虫名	1回当たり使用量	総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
ホップ	うどんこ病	12 fl oz/A (0.36 lb ai/A)	36 fl oz/A (1.08 lb ai/A)	収穫7日前まで	3回以内	散布 50 gallons/A 空中散布 10 gallons/A

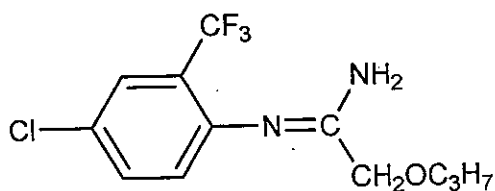
ai : active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

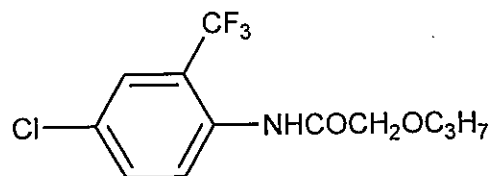
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・トリフルミゾール
- ・(E)-4-クロロ- α, α, α -トリフルオロ-N-(1-アミノ-2-プロポキシエチリデン)- α -トルイジン (以下、代謝物FM-6-1という)
- ・4'-クロロ-2'-トリフルオロメチル-2-プロポキシアセトアニリド (以下、代謝物FD-1-1という)



FM-6-1



FD-1-1

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルまたはアセトンで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体・NH₂連結カラムまたはC₁₈カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または試料からメタノールで抽出した後、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムで精製し、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

あるいは試料からメタノールで抽出した後、ジクロロメタンに転溶する。トリフルミゾールと代謝物FM-6-1の両化合物を代謝物FD-1-1に加水分解し、ヘキサンを加えて蒸留した後アルミナカラムで精製し、HPLC-UVで定量する。なお、代謝物FM-6-1及び代謝物FD-1-1の分析値については、それぞれ換算係数1.173及び1.169を用いて親化合物に換算する。

定量限界：0.005～0.3 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田以外においてのみ使用されることから、トリフルミゾールの非水田PECTier1^{注2)}を算出したところ、0.033 ppbとなった。

(2) 生物濃縮係数

[フェニル-U-¹⁴C] 標識トリフルミゾール(低濃度区 0.60 µg/L 及び高濃度区 6.0 µg/L)を用いた60日の取込期間及び43日の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。¹⁴C-放射能濃度分析の結果から、BCF_{ss}^{注3)}は低濃度区で955、高濃度区で725、BCF_k^{注4)}は低濃度区で1427、高濃度区で697と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、トリフルミゾールの水産動植物被害予測濃度:0.033 ppb、BCF:1427とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.033 \text{ ppb} \times (1427 \times 5) = 235.455 \text{ ppb} \approx 0.235 \text{ ppm}$$

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

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

注3) BCF_{ss}: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。ただし、本剤の魚類濃縮性試験では最長取込み期間60日目まで定常状態に達しなかったため、取込み60日目の魚体中濃度と水中濃度から算出。

注4) BCF_k: 被験物質の魚体への取込速度定数と魚体から排泄速度定数の比で求められたBCF。低濃度区

では 60 日目においても平衡状態に達しないため 60 日目の 1/2 の 30 日目の魚体濃度、高濃度区では 32 日目に平衡状態に達していると考え 32 日目の 1/2 の 16 日目の魚体濃度を使用。

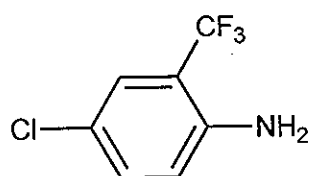
(参考)：平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・トリフルミゾール
- ・塩基性条件下で 4-クロロ- α, α, α -トリフルオロ- σ -トルイジン (以下、代謝物 FA-1-1 という) に変換される代謝物



FA-1-1

② 分析法の概要

試料に20%水酸化ナトリウム溶液を加え、Bleidner分解蒸留装置を用いてトリフルミゾールを代謝物FA-1-1に分解して蒸留し、*n*-ヘキサンに捕集する。高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

なお、代謝物FA-1-1については変換係数1.768を用いてトリフルミゾールに換算する。

定量限界：0.02 ppm

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

乳牛における残留試験

乳牛に対して、トリフルミゾールが飼料中濃度として 10 及び 50 ppm に相当する量を含有するカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトリフルミゾール及び塩基性条件下で代謝物 FA-1-1 に変換される代謝物の総和を測定した。また、乳については、投与初日の夕方の乳汁と翌日の投与直前の乳汁を混合し投与後 1 日試料とし、10 ppm 投与群は 14 から 28 日後に搾乳したものを、50 ppm 投与群は 0 から 28 日後に搾乳したものを測定した。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

	10 ppm 投与群	50 ppm 投与群
筋肉	<0.02	0.106
脂肪	0.115	0.478
肝臓	0.496	4.602
腎臓	0.460	1.717
乳(平均)	<0.02	0.041

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MDB^{注)} はいずれも 1.49 ppm と評価している。

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

(3) 推定残留量

牛について、MDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果についてはトリフルミゾールと塩基性条件下で代謝物FA-1-1に変換される代謝物との総和で表した。推定残留量は代謝物FA-1-1で算出し、トリフルミゾールに換算した。表2を参照。

表2. 畜産物中の推定残留量 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.003	0.017	0.074	0.069	0.001

6. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたトリフルミゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている

(1) ADI

最小毒性量: 4.6 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) 雌ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数: 300 (最小毒性量を用いたことによる追加係数: 3)

ADI: 0.015 mg/kg 体重/day

2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌において無毒性量が得られておらず、最小毒性量は4.6mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量で観察された肝毒性の程度が軽度であるため、この最小毒性量を根拠にADIを設定した場合の追加の安全係数には3が適当である。

(2) ARfD

無毒性量：25 mg/kg 体重

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.25 mg/kg 体重

7. 諸外国における状況

2013年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARfDが設定されている。国際基準はおうとう、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてキャベツ、りんご等に、カナダ、EU及び豪州においてりんご、ぶどう等に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつてはトリフルミゾール及び代謝物 FM-6-1 をトリフルミゾールに換算したものの和とし、畜産物にあつてはトリフルミゾール及び塩基性条件下で FA-1-1 に変換される代謝物をトリフルミゾールに換算したものの和とし、魚介類にあつてはトリフルミゾールとする。

農産物においては植物特有の代謝物 FM-6-1 が一部の農作物に親化合物より多く残留するためトリフルミゾール及び FM-6-1 とする。畜産物においては試料中に多種の代謝物が存在するため、トリフルミゾール及び塩基性条件下で FA-1-1 に変換される代謝物とした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてトリフルミゾール（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な

暴露評価は別紙 3 参照。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	13.0
幼小児 (1~6 歳)	25.6
妊婦	10.4
高齢者 (65 歳以上)	14.7

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より
EDI 試算値：作物残留試験成績の平均的な値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

トリフルミゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1)		各化合物の残留量 (ppm) 【トリフルミゾール/代謝物PM-6-1】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	圃場A	圃場B	
水稲 (玄米)	2	30.0%水和剤	20倍 種子浸漬 10分間	1	158	圃場A: <0.05 (注2)	圃場A: <0.02/<0.03 (注)	
						圃場B: <0.05 (注)	圃場B: <0.02/<0.03 (注)	
	2	30.0%水和剤	200倍 種子浸漬 48時間	1	133	圃場A: <0.05 (注)	圃場A: <0.02/<0.03 (注)	
						圃場B: <0.05 (注)	圃場B: <0.02/<0.03 (注)	
	2	30.0%水和剤	0.5% 種子粉衣	1	158	圃場A: <0.05	圃場A: <0.02/<0.03	
						圃場B: <0.05	圃場B: <0.02/<0.03	
	2	15.0%乳剤	200倍 種子浸漬 48時間	1	177	圃場A: <0.03 (注)	圃場A: <0.01/<0.02 (注)	
						圃場B: <0.03 (注)	圃場B: <0.01/<0.02 (注)	
2	15.0%乳剤	20倍 種子浸漬 10分間	1	160	圃場A: <0.03 (注)	圃場A: <0.01/<0.02 (注)		
					圃場B: <0.03 (注)	圃場B: <0.01/<0.02 (注)		
2	15.0%乳剤	5倍 吹きつけ 種子重量の3%	1	175	圃場A: <0.03 (注)	圃場A: <0.01/<0.02 (注)		
					圃場B: <0.03 (注)	圃場B: <0.01/<0.02 (注)		
2	15.0%乳剤	5倍 吹きつけ 種子重量の3% +500倍散布 200 L/10 a	4 (1+3)	3, 7, 14	圃場A: 0.29 (4回, 3日) (注)	圃場A: 0.20/0.09 (4回, 3日) (注)		
					圃場B: 0.23 (4回, 3日) (注)	圃場B: 0.15/*0.11 (*4回, 3日) (注)		
大麦 (種子)	2	30.0%水和剤	0.5% 種子粉衣	1	243	圃場A: <0.03	圃場A: <0.01/<0.02	
						圃場B: <0.03	圃場B: <0.01/<0.02	
2	30.0%水和剤	0.5% 種子粉衣 + 1000倍 散布 150 L/10 a	4 (1+3)	7, 14, 21	圃場A: 0.22	圃場A: 0.09/0.11		
					圃場B: 0.08	圃場B: 0.02/0.02		
とうもろこし (乾燥子実)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 200 L/10 a	3	29, 43, 61	圃場A: <0.11 (3回, 43日) (注)	圃場A: <0.05/<0.06 (3回, 43日) (注)	
未成熟 とうもろこし	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 200 L/10 a	3	7, 14, 20	圃場A: <0.11 (3回, 7日) (注)	圃場A: <0.05/<0.06 (3回, 7日) (注)	
						圃場B: <0.11 (3回, 7日) (注)	圃場B: <0.05/<0.06 (3回, 7日) (注)	
こんにゃく (球茎)	2	30.0%水和剤	30倍 種球消毒 150ml/m ²	1	154	圃場A: 0.05 (注)	圃場A: 0.03/<0.02 (注)	
						圃場B: 0.34 (注)	圃場B: 0.32/<0.02 (注)	
	2	15.0%乳剤	30倍 種球消毒 150 ml/m ²	1	138	圃場A: <0.04	圃場A: <0.02/<0.02	
						圃場B: <0.04	圃場B: <0.02/<0.02	
2	10.0%くん煙 剤	くん煙 100 g/2 m ²	1	163	圃場A: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05		
					圃場B: <0.10	圃場B: <0.05/<0.05		
ごぼう (根部)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05	
ふき (茎)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05	
						圃場B: <0.10	圃場B: <0.05/<0.05	
たまねぎ (鱗茎)	2	30.0%水和剤	50倍 浸漬30分間 + 500倍 散布 200 L/10 a	4 (1+3)	30, 60, 90	圃場A: <0.05 (4回, 30日) (注)	圃場A: <0.02/<0.03 (4回, 30日) (注)	
						圃場B: <0.05 (4回, 30日) (注)	圃場B: <0.02/<0.03 (4回, 30日) (注)	
	2	30.0%水和剤	50倍 茎部トイ灌注 1 L/10 a	1	202	圃場A: <0.03 (注)	圃場A: <0.01/<0.02 (注)	
						圃場B: <0.03 (注)	圃場B: <0.01/<0.02 (注)	
2	30.0%水和剤	50倍 浸漬 30分間	1	174	圃場A: <0.05	圃場A: <0.02/<0.03		
					圃場B: <0.05	圃場B: <0.02/<0.03		
ねぎ (茎葉)	2	30.0%水和剤	50倍 浸漬 30分間 + 500倍 散布 200 L/10 a	4 (1+3)	3, 7, 14	圃場A: 0.66 (4回, 3日) (注)	圃場A: 0.46/0.26 (4回, 3日) (注)	
						圃場B: 0.89 (4回, 3日) (注)	圃場B: 0.59/0.30 (4回, 3日) (注)	
葉ねぎ (茎葉)	2	30.0%水和剤	200倍 灌注 1 L/冊	1	70, 77, 84	圃場A: <0.11 (1回, 70日)	圃場A: <0.05/<0.06 (1回, 70日)	
						圃場B: <0.11 (1回, 162日)	圃場B: <0.05/<0.06 (1回, 162日)	
根深ねぎ (茎葉)	2	30.0%水和剤	200倍 灌注 1 L/冊	1	182, 189, 196	圃場A: <0.11 (1回, 182日)	圃場A: <0.05/<0.06 (1回, 182日)	
						圃場B: <0.11 (1回, 214日)	圃場B: <0.05/<0.06 (1回, 214日)	
にんにく (鱗茎)	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 255-285, 300 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: <0.09	圃場A: <0.04/<0.05	
						圃場B: <0.09	圃場B: <0.04/<0.05	
にら (茎葉)	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 1.12	圃場A: 0.90/0.22	
						圃場B: 0.26	圃場B: 0.17/0.12	
アスパラガス (若茎)	4	30.0%水和剤	1000倍 灌注 3 L/m ²	1	342	圃場A: <0.11	圃場A: <0.05/<0.06	
						圃場B: <0.11	圃場B: <0.05/<0.06	
	2	30.0%水和剤	50倍 浸漬 30分間	1	334	圃場C: <0.10	圃場C: <0.05/<0.05	
						圃場D: <0.10	圃場D: <0.05/<0.05	
2	30.0%水和剤	50倍 浸漬 30分間	1	375	圃場A: 0.80	圃場A: 0.77/<0.03		
					圃場B: 0.22	圃場B: 0.20/<0.02		
食用ゆり (鱗茎)	2	30.0%水和剤	50倍 浸漬 30分間 +1000倍 灌注 1 L/m ² +1000倍 散布 100 L/10 a	5 (1+1+3)	33	圃場A: 2.08 (注)	圃場A: 2.06/<0.02 (注)	
						圃場B: 2.33 (注)	圃場B: 2.31/<0.02 (注)	
	2	15.0%水和剤	35倍 浸漬 30分間	1	360	圃場A: 0.08 (注)	圃場A: 0.05/<0.03 (注)	
らっきょう (鱗茎)	2	30.0%水和剤	50倍 浸漬 30分間	1	364	圃場B: 0.08 (注)	圃場B: 0.05/<0.03 (注)	
						圃場A: <0.05	圃場A: <0.02/<0.03	
にんじん (根部)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 200, 300 L/10 a	3	274	圃場A: <0.05	圃場A: <0.02/<0.03	
						圃場B: 0.10	圃場B: 0.08/<0.03	
パセリ (茎葉)	2	30.0%水和剤	8000倍 散布 150 L/10 a	1	222	圃場A: 0.11 (3回, 7日)	圃場A: 0.08/<0.05 (3回, 7日)	
						圃場B: 0.13	圃場B: 0.10/<0.03	
セロリ (茎葉)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 150 L/10 a	1	14, 21, 28	圃場A: 0.39 (1回, 28日)	圃場A: 0.34/<0.05 (1回, 28日)	
						圃場B: 0.16 (1回, 28日)	圃場B: 0.11/<0.05 (1回, 28日)	
トマト (果実)	3	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 3.50	圃場A: 3.20/0.66	
						圃場B: 7.30	圃場B: 7.00/0.32 (*5回, 3日)	
	2	10.0%くん煙 剤	くん煙 50g/400m ²	5	1, 3, 7	圃場A: 0.20	圃場A: 0.107/0.055	
						圃場B: 0.789	圃場B: 0.632/0.157	
2	15.0%乳剤	2000倍 散布 250 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場C: 0.40	圃場C: - / -		
					圃場A: 0.16	圃場A: 0.14/<0.03		
ミニトマト (果実)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場B: 0.20	圃場B: 0.16/*0.05 (*5回, 3日)	
						圃場A: 0.14	圃場A: 0.12/0.04	
2	10.0%くん煙 剤	くん煙 50g/400m ²	5	1, 7, 14	圃場B: 0.14	圃場B: 0.11/0.03		
					圃場A: 0.17 (5回, 3日)	圃場A: 0.14/<0.05 (5回, 3日)		
2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場B: 0.40	圃場B: 0.34/0.07		
					圃場A: 0.11	圃場A: 0.08/<0.05		
2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 7, 14	圃場B: 0.25	圃場B: 0.20/0.08		
					圃場A: 0.11	圃場A: 0.08/<0.05		

トリフルミゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)		各化合物の残留量 (ppm) 【トリフルミゾール/代謝物FM-6-1】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数				
ピーマン (果実)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.113 圃場B: 1.234	圃場A: 0.096/0.017 圃場B: 0.986/*0.269 (*5回, 3日)		
	1	30.0%水和剤	3000倍 散布 70 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.50	圃場A: - / -		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	5	1, 3, 7	圃場A: 0.10 圃場B: 0.09	圃場A: 0.07/*0.04 (*5回, 3日) 圃場B: 0.05/0.04		
なす (果実)	1	30.0%水和剤	3000倍 散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.10	圃場A: - / -		
	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.32 圃場B: 0.05	圃場A: 0.02/<0.03 圃場B: 0.02/<0.03		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50g/400m ²	5	1, 3, 7	圃場A: 0.05 圃場B: 0.05	圃場A: 0.02/<0.03 圃場B: 0.02/<0.03		
とうがらし類 (果実)	1	15.0%乳剤	2000倍 散布 140-250, 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.11 圃場B: <0.11	圃場A: <0.05/<0.06 圃場B: <0.05/<0.06		
	2	30.0%水和剤	4000倍 散布 300, 120-200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.29 圃場B: 0.41	圃場A: 0.25/<0.05 圃場B: 0.34/0.07		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	5	1, 3, 7	圃場A: 0.15(5回, 1日) (#) 圃場B: 0.64(5回, 1日) (#)	圃場A: 0.12/0.03(5回, 1日) (#) 圃場B: 0.50/0.14(5回, 1日) (#)		
ししとう (果実)	2	30.0%水和剤	4000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.40 圃場B: 0.35	圃場A: 0.34/*0.10 (*5回, 3日) 圃場B: 0.28/0.09		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	5	1, 3, 8 1, 3, 7	圃場A: 0.25 圃場B: 0.41	圃場A: 0.18/0.07 圃場B: 0.27/*0.15 (*5回, 3日)		
きゅうり (果実)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300, 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.10 圃場B: 0.28	圃場A: 0.045/*0.082 (*5回, 3日) 圃場B: 0.170/*0.048 (*5回, 3日)		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	4	1, 3, 7	圃場A: 0.10 圃場B: 0.09	圃場A: 0.05/*0.06 (*5回, 3日) 圃場B: 0.04/0.04		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/378, 50 g/400 m ²	5	1	圃場A: 0.07 圃場B: 0.16	圃場A: 0.04/0.03 圃場B: 0.10/0.06		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	5	1, 7, 14	圃場A: 0.12 圃場B: 0.14	圃場A: 0.08/<0.05 圃場B: 0.11/<0.05		
	2	15.0%乳剤	2000, 1500倍 散布 80-250, 250 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.08 圃場B: 0.12	圃場A: 0.05/0.03 圃場B: 0.08/0.04		
かぼちゃ (果実)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.06 圃場B: 0.12 (5回, 3日)	圃場A: 0.04/<0.03 圃場B: *0.10/<0.03 (*5回, 3日)		
	2	30.0%水和剤	乾燥重量の0.3% 種子粉衣	1	70 95	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.02/<0.02 圃場B: <0.02/<0.02		
ズッキーニ (果実)	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	4	1, 3, 7	圃場A: 0.12 圃場B: 0.12	圃場A: 0.06/<0.06 圃場B: 0.06/<0.06		
しるうり (果実)	1	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05		
	1	30.0%水和剤	1500倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.10 (5回, 1日) (#)	圃場A: <0.05/<0.05 (5回, 1日) (#)		
すいか (果肉)	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	5	1, 3, 7	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05	圃場A: <0.02/<0.03 圃場B: <0.02/<0.03		
	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 200, 150-200 L/10 a	5 6	1	圃場A: 0.021 圃場B: <0.02	圃場A: <0.008/0.013 圃場B: <0.008/<0.009		
メロン (果肉)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.10 圃場B: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05 圃場B: <0.05/<0.05		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ²	5	1, 3, 7	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05	圃場A: <0.02/<0.03 圃場B: <0.02/<0.03		
まくわうり (果実)	1	30.0%水和剤	3000倍 散布 220L/10a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.02	圃場A: - / -		
とうがん (果実)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300, 46.2-120 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.10 圃場B: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05 圃場B: <0.05/<0.05		
にがうり (果実)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 180 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.40 (3回, 3日) 圃場B: 0.15	圃場A: 0.20/0.20 (3回, 3日) 圃場B: 0.15/<0.05		
オクラ (果実)	3	30.0%水和剤	5000倍 散布 150 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.13 圃場B: 0.15 圃場C: 0.19	圃場A: 0.10/<0.03 圃場B: 0.12/<0.06 圃場C: 0.16/<0.05		
	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: <0.10 圃場B: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05 圃場B: <0.05/<0.05		
	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 180-182, 171-172 L/10 a	5	1, 3, 7, 14, 28	圃場A: <0.04 圃場B: <0.03	圃場A: 0.02/<0.02 圃場B: <0.01/<0.02		
葉しょうが (根茎)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 179, 200 L/10 a	3	1, 14, 21	圃場A: 0.17 圃場B: <0.09	圃場A: 0.12/<0.05 圃場B: <0.04/<0.05		
	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.963 圃場B: 0.618	圃場A: 0.844/*0.138 (*5回, 7日) 圃場B: 0.504/0.114		
さやえんどう (さや)	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 200 L/10 a	1 2	1	圃場A: 1.43 圃場B: 2.24	圃場A: - / - 圃場B: - / -		
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50g/400 m ²	5	1, 3, 7, 14 1, 3, 7, 13	圃場A: 0.11 圃場B: <0.11	圃場A: 0.05/*0.06 (*5回, 3日) 圃場B: <0.05/<0.06		
	2	30.0%水和剤	3000倍 散布 300, 200-300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.05 圃場B: 0.08	圃場A: <0.02/0.03 圃場B: 0.05/0.03		
りんご (果実)	3	30.0%水和剤	2000倍 散布 600, 630 L/10 a	8	21 1, 7, 21	圃場A: <0.02 (#) 圃場B: 0.18 (8回, 1日) (#) 圃場C: 0.241 (8回, 1日) (#)	圃場A: <0.008/0.009 (#) 圃場B: 0.074/0.023 (8回, 1日) (#) 圃場C: 0.224/0.017 (8回, 1日) (#)		
	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 500 L/10 a	8	1, 7, 21	圃場A: 0.31 (8回, 1日) (#) 圃場B: 0.32 (8回, 1日) (#)	圃場A: 0.19/*0.14 (*8回, 7日) (#) 圃場B: 0.18/0.14 (8回, 1日) (#)		
マルメロ (果実)	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 700, 800 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.73 圃場B: 0.22	圃場A: 0.48/0.25 圃場B: 0.06/0.16		
もも (果肉)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 800, 300 L/10 a	3	1, 4, 7 1, 3, 7	圃場A: 0.294 (3回, 7日) 圃場B: 0.184 (3回, 3日)	圃場A: 0.080/0.214 (3回, 7日) 圃場B: 0.039/*0.160 (*3回, 3日)		
	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 300, 600 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 0.18 圃場B: 0.24	圃場A: - / - 圃場B: - / -		

トリフルミゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				経過日数	最大残留量 (ppm) ^{注1)}		各化合物の残留量 (ppm) 【トリフルミゾール/代謝物FM-6-1】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	圃場A		圃場B	圃場A	圃場B	
もも (果皮)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 800、300 L/10 a	3	1, 4, 7	圃場A: 27.2 (3回, 7日)	圃場A: 24.60/2.64 (3回, 7日)	圃場B: 17.4	圃場B: 9.96/2.53	
					1, 3, 7	圃場A: 8.68	圃場A: - / -	圃場B: 15.6	圃場B: - / -	
すもも (果実)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.40	圃場A: 0.32/0.09	圃場B: 0.26	圃場B: 0.18/0.08	
					3, 7, 14	圃場A: 0.45 (5回, 14日) (#)	圃場A: 0.35/0.21 (5回, 14日) (#)	圃場B: 0.11 (5回, 14日) (#)	圃場B: 0.04/0.08 (5回, 14日) (#)	
うめ (果実)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 500 L/10 a	5	3, 7, 14	圃場A: 0.71 (3回, 14日) (#)	圃場A: 0.31/0.40 (3回, 14日) (#)	圃場B: <0.05 (3回, 15日) (#)	圃場B: <0.02/<0.03 (3回, 15日) (#)	
					3, 7, 15	圃場A: 0.62 (3回, 14日) (#)	圃場A: 0.32/0.30 (3回, 14日) (#)	圃場B: 0.05 (3回, 15日) (#)	圃場B: 0.02/<0.03 (3回, 15日) (#)	
おうとう (果実)	2	30.0%水和剤	1500倍 散布 410、300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.24	圃場A: 0.052/*0.104 (*5回, 3日)	圃場B: 0.10	圃場B: 0.039/*0.048 (*5回, 7日)	
					3, 7, 15	圃場A: 0.08 (#)	圃場A: 0.04/0.03 (#)	圃場B: 0.12	圃場B: 0.05/*0.07 (*4回, 7日)	
いちご (果実)	2	10.0%くん煙 剤	50 g/400、50 g/300 m ²	4	1, 3, 7	圃場A: 0.30	圃場A: 0.22/0.08	圃場B: 0.21	圃場B: 0.16/0.05	
					1, 3	圃場A: 0.38 (5回, 7日)	圃場A: *0.28/0.16 (*5回, 7日)	圃場B: 0.14	圃場B: 0.10/0.05	
					1, 7, 14	圃場A: 0.519 (3回, 14日)	圃場A: 0.164/0.355 (3回, 14日)	圃場B: 0.28	圃場B: 0.088/0.082	
					1, 7, 21	圃場A: 0.31 (8回, 1日) (#)	圃場A: 0.19/0.12 (8回, 1日) (#)	圃場B: 0.42 (8回, 1日) (#)	圃場B: 0.30/0.12 (8回, 1日) (#)	
ぶどう (果実)	4	30.0%水和剤	2000倍 散布 200、300 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: <0.3	圃場A: <0.1/<0.2	圃場B: <0.3	圃場B: <0.1/<0.2	
					7, 14, 21	圃場A: 0.30	圃場A: 0.24/<0.06	圃場B: 0.27	圃場B: 0.21/<0.06	
かき (果実)	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 500 L/10 a	8	1, 7, 21	圃場A: <0.04	圃場A: <0.02/<0.02	圃場B: <0.04	圃場B: <0.02/<0.02	
マンゴー (果実)	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 300、208 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.23	圃場A: 0.17/*0.11 (*3回, 7日)	圃場B: 0.19	圃場B: 0.14/*0.05 (*3回, 7日)	
あけび (果実)	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 500 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 9.72	圃場A: 3.01/4.12	圃場B: 3.46	圃場B: 0.33/1.56	
いちじく (果実)	2	30.0%水和剤	500倍 灌注 1L/株 +2000倍 散布 300 L/10 a	6 (3+3)	7, 14, 21	圃場A: 2.10	圃場A: 0.14/1.43	圃場B: 0.84	圃場B: <0.07/0.60	
かりん (果実)	2	30.0%水和剤	2000倍 散布 75 L/5樹	3	1, 7, 21	圃場A: <0.11 (#)	圃場A: <0.05/<0.06 (#)	圃場B: <0.11 (#)	圃場B: <0.05/<0.06 (#)	
茶 (製茶)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.11 (#)	圃場A: <0.05/<0.06 (#)	圃場B: <0.11 (#)	圃場B: <0.05/<0.06 (#)	
茶 (浸出液)	2	30.0%水和剤	1000倍 散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.11	圃場A: <0.05/<0.06	圃場B: <0.11	圃場B: <0.05/<0.06	
しそ (葉部)	2	30.0%水和剤	5000倍 散布 40-45、35-45 L/10 a	1	23	圃場A: <0.11 (#)	圃場A: <0.05/<0.06 (#)	圃場B: <0.11 (#)	圃場B: <0.05/<0.06 (#)	
					16	圃場A: <0.11 (#)	圃場A: <0.05/<0.06 (#)	圃場B: <0.11 (#)	圃場B: <0.05/<0.06 (#)	
					9	圃場A: <0.11	圃場A: <0.05/<0.06	圃場B: <0.11	圃場B: <0.05/<0.06	

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、トリフルミゾール及び代謝物FM-6-1をトリフルミゾールに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

トリフルミゾール作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注)	各化合物の残留量 (ppm) 【トリフルミゾール/代謝物FM-6-1】
		剤型	使用量・使用方法	回数			
ホップ (乾燥稲花)	4	42% フロアブル	総使用量 1.138~1.189 lb ai/A	3	0, 3, 8, 14, 21	圃場A: 1.7 (3回, 8日)	圃場A: 1.3/0.4 (3回, 8日)
					7	圃場B: 3.5	圃場B: 2.5/1.1
					0, 3, 7, 14, 21	圃場C: 2.9	圃場C: 1.9/1.0
					7	圃場D: 1.4	圃場D: 1.0/0.4

注) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、トリフルミゾール及び代謝物FM-6-1をトリフルミゾールに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

農薬名

トリフルミゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	0.05	○			<0.03-<0.05(#)(n=12)
小麦	0.7	0.7	○			0.23(#), 0.29(#)
大麦	0.7	0.7	○			【小麦参照】
ライ麦	0.7	0.7	○			【小麦参照】
とうもろこし	0.5	0.5	○			<0.11(#), <0.11(#)
その他の穀類	0.7	0.7	○			【小麦参照】
こんにゃくいも	1	1	○			0.05(#), 0.34(#)(%)
ごぼう	0.3	0.3	○			<0.10, <0.10
その他のきく科野菜	0.5	0.5	○			0.11, 0.11(ふき)
たまねぎ	0.2	0.2	○			<0.05(#), <0.05(#)
ねぎ(リーキを含む。)	0.5	0.5	○			<0.11, <0.11(根深ねぎ)
にんにく	0.3	0.3	○			<0.09, <0.09
にら	3	3	○			0.26, 1.12(\$)
アスパラガス	0.5	0.5	○			<0.11, <0.11
その他のゆり科野菜	2	2	○			0.22, 0.80(食用ゆり)
にんじん	0.5	0.5	○			0.11, 0.13
パセリ	1	1	○			0.16, 0.39(\$)
セロリ	15		申			5.50, 7.30
トマト	2	2	○			0.14-0.789(\$)(n=7)
ピーマン	3	3	○			0.113, 1.234(\$)
なす	1	1	○			0.05, 0.32(\$)
その他のなす科野菜	1	1	○			0.35, 0.40(ししとう)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	0.7	○	0.5		0.10, 0.28(\$)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	0.5	○			0.12, 0.12(ズッキーニ)
しろり	0.3	0.3	○			<0.10, <0.10(とうがん)
すいか	0.2	0.2	○			<0.05, <0.05
メロン類果実	0.3	0.3	○			<0.10, <0.10
その他のうり科野菜	1	1	○			0.15, 0.40(\$)(にがうり)
オクラ	0.5	0.5	○			0.13, 0.15, 0.19
しょうが	0.5	0.5	○			<0.09, 0.17(葉しょうが)
未成熟えんどう	5	5	○			1.43, 2.24
りんご	0.7	0.7	○			0.18(#), 0.241(#)
日本なし	1	1	○			0.31(#), 0.32(#)
西洋なし	1	1	○			【日本なし参照】
マルメロ	2	2	○			0.22, 0.73(\$)
もも	0.7	0.7	○			0.184, 0.294
すもも(プルーンを含む。)	1	1	○			0.26, 0.40
うめ	1	1	○			0.11(#), 0.45(#)(%)
おうとう(チェリーを含む。)*	3	3	○		4	
いちご	1	1	○			0.14, 0.38(\$)
ぶどう*	2	2	○		3	
かき	1	1	○			0.31(#), 0.42(#)
パパイヤ*	1	1	○		2	
パイナップル	2	2	○			
マンゴー	0.7	0.7	○			<0.3, <0.3
その他の果実	0.7	0.7	○			0.27, 0.30(あけび)
茶	15	15	○			3.46, 9.72(製茶)
ホップ	8	8	○	30	50 米国	【1.4- 3.5(n=4)(米国)】
その他のハーブ	0.5	0.5	○			<0.11, <0.11(しそ)
牛の筋肉	0.03	0.03		0.03		

農薬名

トリフルミゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
豚の筋肉	0.03	0.03		0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.03	0.03		0.03		
牛の脂肪	0.03	0.03				【推:0.017】 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
豚の脂肪	0.03	0.03				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03	0.03				
牛の肝臓	0.1	0.1		0.1		
豚の肝臓	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1		0.1		
牛の腎臓	0.1	0.1		0.1		
豚の腎臓	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1		0.1		
牛の食用部分	0.1	0.1		0.1		
豚の食用部分	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1		0.1		
乳	0.02	0.02		0.02		
魚介類	0.3	0.3				【推:0.235】

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

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

*おうとう、ぶどう、パパイヤは国際基準を引用しているが、規制対象の差(国際基準の規制対象はFA-1-1として分析される残留物を親化合物換算したもの、国内の規制対象は親化合物とFM-6-1を親化合物換算したもの)を勘案するために、植物代謝試験データより各作物の換算係数を算出した。おうとう及びパパイヤについては係数0.66を、ぶどうについては係数0.72を国際基準に乗じて基準値を設定した。

パイナップルについては、検出実績があったことからポジティブリスト制度導入前に設定されていた本基準を据え置いている。

トリフルミゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用 いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
米(玄米をいう。)	0.05	0.04	8.2	6.6	4.3	3.4	5.3	4.2	9.0	7.2
小麦	0.7	0.26	41.9	15.5	31.0	11.5	48.3	17.9	34.9	13.0
大麦	0.7	0.15	3.7	0.8	3.1	0.7	6.2	1.3	3.1	0.7
ライ麦	0.7	0.26	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1	0.1	0.0
とうもろこし	0.5	0.11	2.4	0.5	2.7	0.6	3.0	0.7	2.2	0.5
その他の穀類	0.7	0.26	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.1
こんにゃくいも	1	0.195	1.2	0.2	0.4	0.1	0.8	0.2	1.3	0.3
ごぼう	0.3	0.1	1.2	0.4	0.5	0.2	1.2	0.4	1.4	0.5
その他のきく科野菜	0.5	0.11	0.8	0.2	0.1	0.0	0.3	0.1	1.3	0.3
たまねぎ	0.2	0.05	6.2	1.6	4.5	1.1	7.1	1.8	5.6	1.4
ねぎ(リーキを含む。)	0.5	0.11	4.7	1.0	1.9	0.4	3.4	0.7	5.4	1.2
にんにく	0.3	0.09	0.1	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1	0.2	0.0
にら	3	0.69	6.0	1.4	2.7	0.6	5.4	1.2	6.3	1.4
アスパラガス	0.5	0.11	0.9	0.2	0.4	0.1	0.5	0.1	1.3	0.3
その他のゆり科野菜	2	0.51	1.2	0.3	0.2	0.1	0.4	0.1	2.4	0.6
にんじん	0.5	0.12	9.4	2.3	7.1	1.7	11.3	2.7	9.4	2.2
パセリ	1	0.275	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.1
セロリ	15	6.4	18.0	7.7	9.0	3.8	4.5	1.9	18.0	7.7
トマト	2	0.4945	64.2	15.9	38.0	9.4	64.0	15.8	73.2	18.1
ピーマン	3	0.6735	14.4	3.2	6.6	1.5	22.8	5.1	14.7	3.3
なす	1	0.185	12.0	2.2	2.1	0.4	10.0	1.9	17.1	3.2
その他のなす科野菜	1	0.375	1.1	0.4	0.1	0.0	1.2	0.5	1.2	0.5
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	0.19	14.5	3.9	6.7	1.8	9.9	2.7	17.9	4.9
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	0.12	4.7	1.1	1.9	0.4	4.0	0.9	6.5	1.6
しろうり	0.3	0.1	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1
すいか	0.2	0.05	1.5	0.4	1.1	0.3	2.9	0.7	2.3	0.6
メロン類果実	0.3	0.1	1.1	0.4	0.8	0.3	1.3	0.4	1.3	0.4
その他のうり科野菜	1	0.275	2.7	0.7	1.2	0.3	0.6	0.2	3.4	0.9
オクラ	0.5	0.17	0.7	0.2	0.6	0.2	0.7	0.2	0.9	0.3
しょうが	0.5	0.13	0.8	0.2	0.2	0.0	0.6	0.1	0.9	0.2
未成熟えんどう	5	1.835	8.0	2.9	2.5	0.9	1.0	0.4	12.0	4.4
りんご	0.7	0.2105	16.9	5.1	21.6	6.5	13.2	4.0	22.7	6.8
日本なし	1	0.315	6.4	2.0	3.4	1.1	9.1	2.9	7.8	2.5
西洋なし	1	0.315	0.6	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.5	0.2
マルメロ	2	0.475	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
もも	0.7	0.2395	2.4	0.8	2.6	0.9	3.7	1.3	3.1	1.1
すもも(ブルーを含む。)	1	0.33	1.1	0.4	0.7	0.2	0.6	0.2	1.1	0.4
うめ	1	0.28	1.4	0.4	0.3	0.1	0.6	0.2	1.8	0.5
おうとう(チェリーを含む。)	3	0.792	1.2	0.3	2.1	0.6	0.3	0.1	0.9	0.2
いちご	1	0.26	5.4	1.4	7.8	2.0	5.2	1.4	5.9	1.5
ぶどう	2	0.187	17.4	1.6	16.4	1.5	40.4	3.8	18.0	1.7
かき	1	0.365	9.9	3.6	1.7	0.6	3.9	1.4	18.2	6.6
パパイヤ	1	0.469	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0
パイナップル	2	2	3.4	3.4	4.6	4.6	2.8	2.8	3.4	3.4
マンゴー	0.7	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1
その他の果実	0.7	0.285	0.8	0.3	0.3	0.1	0.6	0.3	1.2	0.5
茶	15	1.47	99.0	9.7	15.0	1.5	55.5	5.4	141.0	13.8
ホップ	8	2.375	0.8	0.2	0.8	0.2	0.8	0.2	0.8	0.2
その他のハーブ	0.5	0.11	0.5	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.7	0.2
陸棲哺乳類の肉類	0.03	筋肉 脂肪 0 0.008	1.7	0.1	1.3	0.1	1.9	0.1	1.2	0.1
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	0.1	0.072	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.3	0.1	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.02	0	5.3	0.0	6.6	0.0	7.3	0.0	4.3	0.0
魚介類	0.3	0.073	27.9	6.8	11.9	2.9	16.0	3.9	34.4	8.4
計			434.7	107.3	227.9	63.3	360.2	90.9	521.1	123.9
ADI比(%)			52.6	13.0	92.1	25.6	43.3	10.4	61.9	14.7

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated-Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均的な値×各食品の平均摂取量

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

おうとう、ぶどう、パパイヤについては、JMPRが評価したSTM (おうとう: 1.2ppm、ぶどう: 0.26ppm、パパイヤ: 0.71ppm) に規制対象の違いによる換算係数(おうとう: 0.66、パパイヤ: 0.66、ぶどう: 0.72) を乗じた値を用いてEDI試算をした。

陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)、陸棲哺乳類の乳類については、JMPRが評価したSTM (Milk: 0ppm, meat: 0ppm, fat: 0.008ppm, edible offal: 0.072ppm) を用いてEDI試算をした。

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

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

トリフルミゾール推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値率 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{体重}/\text{day}$)	ESTI/ARFD (%)
米 (玄米)	米	0.05	0.05	0.3	0
小麦	小麦	0.7	0.7	1.0	0
大麦	大麦	0.7	0.7	0.6	0
	麦茶	0.7	0.7	0.6	0
とうもろこし	スイートコーン	0.5	0.5	5.6	2
ごぼう	ごぼう	0.3	0.3	1.5	1
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	1.6	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.5	0.5	1.9	1
にんにく	にんにく	0.3	0.3	0.2	0
にら	にら	3	3	4.0	2
アスパラガス	アスパラガス	0.5	0.5	1.0	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	2	2	3.5	1
	らっきょう	2	2	2.1	1
にんじん	にんじん	0.5	0.5	2.2	1
	にんじんジュース	0.5	0.5	3.4	1
パセリ	パセリ (生)	1	1	0.2	0
	パセリ (乾燥)	1	1	0.9	0
セロリ	セロリ	15	15	82.7	30
トマト	トマト	2	2	21.9	9
ピーマン	ピーマン	3	3	7.7	3
なす	なす	1	1	6.5	3
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	1	1	1.6	1
	ししとう	1	1	1.0	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.7	0.7	4.4	2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.5	0.5	4.9	2
	ズッキーニ	0.5	0.5	3.6	1
しろりり	しろりり	0.3	0.3	2.5	1
すいか	すいか	0.2	0.2	6.6	3
メロン類果実	メロン	0.3	0.3	5.1	2
その他のうり科野菜	とうがん	1	1	17.0	7
	にがうり	1	1	8.1	3
オクラ	オクラ	0.5	0.5	0.7	0
しょうが	しょうが	0.5	0.5	0.5	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	5	5	8.1	3
	未成熟えんどう (豆)	5	5	8.5	3
りんご	りんご	0.7	0.7	10.0	4
	りんご果汁	0.7	0.7	7.4	3
日本なし	日本なし	1	1	15.1	6
西洋なし	西洋なし	1	1	14.0	6
もも	もも	0.7	0.7	9.5	4
すもも (プルーンを含む。)	プルーン	1	1	5.9	2
うめ	うめ	1	1	1.4	1
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	3	3	7.5	3
いちご	いちご	1	1	3.8	2
ぶどう	ぶどう	2	2	26.9	10
かき	かき	1	1	14.3	6
パイナップル	パイナップル	2	2	29.9	10
マンゴー	マンゴー	0.7	0.7	9.4	4
その他の果実	いちじく	0.7	0.7	5.4	2
茶	緑茶類	15	15	9.1	4
ホップ	ホップ	8	8	0.2	0

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

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

トリフルミゾール推定摂取量 (短期) : 幼小児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた数 値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米 (玄米)	米	0.05	0.05	0.5	0
小麦	小麦	0.7	0.7	2.1	1
大麦	大麦	0.7	0.7	0.5	0
	麦茶	0.7	0.7	1.2	0
とうもろこし	スイートコーン	0.5	0.5	12.0	5
ごぼう	ごぼう	0.3	0.3	1.9	1
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	3.5	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.5	0.5	3.2	1
にんにく	にんにく	0.3	0.3	0.2	0
にら	にら	3	3	6.3	3
にんじん	にんじん	0.5	0.5	5.2	2
パセリ	パセリ (生)	1	1	0.2	0
トマト	トマト	2	2	54.3	20
ピーマン	ピーマン	3	3	19.6	8
なす	なす	1	1	15.6	6
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.7	0.7	10.2	4
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.5	0.5	8.0	3
すいか	すいか	0.2	0.2	17.3	7
メロン類果実	メロン	0.3	0.3	8.8	4
オクラ	オクラ	0.5	0.5	2.2	1
しょうが	しょうが	0.5	0.5	0.7	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	5	5	6.2	2
	未成熟えんどう (豆)	5	5	9.0	4
りんご	りんご	0.7	0.7	22.5	9
	りんご果汁	0.7	0.7	23.6	9
日本なし	日本なし	1	1	28.8	10
もも	もも	0.7	0.7	29.7	10
うめ	うめ	1	1	3.4	1
いちご	いちご	1	1	10.8	4
ぶどう	ぶどう	2	2	61.2	20
かき	かき	1	1	20.9	8
パイナップル	パイナップル	2	2	64.0	30
茶	緑茶類	15	15	14.4	6

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

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

(参考)

これまでの経緯

昭和61年	4月14日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留基準告示
平成22年	4月28日	農林水産大臣から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
平成22年	9月24日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年	11月11日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	3月26日	残留農薬基準告示
平成27年	11月18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：セルリー）
平成28年	2月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	5月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	10月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	10月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申

トリフルミゾール

食品名	残留基準値	
	ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	※今回基準値を設定するトリフルミゾールとは、農産物にあつてはトリフルミゾール及び代謝物FM-6-1【(E)-4-クロロ- α , α , α -トリフルオロ-N-(1-アミノ-2-プロポキシエチリデン)-o-トルイジン】をトリフルミゾールに換算したものの和をいい、畜産物にあつてはトリフルミゾール及び塩基性条件下でFA-1-1【4-クロロ- α , α , α -トリフルオロ-o-トルイジン】に変換される代謝物をトリフルミゾールに換算したものの和をいい、魚介類にあつてはトリフルミゾールをいう。
小麦	0.7	
大麦	0.7	
ライ麦	0.7	
とうもろこし	0.5	
その他の穀類 ^{注1)}	0.7	
こんにゃくいも	1	
ごぼう	0.3	
その他のきく科野菜 ^{注2)}	0.5	
たまねぎ	0.2	
ねぎ(リーキを含む。)	0.5	
にんにく	0.3	
にら	3	
アスパラガス	0.5	
その他のゆり科野菜 ^{注3)}	2	
にんじん	0.5	
パセリ	1	
セロリ	15	
トマト	2	
ピーマン	3	
なす	1	
その他のなす科野菜 ^{注4)}	1	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	
しろりり	0.3	
すいか	0.2	
メロン類果実	0.3	
その他のうり科野菜 ^{注5)}	1	
オクラ	0.5	
しょうが	0.5	
未成熟えんどう	5	
りんご	0.7	
日本なし	1	
西洋なし	1	
マルメロ	2	
もも	0.7	
すもも(プルーンを含む。)	1	
うめ	1	
おうとう(チェリーを含む。)	3	
いちご	1	
ぶどう	2	
かき	1	
パンパイヤ	1	
パイナップル	2	
マンゴー	0.7	

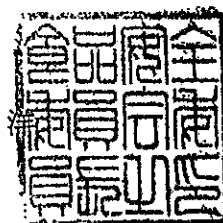
食品名	残留基準値	
		ppm
その他の果実 ^{注6)}	0.7	注6)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
茶 ホップ	15 8	
その他のハーブ ^{注7)}	0.5	注7)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注8)} の筋肉	0.03 0.03 0.03	注8)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03 0.03 0.03	
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1 0.1 0.1	注9)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1 0.1 0.1	
牛の食用部分 ^{注9)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1 0.1 0.1	
乳	0.02	
魚介類	0.3	



府食第 327 号
平成 28 年 5 月 17 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 2 月 5 日付け厚生労働省発生食 0205 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトリフルミゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トリフルミゾールの一日摂取許容量を 0.015 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.25 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

トリフルミゾール (第2版)

2016年5月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) ラット	12
(2) ヤギ	15
(3) ニワトリ	15
2. 植物体内運命試験	16
(1) きゅうり	16
(2) なし	17
(3) りんご	18
(4) ぶどう	18
(5) 後作物	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的土壌中運命試験①	20
(2) 好氣的土壌中運命試験②<揮散性試験：参考資料>	20
(3) 土壌吸着試験①	21
(4) 土壌吸着試験②	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験①	21
(2) 加水分解試験②	21
(3) 水中光分解試験① (太陽光)	22
(4) 水中光分解試験② (人工光)	22
(5) 水中光分解試験③	22

5. 土壤残留試験	23
6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 後作物残留試験	23
(3) 畜産物残留試験	24
(4) 魚介類における最大推定残留値	24
(5) 推定摂取量	24
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	26
(1) 急性毒性試験	26
(2) 急性神経毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	30
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	31
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	32
(5) 90日間亜急性毒性試験(代謝物[11]、ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	33
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	33
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	34
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	35
(2) 1世代繁殖試験(ラット) <一部参考資料>	36
(3) 1世代繁殖試験(マウス) <参考資料>	37
(4) 発生毒性試験(ラット) ①	38
(5) 発生毒性試験(ラット①の補足試験)	39
(6) 発生毒性試験(ラット) ②	39
(7) 発生毒性試験(マウス) <参考資料>	39
(8) 発生毒性試験(ウサギ)	40
(9) 発生毒性試験(代謝物[11]、ラット)	40
13. 遺伝毒性試験	41
14. その他の試験	42
(1) ラット胎盤に及ぼす影響試験	42
(2) 卵巣摘出妊娠ラットに対する影響試験	43
(3) ラット性周期に及ぼす影響試験	43
(4) 高用量投与によるラット繁殖系に及ぼす影響試験	44

(5) ラット血中ステロイドホルモンに及ぼす影響試験	44
(6) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)	45
(7) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)	46
Ⅲ. 食品健康影響評価	47
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	58
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	60
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	62
▪ 別紙 4 : 畜産物残留試験成績 (泌乳牛)	85
▪ 別紙 5 : 推定摂取量	86
▪ 参照	88

<審議の経緯>

－第1版関係－

1986年	4月	14日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	4月	28日	農林水産省から厚生労働省へ連絡及び基準値設定依頼（魚介類）
2010年	9月	24日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0924第4号）
2010年	9月	27日	関係書類の接受（参照2～4）
2010年	9月	30日	第349回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	10月	14日	第11回農薬専門調査会評価第二部会
2011年	12月	2日	第12回農薬専門調査会評価第二部会
2012年	2月	27日	第13回農薬専門調査会評価第二部会
2013年	7月	19日	追加資料受理（参照6～7）
2013年	7月	31日	第26回農薬専門調査会評価第二部会
2013年	8月	23日	第27回農薬専門調査会評価第二部会
2013年	9月	11日	第97回農薬専門調査会幹事会
2013年	9月	30日	第489回食品安全委員会（報告）
2013年	10月	1日	から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年	11月	6日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長への報告
2013年	11月	11日	第493回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照8）
2015年	3月	26日	残留農薬基準告示（参照9）

－第2版関係－

2015年	11月	18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：セルリー）
2016年	2月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食食0205第4号）
2016年	2月	9日	関係書類の接受（参照10、11）
2016年	2月	16日	第595回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年	3月	7日	第52回農薬専門調査会評価第二部会
2016年	3月	24日	第134回農薬専門調査会幹事会
2016年	4月	5日	第601回食品安全委員会（報告）
2016年	4月	6日	から5月5日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年	5月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年	5月	17日	第606回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

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

*: 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

*: 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

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

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

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

三枝順三

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子
松本清司 (座長代理) 腰岡政二
泉 啓介 根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有
浅野 哲 田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長) 代田真理子
長野嘉介 (座長代理) 玉井郁巳
井上 薫** 根本信雄
川口博明

森田 健
山手文至
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長) 小澤正吾
納屋聖人 (座長代理) 三枝順三
赤池昭紀 代田真理子
浅野 哲 永田 清
上路雅子 長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 清家伸康
赤池昭紀 (座長代理) 林 真

藤本成明
堀本政夫

相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

<第26回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤 正吾

<第27回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤 正吾

<第97回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤 正吾

林 真

要 約

イミダゾール系殺菌剤である「トリフルミゾール」(CAS No.68694-11-1)について、農薬抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(セルリー、しょうが等)の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(きゅうり、なし等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ・13週間途中計画殺群含む)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、免疫毒性(マウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トリフルミゾール投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。

発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、活動性低下、常同活動の減少等が認められたが、90日間亜急性神経毒性試験においては神経毒性は認められなかった。

ラットを用いた繁殖試験及び発生毒性試験において胎盤重量増加等がみられた。機序検討試験では血中エストラジオール濃度の低下傾向やテストステロン上昇が認められた。これらの影響はイミダゾール系殺菌剤にみられるアロマトーゼ阻害による可能性が示唆された。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をトリフルミゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄の無毒性量3.7 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数100で除した場合、一日摂取許容量(ADI)として0.037 mg/kg 体重/日が算出される。一方、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌において無毒性量が得られておらず、最小毒性量は4.6 mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量で観察された肝毒性の程度が軽度であるため、この最小毒性量を根拠にADIを設定した場合の追加の安全係数は3が適当であると考えられ、ADIは0.015 mg/kg 体重/日と算出される。この値は2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄を根拠とした場合の0.037 mg/kg 体重/日より低い値であることから、食品安全委員会は2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌の最小毒性量を用いてADIを設定することが適切であると判断した。

したがって、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌の最小毒性量である4.6 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300(種差:10、個体差:10、最小毒性量を用いたことによる追加係数:3)で除した0.015 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

また、トリフルミゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.25 mg/kg 体重を急性

参照用量 (ARfD) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：トリフルミゾール

英名：triflumizole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-4-クロロ- α,α,α -トリフルオロ-N-(1-イミダゾール-1-イル-2-プロポキシエチリデン)- σ -トルイジン

英名：(E)-4-chloro- α,α,α -trifluoro-N-(1-imidazol-1-yl-2-propoxyethylidene)- σ -toluidine

CAS (No. 68694-11-1)

和名：4-クロロ-N-[1-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-プロポキシエチリデン]-2-(トリフルオロメチル)-ベンゼンアミン

英名：4-chloro-N-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-propoxyethylidene]-2-(trifluoromethyl)-benzenamine

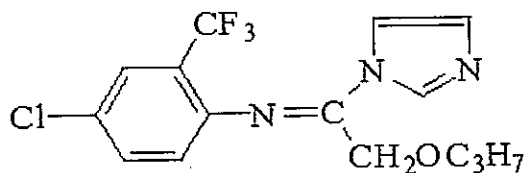
4. 分子式



5. 分子量

345.75

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリフルミゾールは、日本曹達(株)によって開発されたイミダゾール系殺菌剤である。本剤の作用機序は、糸状菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロール(脂質)の生合成を阻害し、結果として糸状菌細胞の膜構造を破壊することによって病原菌の生育を阻止すると考えられている。

わが国では、1986年4月に農薬登録が取得された。海外では米国、EU、カナダ、豪州及び台湾で登録が取得されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：セルリー）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、トリフルミゾールのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの (以下「[phe- ^{14}C]トリフルミゾール」という。) 又はイミノ基炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[imi- ^{14}C]トリフルミゾール」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からトリフルミゾールの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- ^{14}C]トリフルミゾールを 12 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 300 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は 10 mg/kg 体重で非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与 (以下 [1. (1)] において「反復経口投与」という。) して、ラット体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中放射能濃度は、低用量群では雌雄ともに投与 2 時間後に最高値となり、その後速やかに減少して、投与 48 時間後には $0.35 \mu\text{g/g}$ 以下となった。高用量群では、雌雄ともに投与 24 時間後に最高値となり、その後減少して、投与 48 時間後には $6.2 \mu\text{g/g}$ 以下となった。高用量群において血漿中濃度が最高値に達する時間は、低用量群より遅かった。(参照 2、7)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口				反復経口	
	12 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重/日	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	2.65	2.45	15.5	15.1	1.63	1.66
C _{max} ($\mu\text{g/g}$)	3.47	2.53	17.6	20.0	2.14	2.10
T _{1/2} (hr)	9.63	11.3	15.9	10.6	6.81	8.08
AUC _∞ (hr · $\mu\text{g/g}$)	58.3	47.9	790	820	24.8	28.3

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] の投与後 48 時間における尿中排泄率並びに組織及びカーカス¹中残留放射能の合計から、吸収率は少なくとも 71.8% と算出された。(参照 2、7)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

②分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリフルミゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は 10 mg/kg 体重で反復経口投与して、体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。組織中放射能濃度が比較的高かったのは、肝臓、腎臓及び脳であった。（参照 2、7）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与方法	投与量	測定時期	性別	
単回経口	12 mg/kg 体重	投与 24 時間後	雄	肝臓(1.22)、腎臓(0.50)、脳(0.42)、肺(0.40)、副腎(0.36)、脾臓(0.30)、心臓(0.30)、血漿(0.26)
			雌	肝臓(0.92)、脳(0.30)、肺(0.30)、副腎(0.30)、腎臓(0.26)、脾臓(0.22)、心臓(0.20)、血漿(0.20)
	300 mg/kg 体重	投与 48 時間後	雄	肝臓(14.5)、腎臓(5.58)、脳(5.18)、心臓(3.82)、肺(3.52)、副腎(2.90)、脾臓(2.74)、膵臓(2.46)、カーカス(2.28)、血漿(2.04)
			雌	肝臓(8.48)、脳(4.40)、腎臓(4.18)、カーカス(4.14)、心臓(2.76)、副腎(2.76)、肺(2.44)、脾臓(2.36)、膵臓(1.92)、子宮(1.36)、卵巣(1.24)、脂肪(1.08)、大腿筋(1.04)、血漿(0.90)
反復経口	10 mg/kg 体重/日	最終投与 24 時間後	雄	肝臓(1.01)、脳(0.42)、腎臓(0.39)、肺(0.31)、副腎(0.27)、心臓(0.24)、脾臓(0.20)、膵臓(0.18)、血漿(0.18)
			雌	肝臓(1.14)、腎臓(0.45)、脳(0.43)、肺(0.32)、副腎(0.28)、心臓(0.25)、脾臓(0.24)、膵臓(0.19)、カーカス(0.16)、卵巣(0.14)、血漿(0.13)

③代謝

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリフルミゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は 10 mg/kg 体重で反復経口投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。また、SD ラット（雌 5 匹）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリフルミゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、臓器中代謝物分析が行われた。

尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、尿及び糞中で微量のトリフルミゾール及び最大 16 の代謝物画分が得られたが、代謝物パターンは尿及び糞で大きく異なった。尿中の主要代謝物は [15]及び[19]であり、糞中では、低用量群で代謝物[9]、高用量群で代謝物[4]、反復経口投与群で代謝物[5]及び[19]が多く認められた。

臓器中代謝物分析の結果、投与 2 時間後で、代謝物[4]が脂肪に 7.84 $\mu\text{g/g}$ の濃

度で存在し、投与 12 時間後では 0.39 $\mu\text{g/g}$ と急速に低下した。ほかに主なものとしては、肝臓に代謝物[15]及び[17]がそれぞれ 0.98 及び 0.81 $\mu\text{g/g}$ 存在した。

トリフルミゾールのラットにおける主要代謝経路は、側鎖の酸化と代謝物の硫酸及びグルクロン酸抱合、さらに、アミド結合の開裂と、代謝物のベンゼン環の水酸化と代謝物の硫酸及びグルクロン酸抱合であると考えられた。(参照 2、7)

表 3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TRR)

試料	投与量 (投与方法)	性別	トリフルミゾール	代謝物
尿	12 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.69	[15](20.1)、[19](18.5)、[5](1.75)、[9](0.55)、[4](0.14)
		雌	0.55	[19](19.5)、[15](18.6)、[5](1.37)、[9](0.53)、[4](0.23)
	300 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.83	[15](17.3)、[19](13.3)、[4](3.02)、[5](0.70)、[9](0.41)
		雌	1.44	[15](24.2)、[19](8.58)、[4](3.17)、[5](1.04)、[9](0.55)
	10 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	0.05	[15](24.5)、[19](19.0)、[5](1.38)、[9](0.10)、[4](0.08)
		雌	0.11	[15](22.8)、[19](21.2)、[5](1.65)、[4](0.09)、[9](0.08)
糞	12 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	1.51	[9](8.32)、[5](6.12)、[19](4.15)、[4](1.76)
		雌	1.50	[9](9.29)、[5](5.54)、[19](3.55)、[4](1.54)
	300 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.93	[4](13.8)、[5](9.75)、[15](2.79)、[9](1.76)、[19](1.62)
		雌	0.77	[4](18.0)、[5](5.18)、[15](4.28)、[19](2.30)、[9](1.21)
	10 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	0.32	[5](10.1)、[19](4.43)、[15](2.67)、[4](0.68)、[9](0.45)
		雌	0.43	[19](11.4)、[5](10.1)、[15](2.78)、[4](0.77)、[9](0.34)

注) ほかに代謝物として、[2]、[3]、[6]、[7]、[8]、[11]、[12]、[13]、[16]、[17]及び[18]が検出された。

④排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- ^{14}C] トリフルミゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は 10 mg/kg 体重/日で反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。いずれの投与群においても、投与後 48 時間で 90%TAR 以上が排泄され、主に尿中に排泄された。(参照 2、7)

表 4 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR) ^a

投与方法	単回経口				反復経口	
	12 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	74.0	70.3	78.9	77.5	74.4	69.5
糞	19.3	19.5	20.5	14.6	21.7	21.9
組織及び カーカス	1.91	1.73	1.21	1.59	1.96	2.34

^a: 300 mg/kg 体重単回投与群は投与後 96 時間の値

(2) ヤギ

泌乳ヤギ (系統不明、雌 1 頭) に [phe-¹⁴C] トリフルミゾールを 14.3 mg/kg 体重/日 (280 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 2 回、5 日間カプセル経口投与し、乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、6 日間採取し、筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓は投与開始 6 日後のと殺時に採取して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中の放射能は初回投与後 24 時間以内に定常状態に達し、初回投与 120 時間後に 0.18% TAR となった。尿及び糞中への累積排泄率は初回投与後 36~48 時間まで速やかな上昇を示し、その後は緩やかに増加した。初回投与 120 時間後の尿及び糞中の排泄率は 56.0 及び 19.9% TAR であった。

組織中放射能濃度は全体的に低く、最も高い肝臓で 11.3 µg/g (0.40% TAR)、胃内容物中には 8.63 µg/g の放射能が認められた。

いずれの試料においても未変化のトリフルミゾールは認められなかった。10% を超える代謝物として、肝臓では [2] が 79.2% TRR、[15] が 12.4% TRR、乳汁中では [15] が 29.1% TRR、[19] が 12.6% TRR、[16] が 11.8% TRR、[5] が 10.4% TRR 認められた。ほかに、代謝物 [7] 及び [12] が乳汁中に認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。(参照 12、13)

(3) ニワトリ

産卵鶏 (系統不明、雌 5 羽) に [phe-¹⁴C] トリフルミゾールを 39 mg/kg 飼料相当 (3 羽) 又は 53 mg/kg 飼料相当 (2 羽) の用量で 5 日間経口投与し、卵及び排泄物は投与期間中 1 日 1 回採取し、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉は投与開始 6 日後のと殺時に採取して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の大部分 (85.3% TAR) が投与開始後 5 日で排泄された。卵中放射能は投与期間中増加した。投与開始 5 日後の卵黄中放射能 (0.899~2.31 µg/g) は、卵白 (0.074~0.408 µg/g) に比べ高かった。

組織中放射能濃度は、脂肪及び筋肉に比べて肝臓及び腎臓で高かった (肝臓: 0.989~1.23 µg/g、腎臓: 0.537~0.677 µg/g、脂肪: 0.050~0.067 µg/g、筋肉: 0.017~0.049 µg/g)。

卵白/卵黄中の主要成分として、未変化のトリフルミゾールが 13.4/3.7% TRR

認められ、代謝物では、[2] (35.3/22.1%TRR) 及び[6]/[7] (12.6/3.0%TRR) が 10%TRR を超えて認められた。

肝臓中放射能の大部分は組織結合性の残渣に認められ、単一の代謝物として[2] 又は蛋白分解処理の過程で[2]に変換される代謝物が推定された。(参照 12、13)

2. 植物体内運命試験

(1) きゅうり

温室ポット栽培のきゅうり (品種: 相模半白) の 2~3 葉期の第 2 本葉 (約 80 cm²) 上面に、[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 0.132 mg/葉で滴下処理し、処理 1、3、7、14、21 及び 45 日後に処理葉、非処理葉、根及び果実を採取 (葉面処理 A)、葉柄の基部に小果実をつけた本葉の表面に、[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 0.165 mg/葉で滴下処理し、処理 3、7 及び 14 日後に果実を採取 (葉面処理 B)、又は約 10 cm の長さになった果実表面に、[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 0.041 mg/果実で滴下処理し、処理 1、3、7 及び 14 日後に果実を採取 (果実処理) して、植物体内運命試験が実施された。

きゅうり各試料の放射能分布は表 5 に示されている。

葉面処理 A では、植物体全体で処理 45 日後には 13.8%TAR まで減少し、半減期は約 10 日であった。放射能の大部分は処理葉に留まり、果実を含めた他の部位への移行は僅か (1.2%TAR 未満) であった。処理葉では、未変化のトリフルミゾールは処理 45 日後に 0.4%TAR まで減少し、主要代謝物として[11]が処理 7 日後に最大 7.7%TAR 検出された。ほかに、代謝物[2]、[4]、[10]及び[13]が少量検出された。

葉面処理 B では、葉から果実への移行はほとんどなく、処理 14 日後で 0.07%TAR であった。

果実処理では、全ての採取時点において残留放射能は葉面処理の場合より高く、果実処理では果実内部への浸透性が大きいことが示唆された。処理果実では、未変化のトリフルミゾールは処理 14 日後に 18.9%TAR まで減少し、主要代謝物として[11]が処理 7 日後に最大 12.5%TAR 検出された。ほかに少量代謝物として[2]、[4]、[10]及び[13]が認められた。(参照 2、7)

表5 きゅうり各試料の放射能分布(%TAR)

処理区	試料	画分	処理 3 日後	処理 14 日後	処理 45 日後	
葉面処理 A	処理葉	表面洗浄液	68.7	32.6	4.1	
		葉	抽出液	12.5	10.1	6.5
			抽出残渣	0.3	1.2	2.0
果実処理	処理果実	表面洗浄液	51.9	17.4	/	
		果皮	抽出液	25.1		33.7
			抽出残渣	5.4		13.7
		果肉	抽出液	11.7		16.5
			抽出残渣	1.9		2.1

/: 測定されず

(2) なし

温室ポット栽培の接木後3年生幼木のなし(品種:長十郎)の小果実1個及び果叢葉8~12枚を付けた短果枝の4枚の葉(各約50cm²)上面に、[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを0.100mg/4葉で滴下処理し、処理0、1、3、7、14、21、31、60及び90日後に処理葉、非処理葉、果実を採取(葉面処理)、又は果実(約142g)表面に[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを0.034mg/果実で滴下処理し、処理0、1、3、7及び14日後に、果実を採取(果実処理)して、植物体内運命試験が実施された。

なし各試料の放射能分布は表6に示されている。

葉面処理では、処理葉、非処理葉及び果実の合計で処理90日後には16.7%TARまで減少し、半減期は約7日であった。放射能の大部分は処理葉に留まり、非処理葉及び果実への移行は1.00%TAR以下であった。処理葉では未変化のトリフルミゾールは処理90日後に0%TARまで減少し、主要代謝物として[11]が処理3日後に最大25.2%TAR検出された。ほかに、代謝物[2]、[4]、[5]、[7]、[10]及び[13]が少量検出された。

果実処理では、残留放射能の大部分は全ての採取時期で表面洗浄液及び果皮に認められ、果肉及び芯への移行量は2%TAR以下であった。主要代謝物として、[11]が処理1日後から7日後まで17.3~17.8%TARとほぼ一定で推移した。ほかに、代謝物[2]、[4]、[10]及び[13]が少量検出された。(参照2、7)

表6 なし各試料の放射能分布(%TAR)

処理区	試料	画分	処理1日後	処理7日後	処理14日後	処理90日後
葉面処理	処理葉	表面洗浄液	91.9	41.2	7.28	2.28
		葉抽出液	4.29	7.63	5.18	9.45
		抽出残渣	0.50	1.22	1.63	4.28
果実処理	処理果実	表面洗浄液	43.4	21.5	9.67	/
		果皮抽出液	23.8	30.1	28.5	
		抽出残渣	0.93	1.57	1.8	
		果肉	0.29	1.72	1.58	
		芯	0.14	0.16	0.15	

/: 測定されず

(3) りんご

温室ポット栽培の接木後3年生幼木のりんご(品種:スターキングデリシャス)の発育枝中央部の4枚葉(各約40 cm²)上面に、[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを0.050 mg/4葉の用量で滴下処理し、処理0、1、3、7、14、21、31、60及び90日後に処理葉及び非処理葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

りんご処理葉試料の放射能分布は表7に示されている。

処理葉及び非処理葉における残留放射能の合計の半減期は約4日であった。処理葉の残留放射能の大部分は表面洗浄液中に見られ、経時的に減少した。葉肉中の残留放射能は処理7日後から90日後まで6.91~10.8%TARとほぼ同じ割合で推移した。非処理葉への移行はほとんどなかった。処理葉における未変化のトリフルミゾールは速やかに減少し、半減期は1日以内であった。主要代謝物は[11]であり、1~3日後には19%TARを占めた。ほかに、代謝物[2]、[4]、[5]、[10]及び[13]並びに僅かな[7]が検出された。(参照2、7)

表7 りんご処理葉試料の放射能分布(%TAR)

供試部位	処理葉全体	放射能分布(%TAR)		
		表面洗浄液	抽出液	抽出残渣
処理1日後	80.4	76.1	4.01	0.33
処理7日後	33.7	23.7	8.96	1.01
処理14日後	16.5	7.83	7.06	1.63
処理31日後	18.3	7.46	8.86	1.98
処理90日後	7.86	0.95	5.13	1.78

(4) ぶどう

温室栽培のぶどう(品種:不明)の約10枚の葉と花をつけた枝に[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを280 g ai/haの用量で葉面処理し、処理0、3、7、14、31及び67日後に採取し、処理葉及び果実に分別し、又は1房の幼果に[phe-¹⁴C]トリフ

ルミゾールを 280 g ai/ha の用量で果実処理し、処理 0、3、7、14 及び 35 日後に処理果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、葉における放射能の大部分は表面洗浄液に認められ、処理 67 日後の残留放射能は 15.0% TAR であった。果実への移行は 2% TAR 未満であった。葉の主要成分は、未変化のトリフルミゾール（処理 0 日後：98% TRR、処理 67 日後：7.5% TRR）であり、主要代謝物として[11]が処理 67 日後に 11.1% TRR 認められた。ほかに、代謝物[2]、[4]、[5]、[7]、[8]、[10]及び[13]が少量検出された。

果実処理では、残留放射能の大部分は表面洗浄液に認められ、処理 35 日後には 7.5% TAR に減少した。果実の主要成分は未変化のトリフルミゾールであり、処理 0 日後の 95.5% TRR から処理 35 日後には 31.2% TRR に減少し、代謝物[11]は処理 35 日後には 7.59% TRR に増加した。ほかに、代謝物[2]、[4]、[5]、[7]、[8]、[10]及び[13]が少量認められた。（参照 12、13）

(5) 後作物

土壌に ^{14}C で標識（標識位置不明）したトリフルミゾールを約 1,400 g ai/ha の用量で処理 30、120 及び 365 日後、又は約 12,700 g ai/ha の用量で処理 30 日後に、それぞれレタス、かぶ及び小麦を作付けして植物体内運命試験が実施された。かぶは根部及び地上部、小麦は青刈り、穀粒、干し草及びわらを分別して採取した。

残留放射能は、小麦のわらで最も高く認められ、処理 30 日後の 1.65 mg/kg から処理 365 日後には 0.478 mg/kg に減少した。

後作物中の主要代謝物は表 8 に示されている。

各種後作物中において 49 種の代謝物が同定され、10% TRR 及び 0.01 mg/kg を超えて検出された代謝物として、[20]、[21]、[22]、[23]及び[24]が認められた。これらのうち、代謝物[22]は代謝物[13]のグルコース抱合体、代謝物[24]は代謝物[20]のアミノ酸抱合体であった。（参照 12、13）

表 8 後作物中の主要代謝物

代謝物	後作物	%TRR	mg/kg
[20]	レタス	34.9	0.425
	かぶ地上部	30.6	0.602
	小麦わら	11.7	1.26
[21]	かぶ地上部	12.5	0.246
	小麦穀粒	61.4	0.400
	小麦干し草	14.9	0.876
	小麦わら	11.1	1.19
[22]	レタス	22.9	0.279
[23]	かぶ根部	11.4	0.109
[24]	小麦穀粒	13.3	0.0865

植物体内におけるトリフルミゾールの主要代謝経路は、イミダゾール環の開裂であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

埴壤土（神奈川）及び軽埴土（神奈川）に[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 0.75 mg/kg 乾土となるように混和処理し、15 及び 25 °C で 14 日間インキュベートし、0、7、14、21、28、42、56、70、84 及び 98 日後に土壌を採取して、好氣的土壌中運命試験が実施された。

トリフルミゾールは土壌中では比較的分解されやすく、半減期は 15 °C で 10 ~ 25 日、25 °C で 6 ~ 10 日であった。主要分解物は[2]、[4]、[10]及び[11]であり、いずれも 25 °C 条件で処理 7 ~ 14 日後に最高値を示した。また、時間経過とともに揮散性物質が増加した。この傾向は埴壤土のほうが大きかった。

トリフルミゾールの主要分解経路は、[11]及び[4]を経由して[2]となり、[2]の一部は系外へ揮散し、土壌に吸着されたものは微生物により、徐々に CO₂ に分解されると考えられた。（参照 2、7）

(2) 好氣的土壌中運命試験②<揮散性試験：参考資料²⁾>

埴壤土（神奈川）に[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 1.0 mg/kg 乾土となるように混和処理し、14 日間インキュベートし、7 及び 14 日後に土壌を採取して、好氣的土壌中運命試験が実施された。

トリフルミゾールは比較的揮散しにくい、分解物[2]は一部土壌から揮散した。（参照 2、7）

²⁾ 情報量が少ないため参考資料とした。

(3) 土壤吸着試験①

[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを用いて、埴壤土（神奈川県）及び軽埴土（神奈川県）における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 32.0~50.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 2,050~3,200 であった。（参照 2、7）

(4) 土壤吸着試験②

トリフルミゾールを用いて、黄色土・埴壤土（福島）、褐色火山灰土・シルト質埴壤土（茨木）、灰色台地土・砂質埴壤土（愛知）及び砂土（宮崎）における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 11.1~27.5、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 739~2,870 であった。（参照 2、7）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 3 及び 6（McIlvaine 緩衝液）並びに pH 9（Atkins-Pantin 緩衝液）の各緩衝液に、トリフルミゾールを 0.5 及び 5 mg/L となるように添加し、25 及び 50 °C の条件下で、pH 3 は最長 31 時間、pH 6 は最長 524 時間、pH 9 は最長 135 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

トリフルミゾールの加水分解半減期は表 9 に示されている。

分解物としては、全ての pH において[4]のみが検出された。（参照 2、7）

表 9 トリフルミゾールの加水分解半減期（時間）

濃度 (mg/L)	25°C			50°C		
	pH 3	pH 6	pH 9	pH 3	pH 6	pH 9
0.5	12.7	353	75.5	1.31	59.4	2.27
5	14.5	317	57.2	1.29	50.1	2.88

(2) 加水分解試験②

pH 5 及び 7（Clarke-Lubs 緩衝液）並びに pH 9（Sørensen 緩衝液）の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 5 mg/L となるように添加し、25±1°C の暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

トリフルミゾールの加水分解半減期は表 10 に示されている。

分解物としては、全ての pH において[4]のみが検出された。（参照 2、7）

表 10 トリフルミゾールの加水分解半減期（日）

pH	緩衝液の希釈倍率			
	原液	5 倍	10 倍	50 倍
5	3.91	8.24	8.88	11.4
7	13.3	45.7	64.6	119
9	3.25	3.66	3.93	13.9

(3) 水中光分解試験①（太陽光）

蒸留水に[imi-¹⁴C]トリフルミゾールを 5 mg/L の濃度で添加し、自然太陽光を 96 時間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

光照射区において、トリフルミゾールは経時的に減少し、96 時間後には 9.7% TAR であった。分解物[4]が 96 時間後には 53.0% TAR 認められたほか、分解物[5]、[11]等が検出された。暗所対照区においてトリフルミゾールは 86.6% TAR であった。トリフルミゾールの太陽光分解による半減期は約 29 時間であった。（参照 2、7）

(4) 水中光分解試験②（人工光）

蒸留水に[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 5 mg/L の濃度で添加し、180 分人工光（詳細不明）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

光照射区において、トリフルミゾールは経時的に減少し、180 分後には 8.0% TAR であった。また、同時間に分解物として、[14]が 17.2% TAR、[11]が 8.7% TAR 認められた。暗所対照区においてトリフルミゾールは 93.5% TAR であった。（参照 2、7）

(5) 水中光分解試験③

滅菌蒸留水（pH 6.4）及び滅菌河川水（英国、pH 7.8）に[phe-¹⁴C]トリフルミゾールを 1.8 mg/L の濃度で添加し、25±2 °C で 120 時間、キセノン光（光強度：40.7～44.3 W/m²、波長範囲：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

河川水中において、トリフルミゾールは 0 時間の 98.6% TAR から 120 時間後の 7.8% TAR まで速やかに分解した。10% TAR を超える分解物は[4]と[11]で、120 時間後にそれぞれ 11.7% TAR 及び 51.3% TAR であった。トリフルミゾールの蒸留水及び河川水での半減期はそれぞれ 3.0 及び 1.2 日、太陽光換算で 17.0 及び 6.4 日であった。河川水について、暗所対照区の半減期は 6.0 日と計算され、暗所対照区での分解を差し引いた補正半減期を求めたところ、太陽光換算で 8.0 日であった。この結果から、トリフルミゾールは特に河川水中で容易に光分解する

と考えられた。(参照 2、7)

5. 土壌残留試験

第三紀埴土(長野)及び沖積埴土(青森)を用い、トリフルミゾール、分解物[2]、[4]及び[11]を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 11 に示されている。(参照 2、7)

表 11 土壌残留試験における推定半減期

試験	土壌	推定半減期(日)	
		トリフルミゾール	トリフルミゾール +分解物[2]、[4]、[11]
容器内試験	第三紀埴土	5	14
	沖積埴土	1	13
ほ場試験	第三紀埴土	37	49
	沖積埴土	14	23

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、野菜、果実等を用い、トリフルミゾール及び代謝物[11]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。トリフルミゾールの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したもも(果皮)における 25.4 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したセルリーで認められた 7.22 mg/kg であった。代謝物[11]の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫した茶(製茶)で認められた 4.55 mg/kg であった。(参照 2、7、10)

(2) 後作物残留試験

かぼちゃ(品種:不明)の収穫約 30 日前又はきゅうり(品種:不明)の生育初期より、トリフルミゾールを 280 g ai/ha の用量で 7±1 日間隔で計 5 回処理し、両作物とも最終処理後に収穫した。かぼちゃの最終処理約 30、60、90、180 及び 270 日後にキャベツ、棉、たまねぎ、トマト及び小麦、又はきゅうりの最終処理約 30、60、90 及び 180 日後にレタス、かぶ及び小麦を後作物として作付けし、後作物残留試験が実施された。分析はトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物を代謝物[2]へ変換し、含量として測定した。

小麦青刈りで最大 0.20 mg/kg、小麦干し草で最大 0.14 mg/kg 及び小麦わらで最大 0.14 mg/kg の残留が認められた以外は、後作物における残留値は 0.01 mg/kg 未満又は 0.01 mg/kg を僅かに上回る程度であった。(参照 12、13)

(3) 畜産物残留試験

泌乳牛（系統不明、一群3頭）を用いた28日間カプセル経口〔トリフルミゾール（原体）：10 mg/kg 飼料相当（低用量）、50 mg/kg 飼料相当（高用量）〕投与による畜産物残留試験が実施された。試料として、乳汁が毎日朝晩、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓が試験終了時に採取された。分析は、トリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物（代謝物[2]へ変換した合量）並びに代謝物[3]（高用量のみ）とされた。

結果は別紙4に示されている。

乳汁中におけるトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物の合量は、低用量でいずれも0.02 µg/mL未満、高用量で最大0.11 µg/mLであった。代謝物[3]は高用量においていずれも0.01 µg/mL未満であった。

組織中におけるトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物の合量の最大残留値は、低用量及び高用量とも肝臓で認められ、それぞれ0.50 µg/g及び4.6 µg/gであった。代謝物[3]は肝臓及び腎臓で検出されなかった。（参照12、13）

(4) 魚介類における最大推定残留値

トリフルミゾールの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

トリフルミゾールの水産PECは0.033 µg/L、BCFは1,430（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は0.235 mg/kgであった。（参照3）

(5) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験及び別紙4の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値を用いて、トリフルミゾールを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表12に示されている（別紙5参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、トリフルミゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表12 食品中より摂取されるトリフルミゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1 kg)	小児 (1~6歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重:56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	146	94.7	148	156

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 2、7)

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3 50、100、500 (腹腔内) ^a	-	50	うずくまり、歩行失調、正向反射の消失、体温低下、脱力	
		SD ラット	雄 3 100、500、 750 (腹腔内) ^a	-	100	歩行失調、呼吸数低下、体温低下、脱力による伏臥、閉眼、尿失禁、正向反射の消失、750 mg/kg 体重で全例死亡	
	睡眠時間 (ペントバルビ タール誘発)	ICR マウス	雄 4~5	0、10、25、50 (腹腔内) ^a	10	25	睡眠時間の延長
	ペンテトラ ゾール誘発 痙攣抑制作 用	ICR マウス	雄 5	0、50、75、 100 (腹腔内) ^a	-	50	痙攣抑制、死亡率低下
	体温	SD ラット	雄 5	500 (腹腔内) ^b	-	500	体温低下
		日本 白色種 ウサギ	雄 1~3	50、100、200 (静脈内) ^b	-	50	体温低下 100 mg/kg 体重以上で死亡例
	自然脳波 (皮質脳波)	日本 白色種 ウサギ	雄 5	5、10、50 (静脈内) ^b	-	5	大徐波、紡錘波の出現
	自然脳波 (深部脳波)	日本 白色種 ウサギ	雄 6	2.5、5、10、 50 (静脈内) ^b	2.5	5	覚醒波消失、徐波化
呼吸器・ 循環器系	血圧、 心拍数、 呼吸	日本 白色種 ウサギ	雄 6 1、5、10、25、 50 (静脈内) ^b	5	10	一過性降圧、心拍数減少、浅い呼吸	
自律神経系	摘出輸精管	Hartley モルモ ット	雄 6 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^c	-	10 ⁻⁵	Adr による収縮を増強	
	摘出気管	Hartley モルモ ット	雄 7 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^d	-	10 ⁻⁵	Ach、His による収縮を増強	

消化器系	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 8	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) ^e	-	10 ⁻⁵	Ach、His、塩化バ リウムによる収縮 を抑制
骨格筋	前脛骨筋	NZW ウサギ	雄 8	10、30、50 (静脈内) ^b	10	30	腓骨神経電気刺激 による筋収縮力の 増強 50 mg/kg 体重で 死亡例

- : 最大無作用量は設定されなかった。
a : 溶媒は、0.5%CMC 生理食塩水を用いた。
b : 溶媒は、Tween80 を含有する生理食塩水を用いた。
c : 溶媒は、Tyrode 液を用いた。
d : 溶媒は、Krebs-Henseleit 液を用いた。
e : 溶媒は、Tween80 を含有する Tyrode 液を用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

トリフルミゾール原体の、ラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 2、7)

表 14 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	715	695	投与量：雄 417、500、600、720、864、1,037、1,244 及び 1,493 mg/kg 体重、雌 417、500、600、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重 雌雄 417 mg/kg 体重以上： 音に対する反射消失、接触に対する反射消失、自発運動減少、横臥、伏臥、背位、体温低下、流涎、流涙、眼瞼下垂及び眼瞼閉鎖 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,060	1,780	投与量：雄 395、593、889、1,333 及び 2,000 mg/kg 体重、雌 592、888、1,333、2,000、3,000 及び 4,500 mg/kg 体重 雄 395 mg/kg 体重以上、雌 592 mg/kg 体重以上： 歩行失調、伏臥位、脱力、流涙、体温低下、尿失禁、閉眼、心拍数低下、呼吸数低下 雄：889 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：888 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	560	510	投与量：雄 347、417、500、600、720 及び 864 mg/kg 体重、雌 347、417、500、600、720、864 及び 1,037 mg/kg 体重 雌雄 347 mg/kg 体重以上： 音に対する反射消失、接触に対する反射消失、自発運動減少、横臥、伏臥、間代性痙攣、体温低下、流涙、眼瞼下垂及び眼瞼閉鎖

				鎖 雌雄：417 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌：尿失禁 雌雄：死亡例なし
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌雄：音に対する反射消失、接触に対する 反射消失、自発運動減少及び眼瞼下垂 雌：横臥、伏臥、体温低下及び流涙 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌雄：自発運動減少、伏臥、体温低下、流 涙、眼瞼下垂及び眼瞼閉鎖、 雄：音に対する反射消失、接触に対する反 射消失、横臥及び背位 雌雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	895	710	音に対する反射消失、接触に対する反射消 失、自発運動減少、横臥、伏臥、背位、体 温低下、流涎、流涙、含血分泌物（眼）、 眼瞼下垂及び眼瞼閉鎖 雄：385 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	710	530	音に対する反射消失、接触に対する反射消 失、自発運動減少、横臥、伏臥、背位、間 代性痙攣、体温低下、流涙、眼瞼下垂、眼 瞼閉鎖及び挙尾 雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：385 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、流涙、流涎、閉眼、鼻汁 雌雄：死亡例なし
		>3.2	>3.2	

代謝物及び原体混在物のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 2、7）

表 15 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	代謝物[2]	SD ラット 雌雄各 10 匹	961	771	自発運動低下、脱力、伏臥位、歩行失調、反応性低下、正向反射低下及び呼吸緩徐 雄：819 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：579 mg/kg 体重以上で死亡例
	代謝物[3]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>3,000	自発運動低下、反応性低下、脱力及び歩行失調 雄：死亡例なし 雌：3,000 mg/kg 体重で死亡例
	代謝物[4]	SD ラット 雄 10 匹、	5,880	3,410	雌雄：自発運動低下、脱力、伏臥位、歩行失調

		雌 5 匹			雌：呼吸緩徐、正向反射低下 雄：3,471 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,785 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物[5]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>3,000	雌雄：自発運動低下、脱力、伏臥位、 歩行失調 雄：反応性低下、正向反射低下 雌：死亡例なし 雌：3,000 mg/kg 体重で死亡例	
代謝物[7]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	2,000～ 3,000	雌雄：自発運動低下、脱力、伏臥位、 歩行失調、反応性低下、正向反射低下 雌：呼吸緩徐、体温低下 雄：死亡例なし 雌：3,000 mg/kg 体重で死亡例	
代謝物[8]	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,000	1,000	自発運動低下、脱力、伏臥位、歩行失 調、反応性低下及び正向反射低下 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例	
代謝物[9]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>3,000	雌雄：3,000 mg/kg 体重で自発運動低 下、脱力及び歩行失調 雌：伏臥位、反応性低下、正向反射低 下、尿失禁及び体温低下 雌雄：死亡例なし	
代謝物[10]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>3,000	自発運動低下、脱力、伏臥位、歩行失 調、反応性低下及び正向反射低下 雄：死亡例なし 雌：3,000 mg/kg 体重で死亡例	
代謝物[11]	SD ラット 雌雄各 10 匹	4,990	2,130	雌雄：自発運動低下、脱力、伏臥位及 び歩行失調 雌：反応性低下、正向反射低下、尿失 禁、流涙、呼吸緩徐及び体温低下 雄：4,167 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,561 mg/kg 体重以上で死亡例	
代謝物[13]	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,940	2,140	自発運動低下、脱力、伏臥位、歩行失 調、反応性低下、正向反射低下、尿失 禁、流涙、呼吸緩徐及び体温低下 雄：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,593 mg/kg 体重以上で死亡例	
原体 混在物①	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	約 3,000	自発運動低下、反応性低下、正向反射 低下、脱力、歩行失調、うずくまり、 体温低下、尿失禁、下痢、流涙及び呼 吸緩徐 雄：死亡例なし 雌：3,000 mg/kg 体重で死亡例	
原体 混在物②	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>3,000	自発運動低下、反応性低下、うずくま り及び歩行失調 雌雄：死亡例なし	

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 11 匹）を用いた単回強制経口（原体：雄：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重、雌：0、25、100 及び 200 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与日に活動性低下、常同活動の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、7）

表 16 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例（1 例） ・被毛変色[§]、体温低下、浅い呼吸[§]及び呼吸緩徐[§]（1 日目） ・活動性低下[§]（1 日目） ・歩行、移動度及び正向反射の異常の増加（1 日目） ・水平活動及び常同活動の増加（8 日目） 	
200 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例（1 例） ・正向反射障害[§]、四肢機能障害[§]、被毛変色[§]、浅い呼吸[§]、呼吸緩徐[§]（1 日目） ・歩行、移動度及び正向反射の異常の増加（1 日目）
100 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性低下[§]（1 日目） ・前肢及び後肢握力低下（1 日目） ・水平活動、常同活動及び垂直活動の減少（1 日目） ・垂直活動の増加（8 日目） 	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性低下[§]（1 日目） ・立上がり回数の減少、前肢握力低下、体温低下（1 日目） ・水平活動、垂直活動及び常同活動の減少（1 日目）
25 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験せず

§：有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と判断した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

アンゴラ種ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施され、皮膚刺激性は陰性であった。日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施され、ウサギの眼粘膜に対しごく弱い刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Cumulative Contact Enhancement 法）が実施され、ごく弱い皮膚感作性が認められた。（参照 2、7）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	15.3	177
	雌	1.8	17.2	218

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量³増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：15.3 mg/kg 体重/日、雌：17.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1～3 週） ・ 食餌効率低下[§] ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 肝小葉周辺性脂肪変性[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 食餌効率低下[§] ・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ T.Chol 及び TP 増加 ・ ChE 減少 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 肝小葉周辺性脂肪変性
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.2	33.1	381
	雌	4.2	42.6	466

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：33.1 mg/kg 体重/日、雌：42.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、7)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 8 週以降) ・カリウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§] ・カリウム増加 ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^{§§} : 有意差検定は行われていないが、検体投与による影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた混餌 (原体: 0、70、700 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.10	40.9	117
	雌	4.88	47.8	133

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、70 ppm 以上投与群の雄及び 700 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 70 ppm 未満 (4.10 mg/kg 体重/日未満)、雌で 70 ppm (4.88 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、7)

表 22 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 汎小葉性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ MCHC 減少
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ 網状赤血球数及び割合増加 ・ 全般的覚醒上昇、保定時反応性低下^{§§}（投与 13 週後） ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ 網状赤血球数及び割合増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉周辺性肝細胞空胞化[§]
70 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大^a 	毒性所見なし

^a : 70 ppm 及び 700 ppm のみ

[§] : 700 ppm では有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^{§§} : 2,000 ppm では有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

全ての検査項目について、検体投与による影響は認められなかったことから、本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、7）

(5) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物[11]、ラット）

代謝物[11]の SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（代謝物[11]：0、50、200、800 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 代謝物[11]の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	13.1	53.1	207
	雌	3.6	14.4	59.0	232

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、いずれの投与群でも雄には毒性所見は認められず、3,200 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 3,200 ppm (207 mg/kg 体重/日)、雌で 800 ppm (59.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、7）

表 24 代謝物[11]の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	3,200 ppm 以下 毒性所見なし	・尿比重増加 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加
800 ppm 以下		毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（主群：一群雌雄各 4 匹、13 週中間と殺群：一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.33	10.0	34.1
	雌	3.27	10.7	35.2

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

投与開始前及び投与期間を通して、対照群を含む全群の動物で軟便又は水様便が観察されたが、試験期間を通して死亡例はなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：10.0 mg/kg 体重/日、雌：10.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7）

表 26 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ALP 及び OCT ^s 増加	・RBC 減少 ・ALP、ALT ^s 及び OCT ^s 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^s：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.7	15.1	62.0
	雌	4.6	18.0	78.0

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

100 ppm 群以上の雄で尿タンパクの増加が認められたが、用量相関性がなく、腎臓への影響を示唆するその他の変化が認められないことから、毒性学的意義のある所見ではないと考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (3.7 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm 未満 (4.6 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、7)

表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~26 週以降)、摂餌量減少、食餌効率低下 ・ALT 増加 ・脾小葉腺房萎縮 ・肝局所性炎症及び壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~26 週以降)、摂餌量減少、食餌効率低下 ・Hb 及び WBC 減少 ・ALP 減少 ・LDH 増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・好酸性変異肝細胞巣 ・発達黄体[§]
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝び慢性脂肪性空胞、小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量減少及び尿タンパク増加 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・肝び慢性脂肪性空胞、好塩基性変異肝細胞巣、胆管硝子様変性/線維化
100 ppm 以上	100 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝局所性炎症及び壊死並びに小葉中心性肝細胞肥大 (軽度)

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (0、100、400 及び 1,600 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 29 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.2	67.4	296
	雌	21.7	88.1	362

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 16.2 mg/kg 体重/日、雌: 21.7

mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、7)

表 30 2年間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 5 週以降) ・ 食餌効率低下 ・ PLT 増加 ・ Neu 比増加 ・ Lym 比減少 ・ 無機リン、AST、ALT 及び ChE 増加 ・ 肝細胞壊死、色素沈着 ・ 肝脂肪変性 ・ 腎再生上皮増加 ・ 脾色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§] (投与 1 週以降) ・ PLT 増加 ・ Neu 比増加 ・ Lym 比減少 ・ T.Chol 減少
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 減少 ・ T.Chol 減少 ・ 肝絶対^{§§}及び比重量増加 ・ 肝肉芽腫様炎症[§]、肝細胞肥大、肝細胞核大小不同 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無機リン増加 ・ 肝絶対及び比重量^{§§}増加 ・ 肝脂肪変性、肝細胞肥大、肝細胞核大小不同 ・ 副腎色素沈着
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^{§§} : 400 ppm では有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(原体: 0、30、70 及び 170 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、P 及び F₁世代の一部の母動物を妊娠 21 日に帝王切開して胎児の形態学的検査が行われた。

表 31 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	70 ppm	170 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.1	4.8	11.8
		雌	2.5	5.8	13.9
	F ₁ 世代	雄	2.6	5.8	14.1
		雌	2.8	6.6	16.2
	F ₂ 世代	雄	2.6	6.0	14.5
		雌	3.0	6.9	16.4

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

胎児の形態学的検査の結果、奇形の発生は認められなかった。

本試験において、親動物では 170 ppm 投与群の雄で下垂体絶対及び比重量減少が、雌で腎絶対及び比重量増加等が、児動物で産児数減少が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 70 ppm (P 雄 : 4.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.8 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 5.8 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 6.6 mg/kg 体重/日、F₂雄 : 6.0 mg/kg 体重/日、F₂雌 : 6.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、170 ppm 投与群で交尾率、妊娠率、出産率には影響がみられなかったが、胎盤重量増加が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 70 ppm (P 雄 : 4.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.8 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 5.8 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 6.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、7)

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児 : F _{1a} 、F _{1b}		親 : F ₁ 、児 : F _{2a} 、F _{2b}		親 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	170 ppm	毒性所見なし	・胎盤重量増加	毒性所見なし	・腎絶対及び比重量増加 ・胎盤重量増加	・下垂体絶対及び比重量減少	毒性所見なし
	70 ppm 以下		毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	170 ppm	・平均産児数減少		170 ppm 以下 毒性所見なし		/	
	70 ppm 以下	毒性所見なし					
胎児	170 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし			

/ : 試験せず

(2) 1 世代繁殖試験 (ラット) <一部参考資料>

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、70、170 及び 420 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が計画されたが、高用量投与群において分娩異常がみられ出産児の生存率が著しく低下したため、試験は F₁ 新生児を離乳した時点で中止された。

本試験は F₁ 新生児を離乳した時点で中止されたことから、食品安全委員会は、一般毒性に関する試験結果は参考資料とする一方、1 世代繁殖試験として、ADI の設定には用いないが繁殖能に対する評価は可能であると判断した。

表 33 1 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	170 ppm	420 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代			
	雄	4.85	11.7	29.0
	雌	5.47	13.6	33.3

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

全ての投与群において妊娠期間の延長が認められたが、2 世代繁殖試験（ラット）【12. (1)】及び本試験の結果を総合的に判断し、420 ppm 投与群で認められた妊娠期間の延長を投与の影響であると判断した。

本試験において、170 ppm 以上投与群の親動物で、分娩時出血、死産及び出産率の低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 70 ppm（雄：4.85 mg/kg 体重/日、雌：5.47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

なお、親動物では 420 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 420 ppm 投与群で出産児生存率低下等が認められた。（参照 2、7）

表 34 1 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁	
		雄	雌
親動物	420 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 3 週） ・摂餌量[§]及び摂水量減少[§] ・交配期間延長[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 8 週及び 13 週） ・摂餌量[§]及び摂水量減少[§] ・肝絶対及び比重量増加 ・分娩異常による切迫と殺 ・性周期延長、不完全な膣の上皮細胞角化 ・交配期間延長 ・妊娠期間延長
	170 ppm 以上	170 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・分娩時出血 ・死産 ・出産率低下
	70 ppm		毒性所見なし
児動物	420 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・出産児数及び生存産児数減少 ・出産児生存率低下 ・出生児体重低下 ・水腎症 	
	170 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(3) 1 世代繁殖試験（マウス）＜参考資料⁴＞

本剤の投与により、ラットの繁殖に影響がみられたので、比較のため、ICR マウス（一群雌雄各 6 匹）に、交配前 3 週間、交配、妊娠及び哺育期間を通じトリフルミゾールを混餌（原体：0、800 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与して、1 世代繁殖試験が実施された。

⁴ ラットとの比較のために 2 用量で実施された試験であり、ガイドラインを充足しないため参考資料とした。

表 35 1 世代繁殖試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	91.3	192
	雌	120	292

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、親動物の雄では 800 ppm 以上投与群で腎絶対重量減少が、雌では妊娠期間延長が、児動物では 800 ppm 以上投与群で死産児数増加が認められた。（参照 2、7）

表 36 1 世代繁殖試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁	
		雄	雌
親動物	1,600 ppm	・心絶対重量減少 ・肝絶対重量増加	
	800 ppm 以上	・腎絶対重量減少 [§]	・妊娠期間延長
児動物	1,600 ppm	・生後 4 日生存率低下 ・体重増加抑制傾向	
	800 ppm 以上	・死産児数増加	

§：1,600 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と考えられた。

(4) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～16 日に強制経口（原体：0、10、35 及び 120 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で認められた腎盂拡張（10 mg/kg 体重/日投与群：16.5%、35 mg/kg 体重/日投与群：19.2%、120 mg/kg 体重/日投与群：19.5%）は試験実施機関の背景データ（1.8～13.5%）の範囲を僅かに超えるが、用量相関性がなく、発生毒性試験（ラット）②[12. (6)]では 35 mg/kg 体重/日投与群における発現率は 1.9%であり、両機関での再現性が認められないことから、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、35 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、7）

表 37 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日		・骨格変異(第 14 肋骨痕跡)増加
35 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 (120mg/kg 体重/日:妊娠 6~7 日以降、35 mg/kg 体重/日:妊娠 8~9 日以降) 及び 摂餌量減少 ・肝絶対 [§] 及び比重量増加、脾絶対 及び比重量増加 ・胎盤重量増加	・低体重 ・生存胎児数減少 ・死亡胚胎児増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(5) 発生毒性試験（ラット）①の補足試験

ラットを用いた発生毒性試験 [12. (4)] の最小用量群 (10 mg/kg 体重/日) において、一部の腹で胎盤重量の増加が認められたので、SD ラット (一群雌 15 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体: 0 及び 3 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

投与群の親動物及び胎児において毒性所見は認められなかった。(参照 2、7)

(6) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体: 0、3、7 及び 35 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、35 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎盤重量増加等、同用量の胎児で死亡胚胎児増加が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 7 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、7)

表 38 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
35 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 (妊娠 6~16 日) 及び摂餌量減少 ・胎盤重量増加	・死亡胚胎児増加
7 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 発生毒性試験（マウス）＜参考資料⁵⁾＞

ICR マウス (一群雌 8~9 匹) の妊娠 0~18 日にトリフルミゾールを混餌 (原体: 0、1,000 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与して、発生毒性試験が実施された。

⁵⁾ ラットとの比較のため 2 用量で実施された試験であり、ガイドラインを充足しないため参考資料とした。

表 39 発生毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	144~214	295~398

本試験において、母動物では 1,000 ppm 以上投与群で肝絶対重量の増加が、胎児では 2,000 ppm 投与群で骨格変異である第 14 肋骨の出現頻度増加が認められた。また、1,000 ppm 以上投与群で有意差はないものの胎盤重量に増加傾向が認められた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、7）

(8) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、7）

表 40 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（妊娠 8 日及び 11 日以降） ・ 肝絶対重量増加 ・ 卵巣絶対重量減少 ・ 胎盤重量減少 ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(9) 発生毒性試験（代謝物[11]、ラット）

代謝物[11]を SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~16 日に強制経口（代謝物[11]：0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群で妊娠黄体数の増加に統計学的有意差が認められたが、背景データの範囲内であり、偶発的なものと考えられた。ほかに、投与の影響と考えられる所見はなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、7）

13. 遺伝毒性試験

トリフルミゾール原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母を用いた体細胞組換え試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 41 に示されており、全ての試験結果が陰性であり、トリフルミゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、7、14)

表 41 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	24~24,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性 ¹⁾
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	8~8,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性 ¹⁾
	体細胞組換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D ₄ 株) (遺伝子転換)	1~1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL-V79)	①9.75~156 µg/mL(+S9) ②1.22~19.5 µg/mL(-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)	①5~40 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ②5~20 µg/mL (-S9) (24 時間及び 48 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	12.5~40 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (雌雄各 5 匹)	単回経口投与 1,000~4,000 mg/kg 体重 (投与 12、24 及び 48 時間後にと殺)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (雌雄各 5 匹)	単回経口投与 160、533.3、1,600 mg/kg 体重 (投与 24 及び 48 時間後にと殺)	陰性 ²⁾

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 高濃度で菌の生育阻害

2) : いずれの濃度でも毒性症状発現

主に動物、植物及び土壌又は水由来の代謝物[2]、[4]、[5]、[11]及び[13]、動物及

び植物由来の代謝物[7]及び[8]、動物及び土壌由来の代謝物[9]、植物、土壌及び水由来の代謝物[10]、動物由来の代謝物[3]並びに原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 42 に示されている。試験結果は全て陰性であった。(参照 2、7)

表 42 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物[2]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.5~1,000 µg/プレート(-S9)	陰性
代謝物[3]			0.1~500 µg/プレート(+S9)	
代謝物[4]			1~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物[5]			0.05~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
代謝物[7]			1~50,000 µg/プレート(-S9)	陰性
			1~10,000 µg/プレート(+S9)	
代謝物[8]			5~10,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
			10~50,000 µg/プレート(-S9)	
代謝物[9]			5~10,000 µg/プレート(+S9)	陰性
			0.5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	
代謝物[10]			1~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物[11]			0.1~2,400 µg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物[13]			1~50,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物①			5~10,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物②	10~50,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性		

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

注) 全ての代謝物について高濃度で菌の生育阻害

14. その他の試験

ラットを用いた繁殖試験 [12. (1) 及び(2)] において生存産児数減少、異常分娩、交配期間及び妊娠期間の延長、胎盤重量増加等が、発生毒性試験 [12. (4)、(5) 及び(6)] において胎盤重量増加等が認められたことから、これらに関する機序検討試験が実施された。

(1) ラット胎盤に及ぼす影響試験

本剤のラット胎盤に及ぼす影響を評価するため、SD ラット (一群雌 20~21 匹) の妊娠 7 日から 14、16、18 又は 20 日のと殺時まで混餌 (原体: 0 及び 1,200 ppm: 検体摂取量は 53.0~81.9 mg/kg 体重/日) 投与して、胎盤の肥大状況の観察及び胎盤中の lactogenic hormone (胎盤性ラクトージン rPL) 濃度の測定が実施された。

投与群では、体重増加抑制 (妊娠 10 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 8 日以降) がみられた。妊娠 18 及び 20 日にと殺した動物では、胎盤重量が 2 倍に増加し胎盤組織中 rPL 濃度が 1/2 以下に低下した。妊娠 20 日にと殺した動物では死亡胎

児数（特に後期死亡）の増加がみられた。これらのことから、胎盤機能不全は妊娠後期から末期に起こっていると考えられた。（参照 2、7）

（2）卵巣摘出妊娠ラットに対する影響試験

本剤のラット胎盤への影響が中枢性であるか卵巣への影響を介したものであるかを評価するために、SD ラット（一群雌 4～6 匹）の妊娠 0～21 日又は 12～21 日に混餌（原体：0 及び 500 ppm）投与し、一部の群で妊娠 12 日に卵巣摘出を行って、母動物及び胎児の状態観察が行われた。

試験群の処置内容及び試験結果の概要は表 43 に示されている。

B 群においてのみ、特異的に胎児後期死亡が増加し、A 群（対照群）以外の全試験群で胎盤重量増加がみられた。これらのことから、本剤によって引き起こされた胎児後期死亡は、卵巣への影響を介した可能性が考えられた。また、卵巣摘出によって胎盤肥大が起こることが示された。（参照 2、7）

表 43 試験群の処置内容及び試験結果の概要

試験群	投与量 (ppm)	投与期間	卵巣摘出の有無	結果の概要
A	0	-	-	-
B	500	妊娠 0～21 日	-	胎盤重量増加、胎児後期死亡増加、平均生存胎児数減少
C	500	妊娠 12～21 日	-	胎盤重量増加
D	500	妊娠 0～21 日	+	胎盤重量増加
E	500	妊娠 12～21 日	+	胎盤重量増加
F	0	-	+	胎盤重量増加

（3）ラット性周期に及ぼす影響試験

ラットを用いた繁殖試験において、本剤の投与により性周期が乱され、交配期間が延長したことから、規則的な性周期（4 日周期）をもつ Wistar-Imamichi ラット（一群雌 4 匹、対照群 2 匹）に、性周期の各時期（発情前期、発情期、発情後期、発情休止期）の朝、トリフルミゾールを単回強制経口（原体：0、100、300 mg/kg 体重）投与して、本剤が性周期のどの時期に変化を及ぼすか、またどのような変化パターンを示すかについて検討された。

各投与群における性周期の時間は表 44 に示されている。

発情前期を除く各性周期における単回投与により、性周期の延長又は短縮がみられた。（参照 2、7）

表 44 各投与群における性周期の時間 (時間)

投与時期	投与量 (mg/kg 体重)		
	0	100	300
発情前期 (P)	96	96	96
発情期 (E)	96	96	111 ^a
発情後期 (D ₁)	96	120 ^b	138 ^c
発情休止期 (D ₂)	96	107 ^d	60 ^e

^a: D₁及びD₂期の延長 (約半日延長)

^b: D₁及びD₂期の延長 (約1日延長)

^c: D₁、D₂及びE期の延長 (約2日延長)

^d: 3/4例でE期の延長 (約1日延長)、1/4例で周期全体が約2/3に短縮

^e: 周期全体が約2/3に短縮

(4) 高用量投与によるラット繁殖系に及ぼす影響試験

SDラット (一群雌雄各6匹) に、交配前2週間、交配期間及び妊娠期間を通じてトリフルミゾールを混餌 (原体: 0及び800 ppm: 検体摂取量 54.0~61.9 mg/kg 体重/日) 投与して、高用量を投与した場合のラット繁殖系への影響について検討された。

検体投与群の母動物では、体重増加抑制 (妊娠14及び20日)、摂餌量減少 (妊娠20日) 及び妊娠期間の延長がみられ、5匹が分娩時期になっても分娩できず、妊娠21~25日に死亡した。残る1匹も妊娠24日に分娩したが、全て死産児であった。交尾率及び妊娠率には影響はみられなかった。 (参照2、7)

(5) ラット血中ステロイドホルモンに及ぼす影響試験

繁殖試験及び発生毒性試験において、本剤がステロイドホルモン量に影響を与えることが示唆されたので、SDラット (一群雌7匹) の妊娠0~21日にトリフルミゾールを混餌 (原体: 0、100及び500 ppm) 投与して、妊娠末期の血清及び胎盤中のホルモン量が測定された。

血中及び胎盤中の各ホルモン量は表45に示されている。

500 ppm投与群では、妊娠末期の血中プロゲステロン (P) の有意な増加及びエストラジオール (E₂) の軽度な低下傾向がみられた。妊娠末期に血中E₂/P比の低下が認められた。100 ppm投与群では影響はみられなかった。胎盤中のホルモン濃度には影響はみられなかった。 (参照2、7)

表 45 血中及び胎盤中の各ホルモン量

ホルモン		投与群		
		0 ppm	100 ppm	500 ppm
血清	プロゲステロン (ng/mL)	20.9	23.5	36.9 **
	エストラジオール (pg/mL)	128	113	97.7
	テストステロン (pg/mL)	180	249 *	230 *
	エストラジオール/プロゲステロン	6.4	4.9	2.7 **
胎盤抽出液	プロゲステロン (ng/mL)	21.5	-	22.1
	エストラジオール (pg/mL)	120	-	116
	エストラジオール/プロゲステロン	4.9	-	6.1

* : p<0.05, ** : p<0.01 (t検定)

- : 測定せず

以上の機序検討試験より、本剤投与による血中エストラジオール濃度の低下傾向が認められた。本剤の投与動物においてアロマターゼ測定は実施されていないものの、イミダゾール系殺菌剤ではアロマターゼ阻害が報告されている⁶。本剤投与によるラットを用いた繁殖試験で認められた性周期及び妊娠期間の延長、胎盤重量増加等、並びにラットの発生毒性試験において観察された胎盤重量増加の原因として、卵巣におけるアロマターゼ阻害によるエストラジオール低下の可能性が推察された。

(6) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

ラット (系統不明、一群雌雄各 5 匹) にトリフルミゾールを 0 及び 200 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間反復経口投与して、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照として、PB (75 mg/kg 体重/日) 又は 3-MC (25 mg/kg 体重/日) の 4 日間反復腹腔内投与群が設けられた。

トリフルミゾール投与群の雌雄で、対照群に比べ統計学的に有意な肝絶対及び比重量の増加 (雄 : +32%、雌 : +24%) 並びに P450 の増加傾向が認められた。

各種酵素活性への影響は表 46 に示されている。トリフルミゾール、PB 及び 3-MC 投与群とも、PNAS、7-EC 活性の増加が認められた。EROD 活性への影響は、トリフルミゾール及び PB 投与群では認められず、3-MC 投与群で増加が認められた。

トリフルミゾール投与により肝絶対及び比重量並びに P450 の増加が認められたことから、肝薬物代謝酵素の誘導が示唆された。また、各種酵素活性への影響

⁶ ①Trösken ER, Scholz K, Lutz RW, Völkel W, Zarn JA, Lutz WK. (2004). Comparative assessment of the inhibition of recombinant human CYP19 (aromatase) by azoles used in agriculture and as drugs for humans. *Endocrine Research*. 30. 387-94.
 ②Beltrame D, di Salle E, Giavini E, Gunnarsson K, Brughera M. (2001). Reproductive toxicity of exemestane, an antitumoral aromatase inactivator, in rats and rabbits. *Reproductive Toxicology*. 15. 195-213.

の検討から、トリフルミゾールはPBと類似の酵素誘導を示すことが考えられた。
(参照 14)

表 46 各種酵素活性への影響

投与群	性別	PNAS	7-EC	EROD
対照	雄	48.1	232	0.99
	雌	34.3	107	0.90
	全体	41.2	169	0.95
トリフルミゾール	雄	114	505	1.21
	雌	59.9	151	1.25
	全体	86.8*	328*	1.23
PB	雄	126	535	1.50
	雌	72.7	218	1.06
	全体	99.1*	376*	1.28
3-MC	雄	130	1,480	52.7
	雌	103	1,340	38.1
	全体	117*	1,410*	45.4*

注) 数値の単位 : nmoles/hr/mg protein

* : p<0.05

(7) 28日間免疫毒性試験 (マウス)

BALB/c マウス [一群雌 10 匹 : ヒツジ赤血球 (SRBC) アッセイ、一群雌 8 匹 : ナチュラルキラー細胞 (NK) アッセイ] にトリフルミゾールを混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 47 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、SRBC アッセイではシクロホスファミド、NK アッセイでは再構成のポリクローナル抗体が用いられた。

表 47 28日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	4.4	43	413

2,000 ppm 投与群において体重増加抑制が認められ (対照群増加量の 53%)、また、抗 SRBC の IgM が減少した (-45%、p<0.05)。NK 細胞活性に対する影響は認められなかった。(参照 12、14)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリフルミゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（セルリー、しょうが等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したトリフルミゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたトリフルミゾールの体内吸収率は、投与後 48 時間で少なくとも 71.8% と算出された。投与後 48 時間で 90% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中における未変化のトリフルミゾールは微量で、主要代謝物として [15] 及び [19] が認められた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギにおいては 10% TRR を超える代謝物として、乳汁中で [5]、[15]、[16] 及び [19]、肝臓中で [2] 及び [15] が認められた。未変化のトリフルミゾールはいずれの試料中においても認められなかった。産卵鶏においては、卵白/卵黄中の主要成分として未変化のトリフルミゾールのほか、代謝物 [2] 及び [6]/[7] が 10% TRR を超えて認められた。肝臓中には代謝物 [2] が認められた。

¹⁴C で標識したトリフルミゾールの植物体内運命試験の結果、未変化のトリフルミゾールは速やかに減少した。主要代謝物は [11] で、可食部においてきゅうり果実で最大 12.5% TAR、なし果実の表面洗浄液及び果皮抽出液中で 17.3~17.8% TAR 認められた。後作物（レタス、かぶ及び小麦）においては、代謝物 [20]、[21]、[22]、[23] 及び [24] が 10% TRR を超えて認められた。

トリフルミゾール及び代謝物 [11] を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるトリフルミゾール及び代謝物 [11] の最大残留値は、セルリーの 7.22 mg/kg 及び茶（製茶）の 4.55 mg/kg であった。海外におけるトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物を分析対象化合物（含量として測定）とした後作物残留試験の結果、小麦の青刈り、干し草及びわらの残留値はそれぞれ最大で 0.20、0.14 及び 0.14 mg/kg であった。

泌乳牛を用いた分析対象化合物をトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物（含量として測定）並びに代謝物 [3] とした畜産物残留試験の結果、乳汁中のトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物の含量の残留最大値は 0.11 µg/mL であった。代謝物 [3] は定量限界未満であった。組織中のトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物の含量の最大残留値は肝臓の 4.6 µg/g であり、代謝物 [3] は検出されなかった。

魚介類におけるトリフルミゾールの最大推定残留値は 0.235 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、トリフルミゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞肥大、脂肪変性、肝細胞壊死等）に認められた。

発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、活動性低下、常同活動の減少等が認められたが、90 日間亜急性神経毒性試験においては神経毒性は認められなかった。

ラットを用いた繁殖試験及び発生毒性試験において、胎盤重量増加等が認められた。機序検討試験では血中エストラジオール濃度の低下傾向やテストステロン上昇が認められた。これらの影響はイミダゾール系殺菌剤にみられるアロマトラーゼ阻害による可能性が示唆された。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として[11]が認められた。代謝物[11]はラットにおいて僅かに検出され、急性経口毒性及び 90 日間亜急性毒性はトリフルミゾールより弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。また、催奇形性も認められなかった。

海外における後作物の植物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物として[20]、[21]、[22]、[23]及び[24]が認められたが、トリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物を含量として測定した後作物残留試験において、ほとんどの残留値は 0.01 mg/kg 未満又は 0.01 mg/kg を僅かに上回る程度であった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として[2]、[5]、[6]/[7]、[15]、[16]及び[19]が認められたが、これらの代謝物はいずれもラットにおいて検出された。

以上より、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をトリフルミゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表 48 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 49 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の雄において一般毒性に対する無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で検討が行われた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で無毒性量 (3.7 mg/kg 体重/日) が得られており、ラットの雄における無毒性量は 3.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄の無毒性量 3.7 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数 100 で除した場合、一日摂取許容量 (ADI) として 0.037 mg/kg 体重/日が算出される。一方、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌において無毒性量が得られておらず、最小毒性量は 4.6 mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量で観察された肝毒性の程度が軽度であるため、この最小毒性量を根拠に ADI を設定した場合の追加の安全係数には 3 が適当であると考えられ、ADI は 0.015 mg/kg 体重/日と算出される。この値は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄を根拠とした場合の 0.037 mg/kg 体重/日より低い値であることから、食品安全委員会は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌の最小毒性量を用いて ADI を設定することが適切であると判断した。

したがって、食品安全委員会はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌の最小毒性量である 4.6 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 300 (種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 3) で除した 0.015 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、トリフルミゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.015 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	4.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

ARfD	0.25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<参考>

<JMPR、2013年>

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<EPA、2012年>

cRfD	0.0117 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300

(一般の集団に対して)

aRfD	0.25 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

(13~49歳の女性に対して)

aRfD	0.1 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠6~16日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

<EFSA、2009年>

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠6~16日
(投与方法)	強制経口

(無毒性量)
(安全係数)

10 mg/kg 体重/日
100

(参照 14~16)

表 48 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) D				参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	EFSA	食品安全委員会	
ラット	90日間亜急性 毒性試験	0、20、200、2,000 ppm	雄：15.3 雌：17.2	雄：15.3 雌：17.2 雌雄：腎及び肝重 量増加、肝脂肪滴 貯留	雄：15.3 雌：17.2	雄：15.3 雌：17.2 雌雄：体重増加抑 制等	
		雄：0、1.4、15.3、177 雌：0、1.8、17.2、218	雌雄：腎及び肝重 量増加、肝脂肪滴 貯留				雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
ラット	90日間亜急性 神経毒性試験	0、70、700、2,000 ppm	133.3	4.1	雄：— 雌：4.88	雄：4.10 雌：4.88	
		雄：0、4.10、40.9、 117 雌：0、4.88、47.8、 133	毒性所見なし	肝重量増加等 (神経毒性は認め られない)	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等	雌雄：体重増加抑 制等	
ラット	2年間慢性毒 性/発がん性 併合試験	0、100、400、1,600 ppm	—	3.5	雄：3.7 雌：—	雄：3.7 雌：4.6	
		雄：0、3.7、15.1、 62.0 雌：0、4.6、18.0、 78.0	肝障害(雄：好酸性 肝細胞巣、雌：脂 肪空胞、炎症及び 壊死)	肝重量増加等 (神経毒性は認め られない)	雌雄：肝絶対及び比 重量増加等 雌：小葉中心性肝 細胞肥大等	雌雄：体重増加抑 制等	
マウス	2世代繁殖試 験	0、30、70、170 ppm	母動物：8.5 児動物：3.5 繁殖能：3.5	親動物：4.8 児動物：4.8 繁殖能：4.8	(発がん性は認め られない)	発がん性は認めら れない	
		P 雄：0、2.1、4.8、 11.8 P 雌：0、2.5、5.8、 13.9	児動物：F ₃ 産児雌 交尾率、妊娠率低	親動物：4.8 児動物：4.8 繁殖能：4.8	親動物 P 雄：4.8 P 雌：5.8 F ₁ 雄：5.8 F ₁ 雌：6.6	親動物及び児動 物 P 雄：4.8 P 雌：5.8 F ₁ 雄：5.8 F ₁ 雌：5.8	

無毒性量(mg/kg体重/日) ①							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	EFSA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		F ₁ 雄：0、2.6、5.8、 14.1 F ₁ 雌：0、2.8、6.6、 16.2 F ₂ 雄：0、2.6、6.0、 14.5 F ₂ 雌：0、3.0、6.9、 16.4 <米国> P：0、1.5、3.5、8.5	増加、肝及び腎重量増加 児動物：毒性所見なし 繁殖能：産児数減少等	雄で児動物体重、生存率及び産児数減少、F _{1a} 産児で産児数減少、F _{3a} 産児で総産児死亡率増加、F _{1b} 及びF _{2b} 産児で発達影響 繁殖能：F _{1a} 、F _{2a} 及びF _{3a} の母動物で妊娠期間延長	下等	F ₂ 雄：6.0 F ₂ 雌：6.9 児動物 P雄：4.8 P雌：5.8 F ₁ 雄：5.8 F ₁ 雌：6.6 繁殖能 P雄：4.8 P雌：5.8 F ₁ 雄：5.8 F ₁ 雌：6.6 親動物 雄：下垂体絶対及び比重量減少 雌：腎絶対及び比重量増加 児動物：産児数減少 繁殖能：胎盤重量増加	F ₁ 雌：6.6 F ₂ 雄：6.0 F ₂ 雌：6.9 親動物：肝絶対及び相対重量の増加 児動物：水腎症等繁殖能：妊娠期間延長等(繁殖能に於いての本質的な影響はない)
	発生毒性試験 ①	0、10、35、120	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)

無毒性量(mg/kg体重/日) ①						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	EFSA	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	発生毒性試験 ②	0、3、7、35	母動物及び胎児：7 母動物：体重増加抑制等 胎児：後期吸収胚/死亡胎児増加 (催奇形性は認められない)	-		母動物及び胎児：7 母動物：胎盤重量増加等 胎児：胎児後期死亡増加 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、3.2、33.1、381 雌：0、4.2、42.6、466	33 体重増加抑制、肝重量増加等	雄：33.1 雌：42.6 雌雄：成長抑制		雄：33.1 雌：42.6 雌雄：体重増加抑制等
	2年間発がん性試験	0、100、400、1,600 ppm 雄：0、16.2、67.4、296 雌：0、21.7、88.1、362	16 肝重量増加、肝脂肪変性等 (発がん性は認められない)	雄：16.2 雌：21.7 肝病理所見 (発がん性は認められない)	16 肝病理所見 (発がん性は認められない)	雄：16.2 雌：21.7 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、50、100、200	母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制、胎盤重量減少等 胎児：24時間生存率低下等	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制、胎盤重量の減少等 胎児：24時間生存率低下等	母動物及び胎児：100	母動物及び胎児：100 母動物：摂餌量減少等 胎児：低体重

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	EFSA	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
			(催奇形性は認められない)		(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0, 5, 25, 50	母動物及び児動物 : 50 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び児動物 : 50 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		
イヌ	1年間慢性毒性試験	0, 100, 300, 1,000 ppm	10	雄 : 10.00 雌 : 10.69	雄 : 10.0 雌 : 10.7	雄 : 10.0 雌 : 10.7
		雄 : 0, 3.33, 10.0, 34.1 雌 : 0, 3.27, 10.7, 35.2	雌雄 : ALP 増加、肝重量増加等	雌雄 : ALP 増加、肝絶対及び比重量増加等	雌雄 : ALP 増加等	雌雄 : 肝絶対重量増加等
	ADI		NOAEL : 3.5 SF : 100 ADI : 0.04	LOAEL : 3.5 UF : 100 FQPA SF : 3 cPAD : 0.0117	NOAEL : 4.8 SF : 100 ADI : 0.05	NOAEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.037
	ADI 設定根拠資料		ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2世代繁殖試験(ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験及び90日間亜急性神経毒性試験の投与量間隔を考慮した総合評価)	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL : 無毒性量 LOAEL : 最小毒性量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 UF : 不確実係数 FQPA SF : Food Quality Protection Act safety factor cPAD : chronic Population Adjusted Dose (米国では、試験成績から NOAEL が得られなかったため、LOAEL から求めた慢性参照用量 cRID に FQPA SF=3 をかけて求めた population adjusted dose により評価が行われた。)

- 1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
-：無毒性量は設定できなかった。/：記載なし

表 49 トリフルミゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験 ①	雄：417、500、600、 720、864、1,037、1,244、 1,493 雌：417、500、600、 720、864、1,037	雌雄：－ 雌雄：自発運動減少、横臥等
	急性毒性試験 ②	雄：395、593、889、 1,333、2,000 雌：592、888、1,333、 2,000、3,000、4,500	雌雄：－ 雌雄：歩行失調等
	急性神経毒性 試験	雄：0、25、100、400 雌：0、25、100、200	雌雄：25 雌雄：活動性低下、前肢握力低下等
マウス	急性毒性試験	雄：347、417、500、 600、720、864 雌：347、417、500、 600、720、864、1,037	雌雄：－ 雌雄：自発運動減少、横臥等
ARfD			NOAEL：25 SF：100 ARfD：0.25
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
[2]	FA-1-1	2-アミノ-5-クロロベンゾトリフルオリド
[3]	FA-1-5	2-アミノ-5-クロロ-3-ヒドロキシベンゾトリフルオリド
[4]	FD-1-1	4'-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)-2-プロポキシアセトアニリド
[5]	FD-2-1	4'-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)-2-ヒドロキシアセトアニリド
[6]	FD-4-1	4'-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)ホルムアニリド
[7]	FD-6-1	4'-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)-2-(2-ヒドロキシプロポキシ)アセトアニリド
[8]	FD-7-1	2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソ酢酸
[9]	FM-2-1	(E)-4-クロロ- α,α,α トリフルオロ-N[1-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシエチリデン]- σ -トルイジン
[10]	FM-5-1	(E)-N(1-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ]-2-プロポキシエチル)ホルムアミド
[11]	FM-6-1	(E)-4-クロロ- α,α,α トリフルオロ-N(1-アミノ-2-プロポキシエチリデン)- σ -トルイジン
[12]	FM-7-1	(E)-4-クロロ- α,α,α トリフルオロ-N(1-メトキシ-2-プロポキシエチリデン)- σ -トルイジン
[13]	FM-8-1	(E)-4-クロロ- α,α,α トリフルオロ-N(1-アミノ-2-ヒドロキシエチリデン)- σ -トルイジン
[14]	FM-3-1	(E)-4-クロロ- α,α,α トリフルオロ-N[1-(1H-イミダゾール-1-イル)エチリデン]- σ -トルイジン
[15]	FA-1-5-S	2-アミノ-5-クロロ-3-ヒドロキシベンゾトリフルオリドと硫酸の縮合反応物(1:1)
[16]	FA-1-5-G	2-アミノ-5-クロロ 3-ヒドロキシベンゾトリフルオリドと D-グルコピラノシドウロン酸の 6- β 縮合反応物(1:1)
[17]	FD-2-1-S	硫酸水素 2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-アミノ
[18]	FD-2-1-G	6-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル)- β -D-グルコピラノシドウロン酸

記号	略称	化学名
[19]	FM-8-1-S	(E)-4-クロロ- α,α,α トリフルオロ-N-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチリデン)- α トルイジンと硫酸の縮合反応物(1:1)
[20]	IV (FD-9-1) (JMPR 評価書)	[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア
[21]	XIV (JMPR 評価書)	(2Z)-4-ヒドロキシヘクス-2-エネジオイックアシド
[22]	XXIII (JMPR 評価書)	[13]のグルコース抱合体
[23]	XXV (JMPR 評価書)	1-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシウレア
[24]	XXVIII (JMPR 評価書)	3-(2-アミノプロプ-2-エノイル)-1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア
原体 混在 物①	-	-
原体 混在 物②	-	-

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
7-EC	7-エトキシマリン O-デエチラーゼ
EROD	7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
3-MC	3-メチルコランスレン
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PLT	血小板数
PNAS	p-ニトロアニソール O-デメチラーゼ
RBC	赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能

T. Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

＜別紙3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						トリフルミゾール		代謝物[11]		合計		トリフルミゾール		代謝物[11]		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
水稻 (露地) (玄米) S60年度	1	WP a) 20倍 10分間 浸漬	1a	158	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.005				
			1b	158	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.005				
			1c	158	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.005				
水稻 (露地) (稲わら) S60年度	1	b) 200倍 48時間 浸漬	1a	158	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
			1b	158	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
			1c	158	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
水稻 (露地) (玄米) S63年度	1	c) 0.5% 粉衣	1a	133	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.05					
			1b	133	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.05					
			1c	133	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.05				
水稻 (露地) (玄米) S63年度	1	EC a) 200倍 48時間 種子浸漬	1a	177	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
			1b	175	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
			1c	175	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
水稻 (露地) (稲わら) S63年度	1	b) 20倍 10分間 種子浸漬	1a	160	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
			1b	156	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
			1c	156	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
水稻 (露地) (稲わら) S63年度	1	c) 5倍 種子重量 の3% 吹付け	1a	177	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.10					
			1b	175	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.10					
			1c	175	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.10					

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
小麦 (露地) (種子) H3年度	1	EC 5倍 種子重量 の3% 1回吹付 及び 600×3	4	3	0.20	0.20	0.09	0.09	0.09	0.09	0.29	0.19	0.18	0.06	0.24	
			4	7	0.11	0.10	0.08	0.09	0.08	0.18	<0.02	0.05	0.07			
			4	14	0.02	0.02	0.04	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
			4	3	0.16	0.15	0.08	0.09	0.08	0.06	0.06	0.11	0.17			
大麦 (露地) (種子) S58-59	1	WP 種子重量 の0.5% 1回種子 粉衣 若しくは 上記及び 450×3	1	243	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02		
			4	7	0.36	0.36	0.28	0.28	0.28	0.64	0.38					
			4	14	0.09	0.09	0.11	0.11	0.11	0.20	0.22					
			4	21	0.03	0.03	0.04	0.04	0.04	0.07	0.06					
とうもろこし (露地) (種実) H7年度	1	600WP	3	43	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.05	<0.10		
			3	61	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.10			
			3	43	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.10			
			3	61	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.10			
とうもろこし (露地) (未成熟種子) H7年度	1	600WP	3	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.05	<0.10		
			3	14	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.10			
			3	20	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.10			
			3	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.11	<0.10	<0.05	<0.10			
1	1	WP	1	154	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
(露地) (球茎) H3年度	1	30倍 150 ml/m ² 種球消毒	1	138	0.32	0.32	0.34	<0.02	<0.02	0.34	0.19	0.18	0.06	0.04	0.22	
					<0.01	<0.01	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	
					<0.01	<0.01	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	
こんじやく (露地) (球茎) H6年度	1	EC 30倍 150 ml/m ² 種球消毒	1	147	0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					<0.01	<0.01	<0.03	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
こんじやく (露地) (球茎) H7年度	1	5 g/m ² くん煙	1	154	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
ごぼう (露地) (根部) H16年度	1	900WP	3	1	0.05	0.05	0.08	<0.03	<0.03	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					0.04	0.04	0.07	<0.03	<0.03	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					0.03	0.02	0.05	<0.03	<0.03	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
ふき (露地) (茎) H17年度	1	300WP	3	14	<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	0.06	0.06	<0.05	0.11		
					<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
ふき (露地) (茎) H17年度	1	300WP	3	14	<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	0.07	0.06	<0.05	0.11		
					<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
					<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
たまねぎ (露地) (鱗茎) S62年度	1	WP 50倍 30分間浸漬 及び 1200×3	4*	30*	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
			4*	60*	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
			4*	90*	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
たまねぎ (露地) (鱗茎) H24年度	1	3 g/1 トイ 1回サト トイ灌注	1	202									<0.03			
			1	174										<0.03		
			1	100	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04		
ねぎ (露地) (茎葉) S61年度	1	WP 50倍 定植時 30分間浸漬 若しくは 上記及び 1200×3	1	3*	0.48	0.46	0.17	0.63	0.42	0.40	0.26	0.26	0.66			
			4*	7*	0.10	0.10	0.09	0.19	0.22	0.21	0.08	0.08	0.29			
			4*	14*	0.04	0.04	0.07	0.10	0.08	0.08	0.04	0.04	0.12			
葉ねぎ (露地) (茎葉) H14年度	1	WP 200倍 1L/冊 1回灌注	1	123	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
			4*	3*	0.44	0.42	0.13	0.55	0.60	0.59	0.32	0.30	0.89			
			4*	7*	0.11	0.11	0.08	0.19	0.14	0.13	0.19	0.17	0.30			
根深ねぎ (露地) (茎葉)	1	WP 200倍 1L/冊	1	176	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
			1	182	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
			1	189	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
			1	196	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		分析結果 (ppm)															
		試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
						トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		合計
						最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	最高値	平均値		
H14年度	1	1回灌注	1	214	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10				
			1	221	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10					
			1	228	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10					
にんにく (露地) (鱗茎) H20年度	1	382.5 -427.5WP	3	1	/	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.09				
			3	7	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.09					
			3	14	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.09					
にら (露地) (莖葉) H20年度	1	450WP	3	1	/	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.09				
			3	7	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.09					
			3	14	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.09					
アスパラガス (露地) (若莖) H4	1	300WP	3	14	0.90	0.90	0.11	1.12	0.79	0.78	0.14	0.92					
	1		3	14	0.17	0.17	0.09	0.26	0.14	0.14	0.12	0.26					
アスパラガス (露地) (若莖) H4	1	WP 1000倍	1	334	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10					
	1		342	<0.05	<0.05	<0.06	<0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10						
アスパラガス (露地) (若莖) H17年度	1	3L/m ² 1回灌注	1	7	/	/	/	/	/	<0.05	<0.05	<0.10					
	1		21	/	/	/	/	<0.05	<0.05	<0.10							
	1		7	/	/	/	/	<0.05	<0.05	<0.10							
食用ゆり (露地) (根部) S61-62年度	1	WP 50倍 30分間浸漬 若しくは 上記及び	1	365	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	0.20	0.20	<0.02	0.22					
			5	30	0.02	0.02	<0.03	0.05	2.46	2.31	<0.02	2.33					

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
	1	1000倍 1L/m ² 1回灌注 300×3 合計5回	1	375	0.79	0.77	<0.03	<0.03	0.80	0.18	<0.02	<0.02	<0.02	0.20		
			5	33	0.90	0.88	<0.03	<0.03	0.91	2.08	<0.02	<0.02	<0.02	2.08		
食用ゆり (露地) (鱗茎) H1	1	WP 35倍 30分間 浸漬	1	364	0.05	0.05	<0.03	<0.03	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
	1		360	0.05	0.05	<0.03	<0.03	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
らっきょう (露地) (鱗茎) H2年度	1	WP 50倍 30分間 浸漬	1	222	0.06	0.06	<0.03	<0.03	0.09	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	0.10		
	1		274	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04		
にんじん (露地) (根部) H16年度	1	200WP	3	1	0.06	0.06	<0.03	<0.03	0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
			3	3	0.03	0.03	<0.03	<0.03	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
			3	7	0.08	0.08	<0.03	<0.03	0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
パセリ (施設)	1	56.25WP	3	1	0.10	0.10	<0.03	<0.03	0.13	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
			3	3	0.07	0.06	<0.03	<0.03	0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
			3	7	0.04	0.04	<0.03	<0.03	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
	1		1	28*	0.34	0.34	<0.05	<0.05	0.39							

分析結果 (ppm)																															
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関																				
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]																	
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計															
セルリー (施設) (茎葉) H24年度	1	250.5- 372、300- 420 WP	1	28*	0.11	0.11	<0.05	<0.05	0.16																						
トマト (施設) (果実) S58年度	1	300WP	1	5	0.108	0.107	0.056	0.056	0.162																						
					0.029	0.026	0.034	0.034	0.060																						
					0.036	0.035	0.038	0.038	0.073																						
					0.634	0.632	0.157	0.157	0.789																						
					0.361	0.359	0.134	0.130	0.489																						
トマト (施設) (果実)	1		5	7	0.311	0.311	0.129	0.128	0.439																						

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
S59 年度	1		5	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.40		
			5	3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.21		
			5	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.12		
トマト (施設) (果実) S61 年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	5	1	0.10	0.09	<0.03	0.12	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
			5	3	0.07	0.06	<0.03	0.09	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	0.06		
			5	7	0.03	0.03	<0.03	0.06	0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.04		
トマト (施設) (果実) H2 年度	1	187.5 _{EC}	5	1	0.18	0.16	0.04	0.20	0.08	0.07	0.03	0.02	0.02	0.09		
			5	3	0.07	0.06	0.05	0.11	0.05	0.04	0.02	0.02	0.02	0.06		
			5	7	0.02	0.02	0.05	0.06	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02	0.05		
ミニトマト (施設) (果実) H15 年度	1	300WP	5	1	0.10	0.10	0.04	0.14	0.12	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	0.14		
			5	3	0.15	0.14	0.03	0.17	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	0.12		
			5	7	0.08	0.08	0.03	0.11	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.09		
ミニトマト (施設) (果実) H16 年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	5	1	0.11	0.11	0.03	0.14	0.11	0.09	0.09	<0.05	<0.05	0.14		
			5	3	0.08	0.08	0.03	0.11	0.09	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	0.10		
			5	7	0.03	0.03	0.03	0.06	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04		
	1		5	1	0.11	0.10	<0.03	0.13	0.09	0.09	<0.05	<0.05	<0.05	0.14		
			5	3	0.15	0.14	0.03	0.17	0.07	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	0.12		
			5	7	0.08	0.08	0.03	0.11	0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
	1		5	1	0.33	0.32	0.07	0.39	0.34	0.34	0.06	0.06	0.06	0.40		
			5	3	0.20	0.18	0.06	0.24	0.20	0.20	0.05	0.05	0.05	0.25		
			5	7	0.12	0.12	0.05	0.17	0.13	0.12	<0.05	<0.05	<0.05	0.17		
	1		5	1	0.08	0.08	<0.03	0.11	0.06	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	0.11		
			5	7	0.05	0.05	<0.03	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
			5	14	<0.02	<0.02	0.04	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
	1		5	1	0.21	0.20	0.06	0.25	0.11	0.11	0.08	0.08	0.08	0.18		
			5	7	0.10	0.10	0.04	0.14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06			
			5	14	0.04	0.04	0.03	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)												
						公的分析機関						社内分析機関						
						トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]			
						最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	
ピーマン (施設) (果実) S59年度	1	5	200WP	1	3	0.097	0.096	0.019	0.017	0.113	/	/	/	/	/	/	0.10	
						0.044	0.043	0.009	0.009	0.052	/	/	/	/	/	/	0.04	
						0.028	0.027	0.012	0.012	0.039	/	/	/	/	/	/	0.02	
	1	5	7	200WP	1	7	1.013	0.986	0.253	0.248	1.234	/	/	/	/	/	0.92	
							0.794	0.791	0.273	0.269	1.060	/	/	/	/	/	/	0.82
							0.483	0.480	0.177	0.176	0.656	/	/	/	/	/	/	0.58
	1	5	7	70WP	1	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.40	
							/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.28
							/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.14
ピーマン (施設) (果実) S62年度	1	5	12.5 mg/m ³ くん煙	1	3	0.07	0.07	0.03	0.03	0.10	0.06	0.05	0.03	0.02	0.02	0.07		
						0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06		
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04		
	1	5	7	12.5 mg/m ³ くん煙	1	7	0.05	0.05	0.04	0.04	0.09	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05		
							0.04	0.04	0.03	0.03	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	
							<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	
	1	5	7	200WP	1	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.08	
							/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.06
							/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.03
1	5	7	300WP	1	7	0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.05	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.32			
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10		
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06		

分析結果 (ppm)													
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g a/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関				社内分析機関				合計
					トリフルミゾール		代謝物[11]		トリフルミゾール		代謝物[11]		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
S60年度	1		5	1	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	0.04
			5	3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	0.02
			5	7	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
なす (施設) (果実) S62年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	5	1	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	<0.04
			5	3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	<0.04
			5	7	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	<0.04
なす (施設) (果実) H3年度	1	105- 187.5 ^{EC}	5	1	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04
			5	3	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04
			5	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04
ししとう (施設) (果実) H16年度	1	225 ^{EC}	5	1	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04
			5	3	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04
			5	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04
ししとう (施設) (果実) H16年度	1	225 ^{WP}	5	1	0.26	0.26	0.08	0.08	0.26	0.08	0.36	0.07	0.40
			5	3	0.10	0.10	0.08	0.08	0.10	0.10	0.10	0.11	0.20
			5	7	<0.02	<0.02	0.04	0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
ししとう (施設) (果実) H16年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	5	1	0.30	0.28	0.06	0.06	0.26	0.06	0.26	0.09	0.35
			5	3	0.09	0.08	0.04	0.04	0.17	0.06	0.06	0.06	0.23
			5	7	0.07	0.06	0.05	0.05	0.11	0.06	0.11	0.06	0.17
ししとう (施設) (果実)	1		5	1	0.15	0.14	0.06	0.06	0.18	0.06	0.18	0.07	0.25
			5	3	0.09	0.09	0.06	0.06	0.09	0.06	0.08	0.06	0.14
			5	7	<0.02	<0.02	0.04	0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
ししとう (施設) (果実)	1		5	1	0.21	0.20	0.12	0.12	0.27	0.12	0.27	0.15	0.41
			5	3	0.13	0.13	0.15	0.15	0.15	0.15	0.14	0.13	0.27
			5	7	0.03	0.03	0.13	0.12	0.11	0.12	0.11	0.13	0.24

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		分析結果 (ppm)																					
		試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関				社内分析機関				合計									
						トリフルミゾール		代謝物[11]		トリフルミゾール		代謝物[11]											
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値												
H15年度																							
とうがらし類 (施設) (果実) H16年度	1	225WP	5	1	0.26	0.25	0.04	0.04	0.04	0.29	0.24	0.24	0.04	0.04	0.29	0.24	0.24	0.04	0.04	<0.05	<0.05	<0.05	0.29
			5	3	0.15	0.14	0.04	0.04	0.04	0.18	0.12	0.11	0.04	0.04	0.18	0.12	0.11	0.04	0.04	<0.05	<0.05	<0.05	0.16
			5	7	<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.03	0.05	<0.05	<0.05	0.03	0.03	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.10
とうがらし類 (施設) (果実) H16年度	1	90- 150WP	5	1	0.35	0.34	0.07	0.07	0.07	0.41	0.34	0.34	0.07	0.07	0.41	0.34	0.34	0.07	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	0.39
			5	3	0.19	0.18	0.07	0.06	0.24	0.21	0.20	0.07	0.06	0.24	0.21	0.20	0.20	0.07	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	0.25
			5	7	0.03	0.03	0.06	0.06	0.09	<0.05	<0.05	0.06	0.06	0.09	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
きゅうり (施設) (果実) S57年度	1	12.5 mg/m ³ <ん煙	5	1	0.12	0.12	0.03	0.03	0.15	0.08	0.08	0.03	0.03	0.15	0.08	0.08	0.08	0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.05	0.13
			5	3	0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
			5	7	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
きゅうり (施設) (果実) S57年度	1	300WP	5	1	0.51	0.50	0.14	0.14	0.64	0.34	0.32	0.14	0.14	0.64	0.34	0.32	0.14	0.14	0.09	0.09	0.09	0.40	
			5	3	0.08	0.08	0.08	0.08	0.16	0.06	0.06	0.08	0.08	0.16	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08	0.06	0.06	0.06	0.12
			5	7	<0.02	<0.02	0.07	0.06	0.08	<0.05	<0.05	0.06	0.06	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.11
きゅうり (施設) (果実) S57年度	1	200WP	5	1	0.046	0.045	0.050	0.050	0.095	0.046	0.046	0.050	0.050	0.095	0.046	0.046	0.046	0.050	0.050	0.046	0.046	0.046	0.10
			5	3	0.023	0.023	0.074	0.062	0.085	0.074	0.062	0.074	0.062	0.085	0.074	0.062	0.062	0.074	0.062	0.062	0.062	0.062	0.09
			5	7	0.008	0.008	0.039	0.038	0.046	0.039	0.038	0.039	0.038	0.046	0.039	0.038	0.038	0.039	0.038	0.038	0.038	0.038	0.04
きゅうり (施設) (果実) S60年度	1	12.5 mg/m ³ <ん煙	4	1	0.173	0.170	0.040	0.040	0.210	0.040	0.040	0.040	0.040	0.210	0.040	0.040	0.040	0.040	0.210	0.210	0.210	0.210	0.10
			4	3	0.154	0.154	0.049	0.048	0.202	0.049	0.048	0.049	0.048	0.202	0.049	0.048	0.048	0.049	0.202	0.202	0.202	0.202	0.08
			4	7	0.068	0.063	0.048	0.048	0.111	0.048	0.048	0.048	0.048	0.111	0.048	0.048	0.048	0.048	0.111	0.111	0.111	0.111	0.10
きゅうり (施設) (果実) S60年度	1		4	1	0.05	0.05	0.04	0.04	0.09	0.04	0.04	0.04	0.04	0.09	0.04	0.04	0.04	0.04	0.09	0.09	0.09	0.09	
			4	3	0.05	0.04	0.06	0.06	0.10	0.06	0.06	0.06	0.06	0.10	0.06	0.06	0.06	0.06	0.10	0.10	0.10	0.10	0.08
			4	7	0.02	0.02	0.07	0.06	0.08	0.07	0.06	0.06	0.06	0.08	0.07	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06
きゅうり (施設) (果実) S60年度	1		4	1	0.04	0.04	0.05	0.04	0.08	0.05	0.04	0.05	0.04	0.08	0.05	0.04	0.04	0.05	0.08	0.08	0.08	0.08	
			4	3	0.02	0.02	0.05	0.04	0.06	0.05	0.04	0.05	0.04	0.06	0.05	0.04	0.04	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	
			4	7	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.06	0.04	0.04	0.04	0.04	0.06	0.04	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06	0.06	0.06	

分析結果 (ppm)																						
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関											
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]								
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計						
きゅうり (施設) (果実) S62-63年度	1	13.2 mg/m ³ くん煙	5	1	/																	
					/																	
きゅうり (施設) (果実) H2年度	1	60- 187.5EC	5	1	0.05	0.05	0.03	0.03	0.08	0.08	0.03	0.03	0.08	0.08	0.03	0.03	0.08	0.08	0.03	0.03	0.08	0.08
					0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.05	0.05	<0.03	<0.03	0.05	0.05	<0.03	<0.03	0.05	0.05	<0.03	<0.03	0.05	0.05
きゅうり (施設) (果実) H20年度	1	250EC	5	1	0.08	0.08	0.04	0.04	0.12	0.12	0.04	0.04	0.12	0.12	0.04	0.04	0.12	0.12	0.04	0.04	0.12	0.12
					0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.07	0.07	0.04	0.04	0.07	0.07	0.04	0.04	0.07	0.07	0.04	0.04	0.07	0.07
かぼちや (施設) (果実) S61年度	1	300WP	5	1	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05
					0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.06	0.06	0.03	0.03	0.06	0.06	0.03	0.03	0.06	0.06	0.03	0.03	0.06	0.06
かぼちや (露地) (果実) H2年度	1	WP 乾燥重量 の0.3% 湿粉衣	5	70	0.06	0.06	<0.03	<0.03	<0.09	<0.09	<0.03	<0.03	<0.09	<0.09	<0.03	<0.03	<0.09	<0.09	<0.03	<0.03	<0.09	<0.09
					0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)																		
						公的分析機関						社内分析機関												
						トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]									
						最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計							
かぼちや (施設) (果実) H3年度	1	95		1																				
						<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05	<0.02	<0.02	<0.04	
しろり (施設) (果実) H17,16	1	7	300WP	5	7																			
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05	<0.10	
すいか (施設) (果肉) H1年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	200WP	5	7																			
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.04	
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
すいか (施設) (果肉) S57年度	1	200WP	5	1	0.021																			
						<0.008	<0.008	0.013	0.013	0.021	<0.008	<0.008	0.013	0.013	0.021	<0.008	<0.008	0.013	0.013	0.021	<0.008	<0.008	<0.02	
メロン (施設) (果実) H15年度	1	150- 200WP	6*	1	<0.017																			
						<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.017	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.017	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.017	<0.008	<0.008	<0.02	
						<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.05	<0.10
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.05	<0.10
						<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.05	<0.10

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
メロン (施設) (果実) S62年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	5	1	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
			5	3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
			5	7	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04			
まくわうり (施設) (果実) S59年度	1	220WP	5	1	/	/	/	/	/	/	/	/	<0.02			
			5	3	/	/	/	/	/	/	/	/	<0.02			
			5	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	<0.02		
にがうり (施設) (果実) H12年度	1	180WP	3	1	0.09	0.09	<0.06	<0.06	0.14	0.14	0.16	0.16	0.30			
			3	3	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.21	0.20	0.22	0.20	0.40			
			3	7	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.05	<0.05	0.15	0.13	0.18			
ズッキーニ (施設) (果実) H15年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	3	1	0.15	0.15	<0.06	<0.06	0.07	0.06	<0.05	<0.05	0.11			
			3	3	0.07	0.06	<0.06	<0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
			3	7	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
ズッキーニ (施設) (果実) H15年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	4	1	0.07	0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.12	<0.06				
			4	3	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.11	<0.06				
			4	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.11	<0.06				
とうがん (露地) (果実) H16年度	1	300WP	4	1	0.06	0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.12	<0.06				
			4	3	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.11	<0.06				
			4	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.11	<0.06				
			5	7	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)							
						公的分析機関			社内分析機関			合計	
						トリフルミゾール			トリフルミゾール				
						最高値	平均値	代謝物[L1]	最高値	平均値	代謝物[L1]		
とうがん (施設) (果実) H16年度	1	46.2- 120WP	5	7		<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
オクラ (露地) (果実) H10年度	1	90WP	3	1	0.10	<0.03	<0.03	<0.03	0.13	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11
	3		3	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.11	
	3		7	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.06	<0.06	<0.06	<0.11		
オクラ (露地) (果実) H12年度	1	90WP	3	1	0.13	<0.03	<0.03	<0.03	0.15	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11
	3		3	0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.06	<0.06	<0.11			
	3		7	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.06	<0.11				
しょうが (露地) (塊茎) H9年度	1	600WP	3	1	0.18	<0.03	<0.03	<0.03	0.19	0.11	0.10	<0.05	0.15
	3		3	0.02	<0.03	<0.03	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	
	3		14	0.01	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	
しょうが (露地) (塊茎) H9年度	1	600WP	3	1	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
	3		7	0.02	0.02	0.02	0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
	3		14	0.01	0.02	0.02	0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10		
しょうが (露地) (根茎) H23年度	1	540-546、 513-516 WP	5*	1	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	0.03	0.02	0.02	<0.02	0.04
	5*		3	0.02	0.02	0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	
	5*		7	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03	
	5*		14	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03	
	5*		28	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03	

分析結果 (ppm)																									
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関					社内分析機関															
					トリフルミゾール		代謝物[11]		合計	トリフルミゾール		代謝物[11]		合計											
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値												
	1		5*	1																					
			5*	3																					
			5*	7																					
			5*	14																					
			5*	28																					
葉しようが (施設) (根基) H17年度	1	537WP	3	7	0.12	0.12	<0.05	<0.05	<0.05	0.17															
			3	14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09																
			3	21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09																
葉しようが (露地) (根基) H17年度	1	600WP	3	7	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09																
			3	14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09																
			3	21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09																
さやえんどう (施設) (さや) S59年度	1	200WP	5	1	0.511	0.504	0.116	0.114	0.618																
			5	3	0.046	0.044	0.036	0.036	0.080																
			5	7	0.008	0.008	0.009	0.009	0.017																
			5	1	0.854	0.844	0.121	0.119	0.963																
			5	3	0.724	0.710	0.134	0.132	0.842																
さやえんどう (施設) (さや) S59年度	1	200WP	5	7	0.523	0.512	0.140	0.138	0.650																
			1	1																					
さやえんどう (施設) (さや) S59年度	1	200WP	5	1	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11																
			5	3	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11																
さやえんどう (施設) (さや) S62-63年度	1	12.5 mg/m ³ くん煙	5	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11																
			5	13	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11																
			5	13	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11																

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
さやえんどう (施設) (さや) H1-2年度	1		5	1	0.05	0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.05	0.11	<0.05	<0.05	<0.10		
			5	3	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.05	<0.11	<0.05	0.06	0.11		
			5	7	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.05	<0.11	<0.05	<0.05	<0.10		
			5	14	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.05	<0.05	<0.11	<0.05	<0.05	<0.10		
実えんどう (施設) (子実) H16年度	1	300WP	5	1												
			5	3												
			5	7												
りんご (露地) (果実) S57年度	1	900WP	5	1												
			5	3												
			5	7												
りんご (露地) (果実) S58年度	1	945WP	8*	7	0.013	0.012	0.019	0.019	0.012	0.030						
			8*	21	0.008	0.008	0.009	0.009	0.009	0.017						
			8*	21	<0.008	<0.008	0.009	0.009	0.009	0.017						
なし (露地) (果実) S60年度	1	750WP	8*	7	0.026	0.026	0.009	0.009	0.026	0.035						
			8*	21	0.008	0.008	<0.009	<0.009	<0.009	0.017						
			8*	21	0.18	0.18	0.13	0.13	0.19	0.31						
			8*	7	0.09	0.08	0.14	0.14	0.14	0.22						
			8*	21	0.02	0.02	0.11	0.11	0.10	0.12						
			8*	7	0.11	0.10	0.14	0.14	0.13	0.23						
			8*	21	0.02	0.02	0.13	0.13	0.12	0.14						

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
すもも (露地) (果実) S63年度	1	2400WP	3	1	/	/	/	/	/	/	/	15.6				
			3	7	/	/	/	/	/	/	/	1.24				
			3	14	/	/	/	/	/	/	/	0.45				
すもも (露地) (果実) S63年度	1	1500WP	3	1	0.09	0.09	0.04	0.13	0.34	0.32	0.10	0.40				
			3	3	0.17	0.17	0.09	0.26	0.13	0.12	0.06	0.16				
			3	7	0.05	0.05	0.06	0.11	0.06	0.06	0.02	0.08				
うめ (露地) (果実) S61年度	1	1500WP	3	1	0.08	0.08	0.07	0.15	0.18	0.18	0.09	0.26				
			3	3	0.03	0.03	0.07	0.10	0.06	0.06	0.06	0.12				
			3	7	0.02	0.02	0.07	0.09	0.03	0.03	0.04	0.04	0.07			
おうとう (露地) (果実) S61年度	1	820WP	5*	14	0.25	0.24	0.21	0.45	0.36	0.35	0.06	0.41				
			5*	14	0.03	0.03	0.08	0.11	0.05	0.04	0.05	0.08				
			3*	14	0.32	0.31	0.42	0.71	0.27	0.26	0.27	0.25	0.51			
いちご (施設) (果実)	1	150WP	5	15	<0.02	<0.02	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04				
			5	3	0.053	0.052	0.102	0.152	0.28	0.28	0.28	0.56				
			5	7	0.084	0.083	0.107	0.137	0.03	0.02	<0.02	0.04				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)									
						公的分析機関					社内分析機関				
						トリフルミゾール		代謝物[11]		合計	トリフルミゾール		代謝物[11]		合計
						最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
S58年度	1	5	0.039	0.039	0.025	0.025	0.064	/	/	/	/	/	0.10		
		5	0.034	0.034	0.042	0.042	0.076	/	/	/	/	/	0.06		
		5	0.027	0.026	0.048	0.048	0.074	/	/	/	/	/	0.04		
		4	0.04	0.04	0.03	0.03	0.07	/	/	/	/	/	0.08		
		4	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	/	/	/	/	/	0.04		
いちご (施設) (果実) S60年度	1	4	<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.05	/	/	/	/	/	0.02		
		4	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	/	/	/	/	/	0.12		
		4	0.02	0.02	0.05	0.05	0.07	/	/	/	/	/	0.06		
		4	0.06	0.05	0.07	0.07	0.12	/	/	/	/	/	0.04		
		5	/	/	/	/	/	0.24	0.22	0.09	0.08	0.30	0.08		
いちご (施設) (果実) H16,17年度	1	5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.21		
		5	/	/	/	/	/	0.16	0.16	0.05	0.05	0.14	0.04		
		5	0.12	0.12	0.08	0.08	0.20	0.13	0.13	0.17	0.16	0.29	0.16		
		5	0.03	0.03	0.07	0.07	0.10	0.28	0.28	0.11	0.10	0.38	0.10		
		5	0.02	0.02	0.07	0.07	0.09	<0.05	<0.05	0.08	0.08	0.13	0.08		
ぶどう (露地) (果実) S58年度	1	5	0.10	0.10	0.04	0.04	0.14	0.09	0.09	<0.05	<0.05	<0.05	0.14		
		5	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10		
		5	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.10		
		3	0.052	0.051	0.145	0.144	0.195	/	/	/	/	/	0.34		
		3	0.170	0.164	0.359	0.355	0.519	/	/	/	/	/	0.22		
S58年度	1	3	0.088	0.088	0.083	0.082	0.170	/	/	/	/	/	0.28		
		3	0.064	0.062	0.079	0.076	0.140	/	/	/	/	/	0.14		

分析結果 (ppm)																		
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関							
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]				
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計		
ぶどう (露地) (果実) S59年度	1	450WP	3	7	0.350	0.340	0.108	0.108	0.108	0.448								0.34
	3		14	3	14	0.356	0.353	0.136	0.138	0.136	0.489							
かき (露地) (果実) S60年度	1	750WP	3	7	0.481	0.472	0.358	0.358	0.352	0.824								0.66
	3		14	3	14	0.182	0.182	0.256	0.256	0.252	0.434							
マンゴー (露地) (果実) H17年度	1	312WP	8*	1	0.20	0.19	0.13	0.13	0.12	0.31								0.24
	8*		7	8*	7	0.12	0.12	0.09	0.09	0.09	0.21							
あけび (露地) (果実) H15年度	1	750WP	8*	21	0.04	0.04	0.12	0.12	0.12	0.16								0.06
	8*		1	8*	7	0.30	0.30	0.13	0.13	0.12	0.42							
いちじく (露地) (果実)	1	WP 500倍 1L/株	8*	21	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.04	0.06								0.10
	3		7	3	14	0.24	0.24	<0.06	<0.06	<0.06	0.30							
	1		3	7	0.10	0.09	<0.06	<0.06	<0.06	0.15								<0.3
	3		14	3	14	0.07	0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.12							<0.3
	1		3	7	0.23	0.21	<0.06	<0.06	<0.06	0.27								<0.3
	3		14	3	14	0.11	0.10	<0.06	<0.06	<0.06	0.16							<0.3
	1		3	7	0.06	0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.12								<0.3
	6		7	6	14	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	0.03							<0.04
	1		6	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03								<0.04
	6		21	6	21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03							0.04

分析結果 (ppm)																
作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					トリフルミゾール			代謝物[11]			トリフルミゾール			代謝物[11]		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
かりん (露地) (果実) H6年度	1	3回灌水 及び 450×3	6 6 6	7 14 21	0.01	0.01	0.03	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.04			
					<0.01	<0.01	<0.03	<0.02	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	<0.04			
					<0.01	<0.01	<0.03	<0.02	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02	<0.04			
かりん (露地) (果実) H15年度	1	WP 2000倍 75L/5樹 3回散布	3 3 3	1 7 21	0.18	0.17	0.23	0.07	0.06	0.23						
					0.11	0.11	0.22	0.11	0.11	0.22						
					0.02	0.02	0.10	0.08	0.08	0.10						
かりん (露地) (果実) H16年度	1	75L/5樹 3回散布	3 3 3	1 7 21	0.14	0.14	0.19	<0.05	<0.05	0.19						
					0.09	0.08	0.13	0.05	0.05	0.13						
					0.05	0.05	0.10	0.05	0.05	0.10						
茶 (露地) (製茶) S57年度	1	600WP	3 3	14 21	3.01	3.01	7.13	4.55	4.12	7.13			9.72			
					0.53	0.52	2.24	1.85	1.72	2.24			2.74			
					0.35	0.33	1.89	1.68	1.56	1.89			3.46			
茶 (露地) (浸出液) S57年度	1	600WP	3 3	14 21	0.15	0.14	1.57	1.49	1.43	1.57			2.10			
					<0.07	<0.07	0.49	0.43	0.42	0.49			0.58			
					<0.07	<0.07	0.67	0.62	0.60	0.67			0.84			
しそ (施設) (葉部) H1年度	1	24-27WP	1 2	23 16	<0.05	<0.05	<0.11	<0.06	<0.06	<0.11						
					<0.05	<0.05	<0.11	<0.06	<0.06	<0.11						
					<0.05	<0.05	<0.11	<0.06	<0.06	<0.11						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年		試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)										
						公的分析機関					社内分析機関					
						トリフルミゾール		代謝物[11]		合計	トリフルミゾール		代謝物[11]		合計	
						最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
しそ (施設 (薬部) H1年度	1	21-27WP	1 2	23 16	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.06 <0.06	<0.06 <0.06	<0.11 <0.11	<0.11 <0.11						

注) ai:有効成分量、PHI:最終使用から収穫までの日数、WP:水和剤(15%又は30%)、BC:乳剤(15%)、無印:くん煙剤(10%)
 ・農薬の使用回数又は使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に*を付した。
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：畜産物残留試験成績（泌乳牛）>

試料	投与量 (mg/kg 飼料相当)		
	0	10	50
残留量 (µg/g)			
脂肪	<0.02、<0.02、<0.02 [<0.02±0.00]	0.02、0.04、0.12 [0.06±0.05]	0.27、0.25、0.48 [0.33±0.13]
腎臓	<0.02、<0.02、<0.02 [<0.02±0.00]	0.25、0.21、0.46 [0.31±0.13]	1.7、1.3、1.6 [1.6±0.20]
肝臓	<0.02、<0.02、<0.02 [<0.02±0.00]	0.50、0.46、0.50 [0.48±0.02]	3.9、4.6、4.2 [4.2±0.35]
筋肉	<0.02、<0.02、<0.02 [<0.02±0.00]	<0.02、<0.02、<0.02 [<0.02±0.00]	0.09、0.09、0.11 [0.09±0.01]
乳汁	<0.02 [<0.02±0.00]	<0.02 [<0.02±0.00]	0.02~0.11 [0.04±0.02]

- 注) ・残留量：トリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物を代謝物[2]へ変換し、含量として測定した。
 ・個体ごとの残留値を示す ([]：平均値±標準偏差)。乳汁は投与2日から28日後までの残留値の範囲。

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.20	59.8	12.0	44.3	8.86	69.0	13.8	49.9	9.98
大麦	0.36	5.3	1.91	4.4	1.58	8.8	3.17	4.4	1.58
えんどう	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
こんにゃくいも	0.32	1.2	0.38	0.4	0.13	0.8	0.26	1.3	0.42
ごぼう	0.05	3.9	0.20	1.6	0.08	3.9	0.20	4.6	0.23
その他のきく科野菜	0.06	1.5	0.09	0.1	0.01	0.6	0.04	2.6	0.16
にら	0.90	2.0	1.80	0.9	0.81	1.8	1.62	2.1	1.89
その他のゆり科野菜	2.31	0.6	1.39	0.1	0.23	0.2	0.46	1.2	2.77
にんじん	0.10	18.8	1.88	14.1	1.41	22.5	2.25	18.7	1.87
セロリ	7.00	1.2	8.40	0.6	4.20	0.3	2.10	1.2	8.40
トマト	0.632	32.1	20.3	19.0	12.0	32.0	20.2	36.6	23.1
ピーマン	0.986	4.8	4.73	2.2	2.17	7.6	7.49	4.9	4.83
なす	0.02	12.0	0.24	2.1	0.04	10.0	0.20	17.1	0.34
その他のなす科野菜	0.50	1.1	0.55	0.1	0.05	1.2	0.60	1.2	0.60
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.170	20.7	3.52	9.6	1.63	14.2	2.41	25.6	4.35
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.10	9.3	0.93	3.7	0.37	7.9	0.79	13.0	1.30
その他のうり科野菜	0.20	2.7	0.54	1.2	0.24	0.6	0.12	3.4	0.68
オクラ	0.16	1.4	0.22	1.1	0.18	1.4	0.22	1.7	0.27
しょうが	0.12	1.5	0.18	0.3	0.04	1.1	0.13	1.7	0.20
未成熟えんどう	0.844	1.6	1.35	0.5	0.42	0.2	0.17	2.4	2.03
マルメロ	0.48	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
もも	0.080	3.4	0.27	3.7	0.30	5.3	0.42	4.4	0.35
すもも (プルーンを含む。)	0.32	1.1	0.35	0.7	0.22	0.6	0.19	1.1	0.35
いちご	0.28	5.4	1.51	7.8	2.18	5.2	1.46	5.9	1.65
ぶどう	0.472	8.7	4.11	8.2	3.87	20.2	9.53	9.0	4.25
その他の果実	0.24	1.2	0.29	0.4	0.10	0.9	0.22	1.7	0.41
茶	3.01	6.6	19.9	1.0	3.01	3.7	11.1	9.4	28.3
牛・筋肉と脂肪	0.48	15.3	7.34	9.7	4.66	20.9	10.0	9.9	4.75
牛・肝臓	4.6	0.1	0.46	0.0	0.0	1.4	6.44	0.0	0.0
牛・腎臓	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

乳	0.11	264	29.1	332	36.5	365	40.1	216	23.8
魚介類	0.235	93.1	21.9	39.6	9.31	53.2	12.5	115	27.0
合計			146		94.7		148		156

- ・作物残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数による各試験区のトリフルミゾールの最大の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。
- ・畜産物残留値はトリフルミゾール及びアニリン骨格を有する代謝物を代謝物[2]へ変換した合量（トリフルミゾール換算）の最大残留値を用いた（参照 別紙 4）。
- ・魚介類の残留値には最大推定残留値を用いた。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 17）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び摂取量から求めたトリフルミゾールの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）
- ・パセリ、りんご、日本なし、うめ、おうとう及びかきについては、農薬の使用方法（使用時期・使用回数）が登録又は申請された使用方法と異なるため、摂取量の計算には用いなかった。
- ・水稻、とうもろこし、たまねぎ、ねぎ、にんにく、アスパラガス、しろうり、すいか、メロン、まくわうり、とうがん、マンゴー及びしそについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
- ・その他のきく科野菜については、ふきの値を用いた。
- ・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち、残留値の高いトマトの値を用いた。
- ・その他のゆり科野菜については、食用ゆり及びらっきょうのうち、残留値の高い食用ゆりの値を用いた。
- ・その他のなす科野菜については、ししとう及びとうがらしのうち、残留値の高いとうがらしの値を用いた。
- ・かぼちゃ（スカッシュを含む。）については、かぼちゃ及びズッキーニのうち、残留値の高いかぼちゃの値を用いた。
- ・その他のうり科野菜については、にがうりの値を用いた。
- ・しょうがについては、しょうが及び葉しょうがのうち、残留値の高い葉しょうがの値を用いた。
- ・その他の果実については、あけび、いちじく及びかりんのうち、残留値の高いあけびの値を用いた。

< 参照 >

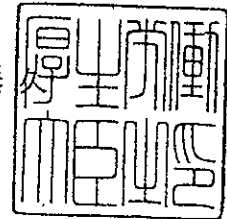
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録トリフルミゾール（殺菌剤）（平成 22 年 3 月 8 日改訂）：日本曹達株式会社、一部公表
- 3 トリフルミゾールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 4 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 24 日厚生労働省発食安 0924 第 4 号）
- 5 US EPA①：Triflumizole, Second Amended Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Leafy Greens(Subgroup 4A) Except Spinach, Head and Stem *Brassica*(Subgroup5A), Cliantro, Swiss Chard, Pineapple, Papaya, Black Sapote, Canistel, Mamey Sapote, Mango, Sapodilla, Star Apple and Hops.(2009)
- 6 トリフルミゾールにおける食品安全委員会コメントへの回答：日本曹達株式会社、2013 年、未公表
- 7 農薬抄録 トリフルミゾール（殺菌剤）（平成 25 年 5 月 31 日改訂）：日本曹達株式会社、2013 年、一部公表
- 8 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 11 月 11 日付け府食第 918 号）
- 9 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 27 年 3 月 26 日付、平成 27 年厚生労働省告示食安発 0326 第 1 号）
- 10 農薬抄録 トリフルミゾール（殺菌剤）（平成 26 年 12 月 24 日改訂）：日本曹達株式会社、2014 年、一部公表
- 11 食品健康影響評価について（平成 28 年 2 月 5 日厚生労働省発生食 0205 第 4 号）
- 12 JMPR①：“Triflumizole”, Pesticide residues in food 2013 report. p.343-364 (2013)
- 13 JMPR②：“Triflumizole”, Pesticide residues in food 2013 evaluations. Part I. Residues. p.1507-1594 (2013)
- 14 JMPR③：“Triflumizole”, Pesticide residues in food-2013 evaluations. Part II. Toxicological. p.499-552 (2013)
- 15 US EPA②：Triflumizole, Human Health Risk Assessment for Registration Review. (2014)
- 16 EFSA：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance triflumizole. (2009)
- 17 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）



厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくピリオフェノンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ピリオフェノン

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

1. 概要

(1) 品目名：ピリオフェノン [Pyriofenone (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

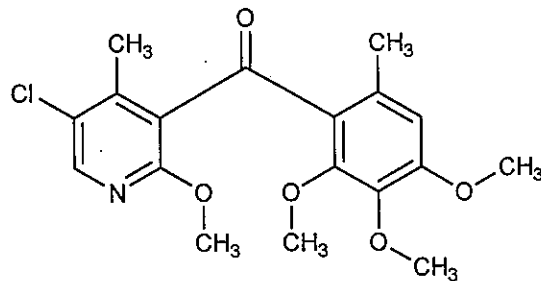
ベンゾイルピリジン系の殺菌剤である。病原菌の吸器、分生子の形成阻害及び二次付着器、菌糸の形態異常を低濃度で誘起することにより殺菌効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridyl) (4, 5, 6-trimethoxy-*o*-tolyl)
methanone (IUPAC)

(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2, 3, 4-trimethoxy-6-methylphenyl)
methanone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{20}ClNO_5$
分子量	365.81
水溶解度	1.56 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.2$ (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

国内での使用方法

① 26.8%ピリオフェノンフロアブル

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ピリオフェンを含む農薬の 総使用回数
小麦	うどんこ病	3000～ 4000倍	60～150 L/10 a	収穫3日前 まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり いちご							
なす							
ピーマン		3000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内		2回以内
すいか メロン							
かぼちゃ							
りんご		3000～ 4000倍	200～700 L/10 a	収穫3日前 まで	3回以内		3回以内
日本なし							
ぶどう		3000倍					

② 4.0%ピリオフェノン・15.0%イミノクタジンアルベシル酸塩顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ピリオフェンを含む農薬の 総使用回数
きゅうり	うどんこ病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
いちご	灰色かび病				2回以内		

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ピリオフェノン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で、小麦は水を加えて膨潤後アセトニトリルで抽出し、HLBカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界： 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

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

(1) ADI

無毒性量：9.13 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.091 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、発生率は背景データの範囲内であったものの、雄で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

(2) ARfD

設定の必要なし

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

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてどのように、EUにおいて小麦、大麦等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ピリオフェノンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてピリオフェノン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	3.4
幼小児 (1~6歳)	9.1
妊婦	3.9
高齢者 (65歳以上)	3.7

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

ピリオフェノン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (玄麦)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 140 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.13
			3000倍 散布 150 L/10 a			圃場B: 0.36
いちご (果実)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 150 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.70
			3000倍 散布 198 L/10 a			圃場B: 0.96
なす (果実)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 278 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.20
			3000倍 散布 257 L/10 a			圃場B: 0.38
きゅうり (果実)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 278 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.12
			3000倍 散布 281 L/10 a			圃場B: 0.32

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

注2) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

農薬名 ピリオフェノン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	1	1	○			0.13,0.36(\$)
ピーマン	1		申			0.28,0.46
なす	1	1	○			0.20,0.38(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	1	○			0.12,0.32(\$)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.7		申			0.05,0.10,0.26(\$)
すいか	0.05		申			<0.01,<0.01
メロン類果実	0.2		申			0.02,0.02,0.03(\$)
りんご	1		申			0.26,0.38
日本なし	1		申			0.28,0.42
いちご	2	2	○			0.70,0.96
ぶどう	3		申			0.35,1.12,1.60(\$)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

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

ピリオフェノン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	1	59.8	44.3	69.0	49.9
ピーマン	1	4.8	2.2	7.6	4.9
なす	1	12.0	2.1	10.0	17.1
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	20.7	9.6	14.2	25.6
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.7	6.5	2.6	5.5	9.1
すいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
メロン類果実	0.2	0.7	0.5	0.9	0.8
りんご	1	24.2	30.9	18.8	32.4
日本なし	1	6.4	3.4	9.1	7.8
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
ぶどう	3	26.1	24.6	60.6	27.0
計		172.4	136.1	206.8	187.0
ADI比 (%)		3.4	9.1	3.9	3.7

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成23年10月	7日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規:小麦、なす等)
平成23年11月	15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年11月	26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年10月	22日	残留農薬基準告示、初回農薬登録
平成27年	8月25日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:ピーマン、すいか等)
平成27年10月	9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	2月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	9月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	9月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○: 部会長)

答申

ピリオフェノン

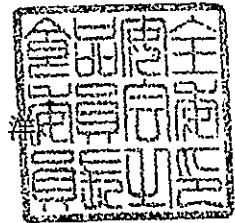
食品名	残留基準値 ppm
小麦	1
ピーマン	1
なす	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	1
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.7
すいか	0.05
メロン類果実	0.2
りんご	1
日本なし	1
いちご	2
ぶどう	3



府 食 第 95 号
平成 28 年 2 月 23 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発食安 1009 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリオフェノンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ピリオフェノンの一日摂取許容量を 0.091 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

農薬評価書

ピリオフェノン (第2版)

2016年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験（ラット）	10
(1) 吸収	10
(2) 分布	11
(3) 代謝	12
(4) 排泄	14
2. 植物体内運命試験	16
(1) 小麦	16
(2) ぶどう	17
(3) トマト	18
(4) きゅうり	18
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②	19
(3) 土壌吸脱着試験	20
4. 水中運命試験	20
(1) 加水分解試験	20
(2) 水中光分解試験	21
5. 土壌残留試験	21
6. 作物等残留試験	21
(1) 作物残留試験	21

(2) 後作物残留試験	21
(3) 推定摂取量	22
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	22
(1) 急性毒性試験	22
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	25
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	26
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	27
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	28
(4) 78週間発がん性試験 (マウス)	29
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	31
(2) 発生毒性試験 (ラット)	32
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	32
13. 遺伝毒性試験	33
14. その他の試験	34
(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)	34
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)	35
(3) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	35
(4) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	35
III. 食品健康影響評価	37
・別紙1：代謝物/分解物略称	42
・別紙2：検査値等略称	43
・別紙3：作物残留試験成績	45
・別紙4：後作物残留試験成績	48
・別紙5：推定摂取量	49
・参照	50

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2011年 10月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼（新規：小麦、なす、きゅうり及びいちご）
- 2011年 11月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1115 第5号）
- 2011年 11月 18日 関係書類の接受（参照 1~44）
- 2011年 10月 24日 第408回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 20日 第15回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 9月 27日 第86回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
- 2012年 10月 16日 から11月14日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 11月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 11月 26日 第455回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 45）
- 2013年 10月 22日 残留農薬基準告示（参照 46）
- 2013年 10月 22日 初回農薬登録

—第2版関係—

- 2015年 8月 24日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ピーマン、かぼちゃ等）
- 2015年 10月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1009 第5号）
- 2015年 10月 13日 関係書類の接受（参照 47~58）
- 2015年 10月 20日 第581回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 11月 12日 第49回農薬専門調査会評価第四部会
- 2015年 12月 16日 第130回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 1月 12日 第590回食品安全委員会（報告）
- 2016年 1月 13日 から2月11日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 2月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 2月 23日 第596回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)	熊谷 進

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳* (座長代理)

三枝順三 (座長代理**)

赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

上路雅子

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

松本清司

山手丈至**

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一

小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田真理子	山手丈至
井上 薫**	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

<第17回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第86回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第49回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

豊田武士

要 約

殺菌剤「ピリオフェノン」(CAS No.688046-61-9)について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(ピーマン、かぼちゃ等)の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(小麦、きゅうり等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、免疫毒性(ラット及びマウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピリオフェノン投与による影響は主として肝臓(肝細胞肥大、肝細胞壊死等)及び腎臓(慢性腎症の増加等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である9.13 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.091 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリオフェノン

英名：pyriofenone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチル-3-ピリジル)

(4, 5, 6-トリメトキシ- σ -トリル)メタノン

英名：(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridyl)

(4, 5, 6-trimethoxy- σ -tolyl)methanone

CAS (No. 688046-61-9)

和名：(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチル-3-ピリジニル)(2, 3, 4-トリメトキシ-

6-メチルフェニル)メタノン

英名：(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl)(2, 3, 4-trimethoxy-

6-methylphenyl)methanone

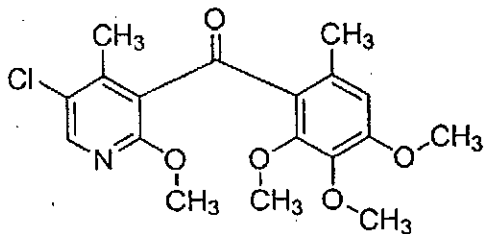
4. 分子式

$C_{18}H_{20}ClNO_5$

5. 分子量

365.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリオフェノンは、石原産業(株)によって開発されたベンゾイルピリジン系化合物に属する殺菌剤である。作用機構は病原菌の吸器及び分生子の形成阻害並びに二次付着器及び菌糸の形態異常を誘起することにより殺菌効果を示すものと考えられている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ピーマン、かぼちゃ等）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、ピリオフェノンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）、ピリオフェノンのピリジル環の 2、6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）及びピリオフェノンのカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピリオフェノンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験 (ラット)

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C]ピリオフェノン又は [pyr- ^{14}C]ピリオフェノンを 5 mg/kg 体重（以下 [I.] において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下 [I.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は [phe- ^{14}C]ピリオフェノンを低用量で 14 日間反復経口投与して、ラット血中濃度推移試験が実施された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中の放射能は 24 時間後までに C_{\max} に達した。血漿中濃度-時間のプロットは二重ピークの存在を示し、腸肝循環の可能性が示唆された。（参照 1、3）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

標識体	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	5 (単回投与)				200 (単回投与)				5 (反復投与)			
		血液		血漿		血液		血漿		血液		血漿	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[phe- ^{14}C] ピリオフ エノン	T_{\max} (hr)	12	12	12	12	6	2	6	12	2	12	2	12
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.371	0.340	0.596	0.575	9.36	4.41	12.5	6.17	1.18	0.550	1.24	0.771
	$T_{1/2}$ (hr)	36.2	17.7	25.6	16.8	57.5	18.2	23.9	13.0	102	64.0	36.8	26.3
	AUC_{120} (hr · $\mu\text{g/g}$)	19.0	10.8	25.5	16.9	434	165	461	225	74.4	19.8	54.1	18.1
[pyr- ^{14}C] ピリオフ エノン	T_{\max} (hr)	12	12	4	12	6	24	6	24	/			
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.529	0.403	0.880	0.655	9.83	5.19	15.4	7.36				
	$T_{1/2}$ (hr)	30.1	13.3	46.1	12.8	53.5	22.4	29.7	20.2				
	AUC_{120} (hr · $\mu\text{g/g}$)	25.4	9.89	33.1	16.0	528	232	616	333				

/ : 試験を実施せず

②吸収率

胆汁排泄試験 [1. (4)②] における投与後 48 時間の胆汁、尿、肝臓及びカーカス¹の残留放射能の合計から、ピリオフェノンの経口投与後の吸収率は低用量投与群で 76.2~88.8%、高用量投与群で 36.1~53.0%と算出された。(参照 1、3)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は [pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は [phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

吸収されたピリオフェノンは各組織に分布し、雌より雄の方が残留濃度が高かった。各組織中からの消失は血球を除き速やかで、組織中放射能²は最終投与 120 時間後には、低用量投与群で 0.06~0.56%TAR、高用量投与群で 0.15~0.28%TAR、反復投与群で 0.75~1.96%TAR であった。(参照 1、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与方法	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	T _{max} 付近	投与 120 時間後
[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン	単回経口	5	雄 ^a	肝臓(2.20)、カーカス(0.708)、血漿(0.561)	肝臓(0.163)、血球(0.068)、腎臓(0.065)、全血(0.042)、血漿(0.026)
			雌 ^a	肝臓(1.42)、カーカス(0.779)、血漿(0.507)	肝臓(0.041)、腎臓(0.024)、血球(0.010)、全血(0.006)、カーカス(0.006)、血漿(0.006)
		200	雄 ^b	肝臓(62.0)、腎臓(15.4)、脂肪(12.3)、甲状腺(11.7)、血漿(11.2)	肝臓(4.35)、血球(2.50)、腎臓(1.93)、全血(1.36)、脾臓(0.639)、血漿(0.585)
			雌 ^a	脂肪(43.4)、肝臓(31.5)、カーカス(15.7)、卵巣(11.1)、副腎(10.3)、骨髄(8.10)、腎臓(7.06)、血漿(6.54)	脂肪(2.94)、肝臓(1.70)、腎臓(1.63)、血球(0.810)、全血(0.431)、子宮(0.394)、卵巣(0.315)、脾臓(0.301)、カーカス(0.268)、肺(0.248)、心臓(0.245)、血漿(0.230)

1 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

2 骨、骨髄、脂肪、筋肉、血漿、全血、消化管及び消化管内容物を除く。

標識化合物	投与方法	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	T _{max} 付近	投与 120 時間後
	反復経口	5	雄	/	肝臓(0.892)、血球(0.819)、腎臓(0.486)、全血(0.411)、甲状腺(0.256)、脾臓(0.250)、肺(0.147)、血漿(0.131)
			雌	/	腎臓(0.208)、肝臓(0.184)、血球(0.146)、全血(0.067)、脾臓(0.065)、肺(0.047)、カーカス(0.036)、骨(0.032)、心臓(0.029)、副腎(0.027)、血漿(0.022)
[pyr- ¹⁴ C] ピリオフェノン	単回経口	5	雄 ^a	肝臓(2.31)、血漿(0.725)	肝臓(0.356)、血球(0.127)、腎臓(0.118)、全血(0.084)、血漿(0.055)
			雌 ^a	肝臓(1.65)、血漿(0.638)	肝臓(0.046)、腎臓(0.023)、血球(0.016)、脂肪(0.011)、全血(0.007)、血漿(0.003)
		200	雄 ^b	肝臓(54.1)、腎臓(13.9)、脂肪(13.6)、血漿(11.3)	血球(8.02)、肝臓(6.12)、全血(3.59)、腎臓(3.04)、血漿(0.877)
			雌 ^c	脂肪(48.7)、卵巣(16.1)、子宮(15.7)、肝臓(14.8)、カーカス(13.0)、副腎(9.93)、腎臓(6.36)、血漿(3.91)	脂肪(6.44)、腎臓(2.94)、肝臓(2.86)、血球(1.86)、全血(0.954)、血漿(0.464)

^a: T_{max}は投与 12 時間後

^b: T_{max}は投与 6 時間後

^c: T_{max}は投与 24 時間後

/: 分析せず

(3) 代謝

分布及び胆汁排泄試験 [1. (2) 及び(4)②] で得られた試料について、代謝物の同定・定量が実施された。

排泄物及び組織中の主要代謝物は、表 3 に示されている。ピリオフェノンは脂肪中にはほとんど未変化のまま分布した。糞中には未変化のピリオフェノンが多く、代謝物として B、C 及び D が認められた。血漿中には代謝物 D がグルクロン酸抱合体の形で存在した。胆汁中には代謝物 B 及び C のグルクロン酸抱合体である代謝物 I 及び J が認められた。

ピリオフェノンのラットにおける主要代謝経路は、ベンゼン環側鎖の 3 位及び 4 位のメトキシル基が酸化的に脱メチル化された代謝物 B 及び C の生成とこれに続く代謝物 D の生成並びにこれらの代謝物のグルクロン酸抱合体化であると考え

られた。(参照 1、3)

表 3 排泄物及び組織中の主要代謝物 (%)

標識化合物	投与方法	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体 重/日)	性別	試料	試料 採取 時間	ピリオ フェノン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリオ フェノン	単回 経口	5	雄	尿	48	0.1	D*(1.3)
				糞	48	28.5	D(12.3)、B(11.3)、C(10.1)
				血漿	12	ND	D のグルクロン酸抱合体(25.1)
				肝臓	12	2.1	B/C(5.4)、E(2.8)
				腎臓	12	ND	—
				胆汁	48	ND	I(35.5)、J(23.1)
		雌	尿	48	0.2	D*(9.5)	
			糞	48	22.4	D(20.9)、C(13.6)、B(9.6)	
			血漿	12	ND	D のグルクロン酸抱合体(77.5)	
			肝臓	12	7.6	E(6.3)、B/C(5.1)	
			腎臓	12	ND	—	
			胆汁	48	0.1	I(32.0)、J(23.9)	
	200	雄	尿	48	0.2	D*(0.3)	
			糞	48	62.8	C(7.7)、B(4.2)、D(3.5)	
			血漿	6	2.4	D のグルクロン酸抱合体(22.5)	
			肝臓	6	6.4	B/C(5.7)、E(3.3)	
			腎臓	6	12.0	B/C(1.3)	
			脂肪	6	84.3	B/C(5.6)	
		雌	胆汁	48	1.3	J(10.9)、I(10.1)	
			尿	48	0.2	D*(1.4)	
			糞	48	61.2	C(7.1)、B(4.1)、D(3.3)	
			血漿	12	3.9	D のグルクロン酸抱合体(35.6)	
			肝臓	12	7.6	B/C(9.6)、E(2.9)	
			腎臓	12	38.7	—	
7日 反復	雄	5	脂肪	12	87.8	B/C(4.1)	
			胆汁	48	0.7	J(15.1)、I(14.8)	
			尿	24	0.2	D*(1.9)	
	雌		糞	24	41.5	D(16.8)、C(6.4)、B(2.0)	
			尿	24	0.4	D*(3.3)	
			糞	24	46.0	C(18.2)、B(12.5)、D(5.0)	
14日 反復	雄	尿	48	0.3	D*(2.0)		
		糞	48	27.7	D(21.3)、B/C(16.5)		
		尿	48	0.5	D*(4.4)		
	雌	糞	48	38.8	C(24.7)、B(15.0)、D(7.5)		
		尿	48	0.4	D*(1.5)		
		糞	48	20.6	C(3.0)、D(2.9)、B(1.6)		
[pyr- ¹⁴ C] ピリオ フェノン	単回 経口	5	雄	血漿	12	0.8	D のグルクロン酸抱合体(47.9)
				肝臓	12	4.5	E(3.5)、B/C(1.9)

標識化合物	投与方法	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体 重/日)	性別	試料	試料 採取 時間	ピリオ フェノン	代謝物
				腎臓	12	ND	—
				胆汁	48	0.3	I(32.3)、J(24.1)
			雌	尿	48	0.3	D*(0.1)
				糞	48	18.6	D(21.4)、C(16.2)、B(4.9)
				血漿	12	0.6	D のグルクロン酸抱合体(54.1)
				肝臓	12	8.9	E(10.3)、B/C(6.2)
				腎臓	12	4.6	—
				胆汁	48	1.0	I(38.6)、J(29.8)
			雄	尿	48	0.3	D*(0.1)
				糞	48	58.6	C(7.6)、D(2.8)、B(1.9)
				血漿	6	3.8	D のグルクロン酸抱合体(29.1)
				肝臓	6	6.6	B/C(4.9)、E(3.4)
				腎臓	6	7.5	—
				脂肪	6	94.2	B/C(2.5)
		胆汁		48	1.9	J(14.8)、I(12.1)	
		雌	尿	72	0.1	D*(2.4)	
			糞	48	61.7	C(5.9)、D(4.6)、B(2.1)	
			血漿	24	3.8	D のグルクロン酸抱合体(31.4)	
			肝臓	24	3.2	B/C(11.4)、E(2.8)	
			腎臓	24	13.4	—	
			脂肪	24	90.2	B/C(4.4)	
		200		胆汁	48	0.2	J(17.8)、I(17.7)

ND：検出されず

※：尿、糞及び胆汁については%TAR、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪については%TRR

*：インキュベーション処理により不安定な抱合体と確認された。

—：構造が同定された代謝物は認められなかった。

(4) 排泄

①尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は [pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は [phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量で 7 若しくは 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄は速やかであり、主に糞中に排泄された。（参照 1、3）

表4 投与後120時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識化合物	投与方法		投与 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	尿	糞	ケージ 洗液	カーカス	総回収		
[phe- ¹⁴ C] ピリオ フェノン	単回経口		5	雄	10.7	88.6	0.52	0.15	100		
				雌	17.2	82.3	1.59	0.09	101		
					200	雄	6.12	90.9	0.45	0.12	97.6
						雌	8.09	84.8	0.58	0.11	93.6
	反復 経口	7日 ^a	5	雄	9.61	88.9	0.53	—	99.0		
				雌	8.86	89.7	0.68	—	99.2		
		14日		雄	12.0	103	0.88	1.05	117		
				雌	13.2	98.8	1.59	0.57	114		
[pyr- ¹⁴ C] ピリオ フェノン	単回経口		5	雄	19.5	72.5	2.26	0.20	94.5		
				雌	14.4	77.5	2.17	0.03	94.1		
					200	雄	8.28	88.7	0.50	0.13	97.6
						雌	9.07	88.8	0.98	0.11	98.9

^a: 7日反復投与群は投与24時間後まで

②胆汁排泄

Fischer ラット (一群雌雄各3匹) に胆管カニューレを挿入し、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

胆汁中への放射能の排泄は低用量投与群で64.7~81.0%TAR、高用量投与群で32.5~48.7%TARであり、ピリオフェノンは主に胆汁中に排泄された。(参照1、3)

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン				[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン			
	5		200		5		200	
投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	73.2	64.7	32.5	41.8	74.0	81.0	41.2	48.7
尿	2.78	13.0	1.84	4.55	7.51	7.56	2.16	3.37
ケージ洗液	0.15	0.34	0.05	0.14	0.09	0.13	0.05	0.13
糞	23.1	14.6	58.9	51.1	13.7	6.27	54.0	44.8
肝臓	0.10	0.04	0.07	0.05	0.10	0.04	0.09	0.04
消化管及び内容物	0.13	0.11	1.63	0.92	0.02	0.06	0.39	0.21
カーカス	0.05	0.24	1.72	0.80	0.17	0.16	0.32	0.85
総回収	99.5	92.9	96.7	99.3	95.6	95.2	98.2	98.1

③腸肝循環

Fischer ラット（一群雄 3 匹）を用いて、[phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量単回経口投与した動物から採取した胆汁を、別の胆管カニユーレを挿入した動物の十二指腸内に投与し、投与後 48 時間まで尿、糞及び胆汁を経時的に採取し、投与 48 時間後にと殺し、肝臓、消化管及びカーカスを採取して腸管からの再吸収率が検討された。

投与後 48 時間の胆汁排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間で、胆汁には 65.8%TAR が排泄され、そのほとんど(65.4%TAR)は 24 時間以内に排泄された。排泄は早く、カーカス中には放射能は検出されなかった。胆汁及び尿中の排泄率から推定された再吸収率は 76.3%であり、ラット体内においては、大部分が腸肝循環することが示された。（参照 1、3）

表 6 投与後 48 時間の胆汁排泄率 (%TAR)

胆汁	65.8
尿	10.5
ケージ洗液	0.14
糞	19.8
肝臓	LOD
消化管及び内容物	0.12
カーカス	LOD
総回収	96.4

LOD：検出限界以下

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

冬小麦（品種：Claire）を砂壤土（プラスチックコンテナ）に 350 粒/m²の密度で約 2.5 cm の深さに播種し、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを、3.5～4 mg/コンテナ（推奨使用量 100 g ai/ha 相当）の用量で、BBCH 成長ステージ 31（第 1 節が認められる時期）及び 71 の時期に茎葉処理し、初回処理 7 日後に青刈り飼料試料、最終処理 6 日後に乾草試料、最終処理 40 日後（玄麦完熟 BBCH：90-91）に麦わら、玄麦及びもみ殻試料をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における残留放射能分布は表 7 に示されている。

玄麦では残留放射能は僅かであった。

残留放射能の大部分は、表面洗浄液及び抽出液中に回収された。アルカリ加水分解後も含めると、抽出性放射能の大部分が有機溶媒可溶性であり、玄麦では、水溶性の放射能の割合が麦わら及びもみ殻と比較して僅かに高かった。

いずれの試料においても、主な成分は未変化のピリオフェノンであった。
10%TRR を超えて認められる代謝物は、[pyr-¹⁴C]ピリオフェノン処理区の麦わ
ら中における代謝物 B のみであった。(参照 1、4)

表 7 小麦試料における残留放射能分布

標識化合物	試料	総残留	残留放射能(mg/kg)				同定化合物	
			表面洗淨液	抽出液	アール処理	抽出残渣	ピリオフェノン(mg/kg)(%TRR)	代謝物(%TRR)
[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン	青刈	1.69	1.29	0.34	—	0.05	1.50(88.7)	C(1.5)、E(0.7)、D(0.3)、B(0.2)、F(0.2)、G(0.2)
	乾草	1.21	0.61	0.51	0.05	0.05	0.88(72.1)	C(3.2)、D(2.3)、B(2.1)、E(1.0)、F(0.7)、G(0.7)
	麦わら	1.23	0.15	0.78	0.25	0.05	0.61(49.4)	B(7.5)、C(6.0)、D(2.4)、E(1.2)、G(1.1)、F(0.6)
	玄麦	0.059	—	0.035	0.013	0.011	0.007(12.5)	C(5.0)、B(3.9)、D(1.7)、E(1.2)、F(1.1)、G(0.2)
	もみ殻	3.90	1.25 ^a	2.23	0.33	0.10	2.01(51.4)	B(6.6)、D(4.7)、C(4.3)、F(1.9)、G(1.7)、E(1.5)
[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	青刈	1.86	1.51	0.29	—	0.06	1.68(90.1)	C(1.4)、E(1.1)、D(0.5)、F(0.3)、B(0.2)、G(0.2)
	乾草	0.828	0.459	0.295	0.049	0.025	0.636(76.7)	C(2.4)、B(1.9)、D(1.7)、F(0.9)、G(0.9)、E(0.8)
	麦わら	0.877	0.067	0.534	0.193	0.083	0.309(35.4)	B(11.6)、C(6.2)、D(4.2)、G(2.8)、E(1.8)、F(1.1)
	玄麦	0.042	—	0.030	0.008	0.004	0.013(29.2)	B(7.3)、C(6.0)、E(2.5)、D(1.6)、F(1.1)、G(0.9)
	もみ殻	2.05	0.58 ^a	1.22	0.19	0.06	1.12(54.5)	B(8.0)、C(5.3)、D(4.6)、F(2.5)、E(1.4)、G(1.4)

—: サンプルなし

^a: 玄麦の表面洗淨液を含む。

(2) ぶどう

ぶどう(品種: Thompson Seedless)に、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.12 又は 0.11 mg/mL (推奨使用量 100 g a.i./ha 相当)の用量で収穫 57 日、43 日及び 29 日前にそれぞれ 1 回、計 3 回植物全体に散布処理し、最終処理 29 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

果実及び葉における残留放射能の多くは未変化のピリオフェノンであった。果実中には代謝物 B、C、D、E、F 及び G が認められ、葉中ではこれらに加えて代謝物 H が検出されたが、いずれの処理区においても同定された代謝物で 10%TRR を超えるものはなかった。(参照 1、5)

表 8 ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識化合物 試料	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン		[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	
	果実	葉	果実	葉
表面洗浄液	0.064	2.10	0.046	2.41
植物体	0.039	0.653	0.061	1.29
有機相	0.020	0.185	0.030	0.378
水相	0.015	0.192	0.025	0.431
抽出残渣	0.005	0.276	0.007	0.485
合計	0.103	2.75	0.107	3.70

(3) トマト

トマト (品種: Shirley) に、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 5 mg/株 (推奨使用量 100 g ai/ha 相当) の用量で収穫 31 日、19 日及び 7 日前にそれぞれ 1 回、計 3 回植物全体に散布処理し、最終処理 7 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト果実及び葉における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

残留放射能は葉に多く認められ、また、果実及び茎ではその多くが表面洗浄液中に回収され、内部への浸透は微量であった。主な成分は未変化のピリオフェノンであり、代謝物として D が認められたが、ごく微量 (最大 0.3 %TRR) であった。(参照 1、6)

表 9 トマト果実及び葉における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識化合物 処理区	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン		[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	
	果実	葉	果実	葉
表面洗浄液	0.157	14.0	0.179	15.4
抽出液	0.009	2.28	0.010	1.54
抽出残渣	0.004	0.367	0.004	0.192
合計	0.170	16.6	0.193	17.1

(4) きゅうり

きゅうり (品種: 相模半白) 幼植物の根部を 1 mg/kg 濃度の[car-¹⁴C]ピリオフェノンを含む水耕液で 65 時間処理し、処理直後、5 日後及び 15 日後に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

きゅうり幼植物における残留放射能濃度及び分布は表 10 に示されている。

処理終了時点で、放射能はきゅうり幼植物体に約 83%TRR が吸収され、主に根部に分布した。茎葉部の放射能は経時的に増加した。水耕液中には放射能が 5 及び 15 日後に、それぞれ 28 及び 20 %TRR 検出された。(参照 1、7)

表 10 きゅうり幼植物における残留放射能濃度及び分布

試料	処理直後		処理 5 日後		処理 15 日後	
	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)
茎葉部	1.30	11.8	0.99	13.0	0.68	17.6
根部	16.9	71.3	4.44	28.4	3.37	35.0

ピリオフェノンの植物体内における主な代謝経路は、ベンゼン環側鎖の 3 位及び 4 位のメトキシル基の酸化的な脱メチル化による代謝物 B 及び C の生成、代謝物 C のさらなる脱メチル化による代謝物 D 及び E の生成又は代謝物 B 及び C のグルコース抱合体化による代謝物 F 及び G の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土(英国)に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.119 ~ 0.147 mg/kg 乾土となるように混和処理し、pF2 相当の水分含量で、20±2°C の暗所で 12 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ピリオフェノンは好氣的土壌において徐々に分解し、処理 364 日後には 24.4 ~ 25.1% TAR まで減少した。揮発性物質(大部分は二酸化炭素)及び結合性残留物は徐々に増加し、処理 364 日後にそれぞれ 15.2 ~ 26.5% TAR 及び 30.2 ~ 33.3% TAR であった。

分解物として B、C 及び D が同定されたがいずれも微量であった。ピリオフェノンの好氣的条件下での半減期は 170 日と算出された。

滅菌条件下では抽出放射能の変化は試験期間を通じてみられず、処理 30 日後に、非抽出放射能は 1.3 ~ 1.4% TAR、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン処理区で検出された揮発性物質は 1.0% TAR と極めて微量であった。このことから、ピリオフェノンは微生物により分解されると考えられた。(参照 1、8)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

3 種類の土壌 [砂壤土、埴壤土及び砂質埴壤土(いずれも英国)] に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.13 ~ 0.14 mg/kg 乾土となるように処理し、pF2 相当の水分含量で、20±2 °C の暗所で 119 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。なお、砂質埴壤土については 10 °C でも試験が行われた。

ピリオフェノンは 20°C の好氣的土壌において徐々に分解し、処理 119 日後には 20.8 ~ 41.9% TAR まで減少した。揮発性物質(大部分は二酸化炭素)及び抽出残渣は徐々に増加し、処理 119 日後に 9.1 ~ 28.7 及び 18.0 ~ 68.5 % TAR とな

った。10℃でも、処理 119 日後にはピリオフェノンは 55.2~61.9% TAR まで減少し、揮発性物質が 2.9~5.9% TAR、抽出残渣で 23.4~29.0% TAR に達した。ピリオフェノンの好氣的条件下での半減期は 20℃では 50~75 日、10℃では 135 日と算出された。

分解物として B、C 及び D が同定されたが、いずれも微量であった。(参照 1、9)

ピリオフェノンの好氣的土壌における主要分解経路は、分解物 B、C 及び D を経て、二酸化炭素及び結合残留物を生ずる経路であると考えられた。

(3) 土壌吸脱着試験

[phe-¹⁴C]ピリオフェノンをを用いて、5 種類の土壌 [微砂質壤土 (火山灰土) (埼玉)、砂壤土、砂質埴壤土、埴土/埴壤土及び砂土 (いずれも英国)] を用いて、ピリオフェノンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌におけるピリオフェノンの土壌吸着及び脱着パラメータは表 11 に示されている。(参照 1、10)

表 11 土壌吸着及び脱着試験における土壌吸着及び脱着パラメータ

供試土壌	K_{ads_F}	$K_{ads_{FOC}}$	K_{des_F}	$K_{des_{FOC}}$
微砂質壤土 (火山灰土) (埼玉)	27.7	874	40.3	1,270
砂壤土 (英国)	33.9	969	51.1	1,460
砂質埴壤土 (英国)	26.8	623	42.6	991
埴土/埴壤土 (英国)	18.2	1,140	31.2	1,950
砂土 (英国)	17.0	3,400	30.5	6,100

K_{ads_F} 及び K_{des_F} : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{FOC}}$ 及び $K_{des_{FOC}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH4.0 (酢酸緩衝液)、pH7.0 (リン酸二水素ナトリウム緩衝液) 及び pH9.0 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は [pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.7 mg/L の濃度で添加し、50±1 °C の暗所で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においてもピリオフェノンの分解は認められなかったことから、ピリオフェノンは pH4~9 の範囲の 50 °C の溶液において安定であると考えられた。(参照 1、11)

(2) 水中光分解試験

滅菌自然水（英国河川水、pH 6.79～6.93）及び滅菌精製水（pH 6.52～7.01）に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.7 mg/L の濃度で添加し、25 °C で 7 日間、キセノン光（光強度：37.7～39.3 W/m²、波長範囲：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

ピリオフェノンは、自然水及び精製水中でそれぞれ 39.2～41.8% TAR 及び 48.9～60.7% TAR まで光分解した。自然水中及び精製水中におけるピリオフェノンの半減期は 159 時間及び 261 時間であり、東京春季太陽光の 33 日及び 54 日に相当した。

非照射の対照試料中では顕著な分解は認められなかった。

ピリオフェノンの光分解により、少なくとも 13 種の分解物が生成したが、いずれも 6.8% TAR 以下であった。（参照 1、12）

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（灰色低地土）（長野）及び火山灰土・軽埴土（黒ボク土）（大分）を用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。推定半減期は表 12 に示されている。（参照 1、13）

表 12 土壌残留試験成績

濃度 ^a	土壌	推定半減期（日）
		ピリオフェノン
268 g ai/ha	沖積土・埴壤土（灰色低地土）	156
	火山灰土・軽埴土（黒ボク土）	112

^a：フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

小麦、野菜及び果実を用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ピリオフェノンの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したメロン（果皮）における 4.15 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、散布 3 日後に収穫したぶどう（果実）で認められた 1.62 mg/kg であった。（参照 1、14、47～55）

(2) 後作物残留試験

かぶ及びほうれんそうを用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。いずれの作物においてもピリオフェノンは定量

限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。(参照 1、15)

(3) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、ピリオフェノンを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている (別紙 5 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からピリオフェノンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理により残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照 59)

表 13 食品中より摂取されるピリオフェノンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児(1~6歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者(65歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	68.4	55.7	87.1	74.1

7. 一般薬理試験

ピリオフェノンのラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。(参照 1、16)

表 14 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	抗痙攣作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 8	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	呼吸 器循 環器 系	SD ラット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	心電図、 呼吸	Hartley モルモット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎 機能	尿量、電解 質、浸透圧	SD ラット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	200	2,000	ナトリウム 排泄量低下

溶媒として 1% CMC-Na 水溶液が用いられた。

—: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピリオフェノン原体及び代謝物 B のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 1、17、18)

表 15 急性毒性試験概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
ピリオ フェノン	経口 ^{a, c}	SD ラット 雌 6 匹	/	>2,000	2,000 mg/kg 体重：体位の異常 死亡例なし
	経皮 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	紅斑及び痂皮形成（検体貼付部位） 死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻部分泌物 死亡例なし
代謝物 B	経口 ^{b, c}	SD ラット 雌 6 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		
			/	>2,000	症状及び死亡例なし

a：溶媒として 1% CMC-Na 水溶液が用いられた。

b：溶媒としてコーン油が用いられた。

c：毒性等級法による評価

/：試験を実施せず

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1% CMC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

125 mg/kg 体重以上投与群の雌で投与 8 日後に着地時開脚幅の縮小が、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で投与 4 時間後に立毛の増加が対照群に比して有意差をもって認められた。これらの所見は雄には認められず、立毛は絶食後によく見られる所見であり、着地時開脚幅は検査時に対照群が開脚幅の拡大を示したため偶発的に有意差が生じたものと考えられ、いずれも毒性所見ではないと考えられた。また、病理組織学的検査を含め検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、19）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、中等度の皮膚感作性が認められた。

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 1、20～23）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,000	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.9	60.5	150	305
	雌	20.6	69.0	171	350

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雄で MCV 及び MCH 低下が認められたが、軽微な変化であること、RBC、Hb 及び Ht の変化を伴わないこと並びに雌には同様な傾向が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量³増加等が、同投与群の雌で盲腸絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：60.5 mg/kg 体重/日、雌：69.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、24）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動量増加(投与 11 週時) ・ 尿量増加(投与 13 週時) ・ PLT 及び Lym 増加 ・ BUN、Glob、T.Chol 及び GGT 増加 ・ 盲腸膨満 ・ 盲腸絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 ・ 尿細管細胞好塩基性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 黄褐色尿増加(投与 13 週時) ・ GGT 及び TP 増加 ・ クロール減少 ・ 盲腸膨満 ・ 肝、腎絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び Alb 増加 ・ カルシウム増加 ・ クロール減少 ・ 肝、腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 増加 ・ 盲腸絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,000	3,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53	176	515	1,320
	雌	61	214	695	1,500

血液学的検査において、7,000 ppm 投与群の雄で Neu ($2.35 \times 10^9/L$)、全ての投与群の雄で WBC 及び Mon ($0.27 \sim 0.36 \times 10^9/L$) の増加が認められたが、Neu 及び Mon の増加は背景データ (Neu: $0.51 \sim 3.46 \times 10^9/L$ 、Mon: $0.07 \sim 0.47 \times 10^9/L$) の範囲内であり、WBC の増加は用量依存的な変化ではなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群にも検体投与の影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 7,000 ppm (1,320 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (695 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、25)

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 雄; 0、500、3,000 及び 25,000 ppm、雌; 0、500、3,000 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	3,000	15,000	25,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	90.3	/	776
	雌	15.3	89.8	475	/

/: 試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において 25,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、3,000 ppm 以上投与群の雌で ALP 上昇が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (90.3 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (15.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、26)

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a ・TG 上昇 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^a 	
15,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^a
3,000 ppm 以上	3,000 ppm 以下	・ALP 上昇 ^b
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験を実施せず

a：有意差はないが投与の影響と判断した。

b：3,000 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 15,000 ppm：検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	5,000	15,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	62	310	927
	雌	77	378	1,150

15,000 ppm 投与群の雌で投与 90 日間の累積体重増加量の有意な抑制が認められた。FOB、肉眼的病理検査、解剖学的大脳半球幅測定及び病理組織学的検査において、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群にも検体投与の影響は認められず、15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 15,000 ppm (927 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (378 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、27)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.51	42.9	226
	雌	10.6	53.5	275

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (42.9 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (10.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、28)

表 23 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC、MCV、MCH 及び MCHC 低下 ・ PLT 増加 ・ APTT 延長 ・ BUN 増加 ・ TP、Alb 及び Glob 増加 ・ カルシウム及びリン増加 ・ クロール減少 ・ 尿量増加 ・ 盲腸膨満 ・ 肝、腎、精巣上体、盲腸絶対及び比重量増加 ・ 骨髓造血亢進 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 尿細管好塩基性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 外陰部被毛汚れ(投与 2 週以降) ・ 立ち上がり増加(投与 9、13 及び 14 週) ・ Ht、Hb、RBC 及び網赤血球数低下 ・ PLT 増加 ・ APTT 延長 ・ TP、Alb 及び Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ T.Chol 増加 ・ カルシウム増加 ・ クロール減少 ・ 尿中ケトン体増加 ・ 盲腸膨満 ・ 心、肝、腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・ 尿細管上皮リポフスチン沈着増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(1,000 ppm 投与群：投与 20 週以降、5,000 ppm 投与群：投与 16 週以降) ・ GGT 増加
200 ppm		毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、500、3,000、25,000 ppm、雌；0、500、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	3,000	15,000	25,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.7	83.5	/	701
	雌	14.1	86.2		448

/ : 試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 上昇等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 13.7 mg/kg 体重/日、雌 : 14.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、29)

表 25 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐(餌)^a(投与 1 週以降) ・軟便^a(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 48 及び 52 週) ・摂餌量低下^a ・Ht、Hb 及び RBC 低下 ・尿 pH 低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^a 	/
15,000 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐(餌、泡沫)^a(投与 2 週以降) ・軟便^a(投与 2 週以降) ・体重増加抑制^a ・摂餌量低下^a ・GGT 上昇 ・肝絶対重量^a及び比重量増加
3,000 ppm 以上	・ALP 及び GGT 上昇 ^b	・ALP 上昇 ^b
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

/ : 試験を実施せず

^a : 統計学的有意差なし

^b : 3,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体 : 0、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.25	36.4	197
	雌	9.13	46.5	254

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において 5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で慢性腎症が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (36.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (9.13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、30)

表 27 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡数増加(投与 101 週以降) ・外陰部被毛汚れ(投与 22 週以降)及び脱毛(投与 8 週以降) ・体重増加抑制(投与 11 週以降) ・腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・盲腸膨満 ・大腸黒色内容物 ・慢性腎症の程度の増強 ・毛嚢萎縮/毛嚢周囲炎 ・腸間膜リンパ節洞拡張 ・小葉中心性肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・外陰部被毛汚れ(投与 10 週以降)及び脱毛(投与 5 週以降) ・体重増加抑制(投与 16 週以降) ・肝、腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・盲腸膨満 ・毛嚢萎縮/毛嚢周囲炎 ・肝限局性うっ血・小葉中心性肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下	・慢性腎症
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、600、1,800 及び 5,400 ppm、雌；0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 28 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	600	1,000	1,800	3,000	5,400
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	/	77.6	/	237	/	716
	雌	49.4	/	167	/	486	/

/：試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 30 に示されている。

腫瘍性病変としては、5,400 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌の合計が試験実施施設における同一ブリーダー由来 ICR 系 CD-1 マウスの背景データ (9.8~32.0%) の範囲内ではあるが有意に増加した。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 600 ppm 未満 (77.6 mg/kg 体重/日未満)、雌で 1,000 ppm (167 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、31)

表 29 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生殖器周囲被毛黄色化(投与 7 週以降) 腎皮質癒痕化 	
3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~36 週の増加量) 摂餌量減少(投与 1~36 週及び投与 1~76 週の平均摂餌量) 肝マクロファージ内色素沈着
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 単細胞性肝細胞壊死 好塩基性尿細管 	
1,000 ppm 以下		毒性所見なし
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	

/: 試験を実施せず

表 30 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	600	1,800	5,400	0	300	1,000	3,000
投与群 (ppm)	0	600	1,800	5,400	0	300	1,000	3,000
検査数 (匹)	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫	3 (5.8)	7 (13.5)	6 (11.5)	9 (17.3)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.8)
肝細胞癌	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	3 (5.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	4 (7.7)	9 (17.3)	9 (17.3)	12* (23.1)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.8)

* : Fisher の直接確率検定 : $p < 0.05$

() 内は発生頻度 (%)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		150	1,000	5,000	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.61	64.1	334
		雌	11.9	79.2	395
	F ₁ 世代	雄	11.4	76.8	393
		雌	13.0	84.4	434

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、親動物の無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (P 雄: 64.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 79.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 76.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 84.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。児動物では 5,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、児動物の無毒性量は 1,000 ppm (P 雄: 64.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 79.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 76.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 84.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、32)

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、腎、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・肝グリソン鞘褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大 ・近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 及び Hb 減少 ・肝、腎、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 及び Hb 減少 ・肝、腎及び盲腸絶対及び比重量増加 ・肝グリソン鞘褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大 ・近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・赤血球血色素濃度分布幅拡大 ・PLT 増加 ・肝、腎、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	5,000 ppm 以下 毒性所見なし	・脾絶対及び比重量低下
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対及び比重量増加が、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、33）

表 33 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・盲腸絶対及び比重量増加	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、30、

100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：1 %CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

予備試験において 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産が認められた。また、本試験においても、300 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹の母動物 (いずれも妊娠 18 日) に流産が認められた。胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、本試験の無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、34)

1 3. 遺伝毒性試験

ピリオフェノン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。また、主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 34 に示されているとおり、全ての試験結果が陰性であったことから、ピリオフェノンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、35~40)

表 34 遺伝毒性試験概要 (原体及び代謝物 B)

検体	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
ピリオフェノン	in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	①、②5~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y tk ⁺)	①9.93~1,270 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) ②5~80 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL)	①60~70 µg/mL (-S9) 90~120 µg/mL (+S9) ②20~40 µg/mL (-S9) 100~130 µg/mL (+S9)	陰性
	in vivo	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 2 及び 16 時間後に標本作成)	陰性
		小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 及び 48 時間後に標本作成)	陰性
代謝物 B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①6.9~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9) ②39.1~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雄 5 匹) にピリオフェノンを 14 日間混餌 (原体; 主群: 0、200 及び 20,000 ppm; 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与して、肝薬物代謝酵素の誘導試験が行われた。また、20,000 ppm 投与群については、別に 14 日間の回復群が設けられた。陽性対照として、PB 500 ppm (36.9 mg/kg 体重/日) が用いられた。

表 35 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	20,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	主群	14.3	1,300
	回復群	/	1,290

/ : 試験を実施せず

ピリオフェノン投与により 20,000 ppm で体重増加抑制（投与 7 日）、肝絶対及び比重量増加が観察され、ECOD、PROD、CYP1A2 及び CYP2B1 の増加が認められた。ピリオフェノン投与による影響は、回復期間終了後には明らかに軽減していたことから、可逆的なものと考えられた。（参照 1、41）

（2）肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）

78 週間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において、雄の最高用量投与群で肝細胞腫瘍が統計学的に有意に増加したため、ICR マウス（一群雄 12 匹）にピリオフェノンを 28 日間混餌（原体：0、5,000 及び 10,000 ppm；平均検体摂取量は 854 及び 1,710 mg/kg 体重/日）投与し、肝酵素の誘導及び肝細胞増殖能が測定された。

検体投与群では用量相関的な肝重量の増加が認められ、CYP 及び CYP1A の有意な増加が認められた。肝組織標本の免疫染色による PCNA 陽性細胞数には変化は認められなかった。（参照 1、42）

（3）28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 10 匹）にピリオフェノンを 28 日間混餌（原体：0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm；平均検体摂取量は 179、505 及び 1,690 mg/kg 体重/日）投与し、投与 25 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミド（投与 27 日に 50 mg/kg 体重を単回腹腔内投与）が用いられた。

PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群で体重増加抑制（投与 1～4 日及び投与 1～29 日の増加量）が認められたので、無毒性量は 6,000 ppm（505 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下においてピリオフェノンに免疫毒性は認められなかった。（参照 1、43）

（4）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（1 群雌 10 匹、陽性対照群雌 8 匹）にピリオフェノンを 28 日間混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は 192、553 及び 1,270 mg/kg 体重/日）投与し、投与 25 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して免疫

毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミド（投与 22 日から 5 日間、20 mg/kg 体重/日を強制経口投与）が用いられた。

PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 7,000 ppm (1,270 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下においてピリオフェノンに免疫毒性は認められなかった。
(参照 1、44)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリオフェノン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ピーマン、かぼちゃ等）の成績が新たに提出された。

^{14}C で標識されたピリオフェノンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたピリオフェノンの体内吸収率は低用量投与群で 76.2~88.8%、高用量投与群で 36.1~53.0% と算出された。血漿中濃度は投与後 2~24 時間で最大となり、その後速やかに減少した。 $T_{1/2}$ は 12.8~46.1 時間であった。投与放射能は投与後 120 時間で 91.9% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。組織への蓄積傾向はみられなかった。胆汁中に排泄されたピリオフェノンの腸管からの再吸収率は 76.3% と算出され、相当量の腸肝循環が認められた。糞中放射能の主要代謝物は B、C 及び D であった。胆汁中には代謝物 B 及び C のグルクロン酸抱合体である代謝物 I 及び J が認められた。

^{14}C で標識されたピリオフェノンの植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分は未変化のピリオフェノンであり、10% TRR を超えて認められた代謝物は麦わらにおける B のみであった。

ピリオフェノンを分析対象化合物として実施された作物残留試験の結果、可食部におけるピリオフェノンの最大残留値はぶどう（果実）で認められた 1.62 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピリオフェノン投与による影響は主として肝臓（肝細胞肥大、肝細胞壊死等）及び腎臓（慢性腎症の増加等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として B が認められたが、代謝物 B はラットにおいても検出された代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をピリオフェノン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 36 に示されている。

マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、無毒性量が得られず最小毒性量は 77.6 mg/kg 体重/日であったが、これは高用量で実施されたことによるもので、より低い用量で実施されたラット 2 年間発がん性試験において、無毒性量 9.13 mg/kg 体重/日が得られている。90 日間亜急性毒性試験における無毒性量はラットで 60.5 mg/kg 体重/日、マウスで 695 mg/kg 体重/日となっており、ラットよりマウスの方が高く、より長期の試験において、マウスの無毒性量がラットを下回ることはないと考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値がラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である9.13 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.091 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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

ADI	0.091 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.13 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

参考

<米国> (2012年)

cRfD	0.09 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

<EFSA> (2013年)

ADI	0.07 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD

設定の必要なし

(参照 56、57)

表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 2,500、5,000 ppm 雄：0、17.9、60.5、 150、305 雌：0、20.6、69.0、 171、350	雄：60.5 雌：69.0	雄：150 雌：171	雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：盲腸絶対及 び比重量増加等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,000、5,000、 15,000 ppm 雄：0、62、310、 927 雌：0、77、378、 1,150	雄：927 雌：378	雄：— 雌：1,150	雄：毒性所見な し 雌：体重増加抑 制 (神経毒性は認め られない)
	1年間 慢性毒性 試験	0、200、1,000、 5,000 ppm 雄：0、8.51、42.9、 226 雌：0、10.6、53.5、 275	雄：42.9 雌：10.6	雄：226 雌：53.5	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：体重増加抑 制等
	2年間 発がん性 試験	0、200、1,000、 5,000 ppm 雄：0、7.25、36.4、 197 雌：0、9.13、46.5、 254	雄：36.4 雌：9.13	雄：197 雌：46.5	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：慢性腎症 (発がん性は認め られない)
	2世代 繁殖試験	0、150、1,000、 5,000 ppm P雄：0、9.61、64.1、 334 P雌：0、11.9、79.2、 395 F ₁ 雄：0、11.4、 76.8、393 F ₁ 雌：0、13.0、 84.4、434	親動物 P雄：64.1 P雌：79.2 F ₁ 雄：76.8 F ₁ 雌：84.4 児動物 P雄：64.1 P雌：79.2 F ₁ 雄：76.8 F ₁ 雌：84.4	親動物 P雄：334 P雌：395 F ₁ 雄：393 F ₁ 雌：434 児動物 P雄：334 P雌：395 F ₁ 雄：393 F ₁ 雌：434	親動物 雌雄：肝絶対及 び比重量増加等 児動物：体重増 加抑制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	0、30、300、1,000	母動物：30 胎児：300	母動物：300 胎児：1,000	母動物：肝絶対 及び比重量増加 胎児：骨格変異 胎児数の増加 (催奇形性は認め

					られない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 3,000、7,000 ppm	雄：1,320 雌：695	雄：－ 雌：1,500	雄：毒性所見なし 雌：門脈周囲性 肝細胞肥大
		雄：0、53、176、 515、1,320 雌：0、61、214、 695、1,500			
	78週間 発がん性 試験	雄：0、600、1,800、 5,400 雌：0、300、1,000、 3,000 ppm	雄：－ 雌：167	雄：77.6 雌：486	雄：小葉中心性 肝細胞肥大 雌：体重増加抑 制等 (雄で肝細胞腺 腫及び肝細胞癌 の合計が増加)
		雄：0、77.6、237、 716 雌：0、49.4、167、 486			
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：－	母動物：流産(少 数) 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：0、500、3,000、 25,000 雌：0、500、3,000、 15,000 ppm	雄：90.3 雌：15.3	雄：776 雌：89.8	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：ALP 上昇
		雄：0、15.0、90.3、 776 雌：0、15.3、89.8、 475			
	1年間 慢性毒性 試験	雄：0、500、3,000、 25,000 雌：0、500、3,000、 15,000 ppm	雄：13.7 雌：14.1	雄：83.5 雌：86.2	雌雄：ALP 上昇 等
ADI		NOAEL：9.13 mg/kg 体重/日 SF：100 ADI：0.091 mg/kg 体重/日			
ADI 設定根拠資料		ラット2年間発がん性試験			

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
B	4HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-hydroxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
C	3HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
D	2MDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3,4-dihydroxy-2-methoxy-6-methylphenyl)methanone
E	4MDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2,3-dihydroxy-4-methoxy-6-methylphenyl)methanone
F	3GDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-β-D-glucopyranosyloxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
G	4GDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-β-D-glucopyranosyloxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
H	4MGDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-(6-O-malonyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2,3-dimethoxy-6- methylphenyl)methanone
I	4HDPM-G	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-β-D-glucopyranosyloxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
J	3HDPM-G	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-β-D-glucopyranosyloxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
K	3HDHP	(5-chloro-2-hydroxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
L	2HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHEmical industry 植物成長の段階を表す
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
cRfD	慢性参照用量
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PFC	特異抗体産生細胞
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ

PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ピリオフェノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) H21年度	1	125 ^{SC}	3	3	0.11	0.11	0.13	0.13
			3	7	0.10	0.10	0.12	0.12
			3	14	0.06	0.06	0.08	0.08
	1	134 ^{SC}	3	3	0.36	0.36	0.36	0.36
			3	7	0.22	0.22	0.21	0.21
			3	14	0.13	0.13	0.15	0.14
なす (施設) (果実) H21年度	1	248 ^{SC}	3	1	0.20	0.20		
			3	3	0.14	0.14		
			3	7	0.05	0.05		
	1	230 ^{SC}	3	1	0.39	0.38		
			3	3	0.36	0.36		
			3	7	0.15	0.15		
きゅうり (施設) (果実) H21年度	1	248 ^{SC}	3	1	0.12	0.12		
			3	3	0.07	0.07		
			3	7	0.02	0.02		
	1	251 ^{SC}	3	1	0.32	0.32		
			3	3	0.21	0.20		
			3	7	0.09	0.09		
いちご (施設) (果実) H21年度	1	134 ^{SC}	3	1	0.60	0.60	0.71	0.70
			3	3	0.66	0.66	0.56	0.56
			3	7	0.40	0.40	0.45	0.45
	1	177 ^{SC}	3	1	0.97	0.96	0.87	0.86
			3	3	0.73	0.72	0.78	0.77
			3	7	0.40	0.40	0.42	0.42
ピーマン (施設) (果実) H23年度	1	212~ 239 ^{SC}	3	1			0.46	0.46
			3	3			0.35	0.34
			3	7			0.15	0.15
			3	14			0.03	0.03
	1	196 ^{SC}	3	1			0.29	0.28
			3	3			0.25	0.25
かぼちゃ (施設) (果実) H24年度	1	165 ^{SC}	2	1			0.10	0.10
			2	3			0.07	0.07
			2	7			0.09	0.09
	1	244 ^{SC}	2	1			0.05	0.05
			2	3			0.02	0.02
			2	7			0.03	0.03
1	242 ^{SC}	2	1			0.26	0.26	
		2	3			0.25	0.24	
			2	7			0.24	0.24

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ピリオフェノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (施設) (果肉) H24年度	1	223 ^{SC}	3	1	/	/	<0.01	<0.01
			3	3			<0.01	<0.01
			3	7			<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
	1	198~ 243 ^{SC}	3	1	/	/	<0.01	<0.01
			3	3			<0.01	<0.01
			3	7			<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
すいか (施設) (果皮) H24年度	1	223 ^{SC}	3	1	/	/	0.21	0.21
			3	3			0.19	0.18
			3	7			0.11	0.10
			3	14			0.04	0.04
	1	198~ 243 ^{SC}	3	1	/	/	0.16	0.16
			3	3			0.24	0.24
			3	7			0.14	0.14
			3	14			0.08	0.08
メロン (施設) (果肉) H21年度	1	268 ^{SC}	3	1	/	/	0.02	0.02
			3	3			0.02	0.02
			3	7			0.02	0.02
			3	14			0.02	0.02
	1	250 ^{SC}	3	1	/	/	0.02	0.02
			3	3			0.03	0.03
			3	7			0.02	0.02
			3	14			0.02	0.02
メロン (施設) (果肉) H24年度	1	198 ^{SC}	3	1	/	/	0.02	0.02
			3	3			0.01	0.01
			3	7			0.01	0.01
メロン (施設) (果皮) H24年度	1	198 ^{SC}	3	1	/	/	4.15	4.11
			3	3			3.38	3.36
			3	7			2.08	2.06
りんご (露地) (果実) H24年度	1	402 ^{SC}	2	1*	/	/	0.33	0.32
			2	3			0.26	0.26
			2	7			0.17	0.16
			2	14			0.12	0.12
	1	402 ^{SC}	2	1*	/	/	0.53	0.52
			2	3			0.39	0.38
			2	7			0.26	0.26
			2	14			0.18	0.18

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ピリオフェノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) (非可食部) H24年度	1	402 ^{SC}	2	<i>I*</i>	0.39	0.38	/	/
			2	3	0.35	0.34		
			2	7	0.17	0.17		
			2	14	0.25	0.24		
	1	402 ^{SC}	2	<i>I*</i>	0.91	0.90	/	/
			2	3	0.45	0.45		
			2	7	0.79	0.78		
			2	14	0.45	0.44		
日本なし (露地) (果実) H24年度	1	429 ^{SC}	3	<i>I*</i>	/	/	0.34	0.34
			3	3			0.25	0.24
			3	7			0.28	0.28
			3	14			0.18	0.17
			3	21			0.15	0.14
	1	357 ^{SC}	3	<i>I*</i>	/	/	0.53	0.52
			3	3			0.43	0.42
			3	7			0.38	0.38
			3	14			0.35	0.34
			3	21			0.22	0.20
日本なし (露地) (非可食部) H24年度	1	429 ^{SC}	3	<i>I*</i>	/	/	0.08	0.08
			3	3			0.08	0.07
			3	7			0.05	0.05
			3	14			0.04	0.04
			3	21			0.09	0.08
	1	357 ^{SC}	3	<i>I*</i>	/	/	0.33	0.32
			3	3			0.27	0.26
			3	7			0.21	0.21
			3	14			0.11	0.10
			3	21			0.10	0.09
ぶどう (施設) (果実) H24年度	1	297 ^{SC}	3	3	0.98	0.98	/	/
			3	7	1.13	1.12		
			3	14	1.06	1.05		
			3	21	0.73	0.72		
ぶどう (施設) (果実) H22年度	1	313 ^{SC}	3	3	0.34	0.32	/	/
			3	7	0.36	0.35		
			3	14	0.17	0.17		
ぶどう (施設) (果実) H22年度	1	319 ^{SC}	3	3	1.62	1.60	/	/
			3	7	1.48	1.48		
			3	14	1.58	1.56		

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、SC: フロアブル剤
 *: 農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合、PHI の該当する日を斜体で示した。
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
 /: 分析を実施せず

<別紙4：後作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ピリオフェノン 社内分析機関	
					最高値	平均値
かぶ (露地) (茎葉) H21年度	1	402 ^{SC}	3	91	<0.01	<0.01
かぶ (露地) (根) H21年度	1		3	91	<0.01	<0.01
ほうれんそう (露地) (茎葉) H21年度	1	402 ^{SC}	3	61	<0.01	<0.01

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、SC：フロアブル剤
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙5：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.36	59.8	21.5	44.3	16.0	69.0	24.8	49.9	18.0
ピーマン	0.46	4.8	2.21	2.2	1.01	7.6	3.50	4.9	2.25
なす	0.38	12.0	4.56	2.1	0.80	10.0	3.80	17.1	6.50
きゅうり	0.32	20.7	6.62	9.6	3.07	14.2	4.54	25.6	8.19
かぼちゃ	0.26	9.3	2.42	3.7	0.96	7.9	2.05	13.0	3.38
メロン	0.03	3.5	0.11	2.7	0.08	4.4	0.13	4.2	0.13
りんご	0.38	24.2	9.20	30.9	11.7	18.8	7.14	32.4	12.3
日本なし	0.42	6.4	2.69	3.4	1.43	9.1	3.82	7.8	3.28
いちご	0.96	5.4	5.18	7.8	7.49	5.2	4.99	5.9	5.66
ぶどう	1.60	8.7	13.9	8.2	13.1	20.2	32.3	9.0	14.4
合計			68.4		55.7		87.1		74.1

- ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち、ピリオフェノンの最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照59）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたピリオフェノンの推定摂取量
- ・すいか（果肉）は、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。

<参照>

1. 農薬抄録ピリオフェノン（殺菌剤）（平成 23 年 8 月 1 日改訂）：石原産業株式会社、一部公表
2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日厚生労働省発食安 1115 第 5 号）
3. ラットにおける代謝試験(薬物動態・排泄バランス・組織分布・胆汁排泄・腸肝再循環・代謝物同定)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010 年、未公表
4. 小麦における代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
5. ぶどうにおける代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
6. トマトにおける代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
7. きゅうり幼植物における吸収移行性：石原産業株式会社、2011 年、未公表
8. ピリオフェノンの好気条件下の土壌における代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
9. ピリオフェノンの好気条件下の土壌における代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008 年、未公表
10. 土壌吸脱着性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008 年、未公表
11. 加水分解運命試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
12. ピリオフェノンの水中光分解運命試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010 年、未公表
13. 土壌残留性試験 圃場試験 (畑地状態)：石原産業株式会社、未公表
14. 作物残留：石原産業株式会社、未公表
15. 後作物残留試験：石原産業株式会社、未公表
16. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験：日精バイリス 滋賀研究所 (GLP 対応)、2008 年、未公表
17. ラットにおける急性経口毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008 年、未公表
18. 代謝物 4HDPM のラットにおける急性経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010 年、未公表
19. ラットにおける急性神経毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010 年、未公表
20. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、

- 2008年、未公表
21. ウサギにおける眼刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008年、未公表
 22. モルモットにおける皮膚感作性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 23. マウスにおける皮膚感作性試験・局所リンパ節試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 24. ラットにおける混飼投与による90日間反復投与経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 25. マウスにおける混餌投与による90日間反復投与経口毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009年、未公表
 26. イヌにおける90日間反復経口投与毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 27. ラットにおける混餌投与による90日間反復投与神経毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010年、未公表
 28. ラットにおける1年間反復経口投与毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 29. イヌにおける1年間反復投与経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 30. ラットにおける2年間発がん性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 31. マウスにおける発がん性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010年、未公表
 32. ラットにおける二世代繁殖毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 33. ラットにおける催奇形性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 34. ウサギにおける催奇形性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 35. 細菌を用いる復帰突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2007年、未公表
 36. ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008年、未公表
 37. チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008年、未公表
 38. ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験：三菱化学メディエンス(株)、2010年、未公表

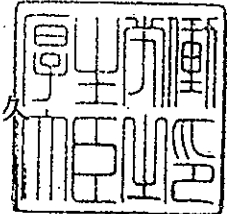
39. マウスを用いた小核試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2008年、未公表
40. 代謝物 4HDPM のラットにおける急性経口毒性試験 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応) 、2010年、未公表
41. ラットにおける肝臓毒性メカニズム試験 : 石原産業(株)、(財)残留農薬研究所、2011年、未公表
42. ICR 系雄マウスを用いた 28 日間混餌投与時の薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖に関する影響評価試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2010年、未公表
43. ラットにおける飼料混入による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2010年、未公表
44. マウスにおける混餌投与による 28 日間免疫毒性試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2010年、未公表
45. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 11 月 26 日付け府食第 1024 号)
46. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 25 年 10 月 22 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 337 号)
47. 農薬抄録ピリオフェノン (殺菌剤) (平成 27 年 2 月 9 日改訂) : 石原産業株式会社、一部公表
48. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル ピーマン作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2012年、未公表
49. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル かぼちゃ作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
50. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル すいか作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
51. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル メロン作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
52. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル りんご作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
53. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル 日本なし作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
54. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル ぶどう作物残留試験における残留分析 : 財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
55. ピリオフェノン (プロパティ) フロアブル ぶどう作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
56. U.S.EPA : Pesticide Fact Sheet: Pyriofenone. 2012.
57. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the

- active substance pyriofenone. EFSA Journal, 11 (4): 3147, 2013.
58. 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発生食 1009 第 5 号）
59. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルオピコリドに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルオピコリド

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

1. 概要

(1) 品目名：フルオピコリド [Fluopicolide (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

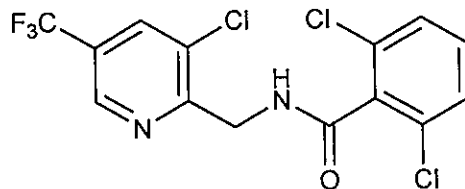
ベンズアミド骨格を有する殺菌剤である。作用機構は不明であるが、電子伝達系阻害、エネルギーの代謝障害（リン酸化の脱共役）、セルロース生合成阻害等とは異なると考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

2,6-Dichloro-*N*-{[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methyl}benzamide (IUPAC)

Benzamide, 2,6-dichloro-*N*-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]methyl]- (CAS : No. 239110-15-7)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₄ H ₈ Cl ₃ F ₃ N ₂ O
分子量	383.58
水溶解度	3.02 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.26

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

① 5.5%フルオピコリド・55.5%プロパモカルブ塩酸塩フロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピコリドを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	200～250倍	25 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
		800～1000倍					
たまねぎ	べと病	500倍	100～300 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内		

② 33.0%フルオピコリド・12.0%ベンチアバリカルブイソプロピルフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピコリドを含む農薬の総使用回数
かんきつ	褐色腐敗病	5000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ぶどう	べと病			収穫30日前まで			
トマト ミニトマト	疫病		100～300 L/10 a	収穫前日まで			
きゅうり	べと病	3000倍		収穫7日前まで			
はくさい							
たまねぎ	べと病 白色疫病						

(2) 海外での使用方法

① 39.5%フルオピコリド水和剤 (米国)

作物名	使用量	使用液量	使用時期	使用方法	本剤の使用回数
ぶどう	100~40 g ai/ha (合計 420 g ai/ha/作期)	散布： 190 L/ha 以上 空中散布： 47 L/ha 以上	収穫 21 日前 まで	散布、 空中散布	4 回以内
葉菜類 (あぶらな属を除く)					
あぶらな属野菜					
果菜類 (うり科を除く)					
うり科野菜					
鱗茎菜類 ※カキフォルニアのみ					
根菜類 (ばれいしょ、 にんじんを除く)	140 g ai/ha (合計 420 g ai/ha/作期)	畝間散布： 47~94 L/ha 側方散布： 190~380 L/ha 散布： 190 L/ha 以上	収穫 7 日前 まで	畝間散布、 側方散布	
ばれいしょ			散布		
にんじん					

ai:active ingredient (有効成分)

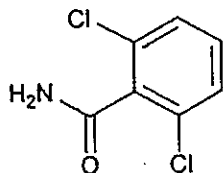
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

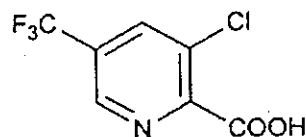
【国内】

① 分析対象の化合物

- ・フルオピコリド
- ・2, 6-ジクロロベンズアミド (以下、代謝物M1という)
- ・3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
(以下、代謝物M2という)



代謝物M1



代謝物M2

② 分析法の概要

i) フルオピコリド

試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液又はアセトンで抽出し、C₁₈カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出し、ヘキサンに転溶し、NH₂カラムで精製した後、LC-MSで定量する。

または、試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出し、アルカリ性酢酸エチル・ヘキサン (1 : 1) 混液に転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、LC-MS 又はLC-MS/MSで定量する。

ii) 代謝物M1

試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出し、酢酸エチル又はアルカリ性酢酸エチル・ヘキサン (1 : 1) 混液に転溶する。グラフアイトカーボンカラム及びシリカゲルカラム又はシリカゲルカラムで精製した後、LC-MS又はLC-MS/MSで定量する。

または、試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出し、C₁₈カラムで精製した後、LC-MSで定量する。

iii) フルオピコリド、代謝物 M1 及び代謝物 M2

試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出する。ヘキサンを加えて振とうし、フルオピコリド(親化合物)はヘキサン層に、代謝物 M1 及び M2 は水層に分配する。ヘキサン層は、シリカゲルカラム及びNH₂カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。水層は、アルカリ性として酢酸エチル・ヘキサン混液を加えて振とうし、代謝物 M1 を有機溶媒層に、代謝物 M2 を水層に分配する。有機溶媒層は、シリカゲルカラムで精製した後、HPLC-UV で定量する。水層は、酸性として酢酸エチル・ヘキサン混液に転溶し、LC-MS で定量する。

定量限界 フルオピコリド : 0.005~0.01 ppm

代謝物M1 : 0.004~0.01 ppm

代謝物M2 : 0.01 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

- ・フルオピコリド
- ・代謝物M1
- ・代謝物M2

② 分析法の概要

フルオピコリド、代謝物 M1 及び代謝物 M2

試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液又は酸性下アセトン・水 (3 : 1) 混液で抽出し、そのまま又はメチル-*t*-ブチルエーテル (MTBE) に転溶した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. ADI 及び ARfD の評価

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

(1) ADI

フルオピコリド (親化合物)

無毒性量 : 7.9 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄マウス

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 18 か月間

安全係数 : 100

ADI : 0.079 mg/kg 体重/day

代謝物 M1 (2, 6-ジクロロベンズアミド)

無毒性量 : 4.7 mg/kg 体重/day

(動物種) 雌ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.047 mg/kg 体重/day

マウスの発がん性試験において、3,200 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、肝薬物代謝酵素誘導試験結果及び遺伝毒性試験結果から、腫瘍の発生機序は遺伝

毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、フルオピコリドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD

フルオピコリド (親化合物)

無毒性量 : 100 mg/kg 体重

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 急性神経毒性試験

安全係数 : 100

ARfD : 1 mg/kg 体重

代謝物 M1 (2, 6-ジクロロベンズアミド)

最小毒性量 : 156 mg/kg 体重

(動物種) マウス

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 急性毒性試験

安全係数 : 300 (最小毒性量を用いたことによる追加係数 : 3)

ARfD : 0.52 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

2009年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARfDが設定されている。国際基準はたまねぎ、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてぶどう、はくさい等に、カナダにおいてほうれんそう、トマト等に、EUにおいてかぼちゃ、ねぎ等に、ニュージーランドにおいてばれいしょに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルオピコリドとする。

作物残留試験において、代謝物 M1 及び代謝物 M2 の分析が行われているが、代謝物 M1 及び代謝物 M2 の残留濃度はフルオピコリドと比較し十分に低いことから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてフルオピコリド及び代謝物 M1 を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

i) フルオピコリド (親化合物)

1 日当たり摂取するフルオピコリドの量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3-1 参照。

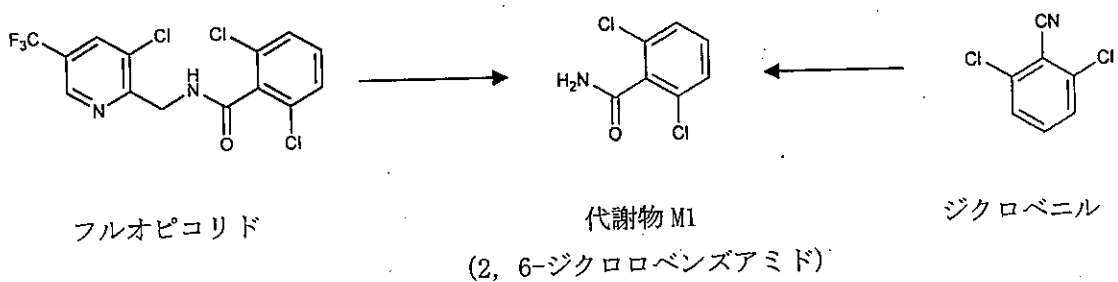
	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	18.2
幼小児 (1~6 歳)	25.1
妊婦	16.2
高齢者 (65 歳以上)	21.3

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

EDI 試算値：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

ii) 代謝物 M1 (2, 6-ジクロロベンズアミド)

代謝物 M1 は、同じく除草剤として農薬登録がなされているジクロベニルの代謝物でもある。



フルオピコリドとジクロベニルの共通代謝物 M1 について、1 日当たり摂取する代謝物 M1 の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3-2 参照。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	0.5
幼小児 (1~6 歳)	1.1
妊婦	0.5
高齢者 (65 歳以上)	0.6

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

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

フルオピコリド及び代謝物 M1 (2, 6-ジクロロベンズアミド) について、各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARFD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価はフルオピコリドについては別紙 4-1 及び 4-2 参照、代謝物 M1 (2, 6-ジクロロベンズアミド) については別紙 4-3 及び 4-4 参照。

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

また、フルオピコリド又はジクロベニルの基準値を改正する際には、代謝物 M1 (2, 6-ジクロロベンズアミド) の暴露評価を行うこととする。

フルオピコリド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】
ばれいしょ (塊茎)	2	5.5%フロアブル	800倍散布 200,240 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01/<0.009/<0.01
	2		200倍散布 25 L/10 a			圃場B:<0.01/<0.009/<0.01
はくさい (莖葉)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 200-300 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:0.81/<0.009/<0.01
			5000倍散布 80-150 L/10 a			圃場B:*0.07/*0.009/*0.02 (*3回, 14日)
たまねぎ (鱗茎)	2	33.0%フロアブル	3000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01/<0.008/<0.01
			5000倍散布 200 L/10 a			圃場B:0.01/<0.008/<0.01
ミニトマト (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:*0.53/<0.009/<0.01 (*3回, 7日)
			5000倍散布 200-250 L/10 a			圃場B:0.13/<0.009/<0.01
きゅうり (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.15/<0.008/<0.01
			5000倍散布 300 L/10 a			圃場B:0.26/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.15/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B:0.26/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.15/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B:0.26/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.15/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B:0.26/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.15/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B:0.26/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.15/<0.008/<0.01
ピーマン (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B:0.26/<0.008/<0.01

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

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

注2) 適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

フルオピコリド海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】
ばれいしょ (塊茎)	19	39.5%水和剤	128-149 g ai/ha 散布 (計392-417 g ai/ha) 139-202 L/ha	3	6	圃場A:0.00487/<0.004/0.0447
					7	圃場B:<0.003/<0.004/0.00362
					7	圃場C:0.00283/<0.004/0.00161
					7	圃場D:0.00879/<0.004/0.00665
					7	圃場E:<0.003/<0.004/<0.002
					7	圃場F:0.00648/<0.004/<0.002
					7	圃場G:0.00519/<0.004/<0.002
					7, 10, 14	圃場H:*0.00614/<0.004/0.00591 (*3回, 14日)
					7	圃場I:0.00433/<0.004/0.00458
					7	圃場J:0.00453/<0.004/0.00175
					7	圃場K:0.00566/<0.004/<0.002
					8	圃場L:0.0126/<0.004/<0.002 (3回, 8日)
					7	圃場M:<0.003/<0.004/<0.002
					7	圃場N:0.00418/<0.004/<0.002
					7, 10, 14	圃場O:<0.003/<0.004/<0.002
					7	圃場P:<0.003/<0.004/<0.002
					7	圃場Q:0.00293/<0.004/<0.002
					7	圃場R:0.00271/<0.004/<0.002
					7	圃場S:0.00789/<0.004/<0.002
てんさい (根)	10	39.5%水和剤	130-139 g ai/ha 散布 (計398-407 g ai/ha) 156-224 L/ha	3	7	圃場A:0.05/0.01/<0.003
					7	圃場B:0.05/<0.003/<0.003
					7	圃場C:0.004/<0.003/<0.003
					7	圃場D:0.04/0.02/<0.003
					7	圃場E:0.02/<0.003/<0.003
					7	圃場F:0.02/<0.003/0.005
					7	圃場G:0.03/<0.003/<0.003
					7	圃場H:0.06/<0.003/<0.003
					7, 10, 14	圃場I:*0.04/<0.003/<0.003 (*3回, 10日)
					7	圃場J:0.06/<0.003/<0.003
					ラディッシュ (根)	6
7, 10, 14	圃場B:0.11/<0.01/<0.01					
7	圃場C:0.03/<0.01/<0.01					
7	圃場D:0.02/<0.01/<0.01					
7	圃場E:0.02/<0.01/<0.01					
7	圃場F:0.02/<0.01/<0.01					
にんじん (根)	7	39.5%水和剤	130-136 g ai/ha 散布 (計396-406 g ai/ha) 141-213 L/ha	3	7	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01
					7	圃場B:0.14/<0.01/<0.01
					7	圃場C:0.05/<0.01/<0.01
					7, 10, 14	圃場D:0.01/<0.01/<0.01
					7	圃場E:0.01/<0.01/<0.01
					7	圃場F:0.03/<0.01/<0.01
キャベツ (茎菜、外葉あり)	7	39.5%水和剤	130-137 g ai/ha 散布 (計395-402 g ai/ha) 163-191 L/ha	3	2	圃場A:0.61/<0.008/<0.008
					2	圃場B:1.2/<0.008/<0.008
					2, 3, 5, 7	圃場C:3.9/0.02/0.02
					2	圃場D:1.9/<0.008/<0.008
					2	圃場E:0.31/<0.008/<0.008
					2	圃場F:0.36/<0.008/<0.008
					2	圃場G:2.3/<0.008/<0.008
キャベツ (茎菜、外葉なし)	7	39.5%水和剤	130-137 g ai/ha 散布 (計395-402 g ai/ha) 163-191 L/ha	3	2	圃場A:0.22/<0.008/<0.008
					2	圃場B:0.15/<0.008/<0.01
					2, 3, 5, 7	圃場C:2.6/0.01/0.01
					2	圃場D:1.1/<0.008/<0.008
					2	圃場E:0.01/<0.008/<0.008
					2	圃場F:0.11/<0.008/<0.008
					2	圃場G:0.02/<0.008/<0.008
ブロッコリー (花蕾)	6	39.5%水和剤	130-138 g ai/ha 散布 (計396-408 g ai/ha) 141-194 L/ha	3	2	圃場A:0.50/<0.008/<0.01
					2, 3, 5, 7	圃場B:0.18/<0.008/<0.008
					2	圃場C:0.45/<0.008/0.02
					2	圃場D:0.32/<0.008/<0.008
					2	圃場E:0.69/<0.008/0.01
					2	圃場F:0.21/<0.008/<0.008
たまねぎ (鱗茎)	7	39.5%水和剤	131-139 g ai/ha 散布 (計398-410 g ai/ha) 166-214 L/ha	3	2	圃場A:0.01/<0.008/<0.008
					2, 3, 5, 7	圃場B:*0.11/<0.008/<0.008 (*3回, 3日)
					2	圃場C:0.05/<0.008/<0.008
					2	圃場D:0.07/<0.008/<0.008
					2	圃場E:2.3/0.01/<0.008
					2	圃場F:0.58/<0.008/<0.008
2	圃場G:0.05/<0.008/<0.008					

フルオピコリド海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
グリーン オニオン	3	39.5%水和剤	132-136 g ai/ha 散布 (計398-405 g ai/ha) 186-192 L/ha	3	2	圃場A: 4.5/0.01/<0.008
					2	圃場B: 1.7/<0.008/<0.008
					2, 3, 5, 7	圃場C: 2.1/*0.02/<0.008(*3回, 3日)
結球レタス (茎葉、外葉あり)	7	39.5%水和剤	126-140 g ai/ha 散布 (計392-414 g ai/ha) 186-218 L/ha	3	2	圃場A: 2.45/<0.004/<0.001
					2, 3, 5, 7	圃場B: *2.28/**0.00937/<0.001(*3回, 3日, **3回, 5日)
					2	圃場C: 2.33/0.0116/<0.001
					2	圃場D: 0.616/0.0132/<0.001
					2	圃場E: 4.16/0.00578/<0.001
					2	圃場F: 4.32/0.00593/<0.001
結球レタス (茎葉、外葉なし)	7	39.5%水和剤	126-140 g ai/ha 散布 (計392-414 g ai/ha) 186-218 L/ha	3	2	圃場G: 7.15/<0.004/<0.001
					2	圃場A: 0.324/<0.004/<0.001
					2, 3, 5, 7	圃場B: 0.228/<0.004/<0.001
					2	圃場C: 0.0563/<0.004/<0.001
					2	圃場D: <0.003/<0.004/<0.001
					2	圃場E: 0.0301/<0.004/<0.001
非結球レタス (茎葉)	7	39.5%水和剤	127-138 g ai/ha 散布 (計391-408 g ai/ha) 180-223 L/ha	3	2	圃場F: 0.0663/<0.004/<0.001
					2	圃場G: 0.141/<0.004/<0.001
					2	圃場A: 11.7/0.0151/0.002
					2	圃場B: 7.61/0.0381/0.00789
					2, 3, 5, 7	圃場C: 4.33/*0.0362/*0.00228(*3回, 7日)
					2	圃場D: 4.99/0.0118/0.00173
セルリー (茎葉)	7	39.5%水和剤	131-141 g ai/ha 散布 (計397-410 g ai/ha) 183-238 L/ha	3	2	圃場E: 7.55/0.0156/<0.001
					2	圃場F: 5.30/0.00845/<0.001
					2	圃場G: 10.30/0.00995/<0.001
					2	圃場A: 5.2/0.04/0.02
					2	圃場B: 1.4/<0.01/<0.01
					2	圃場C: 6.7/0.03/<0.01
ほうれんそう (茎葉)	7	39.5%水和剤	132-138 g ai/ha 散布 (計400-410 g ai/ha) 147-195 L/ha	3	2	圃場D: 1.0/<0.01/<0.01
					2	圃場E: 0.76/<0.01/<0.01
					2, 3, 5, 7	圃場F: *0.16/<0.01/<0.01(*3回, 5日)
					2	圃場G: 14/0.01/<0.01
					2	圃場A: 6.9/0.09/0.02
					2, 3, 5, 7	圃場B: 16/*0.20/*0.14(*3回3日, **3回5日)
トマト (果実)	12	39.5%水和剤	131-140 g ai/ha 散布 (計400-414 g ai/ha) 187-420 L/ha	3	2	圃場C: 6.8/0.03/0.01
					2	圃場D: 17/0.07/0.03
					2	圃場E: 8.6/0.03/<0.01
					2	圃場F: 12/0.09/<0.01
					2	圃場G: 6.8/0.06/<0.01
					2	圃場A: 0.28/<0.01/<0.01
ピーマン (果実)	7	39.5%水和剤	128-139 g ai/ha 散布 (計391-401 g ai/ha) 216-451 L/ha	3	2	圃場B: 0.19/<0.01/<0.01
					2	圃場C: 0.053/<0.01/<0.01
					2	圃場D: 0.17/<0.01/<0.01
					2	圃場E: 0.15/<0.01/<0.01
					2	圃場F: 0.081/<0.01/<0.01
					2	圃場G: 0.100/<0.01/<0.01
					2, 3, 5, 7	圃場H: 0.19/<0.01/0.013
					2, 3, 5, 7	圃場I: 0.062/<0.01/<0.01
					2	圃場J: 0.17/<0.01/<0.01
					2	圃場K: 0.42/<0.01/<0.01
					2	圃場L: 0.15/<0.01/<0.01
					2	圃場A: 0.0471/<0.005/0.00569
とうがらし (果実)	3	39.5%水和剤	132-138 g ai/ha 散布 (計398-407 g ai/ha) 281-390 L/ha	3	2	圃場B: 0.092/<0.005/<0.003
					2	圃場C: 0.167/<0.005/<0.003
					2	圃場D: 0.148/<0.005/<0.003
とうがらし (果実)	3	39.5%水和剤	132-138 g ai/ha 散布 (計398-407 g ai/ha) 281-390 L/ha	3	2	圃場E: 0.194/<0.005/0.00562
					2	圃場F: 0.044/<0.005/<0.003
					2, 3, 5, 7	圃場G: *0.571/<0.005/**0.00328(*3回3日, **3回7日)
					2	圃場A: 0.0964/<0.005/<0.003
					2	圃場B: 0.358/<0.005/<0.003
					2	圃場C: 0.576/<0.005/<0.003

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

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

農薬名

フルオピコリド

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む。)	0.05 0.02	0.05 0.02	○			<0.01, <0.01 【米国ばれいしょ(0.00271- 0.0126(n=19))参照】
かんしょ やまいも(長いもをいう。) その他のいも類	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02				【米国ばれいしょ参照】 【米国ばれいしょ参照】 【米国ばれいしょ参照】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.2	0.2			0.15 米国	【米国ラディッシュの根(0.02- 0.11(n=6))、にんじん(<0.01- 0.14(n=7))、てんさいの根(0.004- 0.06(n=10))参照】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	30	15		30		
かぶ類の根	0.2	0.2			0.15 米国	【米国ラディッシュの根、にんじん、て んさいの根参照】
かぶ類の葉	30	15		30		
西洋わさび	0.2	0.2			0.15 米国	【米国ラディッシュの根、にんじん、て んさいの根参照】
クレソン	30			30		
はくさい	30	5	○	30		
キャベツ	7	5		7		
芽キャベツ	5	5		0.2	5.0 米国	【米国キャベツ(外葉あり)(0.31- 3.9(n=7))、キャベツ(外葉なし) (0.01-2.6(n=7))、ブロッコリー (0.18-0.69(n=6))参照】
ケール	30			30		
こまつな	30			30		
きょうな	30			30		
チンゲンサイ	30			30		
カリフラワー	5	5		2	5.0 米国	【米国キャベツ、ブロッコリー参照】
ブロッコリー	5	5		2	5.0 米国	【米国キャベツ、ブロッコリー参照】
その他のあぶらな科野菜	30	5		30		
ごぼう	0.2	0.2			0.15 米国	【米国ラディッシュの根、にんじん、て んさいの根参照】
サルシフィー	0.2	0.2			0.15 米国	【米国ラディッシュの根、にんじん、て んさいの根参照】
チコリ	30	15		30		
エンダイブ	30	25		30		
しゅんぎく	30	25		30		
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	30	25		30		
その他のさく科野菜	30	25		30		
たまねぎ	7	7	○	1	7.0 米国	【米国たまねぎ(0.01-2.3(n=7))、 グリーンオニオン(1.7, 2.1, 4.5(n=3))参照】
ねぎ(リーキを含む。)	10	10		10		
にんにく	7	7			7.0 米国	【米国たまねぎ、グリーンオニオン 参照】
その他のゆり科野菜	7	7			7.0 米国	【米国たまねぎ、グリーンオニオン 参照】
パースニップ	0.2	0.2			0.15 米国	【米国ラディッシュの根、にんじん、て んさいの根参照】
パセリ	25	25			25 米国	【米国セロリ(0.16-14(n=7))、結球 レタス・外葉あり(0.616- 7.15(n=7))、結球レタス・外葉なし (<0.003-0.324(n=7))、非結球レタ ス(4.33-11.7(n=7))、ほうれんそう (6.8-17(n=7))参照】
セロリ	25	25		20	25 米国	【米国セロリ、結球レタス、非結球 レタス、ほうれんそう参照】
その他のせり科野菜	25	25			25 米国	【米国セロリ、結球レタス、非結球 レタス、ほうれんそう参照】

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト	2	2	○	1	1.60 米国	【米国トマト(0.053-0.42(n=12))、 ピーマン(0.044-0.571(n=7))、とう がらし(0.0946-0.576(n=3))参照】
ピーマン	2	2		1	1.60 米国	【米国トマト、ピーマン、とうがらし 参照】
なす	2	2		1	1.60 米国	【米国トマト、ピーマン、とうがらし 参照】
その他のなす科野菜	30	2		30		
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	0.7	○	0.5		0.15, 0.26
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	0.5		0.5		
しろうり	0.5	0.5		0.5		
メロン類果実※1	0.2	0.2		0.5		
その他のうり科野菜	30	0.5		30		
ほうれんそう	30	25		30		
オクラ	1	1		1		
しょうが	0.02	0.02				【米国ばれいしょ参照】
しいたけ	1	1		1		
その他のきのこ類	1	1		1		
その他の野菜	30	25		30		
みかん	0.2		申			0.04, 0.05 0.64, 0.82
なつみかんの果実全体	2		申			【なつみかんの果実全体参照】
レモン	2		申			【なつみかんの果実全体参照】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2		申			【なつみかんの果実全体参照】
グレープフルーツ	2		申			【なつみかんの果実全体参照】
ライム	2		申			【なつみかんの果実全体参照】
その他のかんきつ類果実	2		申			【なつみかんの果実全体参照】
ぶどう	2	2	○	2		
その他の果実	1	1		1		
その他のスパイス	10		申			3.19, 5.58(みかんの果皮)
その他のハーブ	30			30		
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01		
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01		
牛の脂肪	0.01	0.01		0.01		
豚の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.01		0.01		
牛の肝臓	0.01	0.01		0.01		
豚の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01		0.01		
牛の腎臓	0.01	0.01		0.01		
豚の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01		0.01		
牛の食用部分	0.01	0.01		0.01		
豚の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.01		0.01		
乳	0.02	0.02		0.02		

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の家さんの筋肉	0.01	0.01		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の家さんの脂肪	0.01	0.01		0.01		
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家さんの肝臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家さんの腎臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の家さんの食用部分	0.01	0.01		0.01		
鶏の卵	0.01	0.01		0.01		
その他の家さんの卵	0.01	0.01		0.01		
とうがらし(乾燥させたもの)※2		7		7		
干しぶどう※2		10		10		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

※1 メロン類果実においては、国際基準の残留基準に加工係数0.3(可食部係数。果実全体の残留量に対する果肉の残留量の比)を乗じた値を基準値案とした。

※2 加工食品であるとうがらし(乾燥させたもの)及び干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPRにおいて、7(とうがらし(乾燥させたもの))及び6.5(干しぶどう)と評価されている)。

フルオピコリド推定摂取量 (単位: μg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	0.05	0.01	1.9	0.41	1.7	0.3	2.1	0.4	1.8	0.4
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.02	0.005	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
かんしょ	0.02	0.005	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.1	0.2	0.0
やまいも (長いもをいう。)	0.02	0.005	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他のいも類	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.2	0.039	6.6	1.3	2.3	0.4	4.1	0.8	9.1	1.8
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	30	8.6	51.0	14.6	18.0	5.2	93.0	26.7	84.0	24.1
かぶ類の根	0.2	0.039	0.6	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	1.0	0.2
かぶ類の葉	30	8.6	9.0	2.6	3.0	0.9	3.0	0.9	18.0	5.2
西洋わさび	0.2	0.039	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	30	8.6	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9
はくさい	30	8.6	531.0	152.2	153.0	43.9	498.0	142.8	648.0	185.8
キャベツ	7	1.2	168.7	28.9	81.2	13.9	133.0	22.8	166.6	28.6
芽キャベツ	5	0.857	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1
ケール	30	8.6	6.0	1.7	3.0	0.9	3.0	0.9	6.0	1.7
こまつな	30	8.6	150.0	43.0	54.0	15.5	192.0	55.0	192.0	55.0
きょうな	30	8.6	66.0	18.9	12.0	3.4	42.0	12.0	81.0	23.2
チンゲンサイ	30	8.6	54.0	15.5	21.0	6.0	54.0	15.5	57.0	16.3
カリフラワー	5	0.857	2.5	0.4	1.0	0.2	0.5	0.1	2.5	0.4
ブロッコリー	5	0.857	26.0	4.5	16.5	2.8	27.5	4.7	28.5	4.9
その他のあぶらな科野菜	30	8.6	102.0	29.2	18.0	5.2	24.0	6.9	144.0	41.3
ごぼう	0.2	0.039	0.8	0.2	0.3	0.1	0.8	0.2	0.9	0.2
サルシフィー	0.2	0.039	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
チコリ	30	8.6	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9
エンダイブ	30	8.6	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9
しゅんぎく	30	8.6	45.0	12.9	9.0	2.6	78.0	22.4	75.0	21.5
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	30	8.6	288.0	82.6	132.0	37.8	342.0	98.0	276.0	79.1
その他のまく科野菜	30	8.6	45.0	12.9	3.0	0.9	18.0	5.2	78.0	22.4
たまねぎ	7	1.147	218.4	35.8	158.2	25.9	247.1	40.5	194.6	31.9
ねぎ (リーキを含む。)	10	2.1	94.0	19.7	37.0	7.8	68.0	14.3	107.0	22.5
にんにく	7	1.147	2.8	0.5	0.7	0.1	7.0	1.1	3.5	0.6
その他のゆり科野菜	7	1.147	4.2	0.7	0.7	0.1	1.4	0.2	8.4	1.4
パースニップ	0.2	0.039	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	25	5.122	2.5	0.5	2.5	0.5	2.5	0.5	5.0	1.0
セロリ	25	5.122	30.0	6.1	15.0	3.1	7.5	1.5	30.0	6.1
その他のせり科野菜	25	5.122	5.0	1.0	2.5	0.5	7.5	1.5	7.5	1.5
トマト	2	0.196	64.2	6.3	38.0	3.7	64.0	6.3	73.2	7.2
ピーマン	2	0.196	9.6	0.9	4.4	0.4	15.2	1.5	9.8	1.0
なす	2	0.196	24.0	2.4	4.2	0.4	20.0	2.0	34.2	3.3
その他のなす科野菜	30	8.6	33.0	9.5	3.0	0.9	36.0	10.3	36.0	10.3
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.7	0.205	14.5	4.2	5.7	2.0	9.9	2.9	17.9	5.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.5	0.07	4.7	0.7	1.9	0.3	4.0	0.6	6.5	0.9
しろすり	0.5	0.07	0.3	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.5	0.1
メロン類果実	0.2	0.2	0.7	0.7	0.5	0.5	0.9	0.9	0.8	0.8
その他のうり科野菜	30	8.6	81.0	23.2	36.0	10.3	18.0	5.2	102.0	29.2
ほうれんそう	30	8.6	384.0	110.1	177.0	50.7	426.0	122.1	522.0	149.6
オクラ	1	0.16	1.4	0.2	1.1	0.2	1.4	0.2	1.7	0.3
しょうが	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
しいたけ	1	0.16	6.0	1.0	3.0	0.5	3.2	0.5	7.4	1.2
その他のきのこ類	1	0.16	10.2	1.6	4.7	0.8	10.5	1.7	11.4	1.8
その他の野菜	30	8.6	402.0	115.2	189.0	54.2	303.0	86.9	423.0	121.3
みかん	0.2	0.045	3.6	0.8	3.3	0.7	0.1	0.0	5.2	1.2
なつみかんの果実全体	2	0.73	2.6	0.9	1.4	0.5	9.6	3.5	4.2	1.5
レモン	2	0.73	1.0	0.4	0.2	0.1	0.4	0.1	1.2	0.4
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	0.73	14.0	5.1	29.2	10.7	25.0	9.1	8.4	3.1
グレープフルーツ	2	0.73	8.4	3.1	4.6	1.7	17.8	6.5	7.0	2.6
ライム	2	0.73	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
その他のかんきつ類果実	2	0.73	11.8	4.3	5.4	2.0	5.0	1.8	19.0	6.9
ぶどう	2	0.38	17.4	3.3	16.4	3.1	40.4	7.7	18.0	3.4
その他の果実	1	0.16	1.2	0.2	0.4	0.1	0.9	0.1	1.7	0.3
その他のスパイス	10	4.385	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	2.0	0.9
その他のハーブ	30	8.6	27.0	7.7	9.0	2.6	3.0	0.9	42.0	12.0
陸棲哺乳類の肉類	0.01	筋肉 0 脂肪 0	0.6	0.0	0.4	0.0	0.6	0.0	0.4	0.0
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.02	0.0	5.3	0.0	6.6	0.0	7.3	0.0	4.3	0.0
家禽の肉類	0.01	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
家禽の卵類	0.01	0.0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
計			3051.0	791.4	1303.7	327.4	2890.1	748.9	3596.1	944.5
ADI比 (%)			70.1	18.2	100.0	25.1	62.5	16.2	81.1	21.3

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

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

だいこん類 (ラディッシュを含む。)、かぶ類の葉、クレソン、はくさい、キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、その他のあぶらな科野菜、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)、その他のまく科野菜、ねぎ (リーキを含む。)、その他のなす科野菜、かぼちゃ (スカッシュを含む。)、しろすり、その他のうり科野菜、ほうれんそう、オクラ、しいたけ、その他のきのこ類、その他の野菜、ぶどう、その他の果実、その他のハーブについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、JMPRが評価したSTMNを用いて試算した。

代謝物M1 (2,6-ジクロロベンズアミド) 推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	暴露評価に用いた 数値 (ppm) アグリコリト由来	暴露評価に用いた 数値 (ppm) ジクロロベンズ由来	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	0.009		0.3	0.3	0.4	0.3
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.004		0.1	0.0	0.0	0.2
かんしょ	0.004		0.1	0.1	0.2	0.2
やまいも (長いもをいう。)	0.004		0.1	0.0	0.0	0.1
その他のいも類	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.008		0.3	0.1	0.2	0.4
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	0.07		0.1	0.0	0.2	0.2
かぶ類の根	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
かぶ類の葉	0.07		0.0	0.0	0.0	0.0
西洋わさび	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	0.07		0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.07		1.2	0.4	1.2	1.5
キャベツ	0.01		0.2	0.1	0.2	0.2
芽キャベツ	0.0087		0.0	0.0	0.0	0.0
ケール	0.07		0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.07		0.4	0.1	0.4	0.4
きょうな	0.07		0.2	0.0	0.1	0.2
チンゲンサイ	0.07		0.1	0.0	0.1	0.1
カリフラワー	0.0087		0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.0087		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のあぶらな科野菜	0.07		0.2	0.0	0.1	0.3
ごぼう	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
サルシフィー	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
チコリ	0.07		0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	0.07		0.0	0.0	0.0	0.0
しゅんぎく	0.07		0.1	0.0	0.2	0.2
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.07		0.7	0.3	0.8	0.6
その他のきく科野菜	0.07		0.1	0.0	0.0	0.2
たまねぎ	0.0096		0.3	0.2	0.3	0.3
ねぎ (リーキを含む。)	0.01		0.1	0.0	0.1	0.1
にんにく	0.0096		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.0096		0.0	0.0	0.0	0.0
パースニップ	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	0.025917		0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.025917		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.025917		0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	0.006667		0.2	0.1	0.2	0.2
ピーマン	0.006667		0.0	0.0	0.1	0.0
なす	0.006667		0.1	0.0	0.1	0.1
その他のなす科野菜	0.07		0.1	0.0	0.1	0.1
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.008		0.2	0.1	0.1	0.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.01		0.1	0.0	0.1	0.1
しろりり	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.2		0.7	0.5	0.9	0.8
その他のうり科野菜	0.07		0.2	0.1	0.0	0.2
ほうれんそう	0.07		0.9	0.4	1.0	1.2
オクラ	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.01		0.1	0.0	0.0	0.1
しいたけ	0.01		0.1	0.0	0.1	0.1
その他のきのこ類	0.01		0.1	0.0	0.1	0.1
その他の野菜	0.07		0.9	0.4	0.7	1.0
みかん	0.01		0.2	0.2	0.0	0.3
なつみかんの果実全体	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.01		0.1	0.1	0.1	0.0
グレープフルーツ	0.01		0.0	0.0	0.1	0.0
ライム	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.01		0.1	0.0	0.0	0.1
りんご		0.1	2.4	3.1	1.9	3.2
日本なし		0.2	1.3	0.7	1.8	1.6
西洋なし		0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
もも		0.1	0.3	0.4	0.5	0.4
ぶどう	0.01		0.1	0.1	0.2	0.1
その他の果実	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.0145		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.07		0.1	0.0	0.0	0.1
陸棲哺乳類の肉類		筋肉 0 脂肪 0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0
家禽の肉類	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0
家禽の卵類	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0

食品名	暴露評価に用いた 数値 (ppm) 7#オビ'コリト'由来	暴露評価に用いた 数値 (ppm) ジ'クろベ'ニル由来	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
魚介類		● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計			13.2	8.5	12.9	16.2
ADI比 (%)			0.5	1.1	0.5	0.6

EDI:推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

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

だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉、かぶ類の葉、クレソン、はくさい、キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、その他のあぶらな科野菜、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)、その他のきく科野菜、ねぎ(リーキを含む。)、その他のなす科野菜、かぼちゃ(スカッシュを含む。)、しろうり、その他のうり科野菜、ほうれんそう、オクラ、しいたけ、その他のきのこ類、その他の野菜、ぶどう、その他の果実、その他のハーブについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

「陸棲哺乳類の肉類」については、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

フルオピコリド推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	0.5	0
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.02	0.02	0.1	0
かんしょ	かんしょ	0.02	0.02	0.3	0
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.02	0.02	0.2	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.2	0.2	2.3	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの葉	30	30	247.9	20
かぶ類の根	かぶの根	0.2	0.2	1.5	0
かぶ類の葉	かぶの葉	30	30	79.8	8
はくさい	はくさい	30	30	388.8	40
キャベツ	キャベツ	7	7	66.8	7
ケール	ケール	30	30	240.9	20
こまつな	こまつな	30	30	127.1	10
きょうな	きょうな	30	30	100.0	10
チンゲンサイ	チンゲンサイ	30	30	222.7	20
カリフラワー	カリフラワー	5	5	37.1	4
ブロッコリー	ブロッコリー	5	5	30.0	3
その他のあぶらな科野菜	たかな	30	30	235.4	20
	菜花	30	30	82.8	8
ごぼう	ごぼう	0.2	0.2	1.0	0
しゅんぎく	しゅんぎく	30	30	97.8	10
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	30	30	169.2	20
	非結球レタス類	30	30	120.9	10
	レタス	30	30	172.0	20
たまねぎ	たまねぎ	7	7	57.5	6
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	10	10	38.2	4
にんにく	にんにく	7	7	4.4	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	7	7	12.4	1
	らっきょう	7	7	7.5	1
パセリ	パセリ (生)	25	25	3.9	0
	パセリ (乾燥)	25	25	22.3	2
セロリ	セロリ	25	25	137.8	10
その他のせり科野菜	せり	25	25	41.0	4
トマト	トマト	2	2	21.9	2
ピーマン	ピーマン	2	2	5.1	1
なす	なす	2	2	12.9	1
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	30	30	48.4	5
	ししとう	30	30	30.7	3
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.7	0.7	4.4	0
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.5	0.5	4.9	0
	ズッキーニ	0.5	0.5	3.6	0
しろり	しろり	0.5	0.5	4.1	0
メロン類果実	メロン	0.2	0.2	3.4	0
その他のうり科野菜	とうがん	30	30	510.5	50
	にがうり	30	30	242.2	20
ほうれんそう	ほうれんそう	30	30	145.3	10
オクラ	オクラ	1	1	1.5	0
しょうが	しょうが	0.02	0.02	0.0	0
しいたけ	しいたけ	1	1	1.1	0
その他のきのこ類	きくらげ	1	1	0.9	0
	しめじ	1	1	1.4	0
	なめこ	1	1	1.5	0
	エリンギ	1	1	1.5	0
	ひらたけ	1	1	1.1	0
	まいたけ	1	1	1.3	0
	えのきたけ	1	1	1.3	0
その他の野菜	ずいき	30	30	303.6	30
	もやし	30	30	68.8	7
	れんこん	30	30	186.5	20
	そら豆 (生)	30	30	88.1	9
みかん	みかん	0.2	0.2	1.9	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	2	2	24.9	2
レモン	レモン	2	2	4.2	0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	2	2	18.8	2
	オレンジ果汁	2	2	19.9	2
グレープフルーツ	グレープフルーツ	2	2	34.4	3
その他のかんきつ類果実	きんかん	2	2	4.8	0
	ぼんかん	2	2	21.0	2
	ゆず	2	2	3.2	0
	すだち	2	2	3.1	0
ぶどう	ぶどう	2	2	26.9	3
その他の果実	いちじく	1	1	7.7	1

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

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

フルオピコリド推定摂取量 (短期) : 幼児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	1.1	0
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.02	0.02	0.3	0
かんしょ	かんしょ	0.02	0.02	0.5	0
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.02	0.02	0.3	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	だいこんの根	0.2	0.2	4.4	0
はくさい	はくさい	30	30	470.3	50
キャベツ	キャベツ	7	7	109.4	10
こまつな	こまつな	30	30	266.5	30
ブロッコリー	ブロッコリー	5	5	72.0	7
ごぼう	ごぼう	0.2	0.2	1.3	0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	30	30	294.7	30
	非結球レタス類	30	30	417.4	40
	レタス	30	30	265.0	30
たまねぎ	たまねぎ	7	7	122.8	10
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	10	10	64.8	6
にんにく	にんにく	7	7	5.1	1
パセリ	パセリ (生)	25	25	4.4	0
トマト	トマト	2	2	54.3	5
ピーマン	ピーマン	2	2	13.1	1
なす	なす	2	2	31.3	3
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.7	0.7	10.2	1
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.5	0.5	8.0	1
メロン類果実	メロン	0.2	0.2	5.9	1
ほうれんそう	ほうれんそう	30	30	336.8	30
オクラ	オクラ	1	1	4.3	0
しいたけ	しいたけ	1	1	1.8	0
その他のきのこ類	しめじ	1	1	2.1	0
	えのきたけ	1	1	1.8	0
	もやし	30	30	125.8	10
その他の野菜	れんこん	30	30	308.3	30
	みかん	0.2	0.2	5.5	1
みかん	みかん	2	2	53.9	5
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	2	2	35.7	4
	オレンジ果汁	2	2	61.2	6
ぶどう	ぶどう	2	2	61.2	6

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

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

代謝物M1 (2,6-ジクロロベンズアミド) 推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	アメリカ 基準値 (ppm)	カナダ 基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (μg/kg 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
	はれいしよ	0.05		0.05	0.5	0
	さといも類 (やつがしらを含む。)	0.02		0.02	0.1	0
	かんしよ	0.02		0.02	0.3	0
	やまいも (長いもをいう。)	0.02		0.02	0.2	0
	だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.2		0.2	2.3	0
	だいこん類 (ラディッシュを含む。)	30		30	247.9	50
	かぶ類の根	0.2		0.2	1.5	0
	かぶ類の根	30		30	79.8	20
	かぶ類の葉	30		30	388.8	70
	はくさい	30		30	66.8	10
	キャベツ	7		7	240.9	50
	ケール	30		30	127.1	20
	こまつな	30		30	100.0	20
	きょうな	30		30	222.7	40
	チンゲンサイ	30		30	37.1	7
	カリフラワー	5		5	30.0	6
	ブロッコリー	5		5		
	その他のあぶらな科野菜	30		30	235.4	50
	たかな	30		30	82.8	20
	菜花	0.2		0.2	1.0	0
	ごぼう	0.2		0.2		
	ごぼう	30		30	97.8	20
	しゅんぎく	30		30	169.2	30
	レタス類	30		30	120.9	20
	レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	30		30	172.0	30
	非結球レタス類	30		30		
	レタス	30		30	57.5	10
	たまねぎ	7		7	38.2	7
	ねぎ (リーキを含む。)	10		10	4.4	1
	ねぎ	7		7	12.4	2
	にんにく	7		7	7.5	1
	にんにくの芽	7		7	3.9	1
	その他のゆり科野菜	7		7	22.3	4
	らっきょう	25		25	137.8	30
	パセリ (生)	25		25	41.0	8
	パセリ (乾燥)	25		25	21.9	4
	セロリ	25		25	5.1	1
	その他のせり科野菜	25		25	12.9	2
	せり	2		2	48.4	9
	トマト	2		2	30.7	6
	ピーマン	2		2	4.4	1
	ピーマン	2		2	4.9	1
	なす	30		30	3.6	1
	とうがらし (生)	0.7		0.7	4.1	1
	その他のなす科野菜	30		30	3.4	1
	ししとう	0.7		0.7		
	きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5		0.5	510.5	100
	かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.5		0.5	242.2	50
	かぼちゃ	0.5		0.5	145.3	30
	ズッキーニ	0.5		0.5		
	しろうり	0.5		0.5		
	しろうり	0.2		0.2		
	メロン類果実	30		30		
	とうがん	30		30		
	その他のうり科野菜	30		30		
	にがうり	30		30		
	ほうれんそう	30		30		
	ほうれんそう	1		1	1.5	0
	オクラ	1		1	0.0	0
	しょうが	0.02		0.02		
	しょうが	1		1	1.1	0
	しいたけ	1		1	0.9	0
	きくらげ	1		1	1.4	0
	しめじ	1		1	1.5	0
	なめこ	1		1	1.5	0
	エリンギ	1		1	1.1	0
	その他のきのこ類	1		1	1.3	0
	ひらたけ	1		1	1.3	0
	まいたけ	1		1		
	えのきたけ	1		1		
	ずいき	30		30	303.6	60
	もやし	30		30	68.8	10
	その他の野菜	30		30	186.5	40
	れんこん	30		30	88.1	20
	そら豆 (生)	30		30	1.9	0
	みかん	0.2		0.2	24.9	5
	なつみかんの果実全体	2		2	4.2	1
	レモン	2		2	18.8	4
	オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2		2	19.9	4
	オレンジ果汁	2		2	34.4	7
	グレープフルーツ	2		2	4.8	1
	グレープフルーツ	2		2	21.0	4
	その他のかんきつ類果実	2		2	3.2	1
	きんかん	2		2	3.1	1
	ぼんかん	2		2		
	ゆず	2		2		
	すだち	2		2		
	りんご	0.1		0.1	1.4	0
	りんご果汁	0.1		0.1	1.1	0
	日本なし	0.2		0.2	3.0	1
	西洋なし	0.2		0.2	2.8	1
	もも	0.1		0.1	1.4	0
	ぶどう	2		2	26.9	5

代謝物M1 (2,6-ジクロロベンズアミド) 推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	7/24(2017) 基準値 (ppm)	7/24(2017) 基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
その他の果実	いちじく	1		1	7.7	1

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

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

代謝物M1 (2,6-ジクロロベンズアミド) 推定摂取量 (短期) : 幼小児 (1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (EST1推定対象)	7/15/21 基準値 (ppm)	7/15/21 基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	EST1 (μg/体重 /day)	EST1/ARFD (%)
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05		0.05	1.1	0
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.02		0.02	0.3	0
かんしょ	かんしょ	0.02		0.02	0.5	0
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.02		0.02	0.3	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.2		0.2	4.4	1
はくさい	はくさい	30		30	470.3	90
キャベツ	キャベツ	7		7	109.4	20
こまつな	こまつな	30		30	266.5	50
ブロッコリー	ブロッコリー	5		5	72.0	10
ごぼう	ごぼう	0.2		0.2	1.3	0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	レタス類	30		30	294.7	60
	非結球レタス類	30		30	417.4	80
	レタス	30		30	265.0	50
	たまねぎ	7		7	122.8	20
たまねぎ	たまねぎ	10		10	64.8	10
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	7		7	5.1	1
にんにく	にんにく	7		7	5.1	1
パセリ	パセリ (生)	25		25	4.4	1
トマト	トマト	2		2	54.3	10
ピーマン	ピーマン	2		2	13.1	3
なす	なす	2		2	31.3	6
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.7		0.7	10.2	2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.5		0.5	8.0	2
メロン類果実	メロン	0.2		0.2	5.9	1
ほうれんそう	ほうれんそう	30		30	336.8	60
オクラ	オクラ	1		1	4.3	1
しいたけ	しいたけ	1		1	1.8	0
その他のきのこ類	しいたけ	1		1	2.1	0
	しめじ	1		1	1.8	0
その他の野菜	えのきたけ	1		1	1.8	0
	もやし	30		30	125.8	20
	れんこん	30		30	308.3	60
みかん	みかん	0.2		0.2	5.5	1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	2		2	53.9	10
	オレンジ果汁	2		2	35.7	7
りんご	りんご		0.1	0.1	3.2	1
	りんご果汁		0.1	0.1	3.4	1
日本なし	日本なし		0.2	0.2	5.8	1
もも	もも		0.1	0.1	4.2	1
ぶどう	ぶどう	2		2	61.2	10

EST1: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

EST1/ARFD (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

平成17年12月	2日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規:ばれいしょ)
平成17年12月	13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年	6月25日	インポートトレランス設定の要請(ぶどう)
平成19年	9月20日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年	1月24日	残留農薬基準告示
平成21年	3月26日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:はくさい、たまねぎ等)
平成21年	6月8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年	7月13日	インポートトレランス設定の要請(さといも、かんしょ等)
平成23年	4月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年	8月20日	残留農薬基準告示
平成27年	1月27日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:みかん、なつみかん等)
平成27年	3月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	4月5日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年10月	6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年10月	11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

フルオピコリド

食品名	残留基準値		
	ppm		
ばれいしょ	0.05		
さといも類(やつがしらを含む。)	0.02		
かんしょ	0.02		
やまいも(長いもをいう。)	0.02		
その他のいも類 ^{注1)}	0.02		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.2	注1)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	30		
かぶ類の根	0.2	注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。	
かぶ類の葉	30		
西洋わさび	0.2		
クレソン	30		
はくさい	30		
キャベツ	7		
芽キャベツ	5		
ケール	30		
こまつな	30		
きょうな	30		
チンゲンサイ	30		
カリフラワー	5		
ブロッコリー	5		
その他のあぶらな科野菜 ^{注2)}	30		
ごぼう	0.2		注3)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
サルシフィー	0.2		
チコリ	30		
エンダイブ	30		
しゅんぎく	30		
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	30		
その他のきく科野菜 ^{注3)}	30		
たまねぎ	7	注4)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。	
ねぎ(リーキを含む。)	10		
にんにく	7		
その他のゆり科野菜 ^{注4)}	7		
パースニップ	0.2	注5)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。	
パセリ	25		
セロリ	25		
その他のせり科野菜 ^{注5)}	25		
トマト	2	注6)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。	
ピーマン	2		
なす	2		
その他のなす科野菜 ^{注6)}	30		
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7		注7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5		
しろりり	0.5		
メロン類果実	0.2		
その他のうり科野菜 ^{注7)}	30		
ほうれんそう	30		
オクラ	1		

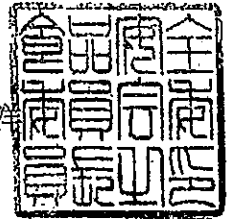
食品名	残留基準値	
	ppm	
しょうが	0.02	注8)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。
しいたけ	1	
その他のきのこ類 ^{注8)}	1	
その他の野菜 ^{注9)}	30	注9)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
みかん	0.2	
なつみかんの果実全体	2	
レモン	2	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	
グレープフルーツ	2	
ライム	2	
その他のかんきつ類果実 ^{注10)}	2	注10)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
ぶどう	2	
その他の果実 ^{注11)}	1	
その他のスパイス ^{注12)}	10	
その他のハーブ ^{注13)}	30	注11)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
牛の筋肉	0.01	
豚の筋肉	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注14)} の筋肉	0.01	
牛の脂肪	0.01	
豚の脂肪	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	注12)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
牛の肝臓	0.01	
豚の肝臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	
牛の腎臓	0.01	
豚の腎臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	注13)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
牛の食用部分 ^{注15)}	0.01	
豚の食用部分	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	注14)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
乳	0.02	
鶏の筋肉	0.01	
その他の家きん ^{注16)} の筋肉	0.01	注15)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
鶏の脂肪	0.01	
その他の家きんの脂肪	0.01	
鶏の肝臓	0.01	
その他の家きんの肝臓	0.01	注16)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
鶏の腎臓	0.01	
その他の家きんの腎臓	0.01	
鶏の食用部分	0.01	
その他の家きんの食用部分	0.01	
鶏の卵	0.01	
その他の家きんの卵	0.01	



府食第 213 号
平成 28 年 4 月 5 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 3 月 9 日付け厚生労働省発食安 0309 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルオピコリドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルオピコリドの一日摂取許容量を 0.079 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1 mg/kg 体重、フルオピコリドの代謝物である 2,6-ジクロロベンズアミドの一日摂取許容量を 0.047 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.52 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

フルオピコリド

(第3版)

2016年4月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	10
I. 評価対象農薬の概要.....	12
1. 用途.....	12
2. 有効成分の一般名.....	12
3. 化学名.....	12
4. 分子式.....	12
5. 分子量.....	12
6. 構造式.....	12
7. 開発の経緯.....	12
II. 安全性に係る試験の概要.....	13
1. 動物体内運命試験.....	13
(1) フルオピコリド.....	13
(2) 代謝物 M1.....	19
(3) 代謝物 M2.....	22
(4) 畜産動物.....	23
2. 植物体内運命試験.....	27
(1) ばれいしょ.....	27
(2) ぶどう.....	28
(3) レタス.....	30
(4) 後作物（レタス、はつかだいこん、小麦）.....	31
3. 土壌中運命試験.....	33
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	33
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	34
(3) 土壌吸着試験.....	34
4. 水中運命試験.....	34
(1) 加水分解試験（滅菌緩衝液）.....	34
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）①.....	35
(3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）②.....	35
(4) 水中光分解試験（滅菌自然水）.....	35
5. 土壌残留試験.....	36
6. 作物等残留試験.....	36

(1) 作物残留試験	36
(2) 後作物残留試験	36
(3) 畜産物残留試験 (乳牛)	37
(4) 推定摂取量	37
7. 一般薬理試験	38
8. 急性毒性試験	38
(1) 急性毒性試験	38
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	40
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	40
10. 亜急性毒性試験	40
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	40
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ①	41
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②	42
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	42
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	43
(6) 90日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M1)	43
(7) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ・代謝物 M1) <参考資料>	44
(8) 28日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M2)	45
(9) 28日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M49)	45
(10) 28日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M50)	46
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	47
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	47
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	47
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	48
(4) 2年間慢性毒性試験 (ラット・代謝物 M1)	49
(5) 2年間慢性毒性試験 (イヌ・代謝物 M1)	50
12. 生殖発生毒性試験	50
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	50
(2) 発生毒性試験 (ラット)	52
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	52
(4) 3世代繁殖試験 (ラット・代謝物 M1)	53
(5) 発生毒性試験 (ウサギ・代謝物 M1)	53
13. 遺伝毒性試験	54
14. その他の試験	57
(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)	57
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)	58
III. 食品健康影響評価	59

▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	72
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	75
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)	76
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	82
▪ 別紙 5 : 後作物残留試験成績 (国内)	93
▪ 別紙 6-1 : 後作物残留試験成績 (海外)	94
▪ 別紙 6-2 : 後作物残留試験成績 (海外)	96
▪ 別紙 7 : 推定摂取量	98
▪ 参照	99

<審議の経緯>

―第1版関係―

- 2005年 12月 2日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ）
- 2005年 12月 13日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1213001号）、関係書類の接受（参照1～50）
- 2005年 12月 15日 第124回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 1月 11日 第40回農薬専門調査会
- 2007年 5月 18日 追加資料受理（参照51～53）
- 2007年 6月 6日 第12回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 6月 25日 インポートトレランス設定の要請（ぶどう）
- 2007年 6月 28日 追加資料受理（参照54）
- 2007年 7月 4日 第22回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 8月 2日 第201回食品安全委員会（報告）
- 2007年 8月 2日 から8月31日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 9月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 9月 20日 第207回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2008年 1月 24日 残留農薬基準告示（参照55）

―第2版関係―

- 2009年 3月 26日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：はくさい、たまねぎ等）
- 2009年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0608003号）
- 2009年 6月 9日 関係書類の接受（参照56～67）
- 2009年 6月 11日 第289回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 7月 13日 インポートトレランス設定の要請（さといも、かんしょ等）
- 2009年 7月 21日 追加資料受理（参照68）
- 2010年 5月 14日 追加資料受理（参照69～84）
- 2010年 11月 29日 第68回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 12月 15日 第69回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 2月 17日 第367回食品安全委員会（報告）
- 2011年 2月 17日 から3月18日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年 4月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 4月 21日 第379回食品安全委員会（報告）
- 2011年 4月 22日 厚生労働大臣へ通知

2012年 8月 20日 残留農薬基準告示 (参照 88)

—第3版関係—

- 2015年 1月 27日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (適用拡大: みかん、なつみかん等)
- 2015年 3月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0309 第2号)
- 2015年 3月 10日 関係書類の接受 (参照 89~91)
- 2015年 3月 17日 第553回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2015年 7月 24日 第47回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 9月 30日 第49回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 11月 18日 第129回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 12月 21日 第51回農薬専門調査会評価第三部会
- 2016年 2月 8日 第132回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 2月 16日 第595回食品安全委員会 (報告)
- 2016年 2月 17日 から3月17日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 3月 24日 第134回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 3月 30日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 4月 5日 第601回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏 (委員長代理)

畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2011年1月13日から

石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

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

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子
松本清司 (座長代理) 腰岡政二
泉 啓介 根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有
浅野 哲 田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長) 川口博明
長野嘉介 (座長代理*;
座長**) 代田眞理子
山手丈至 (座長代理**) 玉井郁巳
井上 薫**

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長) 小澤正吾
納屋聖人 (座長代理) 三枝順三
赤池昭紀 代田眞理子
浅野 哲 永田 清
上路雅子 長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 清家伸康
赤池昭紀 (座長代理) 林 真
相磯成敏 平塚 明

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史

浅野 哲

篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *

松本清司 (座長代理)

小澤正吾

川口博明

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

太田敏博

小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫**

加藤美紀

福井義浩

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

細川正清

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

佐々木有

代田真理子

玉井郁巳

中塚敏夫

若栗 忍

本間正充

根岸友恵

山本雅子

吉田 充

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

本多一郎

山手丈至

森田 健

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

ジクロロベンズアミド骨格を有する殺菌剤である「フルオピコリド」(CAS No. 239110-15-7)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。また、代謝物 M1 についても評価を行った。なお、今回作物残留試験(みかん、なつみかん等)の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ばれいしょ、ぶどう及びレタス)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス及びラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(腎尿細管好塩基化等:ラット)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に骨格異常が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。ウサギの発生毒性試験においては、催奇形性は認められなかった。

マウスの発がん性試験において、肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物 M1 投与による影響は、主に肝臓(肝細胞空胞化等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピコリド及び代謝物 M1 と設定した。

フルオピコリドについて各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 7.4 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 100 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験の無毒性量は 8.4 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 31.5 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定によるものであり、得られた毒性所見等を検討した結果、より長期の結果である 8.4 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするのが妥当と考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の無毒性量 7.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、食品安全委員会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.079 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルオピコリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

代謝物 M1 については、フルオピコリドより最小の無毒性量が低く、代謝物 M1 に

関しての ADI 及び ARfD を設定することが適当と考えられた。一方、作物残留試験から推定される暴露量はフルオピコリドに比較して低いことから代謝物 M1 の ADI 及び ARfD をもってフルオピコリドも含めた ADI 及び ARfD とすることは適当でないと考えられた。

代謝物 M1 に関し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.047 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、代謝物 M1 の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた急性毒性試験の最小毒性量 156 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 300 (種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 3) で除した 0.52 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルオピコリド

英名：fluopicolide (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

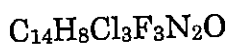
英名：2,6-dichloro-N-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridylmethyl]benzamide

CAS (No. 239110-15-7)

和名：2,6-ジクロロ-N-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]メチル]ベンズアミド

英名：2,6-dichloro-N-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]methyl]benzamide

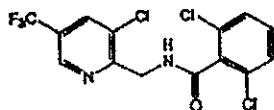
4. 分子式



5. 分子量

383.6

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルオピコリドは、1998年にドイツのアグレボ社（現 バイエルクロップサイエンス社）により開発された殺菌剤である。本剤の作用機作は解明に至っていないが、脱共役作用、rRNA合成阻害、呼吸阻害以外の作用機作を有する可能性が示唆されている。

2008年に我が国で初回農薬登録された。今回、農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：みかん、なつみかん等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種試験成績を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験[II.1~4]は、フルオピコリドのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルオピコリド」という。）並びにピリジン環の2及び6位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フルオピコリド」という。）並びに代謝物 M1 のフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]M1」という。）並びに代謝物 M2 のピリジン環の2及び6位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]M2」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルオピコリド、代謝物 M1 又は代謝物 M2 の濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) フルオピコリド

① 吸収

a. 薬物動態学的パラメータ

SD ラット（一群雌雄各4匹）に、[phe- ^{14}C]フルオピコリド又は[pyr- ^{14}C]フルオピコリドをそれぞれ10 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、薬物動態学的パラメータについて検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

全血及び血漿中の T_{\max} は、性別及び標識位置にかかわらず、低用量群では8時間以内、高用量群では8~20時間であった。 C_{\max} は雌雄で同程度であったが、雄のほうが僅かに高い傾向が認められた。血漿中では、 $T_{1/2}$ は、[phe- ^{14}C]フルオピコリド及び[pyr- ^{14}C]フルオピコリドでそれぞれ10~20時間及び9~14時間と、標識位置にかかわらず減衰は速やかであり、用量差及び性差は認められなかった。全血中では、 $T_{1/2}$ は血漿中と比較して長く、[phe- ^{14}C]フルオピコリド及び[pyr- ^{14}C]フルオピコリドで、それぞれ57~125時間及び79~140時間であった。

(参照2)

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	全血							
	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド			
標識体	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	7.5	5.5	12	20	7	6	8	8
C _{max} (µg/g)	1.50	1.19	7.05	6.22*	1.49	1.18	6.34	5.10
T _{1/2} (hr)	56.6	121	94.4	125	80.3	140	79.2	124
AUC _{0-inf} (hr・µg/g)	51.7	73.5	312	467*	45.4	67.7	249	339
試料	血漿							
	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド			
標識体	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	8	6.5	12	20	7	6.5	8	8
C _{max} (µg/g)	2.20	1.61	9.63	7.03*	2.14	1.59	9.18	6.67
T _{1/2} (hr)	18.9	19.7	13.7	9.52	14.4	12.7	13.5	9.39
AUC _{0-inf} (hr・µg/g)	55.2	40.3	294	225*	48.9	31.0	235	180

注) *: 3動物の平均。無印は4動物の平均。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験における尿中（ケージ洗浄液を含む）排泄率、胆汁中排泄率、及びカーカス¹における残留量の合計より算出された吸収率は、表2に示されている。（参照2~4）

表2 吸収率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌
吸収率	77.2	82.9	33.8	40.8	59.0	64.1

② 分布

a. 単回経口投与

SDラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量若しくは高用量、又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表3に示されている。

被験物質投与後、放射能は速やかに広範な組織に分布し、時間の経過に伴って

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

濃度は低下した。組織中濃度は、標識位置、用量及び性別にかかわらず、肝臓、腎臓及び副腎において高かった。それ以外の大部分の臓器及び組織の放射能濃度は、いずれの試験群においても血漿中放射能濃度と同レベル若しくはそれ以下であった。(参照 5、6)

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
[phe- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10	雄	肝臓(5.93)、副腎(5.17)、腎臓(4.21)、 脂肪(3.73)、血漿(3.47)、血液(2.26)	肝臓(0.99)、腎臓(0.80)、副 腎(0.55)、ハーダー腺 (0.40)、心臓(0.25)、血液 (0.18)
		雌	脂肪(10.9)、副腎(5.37)、肝臓(4.88)、 腎臓(4.72)、甲状腺(3.25)、子宮 (2.77)、卵巣(2.47)、血漿(2.33)、皮膚 及び被毛(1.87)、血液(1.66)	肝臓(0.50)、腎臓(0.39)、血 液(0.21)
	100	雄	脂肪(22.0)、肝臓(17.7)、副腎(14.3)、 腎臓(13.3)、血漿(9.68)、皮膚及び被 毛(9.06)、ハーダー腺(7.17)、膵臓 (6.71)、血液(6.45)	肝臓(3.48)、腎臓(2.77)、副 腎(1.37)、ハーダー腺 (1.15)、血液(0.82)
		雌	脂肪(59.4)、肝臓(18.2)、副腎(18.1)、 腎臓(17.6)、卵巣(14.2)、ハーダー腺 (11.1)、膵臓(10.4)、皮膚及び被毛 (10.2)、子宮(9.06)、血漿(6.80)、甲状 腺(6.61)、カーカス(6.57)、肺(5.78)、 血液(5.14)	肝臓(2.06)、腎臓(1.77)、血 液(1.10)
[pyr- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10	雄	脂肪(5.84)、副腎(5.40)、肝臓(4.60)、 腎臓(2.81)、膵臓(2.32)、ハーダー腺 (1.21)、血漿(1.63)、甲状腺(1.43)、肺 (1.29)、血液(1.09)	肝臓(0.72)、腎臓(0.33)、副 腎(0.22)、血液(0.21)
		雌	脂肪(12.1)、副腎(5.82)、肝臓(4.38)、 腎臓(4.18)、卵巣(2.88)、膵臓(2.88)、 子宮(1.71)、皮膚及び被毛(1.54)、ハ ーダー腺(1.37)、血漿(1.35)、甲状腺 (1.23)、肺(1.18)、心臓(1.04)、血液 (0.95)	血液(0.31)

1) : [phe-¹⁴C]フルオピコリド投与群は投与 8 時間後、[pyr-¹⁴C]フルオピコリド投与群雄は投与 7 時間後、同群雌は投与 6 時間後。

2) : [phe-¹⁴C]フルオピコリド投与群雄は投与 72 時間後、同群雌は投与 120 時間後、[pyr-¹⁴C]フルオピコリド投与群雄は投与 48 時間後、同群雌は投与 120 時間後。

b. 反復経口投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で 14 日間反復経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）する体内分布試験が実施された。

投与開始後 480 時間（20 日間）の主要組織中残留放射能濃度は表 4 に示されている。雌雄とも、肝臓、腎臓及び血液で比較的放射能濃度が高かった。（参照 7）

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

雄	肝臓(1.37)、腎臓(1.11)、血液(0.92)
雌	血液(1.80)、肝臓(1.78)、腎臓(1.76)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ a.] で得られた尿及び糞並びに体内分布試験 [1. (1) ② a.] で得られた高用量群の肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び肝臓中代謝物は表 5 に示されている。

フルオピコリドのラットにおける主な代謝経路は、①フェニル基の塩素原子のグルタチオン抱合後のシステイン抱合体への変換及び S-メチル体への代謝、S-メチル体のスルホキシド体、スルホン体への酸化、それに続くスルホン酸への酸化、②ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂 (N-脱アルキル体 (M1) 及び脱アミド体 (M2) の生成)、③フェニル基の水酸化であると考えられた。このほか、フェニル基の 3 位のグルタチオン抱合後のシステイン抱合体への変換及び S-メチル体への代謝 (低用量投与の場合)、フェニル基の 3 位のグルタチオン抱合及びシステイン抱合体を経由したメルカプツール酸抱合体への代謝 (高用量投与の場合) も考えられた。これらの経路で生成した水酸化体はさらに硫酸抱合又はグルクロン酸抱合された。（参照 7~10）

表 5 尿、糞及び肝臓中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 投与方法	性別	試料	フルオ ピコリド	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M13 (1.21) ¹⁾ 、M40(0.60)、M9(0.51)、M3(0.46)、 M16(0.46)、M25(0.37)、M23(0.36)、M36(0.32)、 M17(0.13)、M37(0.12)
			糞	39.6	M10(10.5)、M6a(5.41)、M30(2.92)、M3(2.77)、 M7a(2.47)、M7b(1.66)、M8a(1.51)、M32(1.50)、 M19(1.09)

		雌	尿	—	M23(2.31)、M32(1.53)、M13(1.32) ¹⁾ 、 M16(1.02)、M25(0.59)、M30(0.52)、M3(0.38)、 M45(0.37)、M17(0.29)、M36(0.26)、 M44+M47(0.26)、M48(0.26)、M35(0.22)
			糞	40.9	M10(8.17)、M6a(3.62)、M3(2.37)、M7a(1.94)、 M30(1.73)、M32(1.13)、M37(1.07)
	100 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M25+M27(0.30)、M23(0.23)、M20(0.21)、 M38(0.18)、M25+M36(0.15)、M15(0.15)、 M31(0.11)、M24+M46(0.10)
			糞	80.0	M10(2.16)、M6a(1.55)
			肝臓	0.04	M1(0.09)、M6a(0.08)、M3(0.03)、M7a(0.02)、 M32(0.03)、M30(<0.01)
	100 mg/kg 体重 単回経口	雌	尿	—	M23(1.53)、M30+M32(0.50)、M25+M27(0.47)、 M34+M37(0.32)、M48(0.31)、M15(0.29)、 M20(0.22)、M3(0.16)、M25+M36(0.15)、 M6a(0.10)
			糞	81.6	M10(2.33)、M6a(1.22)
			肝臓	0.20	M3(0.10)、M6a(0.09)、M1(0.08)、M7a(0.01)、 M32(0.01)
	10 mg/kg 体重 反復経口	雄	尿	—	M20(2.34)、M23(1.38)、M25+M40(1.37)、 M16(0.53)、M25+M36(0.51)、 M24+M26+M29+M46+M48(0.49)、M27(0.49)、 M38(0.35)、M31(0.29)、M34+M37(0.23)、 M45(0.13)
			糞	33.6	M6a(11.5)、M30(6.88)、M10(5.11)、 M7a+M7b+M14(2.73)、M3(2.26)、M32+未同定 代謝物(1.71)
		雌	尿	—	M23(6.55)、M25+M40(1.78)、M30+M32(1.58)、 M24+M26+M29+M46+M48(1.52)、 M34+M37(1.39)、M16(1.13)、M25+M36(0.59)、 M3(0.43)、M20(0.40)、M31(0.31)、 M5+M6a(0.30)、M45(0.30)、M47(0.26)、 M27(0.22)
			糞	39.5	M6a(7.89)、M10(6.10)、M30(2.88)、 M7a+M7b+M14(2.23)、M3(1.93)、M32+未同定 代謝物(1.08)
[pyr- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M2(6.52)、M22(3.59)、M3(1.34)、M14(1.0)、 M7(0.79)、M38(0.53)、M23+M35(0.50)、 M36(0.47)、M27(0.45)、M6+M17(0.25)、 M19(0.22)、M25(0.19)、M34+M37(0.11)、

	雌	糞	8.36	M6(6.74)、M43(6.74)、M7a+M7b(6.51)、 M10(5.76)、M11(2.54)、M8a+M8b(2.36)、 M14(1.74)、M3(1.70)、M30(1.70)、M19(1.21)、 M32(1.21)、M17(1.03)
		尿	—	M23+M35(6.40)、M3(1.69)、M36(1.33)、 M14(1.24)、M2(1.20)、M7(1.02)、 M34+M37(1.02)、M6+M17(0.95)、M32(0.69)、 M 22(0.57)、M38(0.29)、M21(0.21)、M19(0.14)、 M30(0.16)、M31(0.11)
		糞	13.7	M10(9.46)、M7a+M7b(6.58)、M6(5.27)、 M43(3.48)、M11(3.13)、M3(2.36)、 M8a+M8b(1.70)、M14(1.63)、M19(1.16)、 M23(1.14)

1) : 代謝物 M13 の尿中の数値は、それぞれ異性体の合計を示す。

— : 検出されず

単回経口投与群では、雌の糞のみ投与 48 時間後採取。他は投与 72 時間後採取。

反復経口投与群では、投与 14 日後採取。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (単回経口投与)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量若しくは高用量、又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で単回経口投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。標識位置、投与量にかかわらず主に糞中に排泄された。(参照 3、4)

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	11.3	15.1	6.41	8.34	20.9	26.6
糞	82.6	82.1	87.5	88.3	72.4	68.8
カーカス	1.25	0.99	0.75	1.03	0.66	0.46
総回収率	95.1	98.2	94.6	97.6	93.9	95.9

* : ケージ洗浄液を含む

b. 尿及び糞中排泄 (反復投与)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で反復投与する排泄試験が実施された。

投与開始後 480 時間 (20 日間) の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。主に糞中に排泄された。(参照 3、4)

表7 投与後 480 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿*	16.3	23.4
糞	78.9	72.5
カーカス	0.30	0.46
総回収率	95.5	96.3

* : ケージ洗浄液を含む

c. 胆汁中排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量若しくは高用量、又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で単回経口投与する胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 8 に示されている。

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] で糞中に認められた放射能の大半は胆汁を経由して排泄され、一部は腸肝循環することが示唆された。(参照 3、4)

表8 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	5.32	7.62	1.60	7.82	6.53	11.9
糞	21.5	19.3	59.3	55.7	40.3	39.2
胆汁	70.0	73.9	31.3	31.9	51.7	51.7
カーカス**	2.03(1.90)	1.48(1.38)	1.27(0.83)	1.57(1.08)	2.11(0.78)	0.80(0.38)
総回収率	98.9	102	93.5	97.0	101	104

* : ケージ洗浄液を含む ** : ()内は腸内容物及び胃内容物を除いた値

(2) 代謝物 M1

① 単回投与 (10 mg/kg 体重)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に[phe-¹⁴C]M1 を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 144 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 9 に示されている。主に尿中に排泄された。尿、ケージ洗浄液及び組織中放射能量の合計から、吸収率は雄で 83%以上、雌で 86%以上と推定され、雌雄ともに高いバイオアベイラビリティが示唆された。排泄速度は緩やかであり、尿中排泄の 95%が完了するのに 96 時間を要した。¹⁴CO₂ は検出されなかった。排泄経路及び速度は雌雄で類似していた。

表 9 投与後 144 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
雄	66.4	14.4	13.5	2.2	96.6
雌	70.9	13.4	12.0	1.7	98.0

投与 144 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。
 投与 144 時間後の組織分布は低かった。主要組織中で最も高い放射能濃度は、
 雌雄とも肝臓及び腎臓で認められた。

表 10 投与 144 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

雄	腎臓(0.566)、肝臓(0.439)、ハーダー腺(0.350)、皮膚及び被毛(0.350)、副腎(0.262)、心臓(0.161)、甲状腺(0.154)、カーカス(0.115)、その他(0.100 未満)
雌	腎臓(0.556)、肝臓(0.445)、ハーダー腺(0.329)、皮膚及び被毛(0.321)、副腎(0.274)、心臓(0.149)、カーカス(0.113)、その他(0.100 未満)

尿及び糞中の主要成分として、未変化の代謝物 M1 が雄で 13.9%TAR、雌で 14.3%TAR 認められた。

主要代謝物として USLD/6 が雄の尿中に 26.2%TAR、雌の尿中に 25.4%TAR 検出され、ヒドロキシクロロベンズアミドのメルカプツール酸抱合体と同定された。USLD/6 は、フェニル環の水酸化並びに塩素原子のグルタチオンによる置換を経由したシステイン抱合体への変換及びそれに続く N-アセチル化により生成されたメルカプツール酸抱合体と考えられた。また、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体も認められた。(参照 70)

② 単回投与 (150 mg/kg 体重)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C]M1 を 150 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 11 に示されている。
 主に尿中に排泄されたが、排泄速度は緩やかであり、尿中排泄の 90% が完了するのに 96 時間を要した。排泄経路及び速度は雌雄で類似していた。

表 11 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
雄	69.3	9.3	12.4	1.2	92.2
雌	78.1	6.2	12.6	1.2	98.2

投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 12 に示されている。
 組織中放射能濃度は、雌雄とも皮膚及び被毛で最も高かった。

表 12 投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

雄	皮膚及び被毛(3.78)、腎臓(2.99)、肝臓(2.08)、副腎(1.59)、ハーダー腺(1.11)、脾臓(0.8)、肺(0.751)、心臓(0.742)、筋肉(0.675)、膵臓(0.671)、全血(0.66)、カーカス(0.663)、精巣(0.658)、脳(0.601)、血漿(0.558)、その他(0.550 未満)
雌	皮膚及び被毛(5.08)、腎臓(2.79)、肝臓(2.26)、副腎(1.60)、ハーダー腺(1.34)、卵巣(0.904)、肺(0.85)、脾臓(0.83)、全血(0.791)、心臓(0.755)、膵臓(0.718)、カーカス(0.701)、筋肉(0.695)、眼球(0.663)、脳(0.616)、子宮(0.596)、血漿(0.587)、その他(0.500 未満)

尿及び糞中の主要成分として、未変化の代謝物 M1 が雄で 13.0%TAR、雌で 24.6%TAR 認められた。

代謝物 M1 については、異なる複数の代謝経路が推定された。主要代謝物として USHD/9 が雄の尿中に 20.9%TAR、雌の尿中に 17.9%TAR 検出され、ヒドロキシクロロベンズアミドのメルカプツール酸抱合体と同定された。また、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体も認められた。(参照 71)

③ 反復投与 (10 mg/kg 体重)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]M1 を 10 mg/kg 体重で 14 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始後 14 日 (最終投与 24 時間後まで) 及び 19 日 (最終と殺時) の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 13 に示されている。

反復経口投与においても、雌雄とも主に尿中に排泄されたことから、高いバイオアベイラビリティが示唆された。尿、ケージ洗浄液及び組織中放射能量の合計から、吸収率は少なくとも雄で 77%、雌で 83%と推定された。排泄経路及び速度は雌雄で類似していた。

表 13 投与開始後 14 及び 19 日の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

投与開始後日数	試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
14 日	雄	47.5	21.3	17.0	/	85.7
	雌	64.1	12.5	15.0	/	91.5
19 日	雄	53.4	23.3	18.8	1.1	96.5
	雌	68.9	13.5	16.2	0.6	99.2

/: 試料採取せず

投与終了 6 日後 (投与開始 19 日後) の主要組織における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

主要組織中で最も高い放射能濃度は、雌雄とも皮膚及び被毛で認められた。分析された全ての組織において、残留放射能濃度は雌より雄で高かった。

表 14 投与終了 6 日後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

雄	皮膚及び被毛(3.17)、腎臓(2.71)、肝臓(1.67)、副腎(1.38)、ハーダー腺(0.901)、甲状腺(0.738)、脾臓(0.674)、心臓(0.659)、肺(0.656)、全血(0.588)、脳(0.578)、精巣(0.566)、筋肉(0.500)、その他(0.500 未満)
雌	皮膚及び被毛(2.85)、腎臓(1.08)、肝臓(0.829)、その他(0.500 未満)

投与開始後 19 日の尿及び糞中の主要成分のひとつとして、未変化の代謝物 M1 が雄で 19.9%TAR、雌で 19.5%TAR 認められた。主要代謝経路は URLD/9 に至る経路であり、尿中の主要代謝物は URLD/9 であった。代謝物 URLD/9 は雄の尿中に 15.5%TAR、雌の尿中に 16.0%TAR 検出され、ヒドロキシクロロベンズアミドのメルカプツール酸抱合体と同定された。

単回経口投与時と比較して、吸収、分布、代謝及び排泄に反復経口投与による明らかな影響はみられなかった。反復投与にもかかわらず、排泄経路及び速度は保たれており、ほとんどの投与放射能が最終投与後 72 時間以内に主に尿中より排泄された。主要組織における放射能濃度は雌より雄で高く、低用量単回投与時と比較すると、平均して雄は 6.5 倍、雌は 3.1 倍高かった。この増加量は、単回投与と比較した総投与量の増加量の半分未満であったことから、代謝物 M1 は組織に滞留しないと考えられた。さらに、反復投与終了 6 日 (144 時間) 後の組織中放射能 (雄で 1.1%TAR、雌で 0.6%TAR) は低用量単回投与 144 時間後の組織中放射能 (雄で 2.2%TAR、雌で 1.7%TAR) より低かった。反復投与後の代謝についても、単回投与時と同様であった。(参照 72)

(3) 代謝物 M2

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]M2 を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 15 に示されている。雌雄ともに排泄は速やかであり、投与後 48 時間以内に 90%TAR 以上が排泄された。呼気中への排泄は検出されなかった。尿、ケージ洗浄液及び組織中放射能量の合計から、吸収率は少なくとも雄で 86%、雌で 87%と推定された。排泄経路及び速度に性差は認められなかった。高い尿中排泄率 (ケージ洗浄液を含む) から、代謝物 M2 の高いバイオアベイラビリティ及び低い生体蓄積性が示唆された。

表 15 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
雄	80.6	6.1	7.6	0.2	94.5
雌	76.4	10.4	5.7	0.3	92.7

放射能の組織残存率は雄で 0.2% TAR、雌で 0.3% TAR と低く、放射能が検出されたのはカーカス（雄：0.021 $\mu\text{g/g}$ 、雌：0.025 $\mu\text{g/g}$ ）並びに皮膚及び被毛（雄：0.062 $\mu\text{g/g}$ 、雌：0.092 $\mu\text{g/g}$ ）のみであった。

尿及び糞中の主要成分は未変化の代謝物 M2 であり、雄の尿中に 78.9% TAR、雌の尿中に 73.9% TAR 検出された。糞中には雄で 7.0% TAR、雌で 5.2% TAR 認められた。尿中には、代謝物 M2 を含めて 9 種類の放射性画分が認められたが、代謝物 M2 以外には、雌の尿中の 1 成分が 1.4% TAR 認められたのを除くといずれも単独で 0.2% TAR 未満であった。糞中には、代謝物 M2 を含めて 3 種類の放射性画分が認められ、代謝物 M2 以外の 2 成分はいずれも 0.1% TAR を超えなかった。（参照 73）

（4）畜産動物

① 乳牛

泌乳牛（ホルスタイン・フリージアン、頭数不明）に、[phe- ^{14}C]フルオピコリド又は[pyr- ^{14}C]フルオピコリドをそれぞれ 1 mg/kg 飼料（以下 [1. (4)] において「低用量」という。）又は 10 mg/kg 飼料（以下 [1. (4)] において「高用量」という。）相当の用量で、1 日 2 回、7 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は午前及び午後の投与前に毎日 2 回、尿及び糞はと殺時まで 24 時間間隔で、組織及び臓器は最終投与 23.5 時間後にそれぞれ採取された。

乳汁、臓器及び組織中残留放射能濃度は表 16、乳汁、臓器及び組織中の主要代謝物は表 17、尿、糞及び乳汁中放射能は表 18 に示されている。

最終投与 23.5 時間後において、血漿より高い放射能濃度が認められたのは肝臓及び腎臓であった。乳汁中の放射能濃度は低く、低用量投与群では 0.002 $\mu\text{g/g}$ 未満であり、高用量投与群においても最大で 0.019 $\mu\text{g/g}$ （投与 5 日）であった。

乳汁及び脂肪中放射能の主要成分は未変化のフルオピコリドであり、乳汁では代謝物 M1 が検出された。筋肉、肝臓及び腎臓では少量の未変化のフルオピコリドのほか、代謝物として M3、M5、M35、M36、M54 及び M55 が検出された。このうち 10% TRR を超えて検出された代謝物は、腎臓で認められた M55 のみであった。

尿、糞、乳汁、ケージ洗液及び組織における回収放射能は 76～84% TAR で、乳汁への移行は 0.08～0.14% TAR、糞中排泄は 55～69% TAR、尿中排泄は 11～19% TAR であり、主に糞中に排泄された。（参照 95）

表 16 乳汁、臓器及び組織中残留放射能濃度 (µg/g)

試料		[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
		1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料	1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
乳汁	1日	0.0004	0.008	0.001	0.007
	2日	0.001	0.014	0.001	0.010
	3日	0.001	0.017	0.001	0.009
	4日	0.002	0.018	0.001	0.010
	5日	0.002	0.019	0.001	0.010
	6日	0.002	0.018	0.001	0.010
	7日	0.002	0.018	0.001	0.010
	8日	0.001	0.014	0.001	0.010
肝臓		0.090	0.644	0.058	0.449
腎臓		0.026	0.30	0.033	0.196
腎脂肪		0.006	0.040	0.005	0.042
大網脂肪		0.005	0.043	0.005	0.039
筋肉 (hindquarter)		<LOQ	0.023	0.001 ^a	0.012 ^a
筋肉 (forequarter)		<LOQ	0.025		
血液		0.011	0.088	0.010	0.074
血漿		0.013	0.100	0.011	0.082

LOQ: 定量限界

^a: 腰筋を含む

表 17 乳汁、臓器及び組織中の主要代謝物

標識体	投与量 (mg/kg 飼料)	試料	総残留 放射能濃度 (µg/g)	フルオ ピコリド (%TRR)	主要代謝物 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10	乳汁 ^a	0.019	37	M1(3.9)
		脂肪	0.041	78	—
		筋肉	0.024	5.1	—
		肝臓	0.64	0.9	M3(1.6)、M5(1.2)
		腎臓	0.30	0.7	M3(6.8)、M5(3.3)
[pyr- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	1	肝臓	0.058	—	—
		腎臓	0.033	—	—
		腎脂肪	0.005	64	—
	10	乳汁	0.01	—	—
		脂肪	0.041	73	—
		筋肉	0.012	—	—
		肝臓	0.45	2.9	M54(4.9)、M3/M5(4.0)、 M35(2.4)
腎臓	0.20	1.8	M55(10)、M35/M36(5.2)、 M54(4.7)、M3/M5(2.6)		

^a: 投与 1~7 日における採取試料の混合

—: 検出されず

表 18 尿、糞及び乳汁中放射能 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料	1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
尿	17	19	14	11
糞	57	55	69	67
乳汁	0.14	0.13	0.09	0.08
ケージ洗液	0.92	1.06	1.2	2.1
組織	0.78	0.54	0.39	0.29
総回収率	76	76	84	80

② 産卵鶏

産卵鶏（[phe-¹⁴C]標識体を用いた試験ではハイセックス、[pyr-¹⁴C]標識体では系統不明、いずれも羽数不明）に、[phe-¹⁴C]フルオピコリド又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドをそれぞれ 1 mg/kg 飼料又は 10 mg/kg 飼料相当の用量で、14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は投与後の午後及び午前、排泄物は、最終投与 23～24 時間後のと殺時まで 24 時間間隔で採取された。

卵、臓器及び組織中残留放射能濃度は表 19、卵、臓器及び組織中の主要代謝物は表 20、排泄物及び卵中放射能は表 21 に示されている。

臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓で最も高く、次いで卵黄、脂肪及び筋肉で高かった。

未変化のフルオピコリドは、卵及び脂肪で認められた。10%TRR を超えて検出された主要代謝物は、[phe-¹⁴C]フルオピコリド投与群では M1（肝臓）、M3（皮膚及び脂肪）及び M53（卵白、皮膚及び脂肪）、[pyr-¹⁴C]フルオピコリド投与群では M5（卵白、卵黄、皮膚及び脂肪）及び M36（卵白及び卵黄）であった。ほかに卵黄及び肝臓で代謝物 M35 が少量検出された。

排泄物、卵、ケージ洗液及び組織における回収放射能は 83～96%TAR で、卵白及び卵黄への移行は 0.02～0.09%TAR、組織中放射能は 0.06～0.24%TAR、排泄物中放射能は 82～95%TAR であり、投与放射能の大部分が排泄物中に排泄された。（参照 95）

表 19 卵、臓器及び組織中残留放射能濃度 (µg/g)

試料		[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
		1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料	1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
卵黄	24 時間	<LOQ	<LOQ	0.002	0.003
	72 時間	0.005	0.034	0.003	0.022
	168 時間	0.012	0.156	0.010	0.077
	335 時間	0.020	0.180	0.013	0.084
卵白	24 時間	<LOQ	0.001	0.001	0.003
	72 時間	0.004	0.034	0.002	0.011
	168 時間	0.011	0.030	0.001	0.010
	335 時間	0.004	0.043	0.002	0.013
肝臓		0.126	0.976	0.041	0.275
皮膚及び脂肪		0.008	0.069	0.003	0.022
筋肉		0.004	0.039	0.002	0.011
脂肪		0.006	0.061	0.003	0.026
血液		0.018	0.192	0.020	0.125
血漿		0.003	0.042	0.002	0.016

LOQ: 定量限界

表 20 卵、臓器及び組織中の主要代謝物

標識体	投与量 (mg/kg 飼料)	試料	総残留 放射能濃度 (µg/g)	フルオ ピコリド (%TRR)	主要代謝物 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10	卵白	0.043	2.5	M53(51)
		卵黄	0.154	11	—
		肝臓	0.976	—	M1(37)、M3(5.4)
		皮膚及び脂肪	0.069	—	M3(15)、M53(10)
		脂肪	0.061	6	M53(38)
		筋肉	0.039	—	—
[pyr- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10	卵白 (96 時間)	0.013	—	M5(41)、M36(23)
		卵黄 (96 時間)	0.043	11	M36(34)、M5(9.6)、M35(3.9)
		卵黄 (312 時間)	0.087	3.3	M5(16)、M36(15)、M35(7.1)
		肝臓	0.275	—	M5(5.9)、M35(2.4)、M36(1.9)
		皮膚及び脂肪	0.0229	16	M5(30)
		脂肪	0.026	16	M5(47)

—: 検出されず

表 21 排泄物及び卵中放射能 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料	1 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
排泄物	82	95	93	92
卵白	0.04	0.04	0.04	0.02
卵黄	0.04	0.05	0.09	0.06
ケージ洗液	0.74	0.64	2.8	2.3
組織	0.24	0.23	0.09	0.06
総回収率	83	96	96	94

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ

ほ場で栽培されたばれいしょ (品種: Red Pontiac) の植付け 38 日以降に、フロアブルに調製した [phe-¹⁴C]フルオピコリド又は [pyr-¹⁴C]フルオピコリドを 2 回茎葉散布し、茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。本試験の試験設計概要は表 22 に示されている。

表 22 ばれいしょにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区分		①	②	③	④
標識体		[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
処理濃度(g ai/ha)*及び回数		200×2	2,000×2	200×2	2,000×2
処理方法		茎葉散布			
処理及び 試料採取 時期	1 回目処理及び 試料 (茎葉) 採取	植付け 38~40 日 (処理 0 日)			
	2 回目試料 (茎葉) 採取	1 回目処理 40 日後		1 回目処理 41 日後	
	2 回目処理	1 回目処理 49 日後			
	3 回目試料 (茎葉及び塊茎) 採取	1 回目処理 69 日後			

*: 処理濃度 200 g ai/ha が通常散布区である。

ばれいしょ試料中の総残留放射能は表 23 に、処理 69 日後のばれいしょ試料中代謝物は表 24 に示されている。

各採取時期における総残留放射能は両標識体で同程度であった。茎葉部表面に付着した放射能は散布直後にはそのほとんどが表面洗浄液中に回収された。茎葉表面の放射能は徐々に植物体内に浸透して、通常処理区 (試験区分①及び③) では約 40%TRR が茎葉部内に浸透した。さらに、一部が塊茎に移行した。高濃度処理区 (試験区分②及び④) では、植物体内への浸透移行は通常処理区よりもやや緩やかであった。

残留放射能については、茎葉では未変化のフルオピコリドが 89.8~91.0%TRR、代謝物 M1 及び M2 が 2%TRR 以下、塊茎では未変化のフルオピコリドが 51.1

～70.2%TRR、代謝物 M1 が 22.2～25.4%TRR、代謝物 M2 が 12.0～26.1%TRR 検出された。(参照 11)

表 23 ばれいしょ試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料採取時期	第 1 回 (処理 0 日)		第 2 回 (処理 40/41 日後)		第 3 回 (処理 69 日後)			
	茎葉	(表面*)	茎葉	(表面*)	茎葉	(表面*)	塊茎	(表面*)
試験区分①	47.2	(98.0)	10.2	(75.5)	12.3	(59.2)	0.08	(12.6)
②	418	(98.7)	38.9	(76.1)	202	(70.9)	0.50	(10.7)
③	54.3	(98.8)	7.62	(65.2)	9.63	(62.2)	0.05	(11.0)
④	472	(99.4)	122	(78.7)	222	(79.5)	0.77	(16.7)

*: 残留放射能中、表面洗浄液に存在した割合 (%)

表 24 処理 69 日後のばれいしょ試料中代謝物

試験区分	①		②
	茎葉	塊茎	塊茎
試料			
総残留放射能 (mg/kg)	12.3	0.08	0.50
フルオピコリド (%TRR)	91.0	51.1	65.5
M1 (%TRR)	1.9	25.4	22.2
M3 (%TRR)	0.6	2.4	—
抽出残渣 (%TRR)	3.8	15.6	10.1
試験区分	③		④
試料	茎葉	塊茎	塊茎
総残留放射能 (mg/kg)	9.63	0.05	0.77
フルオピコリド (%TRR)	89.8	70.2	57.0
M2 (%TRR)	0.8	12.0	26.1
M3 (%TRR)	0.7	1.7	—
未抽出残渣 (%TRR)	3.9	10.7	7.8

—: 検出されず

(2) ぶどう

温室で栽培されたぶどう (品種: Sunbelt 及び Niagara) に、フロアブルに調製した [phe-¹⁴C]フルオピコリド又は [pyr-¹⁴C]フルオピコリドを 3 回茎葉散布し、茎葉及び果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

本試験の試験設計概要は表 25 に示されている。

表 25 ぶどうにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区分		①	②	③	④
標識体		[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
処理濃度(g ai/ha)	3回分の合計	400	4,000	400	4,000
	1回目	167	1,670	167	1,670
	2回目	117	1,170	117	1,170
	3回目	117	1,170	117	1,170
処理方法		茎葉散布			
処理及び 試料採取 時期	1回目処理及び試料(茎葉)採取	処理0日			
	2回目試料(茎葉)採取	1回目処理28日後		1回目処理26日後	
	2回目処理	2回目試料採取直後			
	3回目処理	1回目処理91日後		89日後	
	3回目試料(茎葉及び果実)採取	1回目処理112日後		1回目処理110日後	

ぶどう試料中の総残留放射能は表 26 に、収穫期のぶどう果実中代謝物は表 27 に示されている。

各採取時期における総残留放射能は両標識体で同程度であった。成熟期の茎葉では1回散布から2回散布までの間に残留濃度は僅かに減少した。

収穫期の果実では、試験区①及び②では 62.5 及び 78.9%TRR、試験区③及び④では 46.1 及び 73.4%TRR が表面洗浄液中に回収された。放射性成分の植物体への浸透移行性は緩やかであり、未変化のフルオピコリドが 87.4~95.2%TRR 検出され、代謝物 M1、M2 及び M3 はいずれも 3%TRR 以下であった。(参照 12)

表 26 ぶどう試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料採取時期	第1回		第2回		第3回	
	茎葉 (表面*)	果実 (表面*)	茎葉 (表面*)	果実 (表面*)	茎葉 (表面*)	果実 (表面*)
試験区分 ①	32.3 (97.2)	1.27 (62.5)	23.6 (72.5)	1.27 (62.5)	15.5 (49.5)	1.27 (62.5)
②	339 (99.1)	9.96 (78.9)	269 (92.0)	9.96 (78.9)	154 (70.1)	9.96 (78.9)
③	32.6 (97.9)	1.04 (46.1)	19.2 (77.4)	1.04 (46.1)	23.9 (51.0)	1.04 (46.1)
④	382 (96.9)	10.9 (73.4)	270 (93.3)	10.9 (73.4)	181 (74.8)	10.9 (73.4)

*: 残留放射能中、表面洗浄液に存在した割合 (%)

表 27 収穫期のぶどう果実中代謝物

試験区分	①	②	③	④
総残留放射能 (mg/kg)	1.27	9.96	1.04	10.9
フルオピコリド (%TRR)	91.2	95.2	87.4	93.3
M1 (%TRR)	2.0	1.3	/	/
M2 (%TRR)	/	/	2.3	0.7
M3 (%TRR)	0.2	0.1	—	—
未抽出残渣 (%TRR)	4.3	2.4	6.0	3.5

/ : 該当せず — : 検出されず

(3) レタス

ほ場で栽培されたレタス (品種 : Black seeded simpson) の播種 41 日後から、フロアブルに調製した [phe-¹⁴C]フルオピコリド又は [pyr-¹⁴C]フルオピコリドを茎葉散布又は土壌処理し、茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。本試験の試験設計概要は表 28 に示されている。

表 28 レタスにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区分	①	②	③
標識体	[phe- ¹⁴ C] フルオピコリド	[pyr- ¹⁴ C] フルオピコリド	[phe- ¹⁴ C] フルオピコリド
処理濃度(g ai/ha)*及び回数	200×2	200×2	200×1
処理方法	茎葉散布		土壌処理
処理及び 試料採取 時期	1 回目処理		
	播種 41 日後 (処理 0 日)		
	1 回目試料採取		1 回目処理直後
	2 回目試料採取		1 回目処理 21 日後
	2 回目処理		2 回目試料採取直後
3 回目試料採取		1 回目処理 35 日後	

/ : 実施せず

レタス試料中の総残留放射能は表 29 に、レタス茎葉中代謝物は表 30 に示されている。

各採取時期におけるフルオピコリドの総残留放射能量は両標識体で同程度であった。

処理区分①、②及び③の茎葉における総残留放射能は、それぞれ処理 21 日後に 1.33、1.31 及び 0.076 mg/kg、処理 35 日後に 13.4、14.5 及び 0.175 mg/kg であり、土壌から茎葉への移行は少ないと考えられた。茎葉部の表面洗浄により 1 回散布直後には 95.4~96.6%TRR が、未成熟 (21 日後) 試料では 61.0~66.6%TRR、成熟試料 (35 日) では 84.0~84.6%TRR が除去された。フルオピコリドの作物体における代謝は緩やかであった。抽出残渣中の分布は茎葉散布区の成熟期試料で 1%TRR 以下、土壌処理区試料で約 4%TRR と少なかった。(参

照 13)

表 29 レタス試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料採取時期	第 1 回		第 2 回		第 3 回	
試料	茎葉	(表面*)	茎葉	(表面*)	茎葉	(表面*)
試験区分①	10.8	(95.4)	1.33	(61.0)	13.4	(84.6)
②	13.4	(96.6)	1.31	(66.6)	14.5	(84.0)
③	/		0.076		0.175	

* : 残留放射能中、表面洗浄液に存在した割合 (%) / : 試料採取せず

表 30 レタス茎葉中代謝物

試験区分	①		②		③
	第 1 回	第 3 回	第 1 回	第 3 回	第 3 回
総残留放射能 (mg/kg)	10.8	13.4	13.4	14.5	0.175
フルオピコリド (%TRR)	97.5	95.9	96.1	96.4	71.7
M1 (%TRR)	0.1	0.9	/	/	19.8
M2 (%TRR)	/	/	—	0.6	/
M3 (%TRR)	—	—	—	—	2.8
未抽出残渣 (%TRR)	0.1	0.7	0.1	1.0	4.1

/ : 該当せず — : 検出されず

フルオピコリドの植物における主な代謝経路は、フェニル基の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂による代謝物 M1 及び M2 の生成と推定された。

(4) 後作物 (レタス、はつかだいこん、小麦)

裸地土壤に [phe-¹⁴C]フルオピコリド又は [pyr-¹⁴C]フルオピコリドを 400 g ai/ha の割合で処理後、PBI29、133 及び 365 日でレタス、はつかだいこん及び小麦を植え付け、植物体内運命試験が実施された。

後作物試料中の総残留放射能は表 31 に、後作物試料中の代謝物は表 32 及び 33 に示されている。

いずれの後作物においても、総残留放射能はフルオピコリド土壤処理後の PBI の増加に伴い減少する傾向が認められた。PBI 133 日に比べ 365 日で残留放射能が増加した原因については、PBI 133 日の植付け前の土壤浸水及び PBI 365 日における季節的要因 (冬季での土壤中代謝分解の低下) が考えられた。

[phe-¹⁴C]標識体処理後の後作物試料中には、未変化のフルオピコリドのほか、代謝物 M1、M3 及び M49 が 10%TRR を超えて認められた。[pyr-¹⁴C]標識体処理後の試料中では、未変化のフルオピコリドのほか、代謝物 M2、M50 及び M52 が 10%TRR を超える主な代謝物として認められた。(参照 95)

表 31 後作物試料中の総残留放射能 (mg/kg)

後作物	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド			[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド		
	PBI 29 ¹⁾	PBI 133 ²⁾	PBI 365 ³⁾	PBI 29 ¹⁾	PBI 133 ²⁾	PBI 365 ³⁾
レタス	1.01	0.10	0.53	0.27	0.03	0.05
はつかだいこん (地上部)	6.40	0.23	1.75	1.96	0.23	0.40
はつかだいこん (根部)	0.13	0.02	0.03	0.09	0.02	0.02
未成熟小麦	4.95	0.22	0.86	4.29	0.16	0.24
小麦 (穀粒)	0.16	0.02	0.05	2.60	0.10	0.18
小麦 (わら)	13.6	0.84	2.37	7.05	0.35	1.01

PBI: (日)

1): PBI 29 の収穫時期: レタス 54 日後、はつかだいこん 42 日後、未成熟小麦 39 日後、成熟小麦 64 日後。

2): PBI 133 の収穫時期: レタス 83 日後、はつかだいこん 63 日後、未成熟小麦 148 日後、成熟小麦 202 日後。

3): PBI 365 の収穫時期: レタス 56 日後、はつかだいこん 56 日後、未成熟小麦 45 日後、成熟小麦 84 日後。

表 32 後作物試料中の代謝物 ([phe-¹⁴C] 標識)

PBI (日)	後作物	抽出放射能 (mg/kg)	%TRR			
			フルオピコリド	M1	M3	M49
29	レタス	0.99	11	81	—	—
	はつかだいこん (地上部)	6.6	24	65	—	—
	はつかだいこん (根部)	0.14	48	43	—	—
	小麦 (青刈飼料)	4.72	37	6.3	<1.0	33
	小麦 (穀粒)	0.13	27	3.6	13	—
	小麦 (わら)	9.68	23	3.4	—	14
133	レタス	0.11	27	61	—	—
	はつかだいこん (地上部)	0.24	15	77	—	—
	はつかだいこん (根部)	0.02	28	55	—	—
	小麦 (青刈飼料)	0.21	23	5.1	—	29
	小麦 (穀粒)	0.01	7.0	19	—	23
	小麦 (わら)	0.71	16	26	—	15
365	レタス	0.60	2.1	87	—	—
	はつかだいこん (地上部)	1.98	3.8	88	—	—
	はつかだいこん (根部)	0.04	24	61	—	—
	小麦 (青刈飼料)	0.80	4.8	15	—	59.3
	小麦 (穀粒)	0.04	7.3	18	—	24.5
	小麦 (わら)	1.54	7.2	5.1	—	28.0

—: 検出されず

表 33 後作物試料中の代謝物 ([pyr-¹⁴C]標識)

PBI (日)	後作物	抽出放射能 (mg/kg)	%TRR					
			フルオピコリド*	M2	M3	M50	M51	M52
29	レタス	0.29	36	17	—	13	—	5.3
	はつかだいこん (地上部)	2.07	51	10	—	3.3	—	4.8
	はつかだいこん (根部)	0.11	41	34	—	9.6	—	—
	小麦 (青刈飼料)	4.18	34	43	1.4	3.8	—	—
	小麦 (穀粒)	2.43	1.8	70	—	13	—	—
	小麦 (わら)	6.62	35	7.0	—	7.7	—	—
133	レタス	0.03	80	—	—	—	—	—
	はつかだいこん (地上部)	0.24	72	—	—	—	—	—
	はつかだいこん (根部)	0.02	55	9.6	—	2.9	—	19
	小麦 (青刈飼料)	0.15	26	5.4	—	41	—	10
	小麦 (穀粒)	0.09	3.2	11	—	67	—	—
	小麦 (わら)	0.32	26	2.1	—	1.2	9.4	22
365	レタス	0.05	42	12	—	7.8	9.0	3.7
	はつかだいこん (地上部)	0.41	25	27	—	5.1	—	6.0
	はつかだいこん (根部)	0.03	56	10	—	5.3	9.5	—
	小麦 (青刈飼料)	0.23	28	8.2	—	18	6.3	9.9
	小麦 (穀粒)	0.17	2.9	14	—	65	—	—
	小麦 (わら)	0.88	28	4.1	—	14	4.8	—

—: 検出されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルオピコリド又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを、砂質埴壌土及び壤質砂土 (いずれも米国) に 0.41 mg/kg 乾土 (本剤の年間最大使用量 400 g ai/ha に相当) となるように表面に滴下し、25°Cの暗条件下で 369 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は表 34 に示されている。処理 369 日後に ¹⁴CO₂ として消失したのは 0.2% TAR 以下であった。

処理 369 日後、[phe-¹⁴C]フルオピコリド処理区では、未変化のフルオピコリド、分解物 M1 及び M4 がそれぞれ 40.4~49.3% TAR、19.3~40.2% TAR 及び 1.6~3.1% TAR 検出された。[pyr-¹⁴C]フルオピコリド処理区では、未変化のフルオピコリドが 45.3~53.5% TAR、未同定分解物 C が砂質埴壌土でのみ 5.2% TAR 検出されたほかは分解物 M2、M4、未同定分解物 B 及び未同定分解物 D が検出されたが、いずれも 3.3% TAR 以下であった。

フルオピコリドの好氣的土壌中での分解経路として、水酸化による分解物 M4 の生成後、分解物 M1 及び M2 へと開裂する経路及びフルオピコリドから直接、

分解物 M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。さらに、最終的には CO₂ にまで分解されると考えられた。(参照 14)

表 34 好氣的土壤中運命試験における推定半減期 (日)

	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド	[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド
砂質埴壤土	282	270
壤質砂土	323	336

(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フルオピコリド又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを、湛水深 1cm とした砂壤土 (英国) に、0.41 mg/kg 乾土 (本剤の年間最大使用量 400 g ai/ha に相当) となるように水層に添加し、窒素を通气して、20°C の暗条件下で 120 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルオピコリドが 471 日、[pyr-¹⁴C]フルオピコリドが 377 日と算出された。揮発性物質はほとんど検出されず、¹⁴CO₂ が僅かに (最大 0.1% TAR) 認められた。

処理 0 日には、水層に 70.9~76.2% TAR の放射能が存在し、水層の放射能は処理 16 日後には 18.3~21.1% TAR、120 日後には 11.0~14.3% TAR と減少した。土壌層には処理 0 日の 20% TAR 強の放射能が存在し、処理 16 日後以降は概ね 70~80% TAR であった。

水層及び土壌層中の残留放射能はほとんどが未変化のフルオピコリドであった。試験系全体で、[phe-¹⁴C]フルオピコリド処理区では分解物 M1 が 2.1% TAR、[pyr-¹⁴C]フルオピコリド処理区では分解物 M2 が 8.9% TAR 生成した。

フルオピコリドの嫌氣的湛水土壤中での分解経路として、水酸化による分解物 M4 の生成後、分解物 M1 及び M2 へと開裂する経路及びフルオピコリドから直接、分解物 M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。分解物 M1 及び M2 は嫌氣的湛水土壤中では安定であり、ほとんど分解しないと考えられた。(参照 15)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [砂壤土 (岡山)、砂土 (宮崎)、埴土 (茨城) 及び壤土 (埼玉)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.3~14.5 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 237~749 であった。(参照 16)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 1.07~1.13 mg/L となるように添加し、

25℃、30日間、暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

フルオピコリドは水中において安定で、いずれのpHでも、試験終了時に未変化のフルオピコリドは92.8% TAR以上残存した。推定半減期は、pH 5で365日、pH 7で330日、pH 9で365日と算出された。

分解物は、pH 7において試験終了時にM1が最大4.0% TAR存在し、ほかに未同定分解物が少量(1.8% TAR)検出された。(参照 17)

(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液) ①

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを、pH 7のリン酸滅菌緩衝液に0.65 mg/Lとなるように添加し、25±1℃で31日間、キセノンランプ光(光強度: 491 W/m²、測定波長: 300~800 nm)を12時間の明暗周期で照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時、未変化のフルオピコリドは75.6% TAR存在し、分解物M1が最大4.1% TAR、他の未同定分解物が最大14.1% TAR(複数の成分の合計、単一成分としては3.5% TAR以下)検出された。また、¹⁴CO₂が最大3.8% TAR、揮発性有機物質が0.1% TAR検出された。暗所対照区ではフルオピコリドの分解は認められなかった。

フルオピコリドの推定分解半減期は、32.1日(12時間の明暗周期で64.2日)と算出され、北緯35°(東京)、4~6月の太陽光下に換算すると231日と算出された。

フルオピコリドは分解物M1を経て、最終的にはCO₂まで分解されると考えられた。(参照 18)

(3) 水中光分解試験(滅菌緩衝液) ②

[pyr-¹⁴C]フルオピコリドをpH 7のリン酸滅菌緩衝液に0.66 mg/Lになるように添加し、25℃±1℃で10日間、キセノンランプ光(光強度: 643 W/m²、測定波長: 300~800 nm)を連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時まで、検出された成分は未変化のフルオピコリドのみ(100~102% TAR)であり、フルオピコリドは本試験条件下で安定であると考えられた。(参照 19)

(4) 水中光分解試験(滅菌自然水)

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを自然水(河川水、英国、滅菌、pH 8.3)に0.69 mg/Lとなるように添加した後、25±2℃で16日間キセノンランプ光(光強度: 316 W/m²、測定波長: 290~800 nm)を連続照射する水中光分解試験が実施された。

未同定の揮発性物質が照射開始13.5日後に最大0.25% TAR認められた以外は、未変化のフルオピコリドのみ(93.5~99.0% TAR)が検出された。フルオピコリドは本試験条件下で安定であると考えられた。(参照 20)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、フルオピコリド及び分解物 M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。結果は表 35 に示されている。（参照 21）

表 35 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
			フルオピコリド	フルオピコリド+M1
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	190	>1年
		沖積土・埴壤土	140	>1年
ほ場試験	384 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	45	46
		沖積土・埴壤土	82	98

¹⁾：容器内試験で原体、ほ場試験で 48%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において野菜及び果実を用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果はいずれも別紙 3 に示されている。

フルオピコリドの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫されたみかん（果皮）の 5.96 mg/kg であった。代謝物 M1 の最大残留値は最終散布 56 日後に収穫されたみかん（果皮）の 0.04 mg/kg、代謝物 M2 の最大残留値は最終散布 14 日後に収穫されたはくさい（茎葉）の 0.03 mg/kg であった。

海外において野菜及び果実を用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

フルオピコリドの最大残留値は、最終散布 1 又は 2 日後に収穫されたほうれんそうの 17 mg/kg であった。また、代謝物 M1 の最大残留値は、最終散布 3 又は 5 日後に収穫されたほうれんそうの 0.40 mg/kg、代謝物 M2 の最大残留値は、最終散布 5 又は 7 日後に収穫されたほうれんそうの 0.24 mg/kg であった。（参照 22、58、68）

(2) 後作物残留試験

国内においてきゅうり、だいこんを用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 の残留値は全て定量限界未満であった。（参照 23）

海外において冬小麦、春小麦、そら豆及びキャベツを用いて、フルオピコリド並びに代謝物 M1、M2、M49 及び M50 を分析対象物質とした後作物残留試験が

実施された。前作物はばれいしょを用い、フロアブル剤（試験-1）及びサスポエマルジョン剤（試験-2）に調製したフルオピコリドをそれぞれ 100 g ai/ha で 4 回処理した。

結果は別紙 6-1 及び 6-2 に示されている。

フルオピコリド並びに代謝物 M1、M2、M49 及び M50 の最大残留値は、それぞれ 0.12 mg/kg（春小麦：わら）、0.07 mg/kg（そらまめ：乾燥さや）、0.02 mg/kg（春小麦：穀粒、そらまめ：乾燥子実）、0.09 mg/kg（小麦：茎）及び 0.08 mg/kg（春小麦：穀粒）であった。（参照 95）

（3）畜産物残留試験（乳牛）

泌乳牛（ホルスタイン又はシンメンタール、頭数不明）に、フルオピコリドを 10、30 又は 100 mg/頭/日（0.5、1.7 又は 5.7 mg/kg 飼料に相当）の用量で 27～28 日間カプセル経口投与して、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は試験期間中毎日（午前及び午後に搾乳したものを合わせて 1 日分とした。）、組織試料（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪）は最終投与 24 時間以内に採取された。

5.7 mg/kg 飼料投与群の乳汁中の代謝物 M1 及び M2 の残留値は全て定量限界（0.01 µg/g）未満であった。フルオピコリドの残留値は、1 頭における投与 4 日に 0.01 µg/g、投与 28 日に 0.02 µg/g の検出を除き、全て定量限界（0.01 µg/g）未満であった。0.5 及び 1.7 mg/kg 飼料投与群の乳汁試料においても、フルオピコリドの残留値は全て定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

5.7 mg/kg 飼料投与群 3 頭の投与 22 日の乳汁について、乳脂肪及び脱脂乳に分離して残留分析した結果、いずれの試料においても代謝物 M1 及び M2 の残留値は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。フルオピコリドの残留値は、脱脂乳中では定量限界未満、乳脂肪中では 0.016 µg/g であった。

脂肪、肝臓及び腎臓では、5.7 mg/kg 飼料投与群においてフルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 の残留値がいずれも定量限界（0.05 µg/g）未満であったため、より低用量投与群の試料については分析されなかった。筋肉については、全投与群の試料が分析された結果、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 の残留値はいずれも定量限界（0.02 µg/g）未満であった。（参照 95）

（4）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、フルオピコリド及び代謝物 M1 を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 36 に示されている（別紙 7 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、フルオピコリド及び M1 が最大の残留を示す使用条件で全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 36 食品中より摂取されるフルオピコリド及び代謝物 M1 の推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	49.6	26.8	56.1	59.5

7. 一般薬理試験

フルオピコリドのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 37 に示されている。(参照 24)

表 37 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	影響なし
	自発運動	ICR マウス	雄 5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	影響なし
	痙攣誘発(電 撃痙攣)作用	ICR マウス	雄 5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	影響なし
	体温	SD ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・血 圧・心拍数・ 心電図	NZW ウサギ	雄 4	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量・ 尿中電解質・ 尿浸透圧	SD ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000	200	600	600 mg/kg 体 重以上で尿量 減少傾向、浸 透圧上昇傾向
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	影響なし

注) 検体は全て 1%MC 水溶液に懸濁し、経口投与で用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルオピコリドのラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 38 に示されている。(参照 25~27)

表 38 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量 : 5,000 mg/kg 体重 立毛、円背位 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量 : 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛湿り、円背位、立毛、呼吸数 増加、雑音呼吸、鼻又は眼周囲の 赤褐色着色 死亡例なし
		>5.16	>5.16	

代謝物 M1 及び M2 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 39 に示されている。(参照 28、29、74)

表 39 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M1	Wistar ラット 雌雄各 3 匹 ^{a)}	2,000	500	投与量 : 300 及び 2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重 : 体重減少、腹臥位、側臥位、反射性及び反応性低下、痙攣、喘ぎ呼吸、頻呼吸、色素涙、流涙、眼瞼閉鎖、眼瞼裂狭小、立毛 300 mg/kg 体重以上 : 運動性低下、協調運動失調性歩行、眼瞼裂狭小 雌雄 : 2,000 mg/kg 体重で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,470	2,330	投与量 : 1,000、2,150、4,640 及び 10,000 mg/kg 体重 1,000 mg/kg 体重 : 腹臥位、四肢の脱力、光反射消失 (角膜反射はあり)、縮瞳及び頻呼吸 雄 : 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 2,150 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雌雄各 5 匹	1,540	1,140	投与量 : 156、312、625、1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重 625 mg/kg 体重以上 : 運動性低下、呼吸困難 312 mg/kg 体重以上 : 体重減少 156 及び 312 mg/kg 体重 : 鎮静、歩行異常 雄雌 : 1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
M2	SD ラット 雌雄各 3 匹 ^{a)}	>2,000	>2,000	2,000 mg/kg 体重 (雄) 及び 500 mg/kg 体重 (雌雄) : 立毛

			死亡例なし
M49	ラット (詳細不明)	>2,000	詳細不明
M50	ラット (詳細不明)	>2,000	詳細不明

a) : 毒性等級法による評価

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SDラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、10、100 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 6 時間後に体温低下が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな神経毒性は認められなかった。(参照 30)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 31、32)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 33)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SDラット (一群雌雄各 10 匹+回復群として対照群及び 20,000 ppm 投与群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,400 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、回復群には、90 日間の検体投与期間終了後、基礎飼料を 4 週間 (回復期間) 給餌した。

表 40 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,400 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	109	1,670
	雌	8.4	119	1,670

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

回復期終了後では、これらの病変は認められない又は程度及び発生数の軽減等回復傾向が認められたが、貧血に関連する項目等で影響が認められた。

本試験において、1,400 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、腎尿細管上皮細胞単細胞壊死等が、雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 7.4 mg/kg 体重/日、雌: 8.4 mg/kg 体重/日)

であると考えられた。(参照 34)

表 41 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 ・APTT 延長 ・TP 及び Glob 増加 ・脾絶対及び比重量²減少 ・副腎皮質球状帯肥厚 ・大腿骨骨端過骨化 ・骨髓細胞数減少 ・腎顆粒円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 ・TP、Glob、Cre 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質球状帯肥厚 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・骨髓細胞数減少
1,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Cre 及び T.Chol 増加 ・尿沈渣中上皮細胞増加 ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管上皮細胞硝子滴 ・腎尿細管上皮細胞単細胞壊死 ・腎尿細管好塩基化 	<ul style="list-style-type: none"> ・Glob 減少、A/G 比増加 ・尿量増加、尿比重減少 ・脾絶対及び比重量減少 ・大腿骨骨端過骨化
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、32、320、3,200 及び 6,400 ppm : 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群	32 ppm	320 ppm	3,200 ppm	6,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	5.5	53	545	1,090

注) 雌雄の区別はなされていない。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、3,200 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 320 ppm (雌雄 : 53 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 92)

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
-----	---	---

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

6,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・限局性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 及び Cre 増加
3,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び AST 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・限局性肝細胞壊死
320 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

統計学的有意差の有無は不明。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

C57BL/6JICO マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800 及び 3,200 ppm: 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 44 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.4	37.8	161	770
	雌	12.6	52.8	207	965

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 37.8 mg/kg 体重/日、雌: 52.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 92)

表 45 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 (投与 1 週及び試験終了時) 及び体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・ALP 増加¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 (投与 1 週) 及び体重増加抑制 (投与 1 週以降)
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加²⁾ ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加²⁾ ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大¹⁾
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾: 統計学的有意差の有無は不明であるが投与の影響と判断した。

²⁾: 800 ppm 投与群では有意差は認められないが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、5、70 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 70 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 35)

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,400 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,400 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	107	781
	雌	18.0	125	866

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

詳細な状態の観察及び機能検査を実施したところ、投与の影響は認められなかった。また、自発運動量、脳重量及び大脳半球の長さ及び幅にも投与の影響は認められなかった。神経病理学的検査においても、検査した神経組織に投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、1,400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 15.0 mg/kg 体重/日、雌: 18.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 36)

表 47 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎間質性腎炎 腎髄質顆粒状円柱 腎皮質尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大
1,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制[§] (投与 0~13 週) 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎皮質尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (投与 0~13 週) 肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 1,400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M1)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M1: 0、50、180、600 及び 2,300 ppm: 平均検体摂取量は表 48 参照) 投与による代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 48 90 日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物 M1）の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	180 ppm	600 ppm	2,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4	14	49	172

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

2,300 ppm 投与群の雌雄で血液凝固時間短縮がみられたが、用量・反応に相関性がないことから、毒性所見としなかった。

本試験において、2,300 ppm 投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 600 ppm (49 mg/kg 体重/日)、雌で 180 ppm (14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 75、85、86、92)

表 49 90 日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物 M1）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少、体重増加抑制（投与 2 週以降） ・ TP 及び Chol 増加 ・ 筋緊張低下（投与 4 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 増加 ・ TP 増加[§] ・ 筋緊張低下（投与 4 日以降）
600 ppm 以上	600 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脱毛（投与期間後期） ・ 摂餌量減少、体重増加抑制（投与 2 週以降）
180 ppm 以下		毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(7) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ・代謝物 M1）＜参考資料³⁾＞

ビーグル犬（投与群：一群雌雄各 4 匹、対照群：雌雄各 6 匹）を用いた混餌（代謝物 M1：0、100、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 50 90 日間亜急性毒性試験（イヌ・代謝物 M1）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7.5	22.5	150

2,000 ppm 投与群の雌雄で消瘦、光沢のない被毛、脱毛等の臨床徴候、雌で肝重量増加及び ALP 増加が認められた。肝重量増加は 300 ppm 投与群でも観察されたが、毒性学的意義は低いと考えられた。(参照 85、86、96)

³⁾ 本試験で用いたほとんどの動物に回虫の寄生が確認されたことから、参考資料とした。

(8) 28日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M2)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 M2 : 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 51 参照) 投与による代謝物 M2 の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 51 28 日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M2) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	15	149	1,570
	雌	1.63	15.9	162	1,580

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄 : 1,574 mg/kg 体重/日、雌 : 581 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 76、92)

(9) 28日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M49)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M49 : 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 52 参照) 投与による代謝物 M49 の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 52 28 日間亜急性毒性試験 (ラット・代謝物 M49) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	16.2	159	1,780
	雌	2.1	20.4	231	1,930

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 159 mg/kg 体重/日、雌 : 231 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 92)

表 53 28 日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物 M49）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・Chol 増加 ・尿量減少及び尿比重増加 ・肝及び腎重量増加 ・腎皮質尿細管好塩基化 ・甲状腺ろ胞コロイド顆粒状/塊状変化及びろ胞上皮扁平化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb 減少 ・PLT 増加 ・Chol 増加 ・尿量減少及び尿比重増加 ・肝及び腎重量増加 ・小葉周辺性肝細胞顆粒状変化 ・腎皮質尿細管好塩基化 ・甲状腺ろ胞コロイド顆粒状/塊状変化及びろ胞上皮扁平化
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(10) 28 日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物 M50）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M50：0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 54 参照）投与による代謝物 M50 の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 54 28 日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物 M50）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	16.2	159	1,780
	雌	2.1	20.4	231	1,930

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：159 mg/kg 体重/日、雌：231 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 92）

表 55 28 日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物 M50）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻部及び頭部の痂皮、眼周囲の汚染、紅涙 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・血漿中リン酸濃度低下 ・尿中粗造結晶 ・尿 pH 低下及び尿量増加 ・肝重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肛門周囲の汚染 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・血漿中リン酸濃度低下 ・尿中粗造結晶 ・尿量増加 ・腎尿細管単細胞壊死、変性及び再生
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、70、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制 (投与 0~52 週)、雌で T.Chol 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 90 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、750 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 56 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。本試験においては、慢性毒性試験群 (一群雌雄各 20 匹、投与期間 1 年間)、発がん性試験群 (一群雌雄各 60 匹、投与期間 2 年間) 及び回復群 (一群雌雄各 10 匹、1 年間投与後 13 週間の回復期間) の 3 群を設定した。

表 56 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量		50 ppm	200 ppm	750 ppm	2,500 ppm
慢性毒性試験群 (1 年間)	雄	2.5	9.8	37.0	126
	雌	3.3	12.9	48.7	164
発がん性試験群 (2 年間)	雄	2.1	8.4	31.5	109
	雌	2.8	10.8	41.0	142

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

検体投与に関連して、発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

2,500 ppm 投与群雌及び 750 ppm 以上投与群雄で投与 52 週に肝臓及び腎臓の絶対又は比重量の増加が認められたが、これらの変化は回復期間終了後の回復群には認められず回復性が示された。

慢性毒性試験群の 750 ppm 以上投与群の雄で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、腎臓に尿細管好塩基性細胞の増加が認められたが、回復群では投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で生殖器周囲の黄色着色が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 8.4 mg/kg 体重/日、雌: 10.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 38)

表 57 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・Ht、Hb、MCHC、MCH及びMCV減少 ・TP、Cre及びT.Chol増加 ・A/G比減少 ・肝絶対重量増加 ・腎尿細管硝子滴変性 ・腎髄質顆粒円柱 ・腎尿細管硝子滴円柱 ・変異肝細胞巢（好酸性） ・肝嚢胞変性 ・腎尿細管円柱 ・腎尿細管拡張 ・腎嚢胞 ・前立腺腺細胞萎縮 ・甲状腺嚢胞性濾胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・Ht、Hb、MCHC、RBC及びLym減少 ・TP増加 ・A/G比減少 ・肝及び腎比重量増加 ・変異肝細胞巢（好酸性） ・膵腺房脂肪組織置換
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基化 ・変異肝細胞巢（明細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲の黄色着色
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、400 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 18 か月間の発がん性試験が実施された。なお、投与 52 週目に一群雌雄各 10 匹を中間と殺した。

表 58 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.9	64.5	551
	雌	11.5	91.9	772

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 59、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 60 に示されている。

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

腫瘍性病変として、3,200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加並びに

肝細胞肥大が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 7.9 mg/kg 体重/日、雌: 11.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

(肝細胞腺腫の発生機序については、[15. (1)~(3)] 参照)

表 59 18 か月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 (投与 2 週以降) ・変異肝細胞巢 (好酸性) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 (投与 2 週以降) ・ALP 増加 ・変異肝細胞巢 (好酸性)
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加[§] ・肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加[§] ・肝細胞肥大[§]
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 中間と殺時 (投与 52 週間終了後) 及び投与終了時 (投与 78 週間終了後) の両検査時で増加した。

表 60 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌				
	0	50	400	3,200	0	50	400	3,200	
投与群(ppm)									
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	
肝臓	肝細胞腺腫	5	0	5	11**	1	2	0	16*
	肝細胞癌	3	1	0	2	0	0	2	0

*: $p < 0.0005$ 、** : $p < 0.0401$ (Peto 検定)

(4) 2 年間慢性毒性試験 (ラット・代謝物 M1)

SD ラット (一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (代謝物 M1 : 0、60、100、180 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 61 参照) 投与による代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 61 2 年間慢性毒性試験 (ラット・代謝物 M1) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	3.6	6.5	18.8
	雌	2.8	4.7	8.5	23.8

各投与群で認められた毒性所見は表 62 に示されている。

肝臓の病理組織学的変化については、再薄切された病理標本を元に再評価が実施された。食品安全委員会は、この再評価は全例を対象に実施されたものではないが、それぞれの群について 20 例以上が検索されており、適切な評価がなされているものと考えられたことから、評価可能であると判断した。

本試験において、500 ppm 投与群の雄及び 180 ppm 以上投与群の雌で変異肝

細胞巢(好酸性)の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 180 ppm (6.5 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (4.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。なお、500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫が僅かながら統計学的に有意に増加(対照群: 0/24 例、500 ppm 投与群: 5/35 例)した。しかしながら、本試験においては、再評価を実施できた例数(24~35 例)が発がん性試験の動物数を充足していないことから、食品安全委員会は、本剤の発がん性について判断できなかった。(参照 77、78、85、86、92)

表 62 2年間慢性毒性試験(ラット・代謝物 M1)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・変異肝細胞巢(好酸性) ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率減少[§] ・変異肝細胞巢(好塩基性)
180 ppm 以上	180 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・変異肝細胞巢(好酸性)
100 ppm 以下	毒性所見なし	

[§]: 軽度ながら検体投与の影響と考えられた。

(5) 2年間慢性毒性試験(イヌ・代謝物 M1)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(代謝物 M1: 0、60、100、180 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 63 参照)投与による代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 63 2年間慢性毒性試験(イヌ・代謝物 M1)の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.18	3.75	6.69	19.8
	雌	2.22	4.02	7.41	22.6

500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制(投与 2 週以降)が認められたので、本試験の無毒性量は雌雄とも 180 ppm (雄: 6.69 mg/kg 体重/日、雌: 7.41 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 85、86、92、97)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

SD ラット(P 世代: 一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代: 一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌(原体: 0、100、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 64 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 64 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.2	25.5	103
		雌	6.4	32.9	127
	F ₁ 世代	雄	5.7	28.3	117
		雌	6.8	34.6	142

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

発情周期、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、出産率、精子検査等の親動物の繁殖能に関する指標及び着床数、出生児数、出生後の児数及び生存率、性比、性成熟等の児動物に関する指標に投与の影響は認められなかった。

500 ppm 投与群 P 及び F₁ 雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量に変動がみられないことから、投与による毒性影響ではなく適応性反応と考えられた。また、500 ppm 投与群の雌の甲状腺絶対及び比重量増加 (P)、肝臓比重量増加 (F₁) は変化の程度がいずれも軽度であり、より高用量を用いた毒性試験で、甲状腺は 20,000 ppm (ラットの 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]) 及び肝臓は 750 ppm (ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[12. (2)]) においても重量増加はみられていないこと、病理組織学的変化も認められていないことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝及び腎に病理組織学的変化等が、児動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で低体重、脾臓及び胸腺絶対重量減少等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 500 ppm (P: 雄 25.5 mg/kg 体重/日、雌 32.9 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 28.3 mg/kg 体重/日、雌 34.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 40)

表 65 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基化 ・尿細管硝子滴変性 ・尿細管硝子滴円柱 ・腎髄質顆粒円柱 ・腎間質細胞浸潤 ・腎皮質瘢痕 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 2 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基化 ・尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基化 ・尿細管硝子滴変性 ・髓質顆粒円柱 ・尿細管硝子滴円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基化 ・尿細管拡張
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、60 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、700 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 9 日以降) が認められた。

胎児では、700 mg/kg 体重/日投与群で低体重、頭臀長及び胎盤重量減少がみられた。また、骨格検査では 700 mg/kg 体重/日投与群で胸骨における骨格異常の発生頻度が増加した。胎児の外表及び内臓所見には投与に影響はみられなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。

母体毒性の認められる 700 mg/kg 体重/日において、胎児における骨格異常の発生頻度が増加した。(参照 41)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で 23 例の母動物のうち 3 例（妊娠 30 日以降）が死亡し、15 例で早産が観察された。また同群で体重増加抑制（妊娠 26～29 日）、摂餌量減少（妊娠 23～29 日）が認められた。剖検例で胃膨満、膀胱及び子宮の赤色液体貯留並びに肝黄褐色化が認められた。

胎児では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重及び頭腎長の減少がみられたが、外表、内臓及び骨格所見には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 42）

(4) 3 世代繁殖試験（ラット・代謝物 M1）

Long-Evans ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（代謝物 M1：0、60、100 及び 180 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 66 代謝物 M1 の 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	100 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4.5	7.5	13.5

本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 180 ppm (13.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 85、86、98）

(5) 発生毒性試験（ウサギ・代謝物 M1）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（代謝物 M1：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：1%トラガントガム）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

本試験において、対照群を含めた各群で母動物の死亡（と殺）が観察され、その発現例数は対照群で 2 例、10 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、30 mg/kg 体重/日投与群で 2 例及び 90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で 5 例であった。また、90 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で平均体重の低値傾向が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、13、14）

表 67 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 M1）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
90 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5例）[§] ・削瘦（妊娠 10 日以降）、被毛の汚れ ・体重減少（妊娠 7～13 日）^{§§}、体重増加抑制（妊娠 13～19 日）^{§§} ・摂餌量減少（妊娠 7～19 日） 	・体重低値 ^{§§}
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：切迫と殺 [3 匹：流産（妊娠 19、21 及び 22 日）、2 匹：健康状態の悪化（妊娠 21 及び 22 日）]
^{§§}：有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

1.3. 遺伝毒性試験

フルオピコリド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

表 68 に示されているとおり、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られた試験があったが、検体が析出する高濃度での結果であり、また同じ菌株を用いた他の復帰突然変異試験は全て陰性の結果が得られたことから、再現性のない結果であった。また、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験では陰性であり、問題となる遺伝子突然変異誘発性はないものと考えた。チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験でも陽性の結果が得られたが、同じ指標を *in vivo* で検出する小核試験では全て陰性の結果が得られたことから、フルオピコリドに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えた。（参照 43～46、60～67）

表 68 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50～5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陽性 ¹⁾
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6～5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9) ②31.3～1,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性

		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞 (V79) (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	①1.2~3,820 µg/mL (+/-S9) ②0.4~120 µg/mL (+/-S9) ③0.313~60 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	ヒトリンパ球	1.22~156 µg/mL (-S9) 39.1~625 µg/mL (+S9)	陰性
チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (V79)		①25.0~100 µg/mL (+/-S9) ②1.6~400 µg/mL (-S9)	陽性	
<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット肝細胞	600、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄雌各 5 匹)	200、600、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与 24 時間処理)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与、24 時間処理)	陰性
		NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与 24 時間処理)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

∪ : 代謝活性化存在下、結晶析出を生じる濃度で陽性

主に植物及び土壌由来の代謝物 M1 及び M2 並びに主に植物由来の代謝物 M49 及び M50 の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) を用いた前進突然変異試験、代謝物 M1 及び M49 のラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験並びに代謝物 M2、M49 及び M50 のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

試験結果は、表 69 に示されている。代謝物 M1 について、結果は全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。代謝物 M2 及び M50 について、結果は全て陰性であった。代謝物 M49 については、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において代謝活性化系非存在下で染色体異常頻度の増加が認められたが、小核試験を含むその他の試験では全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 47、48、79~84、92、101)

表 69 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
M1	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7 ^h V-1 (+/-S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	625~5,000 µg/7 ^h V-1 (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) (HPRT 遺伝子座)	125~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	3~1,000 µg/mL	陰性
	in vivo	小核試験	Swiss マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24, 48 及び 72 時間後採取)	陰性
			Swiss マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 3 匹)	雄: 100~4,000 mg/kg 体重 雌: 100~500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
M2	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	<1 回目> 5~5,000 µg/7 ^h V-1 (+/-S9) <2 回目> 50~5,000 µg/7 ^h V-1 (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) (HPRT 遺伝子座)	16~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	<1 回目> 739~2,260 µg/mL (-S9, 3 時間) 379~2,260 µg/mL (+S9, 3 時間) <2 回目> 321~723 µg/mL (-S9, 20 時間) 1,000~2,260 µg/mL (+S9, 3 時間)	陰性
M49	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	~5,000 µg/7 ^h V-1	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) (HPRT 遺伝子座)	~4,400 µg/mL	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	<1 回目> ~2,060 µg/mL (+/-S9, 3 時間) <2 回目> ~2,060 µg/mL (+/-S9, 20 時間)	陽性 ¹⁾
	in vivo	UDS 試験	ラット肝細胞	詳細不明	陰性
		小核試験	マウス骨髄細胞	詳細不明	陰性

M50	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537株)	~5,000 µg/7 ^レ ト	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺 由来線維芽細胞 (V79) (<i>HPRT</i> 遺伝子座)	~2,400 µg/mL	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	<1回目> ~2,532 µg/mL (+/-S9, 3時間) <2回目> ~2,532 µg/mL (-S9, 20時間)	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

∪: 2回目試験において1,159及び2,060 µg/mLの代謝活性化系非存在下で染色体異常頻度が増加。

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた18か月間発がん性試験 [11. (3)] において雌雄で認められた肝細胞腺腫の発生機序を検討するために、肝臓の細胞増殖を評価し、肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。

C37BL/6 マウス (一群雌 35 匹) に、7 日間 (投与開始後 8 日目に中間と殺) 又は 28 日間 (投与後 29 日目に最終と殺)、フルオピコリドが混餌 (原体: 0 及び 3,200 ppm、投与群の平均検体摂取量は 575 mg/kg 体重/日) 投与され、さらにと殺前 7 日間 BrdU (0.8 g/L) が飲水投与された。また、別に C37BL/6 マウス (一群雌雄 20 匹) に、フェノバルビタール (80 mg/kg 体重/日) 及びクロフィブリン酸 (300 mg/kg 体重/日) が 7 日間 (投与後 8 日目に中間と殺) 又は 28 日間 (投与後 29 日目に最終と殺) 強制経口投与され、さらにと殺前 7 日間に BrdU (0.8 g/L) が飲水投与され、フェノバルビタール及びクロフィブリン酸の影響確認試験が実施された。

マウス肝薬物代謝酵素誘導試験で認められた影響は表 70 に示されている。

本試験の結果、フルオピコリド投与により肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。フルオピコリド投与による影響として、クロフィブラート様ではなくフェノバルビタール様の肝薬物代謝酵素誘導が示された。(参照 49)

表 70 マウス肝薬物代謝酵素誘導試験で認められた影響

投与量	中間と殺群	最終と殺群
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対、比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (9 例)、肝臓腫大 (1 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(5 例)、アポトーシス(5 例) ・ BrdU 陽性細胞増加(小葉中心及び周辺) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対、比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (11 例)、肝臓腫大 (3 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(2 例)、アポトーシス(1 例) ・ CYP、BROD、EROD、PROD 増加 ・ ラウリン酸水酸化酵素減少

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用い 7 日間混餌 (原体 : 0 及び 2,500 ppm、投与群の平均検体摂取量は雄 : 211 mg/kg 体重/日、雌 : 209 mg/kg 体重/日) 投与して、肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。また、フェノバルビタール 80 mg/kg 体重を 7 日間強制経口投与する群も設定した。

フルオピコリド投与群においては、雄では肝臓の絶対及び比重量増加、雌では肝臓の比重量増加が認められた。肝薬物代謝酵素活性測定において、雌雄で CYP 活性が増加し、雄では有意差がみられた。PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し、ラウリン酸水酸化酵素は減少した (雄で有意差あり)。

フェノバルビタール投与群においては、雌雄で肝臓の絶対及び比重量が有意に増加した。CYP、PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し (雌の EROD 活性のみ有意差なし)、ラウリン酸水酸化酵素活性は減少した。

以上のように、フルオピコリドはフェノバルビタールと類似の肝薬物代謝酵素を誘導することが示された。(参照 53)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピコリド」の食品健康影響評価を実施した。また、代謝物 M1 についても評価を行った。なお、今回作物残留試験（みかん、なつみかん等）の試験成績が新たに提出された。

^{14}C で標識したフルオピコリドを用いたラットにおける動物体内運命試験において、血漿中濃度は、低用量群では 8 時間以内に、高用量群では 8~20 時間にそれぞれ C_{max} に達した。投与放射能は投与後速やかに広範な組織に分布し、組織中濃度は肝臓、腎臓及び副腎で比較的高かったが、時間の経過に伴って低下した。投与放射能は主に胆汁を経由して糞中に排泄された。主な代謝物として、M1、M2、M3、M6、M10、M23 及び M30 が認められた。また、 ^{14}C で標識した代謝物 M1 及び M2 を用いた動物体内運命試験では、投与放射能は主に尿中に排泄され、組織残留は 3%TRR 未満であった。組織中放射能濃度は皮膚及び被毛で高かった。

^{14}C で標識したフルオピコリドを用いた乳牛及び産卵鶏における動物体内運命試験が実施され、残留放射能の成分として未変化のフルオピコリドが認められたほか、乳牛では代謝物 M55（腎臓）、産卵鶏では代謝物 M1（肝臓）、M3（皮膚及び脂肪）、M5（卵、皮膚及び脂肪）、M36（卵）及び M53（卵白、皮膚及び脂肪）が 10%TRR を超えて認められた。

ばれいしょ、ぶどう及びレタスを用いた植物体内運命試験において、フルオピコリドは果実及び葉表面上で緩やかに代謝され、植物体内への移行は僅かであった。主な残留成分は未変化のフルオピコリドであったが、10%TRR を超える代謝物として、ばれいしょの塊茎で代謝物 M1 及び M2 が最大でそれぞれ 25.4 及び 26.1%TRR 検出された。レタス、はつかだいこん及び小麦を用いた後作物における植物体内運命試験の結果、代謝物 M1、M2、M3、M49、M50 及び M52 が 10%TRR を超えて認められた。

また、野菜及び果実を用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、国内ではフルオピコリドの最大残留値は、みかん（果皮）の 5.96 mg/kg であった。代謝物 M1 及び M2 の最大残留値は、それぞれみかん（果皮）の 0.04 mg/kg 及びはくさい（茎葉）の 0.03 mg/kg であった。海外ではフルオピコリドの最大残留値は、ほうれんそうの 17 mg/kg であった。代謝物 M1 及び M2 の最大残留値は、それぞれほうれんそうの 0.40 及び 0.24 mg/kg であった。

野菜及び果実を用いて、フルオピコリド並びに代謝物 M1、M2、M49 及び M50 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された結果、最大残留値はフルオピコリドで春小麦（わら）の 0.12 mg/kg、代謝物 M1 でそらまめ（乾燥さや）の 0.07 mg/kg、代謝物 M2 で春小麦（穀粒）及びそらまめ（乾燥子実）の 0.02 mg/kg、代謝物 M49 で小麦（茎）の 0.09 mg/kg、代謝物 M50 で春小麦（穀粒）の 0.08 mg/kg であった。

泌乳牛を用いてフルオピコリド並びに代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とし

た畜産物残留試験が実施された結果、フルオピコリドの最大残留値は乳脂肪中の0.016 µg/gであった。代謝物 M1 及び M2 はいずれの試料においても定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（腎尿細管好塩基化等：ラット）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に骨格異常が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。ウサギの発生毒性試験においては、催奇形性は認められなかった。

マウスの発がん性試験において、3,200 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、肝薬物代謝酵素誘導試験結果及び遺伝毒性試験結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物 M1 についても毒性試験が実施され、代謝物 M1 投与による影響は主に肝臓（肝細胞空胞化等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物として M1、M2、M3、M49、M50 及び M52 が認められ、このうち代謝物 M49、M50 及び M52 はラットにおいて認められなかったが、代謝物 M49 及び M50 は毒性が低く（LD₅₀：2,000 mg/kg 体重超）、生体において問題となる遺伝毒性が認められなかった。代謝物 M52 は後作物残留試験における分析対象とされていないが、未変化のフルオピコリド、代謝物 M49、M50 等の残留量が低かったことから、M52 の残留量も僅かであると考えられた。一方、代謝物 M1 はラットにおいても認められたが、毒性試験において得られた無毒性量の値がフルオピコリドよりも低いことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピコリド及び代謝物 M1 と設定した。

各試験におけるフルオピコリドの無毒性量等は表 71、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 72、また、代謝物 M1 の無毒性量等は表 73、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 74 にそれぞれ示されている。

フルオピコリドについて、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の7.4 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は100 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験の無毒性量は8.4 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は31.5 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定によるものであり、得られた毒性所見等を検討した結果、より長期の結果である8.4 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするのが妥当と考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、マウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量7.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、食品安全委員会は、これを根拠として、安全係数100で除した0.079 mg/kg

体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、フルオピコリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

フルオピコリド

ADI	0.079 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

表 74 及び 76 に示されているとおり、代謝物 M1 については、フルオピコリドより最小の無毒性量が低く、代謝物 M1 に関しての ADI 及び ARfD を設定することが適当と考えられた。一方、作物残留試験から推定される代謝物 M1 の暴露量はフルオピコリドに比較して低いことから、代謝物 M1 の ADI 及び ARfD をもってフルオピコリドも含めた ADI 及び ARfD とすることは適当でないと考えられた。

代謝物 M1 に関し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.047 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、代謝物 M1 の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた急性毒性試験の最小毒性量 156 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 300 (種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 3) で除した 0.52 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

代謝物 M1 (2,6-ジクロロベンズアミド)

ADI	0.047 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.52 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	156 mg/kg 体重
(安全係数)	300

参考

<JMPR、2009年>

フルオピコリド

ADI	0.08 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	8.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ADI 設定根拠資料②)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(一般の集団に対して)

ARfD	設定の必要なし
------	---------

(妊娠年齢の女性に対して)

ARfD	0.6 mg/kg 体重
------	--------------

(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 7~20 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	60 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< JMPR、2014 年 >

代謝物 M1

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(一般の集団に対して)

ARfD	設定の必要なし
------	---------

(妊娠年齢の女性に対して)

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 米国、2008 年 >

フルオピコリド

cRfD	0.2 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(cRfD 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット

(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	31.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

代謝物 M1

cRfD	0.0045 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000

(一般の集団に対して)

aRfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	用量設定試験 (小核試験)
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	100 mg/kg 体重
(不確実係数)	1,000

(13~49歳の女性に対して)

aRfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000

<EFSA、2009年>

フルオピコリド

ADI	0.08 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間

(投与方法) 混餌
(無毒性量) 8.4 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(ADI 設定根拠資料②) 発がん性試験
(動物種) マウス
(期間) 18 か月間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 7.9 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.18 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①) 亜急性毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 28 日間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 17.7 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(ARfD 設定根拠資料②) 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 6~28 日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 20 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

代謝物 M1

ADI 0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①) 発がん性試験
(動物種) ラット
(期間) 2 年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 5.7 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(ADI 設定根拠資料②) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 2 年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 4.5 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
	(参照 92~95、100、101)

表 71 フルオピコリドの各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,400、20,000 ppm	雄：7.4 雌：8.4	雄：109 雌：119	雄：小葉中心性肝細胞肥 大、腎尿管上皮細胞 単細胞壊死等 雌：脾絶対及び比重量 減少等
		雄：0、7.4、109、1,670 雌：0、8.4、119、1,670			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、200、1,400、10,000 ppm	雄：15.0 雌：18.0	雄：107 雌：125	雌雄：肝絶対及び比重量増 加等 (神経毒性は認められな い)
		雄：0、15.0、107、781 雌：0、18.0、125、866			
	2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、50、200、750、2,500 ppm	雄：8.4 雌：10.8	雄：31.5 雌：41.0	雄：肝及び腎比重量増加、 小葉中心性肝細胞肥 大等 雌：生殖器周囲の黄色着色 (発がん性は認められな い)
		雄：0、2.1、8.4、31.5、109 雌：0、2.8、10.8、41.0、 142			
2世代 繁殖試験	0、100、500、2,000 ppm	親動物及び 児動物	親動物及び 児動物	親動物 雌雄：体重増加抑制、肝及 び腎臓の病理組織 学的変化等 児動物 雌雄：低体重、脾臓及び胸 腺絶対重量減少等 (繁殖能に対する影響は 認められない)	
	P雄：0、5.2、25.5、103 P雌：0、6.4、32.9、127 F ₁ 雄：0、5.7、28.3、117 F ₁ 雌：0、6.8、34.6、142	P雄：25.5 P雌：32.9 F ₁ 雄：28.3 F ₁ 雌：34.6	P雄：103 P雌：127 F ₁ 雄：117 F ₁ 雌：142		
発生毒性 試験	0、5、60、700	母動物：60 胎児：60	母動物：700 胎児：700	母動物：体重増加抑制 児動物：低体重、頭腎長及 び胎盤重量減少 並びに骨格異常 増加	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、32、320、3,200 及 び 6,400 ppm	雌雄：53	雌雄：545	雌雄：小葉中心性肝細胞肥 大等
		0、5.5、53、545、1,090			
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、50、200、800 及び 3,200 ppm	雄：37.8 雌：52.8	雄：161 雌：207	雌雄：小葉中心性/び慢性 肝細胞肥大等
雄：0、10.4、37.8、161、 770 雌：12.6、52.8、207、 965					

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
	18 か月間 発がん性 試験	0、50、400、3,200 ppm 雄：0、7.9、64.5、551 雌：0、11.5、91.9、772	雄：7.9 雌：11.5	雄：64.5 雌：91.9	雌雄：肝絶対及び比重量増 加並びに肝細胞肥大 (雌雄で肝細胞腺腫増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、60	母動物：20 胎児：20	母動物：60 胎児：60	母動物：死亡、早産等 胎児：体重及び頭腎長減少 (催奇形性は認められな い)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、70、1,000	雄：70 雌：70	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：肝絶対及び比重量増 加
	1 年間 慢性毒性 試験	0、70、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雄：体重増加抑制 雌：T.Chol 増加
ADI			NOAEL：7.9 SF：100 ADI：0.079		
ADI 設定根拠資料			マウス 18 か月間発がん性試験		

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数
1)：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 72 フルオピコリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (腎機能)	雄：0、200、600、2,000	雄：200 雄：尿量減少傾向
	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：立毛、円背位
	急性神経毒性 試験	0、10、100、2,000	雌雄：100 雌雄：体温低下 (投与 6 時間後)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験 ²⁾	雄：10.4、37.8、161、 770 雌：12.6、52.8、207、 965	雄：161 雌：207 雌雄：体重減少
ARfD			NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

表 73 代謝物 M1 の各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、180、600、2,300 ppm 雌雄：0、4、14、49、172	雄：49 雌：14	雄：172 雌：49	雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性 試験	0、60、100、180、500 ppm 雄：0、2.2、3.6、6.5、 18.8 雌：0、2.8、4.7、8.5、 23.8	雄：6.5 雌：4.7	雄：18.8 雌：8.5	雌雄：変異肝細胞巣（好酸性）等
	3世代 繁殖試験	0、60、100、180 ppm 0、4.5、7.5、13.5	親動物：13.5 児動物：13.5	親動物：－ 児動物：－	親動物及び児動物： 毒性所見なし （繁殖能に対する影響は 認められない）
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、90	母動物及び 胎児：30	母動物及び 胎児：90	母動物：死亡等 胎児：体重低値
イヌ	2年間 慢性毒性 試験	0、60、100、180、500 ppm 雄：0、2.18、3.75、6.69、 19.8 雌：0、2.22、4.02、7.41、 22.6	雄：6.69 雌：7.41	雄：19.8 雌：22.6	雌雄：体重増加抑制
ADI			NOAEL：4.7 SF：100 ADI：0.047		
ADI 設定根拠資料			ラット 2年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1)：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：最小毒性量は設定できなかった。

表 74 代謝物 M1 の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	300、2,000	雌雄：－ 雌雄：運動性低下、協調運動失調性歩行、 眼瞼裂狭小
マウス	急性毒性試験	156、312、625、1,250、 2,500、5,000	雌雄：－ 雌雄：鎮静、歩行異常
ARfD			LOAEL：156 SF：300 ARfD：0.52
ARfD 設定根拠資料			マウス急性毒性試験

ARfD：急性参照用量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	AE C653711	2,6-ジクロロベンズアミド
M2	AE C657188	3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸
M3	AE C643890	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-ベンズアミド
M4	AE 0608000	2,6-ジクロロ-N[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンズアミド
M5	AE 0712556 (RPA428173)	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ベンズアミド
M6	M6a AE 0717560 (RPA431822)	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド
	M6b AE 0717560 異性体	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド
M7	M7a AE 0717559 (RPA431837)	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド
	M7b AE 0717559 異性体	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド
M8	M8a AE 916598 (RPA432389)	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド
	M8b AE 916598 異性体	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド
M9	[M1]-Nアセチル体	Nアセチル 2,6-ジクロロ-ベンズアミド
M10	脱クロロ Sメチル体	-
M11	脱クロロスルフィニルメチル体	2-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-6-メタンスルフィニル-ベンズアミド
M13	脱クロロモノヒドロキシ体-スルホン酸体	-
M14	[P]-ジヒドロキシ体	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキシ-ベンズアミド
M15	ベンジル OH 体	3,5-ジクロロ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ヒドロキシ-メチル}-ベンゼン-1,2-ジオール
M16	ジオール体	2,6-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,5-ジエンカルボン酸(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド
M17	[P]-Sメチル体	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-メチルスルファニル-ベンズアミド

M19	脱クロロモノヒドロキシ体	—
M20	[M1]-脱クロロモノヒドロキシ体-メルカプツール酸抱合体	—
M21	ピリジニルメチル体-グルクロン酸抱合体	—
M22	ピリジニルメチル体-メルカプツール酸抱合体	—
M23	[M6]-硫酸抱合体	—
M24	[M6]-グルクロン酸抱合体	—
M25	[M7]-硫酸抱合体	—
M26	[M7]-グルクロン酸抱合体	—
M27	[M8]-硫酸抱合体	—
M29	脱クロロ体-システイン-グリシン抱合体	—
M30	脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体	—
M31	脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体/グルクロン酸抱合体	—
M32	脱クロロモノヒドロキシ体-メルカプツール酸抱合体	—
M33	[M32]-スルホン体	—
M34	脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体/硫酸抱合体	—
M35	[P]-モノヒドロキシ体-硫酸抱合体	—
M36	[P]-ジヒドロキシ体-硫酸抱合体	—
M37	トリヒドロキシ体-グルクロン酸抱合体	—
M38	トリヒドロキシ体-ジグルクロン酸抱合体	—
M40	ベンジル OH 体-硫酸抱合体	—
M43	脱クロロモノヒドロキシ体-硫酸抱合体	—
M44	脱クロロジオール体-システイン抱合体	—
M45	脱クロロジオール体-メルカプツール酸抱合体	—

M46	脱クロロ S-メチルジオール体-グルクロン酸抱合体	-
M47	脱クロロジオール体-グルクロン酸抱合体	-
M48	脱クロロ OH ジオール体-グルクロン酸抱合体	-
M49	AE C657378	2,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ-ベンズアミド (JMPR 評価書 M-04)
M50	AE 1344122	3-メチルスルフィニル-5-トリフルオロメチルピリジン-2-カルボン酸 (JMPR 評価書 M-05)
M51	AE C653598	3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-カルボキサミド (JMPR 評価書 M-08)
M52	AE B102859	3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルピリジン (JMPR 評価書 M-09)
M53		2,6-ジクロロ-N- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] メチル} -3- (メチルスルホニル) ベンズアミド (JMPR 評価書 M-17)
M54	[M3]/[M5]-グルクロン酸抱合体	-
M55	[M14]-グルクロン酸抱合体	-

- : 参照した資料に化学名の記載がなかった。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゼルフィン脱ベンジル化酵素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゼルフィン脱エチル化酵素
Glu	グルコース (血糖)
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PBI	前作収穫後期間
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゼルフィン脱ペンチル酵素
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGT	UDP-グルクロン酸抱合酵素

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
ばれいしょ (塊茎) 2003年度	1	138 ^{sc} ×3	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	1	165 ^{sc} ×3	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ばれいしょ (塊茎) 2007年度	1	68.8 ^{sc}	3	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				21	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
	1			7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				21	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
はくさい (茎葉) 2006年度	1	132~ 198 ^{sc} ×3	3	7	0.81	0.78	0.81	0.81		
				14	0.42	0.42	0.67	0.66		
				21	0.24	0.24	0.20	0.20		
	1			7	0.04	0.04	0.03	0.03		
				14	0.07	0.07	0.03	0.03		
				21	0.01	0.01	0.03	0.03		
たまねぎ (鱗茎) 2007年度	1	220 ^{sc} ×3	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1			7	0.01	0.01	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
たまねぎ (鱗茎) 2011年度	1	215 ^{sc} ×2	2	14	<0.01	<0.01				
				21	<0.01	<0.01				
	1			194 ^{sc} ×2	2	14	<0.01	<0.01		
						21	<0.01	<0.01		
ミニトマト (果実) 2006年度	1	198 ^{sc} ×3	3			1	0.49	0.49	0.43	0.43
						7	0.54	0.53	0.53	0.53
				14	0.44	0.44	0.46	0.46		
				21	0.43	0.43	0.50	0.50		
	1			132~ 165 ^{sc} ×3	3	1	0.13	0.13	0.10	0.10
						7	0.07	0.07	0.10	0.10
14	0.08	0.08	0.07			0.06				
21	0.11	0.10	0.06			0.06				
きゅうり (果実) 2007年度	1	132 ^{sc} ×3	3			1	0.14	0.14	0.15	0.15
						3	0.07	0.07	0.06	0.06
				7	0.02	0.02	0.02	0.02		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルオピコリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	198 ^{SC} ×3	3	1	0.27	0.26	0.18	0.18
				3	0.13	0.12	0.09	0.09
				7	0.05	0.05	0.04	0.04
ぶどう (果実) 2009年度	1	198 ^{SC} ×3	3	42	0.54	0.54	0.77	0.76
				56	0.49	0.48	0.62	0.60
温州みかん (果肉) 2009年度	1	462 ^{SC} ×3	3	1	0.04	0.04	0.03	0.02
				7	0.01	0.01	0.04	0.04
				14	0.02	0.02	0.03	0.02
				21	0.02	0.02	0.02	0.02
				35	0.03	0.03	0.03	0.03
	1	436 ^{SC} ×3	3	1	0.05	0.05	0.03	0.02
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
				14	0.03	0.03	0.03	0.02
				21	0.04	0.04	0.05	0.04
				35	<0.01	<0.01	0.01	0.01
温州みかん (果皮) 2009年度	1	462 ^{SC} ×3	3	1	3.56	3.54	5.74	5.54
				7	4.29	4.18	5.96	5.58
				14	4.06	4.03	5.33	5.21
				21	4.63	4.62	5.52	5.32
				35	3.00	2.96	5.30	5.01
	1	436 ^{SC} ×3	3	1	3.25	3.19	2.32	2.30
				7	1.97	1.96	2.37	2.32
				14	2.38	2.36	2.02	1.96
				21	2.72	2.68	1.99	1.99
				35	1.96	1.90	1.74	1.72
なつみかん (果実) 2012年度	1	367 ^{SC} ×3	3	1			0.82	0.82
				3			0.67	0.66
				7			0.60	0.60
				14			0.57	0.56
				21			0.54	0.54
	1	367 ^{SC} ×3	3	1			0.49	0.48
				3			0.64	0.64
				7			0.50	0.50
				14			0.46	0.46
				21			0.38	0.38
			35			0.34	0.34	
			35			0.29	0.28	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルオピコリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かぼす (果実) 2013年度	1	362 ^{SC} ×3	3	1	/	/	0.43	0.42
				3			0.38	0.37
				7			0.33	0.32
				14			0.17	0.17
すだち (果実) 2013年度	1	330 ^{SC} ×3	3	1	/	/	0.50	0.50
				3			0.45	0.45
				7			0.35	0.35
				14			0.24	0.24

- ・試験には SC : フロアブル剤を用いた。
- ・定量限界未満のデータ場合は定量限界値に<を付して記載した。

代謝物 M1 及び M2 の分析

・代謝物 M1

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					M1			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2003年度	1	138 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	1	165 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
はくさい (茎葉) 2006年度	1	132~ 198 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	52.8~ 99 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
たまねぎ (鱗茎) 2007年度	1	220 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	/	/
				14	<0.02	<0.02		
				21	<0.02	<0.02		
	1		3	7	<0.02	<0.02	/	/
				14	<0.02	<0.02		
				21	<0.02	<0.02		
たまねぎ (鱗茎) 2011年度	1	215 ^{SC} ×2	2	14	0.022	0.020	/	/
				21	0.026	0.024		
	1	194 ^{SC} ×2	2	14	0.026	0.026	/	/
				21	0.018	0.016		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 回 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					M1			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ミニトマト (果実) 2006年度	1	198 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 165 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
きゅうり (果実) 2007年度	1	132 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02		
				3	<0.02	<0.02		
	1	198 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02		
				3	<0.02	<0.02		
7	<0.02	<0.02						
	<0.02	<0.02						
ぶどう (果実) 2009年度	1	198 ^{SC} ×3	3	42	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				56	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
温州みかん (果肉) 2009年度	1	462 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	436 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
温州みかん (果皮) 2009年度	1	462 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.03	0.02	<0.02	<0.02
				14	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				21	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				35	0.02	0.02	<0.02	<0.02
	1	436 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
56	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					M1			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実) 2012年度	1	367 ^{SC} ×3	3	1	/	/	<0.03	<0.03
				3			<0.03	<0.03
				7			<0.03	<0.03
	14	<0.03	<0.03					
	21	<0.03	<0.03					
	35	<0.03	<0.03					
1	3	1	1	<0.03	<0.03			
			3	<0.03	<0.03			
			7	<0.03	<0.03			
			14	<0.03	<0.03			
			21	<0.03	<0.03			
			35	<0.03	<0.03			
かぼす (果実) 2013年度	1	362 ^{SC} ×3	3	1	<0.03	<0.03		
				3	<0.03	<0.03		
				7	<0.03	<0.03		
				14	<0.03	<0.03		
すだち (果実) 2013年度	1	330 ^{SC} ×3	3	1	<0.03	<0.03		
				3	<0.03	<0.03		
				7	<0.03	<0.03		
				14	<0.03	<0.03		

- ・試験にはSC：フロアブル剤を用いた。
- ・代謝物 M1 を分析し、換算係数(2.02)を用いてフルオピコリドに換算した値。
- ・定量限界未満のデータ場合は定量限界値に<を付して記載した。

・代謝物 M2

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					M2			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2003年度	1	138 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	1	165 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
はくさい (茎葉) 2006年度	1	132~ 198 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	52.8~ 99 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.02	0.02	0.03	0.03
				21	0.02	0.02	0.02	0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M2					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
たまねぎ (鱗茎) 2007年度	1	220 ^{SC} ×3	3	7	<0.02	<0.02	/	/		
				14	<0.02	<0.02				
				21	<0.02	<0.02				
	1		3	7	<0.02	<0.02	/	/		
				14	<0.02	<0.02				
				21	<0.02	<0.02				
ミニトマト (果実) 2006年度	1	198 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
	1		3	132~ 165 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
						7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
						14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
						21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
きゅうり (果実) 2007年度	1	132 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	/	/		
				3	<0.02	<0.02				
				7	<0.02	<0.02				
	1		3	198 ^{SC} ×3	3	1	<0.02	<0.02	/	/
						3	<0.02	<0.02		
						7	<0.02	<0.02		

- ・試験には SC : フロアブル剤を用いた。
- ・代謝物 M2 を分析し、換算係数(1.70)を用いてフルオピコリドに換算した値。
- ・定量限界未満のデータ場合は定量限界値に<を付して記載した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はつかだいこん (根) 2002年 米国	1	132~ 138SC	3	7	0.05	0.05	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	130~ 133SC	3	2	0.09	0.08	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				4	0.10	0.09	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				7	0.11	0.10	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
10				0.03	0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
14	0.03	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
1	129~ 135SC	3	7	0.03	0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
3	129~ 136SC	3	7	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
はつかだいこん (葉) 2002年 米国	1	132~ 138SC	3	7	7.0	6.3	0.04	0.04	0.03	0.02
	1	130~ 133SC	3	2	8.7	8.0	0.08	0.07	0.02	0.02
				4	6.0	5.8	0.14	0.14	0.02	0.02
				7	7.0	6.0	0.20	0.19	0.05	0.04
				10	3.7	3.0	0.14	0.12	0.03	0.03
	14	1.5	1.4	0.14	0.13	0.03	0.02			
	1	129~ 135SC	3	7	4.0	3.8	0.32	0.31	0.02	0.02
1	129~ 133SC	3	7	3.0	2.6	0.06	0.05	0.02	0.02	
1	132~ 135SC	3	7	2.4	2.4	0.08	0.08	0.03	0.02	
1	136SC	3	7	10.2	8.8	0.22	0.16	0.05	0.04	
にんじん (根) 2002年 米国	2	131~ 133SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	130~ 135SC	3	7	0.14	0.12	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	135~ 136SC	3	7	0.05	0.04	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	131~ 135SC	3	2	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				5	0.03	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
14	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
1	131~ 136SC	3	7	0.03	0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
1	131~ 136SC ×3	3	7	0.03	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
てんさい (根) 2002年 米国	1	133~ 136SC	3	7	0.05	0.04	0.02	0.02	<0.006	<0.006	
	1	135~ 136SC	3	7	0.05	0.04	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
	1	133SC	3	7	0.004	0.004	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
	1	131~ 135SC	3	7	0.04	0.04	0.04	0.012	<0.006	<0.006	
	1	133~ 137SC	3	7	0.02	0.015	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
	1	131~ 135SC	3	7	0.02	0.014	<0.007	<0.007	0.085	0.076	
	1	130~ 136SC	3	7	0.03	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
	1	132~ 135SC	3	7	0.06	0.05	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
	1	132~ 136SC	3	7	2	0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
					5	0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
7					0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
10					0.04	0.04	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
14					0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
1	136~ 139SC	3	7	0.06	0.05	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006		
てんさい (葉) 2002年 米国	1	133~ 136SC	3	7	5.7	5.6	0.04	0.04	0.007	0.006	
	1	135~ 136SC	3	7	4.4	4.0	0.04	0.04	0.012	0.012	
	1	133SC	3	7	11.2	10.5	0.04	0.04	0.07	0.06	
	1	131~ 135SC	3	7	5.9	5.6	0.08	0.08	0.01	0.01	
	1	133~ 137SC	3	7	8.4	6.1	0.14	0.10	0.03	0.021	
	1	131~ 135SC	3	7	5.5	5.2	0.24	0.21	0.05	0.04	
	1	130~ 136SC	3	7	5.3	4.6	0.04	0.04	0.009	0.008	
	1	132~ 135SC	3	7	4.3	4.1	0.04	0.04	0.006	0.006*	
	1	132~ 136SC	3	7	2	10.4	9.0	0.04	0.03	<0.006	<0.006
					5	9.2	8.2	0.04	0.03	<0.006	<0.006
7					6.8	6.0	0.02	0.018	<0.006	<0.006	
10					5.9	5.5	0.02	0.016	<0.006	<0.006	
14	6.1	5.7	0.04	0.03	<0.006	<0.006					
1	136~ 139SC	3	7	8.4	8.4	0.04	0.04	0.007	0.006		

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2001年 米国	1	137~ 143SC	3	6	0.005	0.005	<0.008	<0.008	0.076	0.074
	1	136~ 149SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	0.006	0.006
	1	138~ 140SC	3	7	0.003	0.003*	<0.008	<0.008	0.003	0.003*
	1	133~ 143SC	3	7	0.009	0.007	<0.008	<0.008	0.011	0.007
	1	132~ 135SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	128~ 132SC	3	7	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	132~ 137SC	3	7	0.005	0.004	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	131~ 136SC	3	2	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	5			<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	0.005	0.005	
	7			0.003	0.003*	<0.008	<0.008	0.010	0.009	
	10			0.003	0.003	<0.008	<0.008	0.006	0.006	
	1	133~ 136SC	3	7	0.004	0.004	<0.008	<0.008	0.008	0.006
	1	135~ 140SC	3	7	0.004	0.004	<0.008	<0.008	0.003	0.003*
	1	131~ 138SC	3	7	0.006	0.005	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	133~ 136SC	3	8	0.013	0.011	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	2	133~ 135SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	133~ 139SC	3	7	0.004	0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	133~ 135SC	3	2	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	5			<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003	
	7			<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003	
10	<0.003			<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003		
1	131~ 133SC	3	7	0.003	0.003*	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003	
1	132~ 138SC	3	7	0.003	0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003	
1	133~ 136SC	3	7	0.008	0.007	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (鱗茎) 2002年 米国	1	133~ 138SC	3	2	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	135~ 137SC	3	1	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				2	0.10	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.11	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
	1	131~ 135SC	3	2	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	136~ 139SC	3	2	0.07	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	132~ 133SC	3	2	2.3	1.8	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	
1	135~ 136SC	3	2	0.58	0.50	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	131~ 139SC	3	2	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
ねぎ (茎葉) 2002年 米国	1	133~ 136SC	3	2	4.5	4.5	0.02	0.02	<0.02	<0.02
	1	133~ 136SC	3	2	1.7	1.6	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 133SC	3	1	1.4	1.4	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				2	2.1	1.8	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				3	1.8	1.8	0.04	0.04	<0.02	<0.02
5				1.5	1.5	0.04	0.04	<0.02	<0.02	
7	1.2	1.2	0.04	0.04	<0.02	<0.02				
結球レタス (外葉あり) (茎葉) 2002年 米国	1	135~ 138SC	3	2	2.45	2.26	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	1	126~ 135SC	3	1	0.452	0.452	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				2	0.500	0.478	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				3	2.28	2.28	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				5	1.27	1.27	0.019	0.019	<0.002	<0.002
	7	0.395	0.395	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002			
	1	131~ 133SC	3	2	2.33	1.76	0.023	0.016*	<0.002	<0.002
	1	133~ 140SC	3	2	0.616	0.546	0.027	0.018*	<0.002	<0.002
1	131~ 137SC	3	2	4.16	3.80	0.012	0.01*	<0.002	<0.002	
1	136~ 139SC	3	2	4.32	3.60	0.012	0.01*	<0.002	<0.002	
1	132~ 135SC	3	2	7.15	6.34	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
結球レタス (外葉あり) (茎葉) 2002年 米国	1	135~ 138SC	3	2	0.324	0.308	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	1	126~ 135SC	3	1	0.121	0.121	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				2	0.228	0.137	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				3	0.040	0.040	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				5	0.196	0.196	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	7	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002			
	1	131~ 133SC	3	2	0.056	0.039	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	1	133~ 140SC	3	2	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
1	131~ 137SC	3	2	0.030	0.016*	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	
1	136~ 139SC	3	2	0.066	0.039	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	
1	132~ 135SC	3	2	0.141	0.132	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	
非結球レタス (茎葉) 2002年 米国	1	132~ 135SC	3	2	11.7	9.8	0.030	0.025	0.003	0.003*
	1	132~ 133SC	3	2	7.61	6.95	0.077	0.062	0.013	0.009
	1	133~ 136SC	3	1	5.50	5.50	0.025	0.025	0.003	0.003
				2	4.33	3.83	0.022	0.020	<0.002	<0.002
				3	2.03	2.03	0.016	0.016	<0.002	<0.002
				5	2.90	2.90	0.036	0.036	<0.002	<0.002
	7	2.33	2.33	0.073	0.073	0.004	0.004			
	1	127~ 133SC	3	2	4.99	2.72	0.024	0.016*	0.003	0.002*
1	133~ 138SC	3	2	7.55	7.06	0.031	0.030	<0.002	<0.002	
1	135~ 137SC	3	2	5.30	4.58	0.017	0.015	<0.002	<0.002	
1	133~ 138SC	3	2	10.3	9.66	0.020	0.019	<0.002	<0.002	
セルリー (茎葉) 2002年 米国	1	132~ 135SC	3	2	5.2	5.0	0.08	0.08	0.03	0.03
	1	135~ 136SC	3	2	1.4	1.2	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	6.7	6.6	0.06	0.06	<0.02	<0.02
	1	131~ 135SC	3	2	1.0	0.99	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 141SC	3	2	0.76	0.54	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	135~ 140SC	3	1	0.06	0.06	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				2	0.04	0.04	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				3	0.11	0.11	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
5				0.16	0.16	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
7	0.14	0.14	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
1	131~ 137SC	3	2	14	10.0	0.03	0.03*	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (茎葉) 2002年 米国	1	135~ 137SC	3	2	6.9	6.5	0.18	0.16	0.03	0.03
	1	135~ 136SC	3	1	17	17	0.36	0.36	0.12	0.12
				2	16	14	0.38	0.34	0.15	0.12
				3	15	15	0.40	0.40	0.20	0.20
				5	15	15	0.40	0.40	0.24	0.24
	7	9.7	9.7	0.32	0.32	0.24	0.24			
	1	132~ 135SC	3	2	6.8	6.1	0.06	0.05	0.02	0.02
	1	133~ 135SC	3	2	17	16	0.14	0.14	0.05	0.05
1	133~ 136SC	3	2	8.6	8.6	0.06	0.06	<0.02	<0.02	
1	135~ 138SC	3	2	12	10.6	0.18	0.16	<0.02	<0.02	
1	133~ 135SC	3	2	6.8	6.6	0.12	0.11	<0.02	<0.02	
ブロッコリー 2002年 米国	1	130~ 136SC	3	2	0.50	0.49	<0.02	<0.02	0.02	0.02
	1	133SC	3	1	0.54	0.52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				2	0.18	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.15	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.07	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7	0.10	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
	1	131~ 137SC	3	2	0.45	0.44	<0.02	<0.02	0.02	0.02
1	133~ 138SC	3	2	0.32	0.27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	131~ 132SC	3	2	0.69	0.60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	136~ 137SC	3	2	0.21	0.21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
キャベツ (外葉あり) (茎葉) 2002年 米国	1	130~ 135SC	3	2	0.61	0.58	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	1.2	0.79	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 135SC	3	1	4.0	3.8	0.02	0.02	0.03	0.02
				2	3.9	3.8	0.04	0.03	0.03	0.02
				3	3.5	3.3	0.02	0.02	0.03	0.03
				5	0.95	0.94	<0.02	<0.02	0.02	0.02
	7	1.3	1.06	0.02	0.02*	0.02	0.02*			
	1	130~ 133SC	3	2	1.9	1.36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	133~ 135SC	3	2	0.31	0.18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	131~ 137SC	3	2	0.36	0.34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	133~ 136SC	3	2	2.3	0.97	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオビコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (外葉なし) (茎葉) 2002年 米国	1	130~ 135SC	3	2	0.22	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	0.15	0.12	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
	1	132~ 135SC	3	1	2.3	1.62	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
	2			2.6	2.4	0.02	0.02	0.02	0.02	
	3			1.6	1.4	<0.02	<0.02	0.02	0.02	
	5			0.24	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	7	0.43	0.34	<0.02	<0.02	0.02	0.02*			
	1	130~ 133SC	3	2	1.1	1.0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	133~ 135SC	3	2	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	131~ 137SC	3	2	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	133~ 136SC	3	2	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
トマト (果実) 2001年 米国	1	135~ 140SC	3	2	0.28	0.24	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.19	0.19	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 135SC	3	2	0.053	0.047	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	0.17	0.17	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.15	0.14	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.081	0.070	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.100	0.092	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	1	0.19	0.19	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	2			0.19	0.16	<0.03	<0.03	0.02	0.02*	
	3			0.15	0.14	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
	5			0.14	0.13	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
	7	0.14	0.12	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
	1	132~ 134SC	3	1	0.046	0.041	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	2			0.062	0.038	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
3	0.032			0.027	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02		
5	0.011			0.011*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02		
7	0.013	0.014	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
1	131~ 136SC	3	2	0.17	0.16	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
1	133~ 137SC	3	2	0.42	0.38	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
1	132~ 133SC	3	2	0.15	0.12	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (果実) 2002年 米国	1	131~ 139SC	3	2	0.047	0.044	<0.01	<0.01	0.010	0.009
	1	132~ 136SC	3	2	0.092	0.076	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	128~ 136SC	3	2	0.167	0.131	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	133SC	3	2	0.148	0.126	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	131~ 133SC	3	2	0.194	0.149	<0.01	<0.01	0.010	0.009
	1	132~ 133SC	3	2	0.044	0.043	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	133SC	3	1 2 3 5 7	0.587 0.557 0.571 0.536 0.394	0.571 0.523 0.546 0.481 0.380	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 0.005*
とうがらし (果実) 2002年 米国	1	135~ 138SC	3	2	0.096	0.090	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	132~ 133SC	3	2	0.358	0.300	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	133~ 136SC	3	2	0.576	0.516	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
きゅうり (果実) 2002年 米国	1	135~ 136SC	3	2	0.031	0.024	<0.006	<0.006	0.009	0.009
	1	127~ 133SC	3	1 2 3 5 7	0.024 0.013 0.052 0.011 0.008	0.019 0.010 0.004* 0.008 0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006 <0.006	0.004 <0.003 <0.003 <0.003 0.004	0.004 <0.003 <0.003 <0.003 0.004*
	1	132~ 133SC	3	2	0.016	0.014	<0.006	<0.006	0.004	0.003*
	1	132~ 136SC	3	2	0.029	0.026	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 132SC	3	2	0.028	0.022	<0.006	<0.006	0.005	0.005
	1	132~ 136SC	3	2	0.057	0.050	<0.006	<0.006	0.011	0.011

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ズッキーニ (果実) 2002年 米国	1	135~ 136SC	3	2	0.051	0.045	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 135SC	3	2	0.014	0.014	0.010	0.009	0.030	0.029
	1	131~ 133SC	3	1 2 3 5 7	0.032 0.027 0.057 0.019 0.009	0.025 0.022 0.039 0.015 0.008	0.012 0.011 0.016 0.012 <0.006	0.010 0.010 0.016 0.010 <0.006	0.042 0.035 0.068 0.046 0.014	0.029 0.040 0.060 0.036 0.013
	1	133~ 135SC	3	2	0.042	0.038	<0.006	<0.006	0.018	0.017
	1	135~ 136SC	3	2	0.040	0.037	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	135~ 136SC	3	2	0.030	0.024	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 135SC	3	2	0.069	0.056	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
メロン (果実) 2002年 米国	1	131~ 137SC	3	2	0.053	0.050	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	133~ 136SC	3	2	0.066	0.053	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 135SC	3	2	0.060	0.045	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 135SC	3	2	0.005	0.004*	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 133SC	3	2	0.057	0.048	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 133SC	3	2	0.098	0.089	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 139SC	3	2	0.258	0.181	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 132SC	3	1 2 3 5 7	0.280 0.163 0.919 0.297 0.232	0.208 0.083* 0.063 0.222 0.174	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003
	ぶどう (果実) 2001年 ドイツ	2	125WG	3	0	0.53	0.46	<0.01	<0.01	<0.01
7					0.54	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14					0.46	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
21					0.43	0.40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
29					0.52	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	3	125WG	3	0	0.38	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.33	0.26	0.010	0.01*	0.012	0.01*
				14	0.36	0.32	0.011	0.01*	0.017	0.01*
				21	0.32	0.24	<0.01	<0.01	0.015	0.01*
				28	0.27	0.24	0.013	0.01*	0.020	0.01*

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) 2001年 フランス	1	125WG	3	0	0.88	0.88	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.10	1.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				12	0.99	0.99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.65	0.65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.60	0.60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	1	125~ 138WG	3	0	0.33	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.20	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.23	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.28	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.27	0.27	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 イタリア	1	125WG	3	0	1.1	1.1	0.051	0.051	0.047	0.047
				7	0.93	0.93	0.048	0.048	0.046	0.046
				14	0.77	0.77	0.054	0.054	0.031	0.031
				20	0.69	0.69	0.047	0.047	0.025	0.025
				28	0.38	0.38	0.041	0.041	0.022	0.022
ぶどう (果実) 2001年 スペイン	1	125WG	3	0	0.27	0.27	<0.01	<0.01	0.011	0.011
				7	0.36	0.36	0.015	0.015	0.019	0.019
				14	0.38	0.38	0.020	0.020	0.026	0.026
ぶどう(果実) ¹⁾ 2001年 スペイン	1	125WG	3	22	0.10	0.10	0.021	0.021	0.020	0.020
				28	0.21	0.21	0.026	0.026	0.038	0.038
ぶどう (果実) 2001年 ギリシャ	1	125WG	3	0	0.39	0.39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.56	0.56	0.01	0.01	0.017	0.017
				14	0.13	0.13	<0.01	<0.01	0.019	0.019
				22	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.11	0.11	<0.01	<0.01	0.017	0.017
ぶどう (果実) 2001年 ドイツ	2	125WG	3	0	0.57	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.66	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	2	125~ 139WG	3	0	0.47	0.36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.33	0.26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2002年 フランス	2	125WG	3	0	0.54	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.40	0.30	0.016	0.01*	0.025	0.018*
ぶどう (果実) 2002年 イタリア	1	125WG	3	0	1.0	1.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	1.1	1.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2002年 スペイン	1	125WG	3	0	0.52	0.52	0.012	0.012	0.011	0.011
				21	0.21	0.21	0.019	0.019	0.020	0.020
ぶどう (果実) 2000年 フランス	2	133SE	3	0	0.89	0.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.56	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.51	0.43	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	0.21	0.21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				21	0.46	0.31	0.02	0.02*	0.02	0.02*
ぶどう (果実) 1) 2000年 ギリシャ	1	133SE	3	0	0.61	0.61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.15	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.17	0.17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.15	0.15	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				21	0.20	0.20	<0.01	<0.01	0.02	0.02

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) 2000年 ギリシャ	1	133SE	3	0	0.78	0.78	0.02	0.02	0.02	0.02
				3	0.46	0.46	0.02	0.02	0.01	0.01
				7	0.39	0.39	0.03	0.03	0.04	0.04
				14	0.27	0.27	0.02	0.02	0.04	0.04
				21	0.32	0.32	0.03	0.03*	0.04	0.04
ぶどう (果実) 2000年 スペイン	1	133SE	3	0	1.3	1.3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.3	1.3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.73	0.73	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				14	0.94	0.94	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				21	0.97	0.97	0.02	0.02	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2000年 スペイン	1	133SE	3	0	0.58	0.58	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				3	0.58	0.58	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	0.60	0.60	0.01	0.01	0.04	0.04
				14	0.40	0.40	0.01	0.01	0.04	0.04
				21	0.54	0.54	0.02	0.02	0.06	0.06
ぶどう (果実) 2001年 ドイツ	2	133SE	3	0	0.60	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.44	0.41	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	3	133~ 147SE	3	0	0.79	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.48	0.33	0.01	0.01*	0.011	0.010*
ぶどう (果実) 2001年 フランス	2	133SE	3	0	0.72	0.53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.69	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 イタリア	1	133~ 147SE	3	0	1.5	1.5	0.023	0.023	0.014	0.014
				21	1.2	1.2	0.037	0.037	0.018	0.018
ぶどう (果実) 2001年 スペイン	1	133~ 147SE	3	0	0.28	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) i) 2001年 スペイン	1	133~ 147SE	3	22	0.11	0.11	0.015	0.015	0.015	0.015
ぶどう (果実) 2000年 ギリシャ	1	133SE	3	0	0.47	0.47	<0.01	<0.01	0.020	0.020
				21	0.39	0.39	0.014	0.014	0.048	0.048

- ・試験には SC:フロアブル剤、WG:顆粒水和剤、SE:SE (Suspoemulsion) 剤を用いた。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・定量限界未満のデータの場合は定量限界値に<を付して記載した。
- ・ぶどうの分析部位 (果実) のうち、1)を付したものは果梗を除く。
- ・代謝物 M1 及び M2 の残留値は換算係数(2.02 及び 1.70)を用いてフルオピコリドに換算した値。

<別紙 5 : 後作物残留試験成績 (国内) >

前作			作物名 実施年	試験 ほ場 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003年	206	3	きゅうり (果実) 2003年	1	92	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			だいこん (露地) 根部 2003年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			だいこん (露地) 葉部 2003年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

- ・ 散布にはフロアブル剤を使用した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。
- ・ 代謝物 M1 及び M2 の残留値は換算係数(2.02 及び 1.70)を用いてフルオピコリドに換算した値。

<別紙 6-1 : 後作物残留試験成績 (海外) >

作物名	分析部位	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
			フルオロコリト [®]	M1 ¹⁾	M2 ¹⁾	M49 ¹⁾	M50 ¹⁾
Merville, France, 2000							
冬小麦	新芽	192	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.02
	茎	269	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	穂	269	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02
	わら	303	0.05	<0.01	<0.01	0.03	0.03
	穀粒	303	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
春小麦	新芽	192	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	茎	269	0.04	<0.01	<0.01	0.03	<0.01
	穂	269	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	わら	303	0.06	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
	穀粒	303	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
そらまめ	新芽	178	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
	さや	269	<0.01	<0.01	<0.01		
	乾燥さや	304	<0.01	0.02	<0.01		
	乾燥子実	304	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ	新芽	122	0.02	0.01	<0.01	/	/
	50%結球	253	<0.01	<0.01	<0.01		
	成熟結球	294	<0.01	<0.01	<0.01		
Dieupentale France, 2000							
冬小麦	新芽	18	0.03	0.01	<0.01	0.03	0.01
	茎	265	0.04	<0.01	<0.01	0.08	0.02
	穂	265	0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.02
	わら	299	0.07	<0.01	<0.01	0.06	0.03
	穀粒	299	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.03
春小麦	新芽	248	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03
	茎	290	0.05	<0.01	<0.01	0.08	0.02
	穂	290	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.05
	わら	320	0.06	<0.01	<0.01	0.04	0.02
	穀粒	320	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	0.05
そらまめ	新芽	174	0.03	0.06	<0.01	/	/
	さや	265	<0.01	<0.01	<0.01		
	乾燥さや	327	<0.01	0.03	<0.01		
	乾燥子実	327	<0.01	<0.01	0.02		
キャベツ	新芽	118	0.02	0.03	<0.01	/	/
	50%結球	209	<0.01	<0.01	<0.01		
	成熟結球	249	<0.01	<0.01	<0.01		
Derbyshire UK, 2000							
冬小麦	新芽	251	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	茎	345	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穂	345	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	わら	353	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穀粒	353	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
春小麦	新芽	282	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	茎	346	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穂	346	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	わら	353	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穀粒	353	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

そらまめ	新芽	251	<0.01	<0.01	<0.01		
	さや	346	<0.01	<0.01	<0.01		
	乾燥さや	353	<0.01	<0.01	<0.01		
	乾燥子実	353	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ	新芽	251	<0.01	<0.01	<0.01		
	50%結球	282	<0.01	<0.01	<0.01		
	成熟結球	289	<0.01	<0.01	<0.01		
Champaign France, 2000							
冬小麦	新芽	219	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	茎	330	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穂	330	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	わら	344	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穀粒	344	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Hesse Germany, 2000							
冬小麦	新芽	227	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.03
	茎	289	0.02	0.01	<0.01	0.05	0.01
	穂	289	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.03
	わら	329	0.09	0.01	<0.01	0.07	0.03
	穀粒	329	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04
春小麦	新芽	283	0.04	<0.01	<0.01	0.06	0.02
	茎	317	0.06	0.02	<0.01	0.07	0.03
	穂	317	0.01	0.06	<0.01	0.03	0.01
	わら	365	0.12	0.03	<0.01	0.06	0.04
そらまめ	穀粒	365	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	0.05
	新芽	283	<0.01	0.10	<0.01		
	さや	318	<0.01	0.02	<0.01		
	乾燥さや	365	<0.01	0.07	0.01		
乾燥子実	365	<0.01	<0.01	0.01			
キャベツ	新芽	227	0.01	0.02	<0.01		
	50%結球	289	<0.01	<0.01	<0.01		
	成熟結球	318	<0.01	<0.01	<0.01		

リ: 代謝物 M1、M2、M49 及び M50 の残留値の算出方法の詳細が不明 (フルオピコリドに換算された値か不明)。

/: 実施されず

<別紙 6-2 : 後作物残留試験成績 (海外) >

作物名	分析部位	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
			70°C 30分	M1 ¹⁾	M2 ¹⁾	M49 ¹⁾	M50 ¹⁾
Derbyshire UK, 2001							
冬小麦	新芽	255	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	茎	351	0.06	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	穂	351	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
	わら	358	0.08	<0.01	<0.01	0.02	<0.01
	穀粒	358	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
春小麦	新芽	297	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	茎	351	0.03	<0.01	<0.01	0.02	<0.01
	穂	351	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	わら	358	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
そらまめ	穀粒	358	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01
	新芽	255	<0.01	0.01	<0.01		
	さや	358	<0.01	<0.01	<0.01		
	乾燥さや	365	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ	乾燥子実	365	<0.01	<0.01	<0.01		
	新芽	196	0.02	<0.01	<0.01		
	50%結球	248	<0.01	<0.01	<0.01		
	成熟結球	255	<0.01	<0.01	<0.01		
Nottinghamshire UK, 2001							
冬小麦	新芽	257	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.05
	茎	349	0.07	<0.01	<0.01	0.05	0.05
	穂	349	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04
	わら	358	0.06	<0.01	<0.01	0.06	0.02
	穀粒	358	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05
春小麦	新芽	296	0.02	0.02	<0.01	0.02	0.05
	茎	349	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03
	穂	349	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.05
	わら	358	0.07	0.01	<0.01	0.08	<0.01
そらまめ	穀粒	358	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08
	新芽	257	<0.01	0.03	<0.01		
	さや	358	<0.01	0.01	<0.01		
	乾燥さや	364	<0.01	0.03	<0.01		
キャベツ	乾燥子実	364	<0.01	<0.01	<0.01		
	新芽	223	0.02	0.02	<0.01		
	50%結球	251	0.01	0.02	<0.01		
	成熟結球	257	<0.01	0.02	<0.01		
Hesse Germany 2001							
冬小麦	新芽	245	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
	茎	299	0.05	<0.01	<0.01	0.02	0.03
	穂	299	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
	わら	355	0.05	<0.01	<0.01	0.02	0.07
	穀粒	355	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04
春小麦	新芽	278	0.01	0.01	<0.01	0.02	<0.01
	茎	318	0.03	<0.01	<0.01	0.09	0.01
	穂	318	<0.01	0.03	<0.01	0.01	0.01
	わら	355	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.06
	穀粒	355	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02

そらまめ	新芽	243	0.02	0.06	<0.01		
	さや	302	<0.01	<0.01	<0.01		
	乾燥さや	333	<0.01	0.02	<0.01		
	乾燥子実	333	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ	新芽	-c	-	-	-		
	50%結球	280	0.03	0.05	<0.01		
	成熟結球	318	<0.01	0.04	<0.01		
Schleswig- Holstein Germany, 2001							
冬小麦	新芽	242	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	茎	308	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穂	308	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	わら	350	0.02	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
	穀粒	350	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
春小麦	新芽	286	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	茎	319	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	穂	319	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	わら	350	0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01
そらまめ	穀粒	350	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	新芽	223	0.01	<0.01	<0.01		
	さや	308	<0.01	<0.01	<0.01		
	乾燥さや	350	<0.01	0.01	<0.01		
乾燥子実	350	<0.01	<0.01	<0.01			
キャベツ	新芽	242	<0.01	<0.01	<0.01		
	50%結球	286	<0.01	<0.01	<0.01		
	成熟結球	319	<0.01	<0.01	<0.01		

①代謝物 M1、M2、M49 及び M50 の残留値の算出方法の詳細が不明（フルオピコリドに換算された値か不明）。
 /：実施されず

<別紙 7 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 55.1kg)		小児(1~6歳) (体重 : 16.5kg)		妊婦 (体重 : 58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重 : 56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
はくさい	0.81	17.7	14.3	5.1	4.13	16.6	13.4	21.6	17.5
たまねぎ	0.026	31.2	0.81	22.6	0.59	35.3	0.92	27.8	0.72
トマト	0.53	32.1	17.0	19.0	10.1	32.0	17.0	36.6	19.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.26	20.7	5.38	9.6	2.50	14.2	3.69	25.6	6.66
みかん	0.05	17.8	0.89	16.4	0.82	0.60	0.03	26.2	1.31
なつみかんの果実全体	0.82	1.30	1.07	0.70	0.57	4.80	3.94	2.10	1.72
その他のかんきつ類果実	0.5	5.90	2.95	2.70	1.35	2.50	1.25	9.50	4.75
ぶどう	0.76	8.70	6.61	8.20	6.23	20.2	15.4	9.00	6.84
みかんの皮	5.58	0.10	0.56	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1	0.56
合計			49.6		26.8		56.1		59.5

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のフルオピコリド又は代謝物 M1 の最大の平均残留値を用いた (参照 別紙 3)。
- ・たまねぎの残留値については、代謝物 M1 の値、他の作物については、フルオピコリドの値を用いた。
- ・「ff」：平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (参照 87) の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたフルオピコリド及び代謝物 M1 の推定摂取量 (μg/人/日)
- ・ばれいしょについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
- ・トマトについては、ミニトマトの値を用いた。
- ・その他のかんきつ類 (果実) については、かぼす及びすだちのうち、残留値の高いすだちの値を用いた。

<参照>

1. 農薬抄録フルオピコリド：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年3月3日、一部公表
2. フェニル標識体及びピリジル標識体を用いた血漿／血中動態試験（単回経口投与）（GLP対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
3. フェニル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2001、2002年、未公表
4. ピリジル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、Bayer CropScience Sophia Antipolis、2001、2003年、未公表
5. フェニル標識体を用いた組織内分布試験、肝臓における代謝試験（単回経口投与）（GLP対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
6. ピリジル標識体を用いた組織内分布試験（単回経口投与）（GLP対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
7. フェニル標識体を用いた低用量反復経口投与試験（GLP対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
8. フェニル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
9. フェニル標識体を用いた代謝試験（高用量単回経口投与）（GLP対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
10. ピリジル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
11. ばれいしょにおける代謝試験（GLP対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
12. ぶどうにおける代謝試験（GLP対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
13. レタスにおける代謝試験（GLP対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
14. 好氣的土壤中運命試験（GLP対応）：Bayer CropScience Environmental Chemistry Department、2003年、未公表
15. 嫌氣的土壤中運命試験（GLP対応）：Bayer CropScience Environmental Chemistry Department、2003年、未公表
16. 土壌吸着性試験（GLP対応）：バイエルクロップサイエンス株式会社 有機中央研究所、2003年、未公表
17. 加水分解運命試験（GLP対応）：PTRL West Inc、2002年、未公表
18. フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP対応）：PTRL West Inc、2003年、未公表
19. ピリジル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP対応）：Bayer

- CropScience AG、2004年、未公表
20. フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（自然水）（GLP 対応）：
Battelle AgriFood Ltd、2003年、未公表
 21. 土壌残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
 22. 作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
 23. 後作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
 24. フルオピコリドにおける薬理試験（GLP 対応）：安評センター、2004年、未公表
 25. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2000年、未公表
 26. ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2000年、未公表
 27. ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Lab、2000年、未公表
 28. 代謝物 M1 (AE C653711) のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer
HealthCare AG、2003年、未公表
 29. 代謝物 M2 (AE C657188) のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000年、未公表
 30. ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2002年、未公表
 31. ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2000年、未公表
 32. ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000
年、未公表
 33. モルモットを用いた原体の皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences
Ltd.、2000年、未公表
 34. ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis
Cropscience UK Limited、2000年、未公表
 35. イヌを用いた経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis
Cropscience UK Limited、2000年、未公表
 36. ラットを用いた混餌投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
 37. イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Centre International
Toxicologie、2001年、未公表
 38. ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験（GLP
対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
 39. マウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験（GLP 対応）：Centre International
Toxicologie、2001年、未公表

40. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
41. ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma, 2000 年、未公表
42. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma, 2001 年、未公表
43. 細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd, 2001 年、未公表
44. ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2001 年、未公表
45. ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2000 年、未公表
46. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma, 2000 年、未公表
47. 代謝物 M1(AE C653711)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare., 2003 年、未公表
48. 代謝物 M2(AE C657188)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2000 年、未公表
49. 雌マウスを用いた細胞増殖及び肝臓薬物代謝酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience, 2004 年、未公表
50. 食品健康影響評価について (平成 17 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安第 1213001 号)
51. 食品健康影響評価に係る追加資料 : バイエルクロップサイエンス株式会社, 2007 年、未公表
52. マウスを用いたフェノバルビタール及びクロフィブリン酸の肝臓薬物代謝酵素誘導試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience, 2004 年、未公表
53. ラットを用いた 7 日間混餌投与による UDPGT 及び肝臓薬物代謝酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience, 2006 年、未公表
54. 食品健康影響評価に係る追加資料 作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社, 2003 年、未公表
55. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 20 年 1 月 24 日付け厚生労働省告示第 13 号)
56. 食品健康影響評価について (平成 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608003 号)
57. 農薬抄録フルオピコリド : バイエルクロップサイエンス株式会社, 2009 年 3 月 11 日改訂、一部公表
58. フルオピコリドの作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社, 2006~2008 年、未公表
59. フルオピコリドの追加試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社, 2000~2003 年、未公表
60. 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma Deutschland GmbH,

- 2000年、未公表
61. 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2001年、未公表
 62. 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2001年、未公表
 63. 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2001年、未公表
 64. チャイニーズハムスターの肺 V79 細胞を用いた HPRT 座前進突然変異試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000年、未公表
 65. チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000年、未公表
 66. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2003年、未公表
 67. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、2003年、未公表
 68. フルオピコリドのインポートトレランス設定の要請に係る成績
 69. フルオピコリド 代謝物 M1 及び M2 に係る資料 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2010年、未公表
 70. (Phenyl-U-14C)-AE C653711 (BAM): Single oral low dose A.D.M.E. study in the rat (GLP): Bayer CropScience S.A. (2003)
 71. (Phenyl-U-14C)-AE C653711 (BAM) Single oral high dose A.D.M.E. study in the rat (GLP): Bayer CropScience S.A. (2003)
 72. Repeat oral low dose A.D.M.E. study in the rat Code: (Phenyl-U-14C)-AE C653711 (GLP): Bayer CropScience S.A. (2003)
 73. Single oral Low dose A.D.M.E. study [Pyridyl-2,6-14C]-AE C657188 (PCA) (GLP): Bayer CropScience S.A. (2002)
 74. Preliminary toxicity studies with 2,6 dichlorobenzamide a) Acute oral toxicity to rats b) Range finding study in rats – daily oral application for eight days: N. V. Philips-Duphar, Department of Toxicology (1967)
 75. Dietary administration of 2,6 dichlorobenzamide to male and female rats for 13 weeks: N. V. Philips-Duphar (1967)
 76. AE C657188 (PCA) Preliminary 28day toxicity study in the rat by dietary administration Version 2 (GLP): Bayer CropScience S.A. (2001)
 77. Effect of BAM in dietary administration to rats for two years: Huntingdon Research Centre Ltd. (1971)
 78. Re-assessment of liver lesions/tumor from study PDR/49 BAM: Dietary administration to rats for 2 years (GLP): Huntingdon Life Sciences Ltd. (1996)
 79. Evaluation of possible mutagenic activity of 2,6 dichlorobenzamide in the

- Ames Salmonella/Microsome Test (GLP): Solvay Duphar; Department of Toxicology (1992)
80. V79/HPRT-test in vitro for the detection of induce forward mutations Code: AE C653711 (metabolite of AE C638206) (GLP): Bayer HealthCare AG (2003)
 81. Evaluation of DNA repair inducing ability of 2,6 dichlorobenzamide (BAM) in a primary culture of rat hepatocytes (with independent repeat) (GLP): NOTOX B. V. (1993)
 82. Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with 2,6 dichlorobenzamide (BAM) (GLP): RCC Notox B.V. (1993)
 83. AE C657188 – V79/HPRT-test in vitro for the detection of induced forward mutations (GLP): Bayer CropSciences (2003)
 84. AE C657188 (metabolite of AE C638206): Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes (GLP): Bayer CropSciences (2003)
 85. JMPR① : "Fluopicolide", Pesticide residues in food -2009 report. P141-164 (2009)
 86. US EPA① : 2,6-Dichlorobenzamide (BAM) as a Metabolite/Degradate of Fluopicolide and Dichlobenil. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses of Fluopicolide on Tuberos and Corm Vegetables, Leafy Vegetables (except *Brassica*), Fruiting Vegetables, Cucurbit Vegetables, Grapes, Turf, and Ornamentals, and for Indirect or Inadvertent Residues on the Rotational Crop Wheat. p.1-66 (2007)
 87. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
 88. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 24 年 8 月 20 日付け厚生労働省告示第 484 号)
 89. 食品健康影響評価について (平成 27 年 3 月 9 日付け厚生労働省発食安 0309 第 2 号)
 90. 農薬抄録フルオピコリド : バイエルクロップサイエンス株式会社、2014 年 7 月 3 日改訂、一部公表
 91. フルオピコリドの作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2010～2014 年、未公表
 92. JMPR② : "Fluopicolide", Pesticide residues in food -2009 evaluations. Part II.-Toxicological. P269-356 (2009)
 93. US EPA② : Human Health Risk Assessment for the Establishment of Tolerances for Use on Root Vegetables (Subgroup 1A), Leaves of Root and Tuber Vegetables (Group 2), Bulb Vegetables (Group 3), and Head and Stem *Brassica* (Subgroup 5A). p.1-44 (2008)

94. EFSA : Conclusion on pesticide peer review regarding the risk assessment of the active substance fluopicolide. p.1-158 (2009)
95. JMPR③ : Pesticide residues in food 2014. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. p.297-430 (2014)
96. The study of the oral toxicity of the PREFIX residue 2,6-dichlorobenzamide: 13 week exposure to dogs: SHELL RESEARCH LIMITED (1967)
97. Toxicity studies on the PREFIX residue 2,6-dichlorobenzamide: Two year oral experiment with dogs: SHELL TOXICOLOGY LABORATORY (1971)
98. Results of reproduction study of rats fed diets containing 2,6-dichlorobenzamide (BAM) over three generations: The Hine Laboratories, Inc. (1971)
99. 2,6-Dichlorobenzamide: Oral (gavage) teratology study in the rabbit: Hazleton Laboratories Europe Ltd. (1986)
100. JMPR④tox : Pesticide residues in food 2014. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues evaluations Part II Toxicological. p.103-155(2014)
101. JMPR④report : Pesticide residues in food 2014. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues Report. p.83-106,p197 (2014)

**フルオピコリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成28年2月17日～平成28年3月17日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】 文字数制限のため3分割して投稿します。</p> <p>フルオピコリドのARfDを1 mg/kg 体重としているが、より低い値もあり、評価をやり直すべきである。</p> <p>[理由]</p> <p>1、日本では、ARfDを、単回急性神経毒性から得た最小毒性量100 mg/kg 体重に、安全係数を100として、1 mg/kg 体重と設定したが、ウサギの発生毒性試験の無毒性量20 mg/kg 体重/日が評価に用いられていない。</p> <p>2、EFSAは、ラットの28日間亜急性毒性試験の無毒性量17.7 mg/kg 体重/日と、ウサギの発生毒性試験の無毒性量20 mg/kg 体重/日から、安全係数100とし、ARfDを0.18 mg/kg 体重に設定している。</p> <p>3、JMPRは、一般のARfDを設定の必要なしとしているが、妊娠年齢の女性については、ウサギの発生毒性試験の無毒性量30 mg/kg 体重/日から、安全係数100として、ARfDは0.3 mg/kg 体重に設</p>	<p>【回答1】</p> <p>食品安全委員会では、フルオピコリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等について表72に記載しており、これらの無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である100 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定しました。</p> <p>ウサギを用いた発生毒性試験〔評価書12.(3)〕において認められた、母動物の60 mg/kg体重/日投与群で死亡、早産、体重増加抑制及び摂餌量減少についてはいずれも妊娠後期に認められたこと、胎児の60 mg/kg体重/日投与群で認められた体重及び頭臀長の減少については、発達遅延によるものであり、催奇形性も認められなかったことから、これらの所見はいずれも単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響とは判断していません。</p> <p>また、JMPRが妊婦又は妊娠可能な女性に対するARfDの設定根拠とした試験</p>

定している。

【意見2】

代謝物 M1=2,6-ジクロロ-ベンズアミドの ADI を 0.047 mg/kg 体重/日、ARFD を 0.52 mg/kg 体重としているが、より低い値もあり、評価をやり直すべきである。

【理由】

1、農薬評価書第二版では、無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.5 mg/kg 体重/日とされ、これをもとに、安全係数 100 で除して、ADI を 0.045 mg/kg 体重/日と設定した。(第二版 p 40-41)

第三版では、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験での、無毒性量は雌雄とも 180 ppm (雄:6.69 mg/kg 体重/日、雌:7.41 mg/kg 体重/日) となっている。(第三版 p 50)

2、第三版では、無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.7 mg/kg 体重/日であったとし、これをもとに、安全係数 100 で除した 0.047 mg/kg 体重/日を ADI と設定している。上記 1 を採用しなかった理由が明白でない。

は、ラットを用いた発生毒性試験であり、食品安全委員会は、本試験においても、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響はないと判断しました。

なお、食品安全委員会では、海外の評価機関による評価書等も参照していますが、原則として農林水産省の定めたテストガイドラインに沿って実施され、申請者から提出された試験成績を用いて食品健康影響評価を行っています。

食品安全委員会は、今回設定した ADI 及び ARFD に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。

【回答2】

代謝物 M1 の ADI については、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量である 4.7 mg/kg 体重/日を根拠に設定しました。

第二版の評価書における代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) [第二版評価書 12.(5)] の評価については JMPR 及び米国の評価結果を用いて評価されたものであり、検体摂取量は EHC240 (Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food) の Annex 2 Dose Conversion Table に示された換算係数を用いて算出されたものです。今回本試験に関して新たに試験成績の詳細 (参照 97) が提出され、無毒性量は雌雄とも 180 ppm と第二版と濃度は同じであるものの、平均検体摂取量は給餌量及び体重に基づき算出された値 (雄:6.69 mg/kg 体重/日、雌:7.41 mg/kg 体重/日) を採用しました。この結果、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.7 mg/kg 体重/日が代謝物 M1 に関する無毒性量の最小値となったものです。

また、食品安全委員会は、ウサギを用いた発生毒性試験 (代謝物 M1) [評価書 12.(5)] の胎児における頭頂間骨の分

3、日本は、ARfDを、マウスの単回経口毒性から得た最小毒性量 156 mg/kg 体重に、安全係数を 300 とし、0.52 mg/kg 体重と設定したが、ウサギの発生毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日が評価されていない。

4、EFSA は、ウサギの発生毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日をもとに、安全係数を 100 で、ARfD を 0.3 mg/kg 体重に設定している。

5、アメリカは、一般に対して、マウスの経口単回試験の最小毒性量 100 mg/kg 体重、安全係数 1000 で、ARfD を 0.1 mg/kg 体重、13～49 歳の女性に対して、ウサギの発生毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日、安全係数 1000 で、ARfD を 0.03 mg/kg 体重に設定している。

6、JMPR は、一般では、ARfD を設定する必要はないとしているが、妊娠年齢の女性に対して、ウサギの発生毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日、安全係数 100 で、ARfD を 0.3 mg/kg 体重と設定している。

以上

離及び肺中葉無形成並びに同試験の母動物の体重減少等について、代謝物M1のARfDのエンドポイントとするか審議し、胎児における頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成については、有意差も認められない僅かな変化であったことから、検体投与による影響ではないと判断し、母動物の体重減少等については測定間隔を考慮し、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響でないと判断しました。

したがって、代謝物M1の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた急性毒性試験の最小毒性量156 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、ARfDを設定しました。

なお、食品安全委員会では、海外の評価機関による評価書等も参照していますが、原則として農林水産省の定めたテストガイドラインに沿って実施され、申請者から提出された試験成績を用いて食品健康影響評価を行っています。

食品安全委員会は、今回設定したADI及びARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。

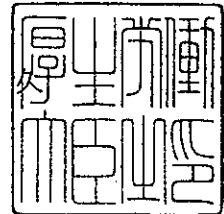
※頂いたものをそのまま掲載しています。

入

厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロチオコナゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロチオコナゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：プロチオコナゾール [Prothioconazole (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

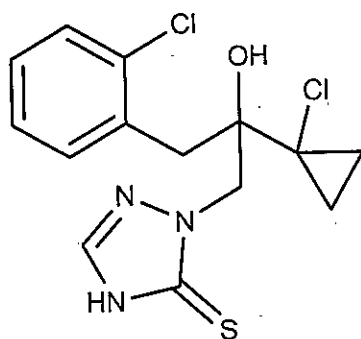
トリアゾリンチオン構造を有するトリアゾール系殺菌剤である。脂質生合成経路中の2,4-メチレンジヒドロラノステロールの C14 位の脱メチル化阻害により抗菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名

(*RS*)-2-[2-(1-Chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione (IUPAC)

2-[2-(1-Chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$
分子量	344.26
水溶解度	0.005 g/L (20°C, pH 4) 0.3 g/L (20°C, pH 8) 2.0 g/L (20°C, pH 9)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.05$ (非緩衝液) 4.16 (20°C, pH 4) 3.82 (20°C, pH 7) 2.00 (20°C, pH 9)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

また、ブルーベリー、きゅうり等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法

(1) 480 g/L プロチオコナゾールフロアブル (米国)

作物	適用病害名	1回当たりの 使用量	栽培期間中 総使用量	使用時期	使用 回数	使用 方法
小麦	うどんこ病 赤さび病 黄斑病 葉枯病	0.30~0.35 L/ha	0.66 L/ha	収穫30 日前まで	2回 以内	散布
	赤かび病	0.35~0.40 L/ha			1回	
大麦	網斑病 うどんこ病 さび病 雲形病 斑点病	0.20~0.30 L/ha	0.66 L/ha	収穫32 日前まで	2回 以内	
	赤かび病	0.35~0.40 L/ha			1回	
そば きび ひえ えん麦 ライ麦	ふ枯病 赤かび病 うどんこ病 さび病 雲形病 セプトリア病 斑点病 黄斑病	0.35~0.40 L/ha	0.40 L/ha	収穫30 日前まで	1回	
とうもろこし	炭疽病 褐斑病 斑点病 すす紋病 北方斑点病 ごま葉枯病 さび病	0.40 L/ha	1.60 L/ha	収穫14 日前まで	4回 以内	
だいた	さび病 斑点病 うどんこ病	0.18~0.21 L/ha	0.90 L/ha	収穫21 日前まで	3回 以内	
	菌核病	0.21~0.35 L/ha				
豆類 (乾燥子実、 だいたを除く)	褐斑病 さび病 菌核病	0.40 L/ha	1.20 L/ha	収穫7日 前まで	3回 以内	
レンズマメ ヒヨコマメ	褐斑病	0.30~0.40 L/ha	1.20 L/ha	収穫7日 前まで	3回 以内	
らっかせい	黒根腐病	0.40 L/ha	1.60 L/ha	収穫14 日前まで	4回 以内	带状 散布

(1) 480 g/L プロチオコナゾールフロアブル (米国) (つづき)

作物	適用病害名	1回当たりの 使用量	栽培期間中 総使用量	使用時期	使用 回数	使用 方法
てんさい	うどんこ病 褐斑病	0.35~0.40 L/ha	1.20 L/ha	収穫7日 前まで	3回 以内	散布
	根腐病	0.40 L/ha				
なたね	菌核病	0.30~0.40 L/ha	0.80 L/ha	収穫36日 前まで	2回 以内	
ブッシュベリー 類	斑点病 モニリニア病 (Monilinia blight) バルデンシニア葉枯 病 さび病 炭疽病 灰色かび病 アルタナリア果実腐 敗病 発疹さび病 (White pine blister rust)	0.40 L/ha	0.80 L/ha	収穫7日 前まで	2回 以内	
低木性ベリー類	果実腐敗病 バルデンシニア葉枯 病	0.35 L/ha	0.70 L/ha	収穫45日 前まで	2回 以内	
うり科果菜類	つる割病 つる枯病 白絹病 灰色かび病	0.40 L/ha	1.20 L/ha	収穫7日 前まで	3回 (土 壌処理1 回、散布 2回) 以内	土壌処 理、散布

(2) 8.04 g/L プロチオコナゾールフロアブル (EU)

作物	適用病害名	1回当たりの 使用量	使用時期	使用回数	使用方法
ばれいしょ	葉腐病 銀か病	種いも 100 kg 当たり 0.48 g ai	種いも吹付 BBCH 0-3 ^注	1回	種いも処理

ai: active ingredient (有効成分)

注) BBCHスケールで示される植物の成長段階

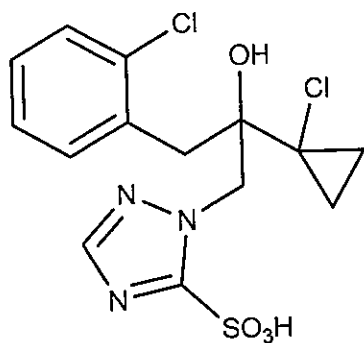
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

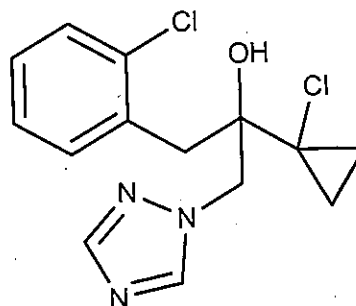
① 分析対象の化合物

- ・プロチオコナゾール
- ・1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸 (以下、代謝物 M07 という)
- ・2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール

-1-イル)-2-プロパノール (以下、代謝物 M17 という)



代謝物 M07



代謝物 M17

② 分析法の概要

試料にメタノール、30%過酸化水素水及び5%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、64 (又は65) $\pm 2^{\circ}\text{C}$ で2時間加熱してプロチオコナゾールを代謝物 M07 及び代謝物 M17 の混合物に変換し、試料中の代謝物 M07 及び代謝物 M17 と併せて抽出する。安定同位体 ($^{13}\text{C}_2$ 、 $^{15}\text{N}_3$) で標識した代謝物 M07 及び代謝物 M17 を内部標準溶液として加え、 C_{18} カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。作物残留試験の結果及び定量限界については、代謝物 M07 及び代謝物 M17 をそれぞれ換算係数 0.878 及び 1.10 を用いてプロチオコナゾールに換算した値の合計値を用いた。

定量限界 : 0.02~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

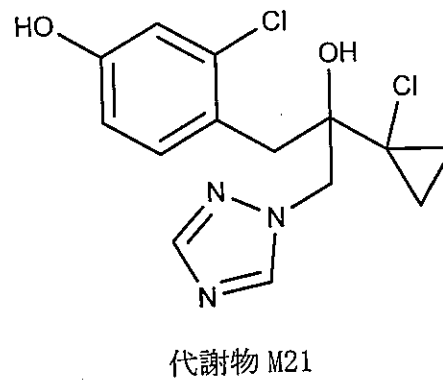
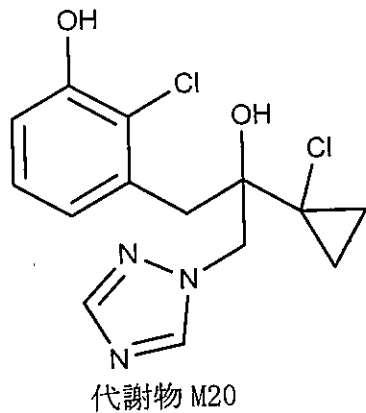
海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1 及び 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・代謝物 M17 及びその抱合体
- ・2-クロロ-3-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (以下、代謝物 M20 という) 及びその抱合体
- ・3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (以下、代謝物 M21 という) 及びその抱合体



② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、塩酸で酸性として2時間加熱還流する。多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。家畜残留試験の結果及び定量限界については、代謝物M17の値と代謝物M20及び代謝物M21を代謝物M17に換算した値の合計値を用いた (換算係数はいずれも0.951)。

定量限界 筋肉、脂肪、肝臓、腎臓 : 0.01 ppm
乳 : 0.004 ppm

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

乳牛における残留試験 (代謝物 M17 投与)

乳牛 (処理群各 3 頭) に対し、代謝物 M17 が飼料中濃度として 4 ppm、25 ppm 及び 100 ppm 相当を含有するゼラチンカプセルを 28 日間にわたって摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれる代謝物 M17、代謝物 M20 及び代謝物 M21 並びにこれらの抱合体を測定した。結果については表 1 参照。

表1. 乳牛の組織及び乳中の最大残留量 (ppm)

	4 ppm投与群	25 ppm投与群	100 ppm投与群
筋肉	<0.01	<0.01	0.03
脂肪	<0.01	0.02	0.14
肝臓	0.05	0.26	1.6
腎臓	0.04	0.17	1.1
乳	—	<0.004	0.021

— : 分析せず

上記の結果に関連して、JMPR では肉牛及び乳牛における MDB^{注)} をそれぞれ 21.6 ppm 及び 18.42 ppm と評価している。

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

(3) 推定残留量

乳牛について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量を算出した。結果については、代謝物 M17、M20 及び M21 の合計量で示した。表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量 ; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
肉牛	0.01	0.02	0.23	0.15	-
乳牛	-	-	-	-	0.004

6. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたプロチオコナゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量 : 1.1 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)
 (動物種) 雄ラット
 (投与方法) 混餌
 (試験の種類) 代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験
 (期間) 2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.011 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

一般 (1 歳以上)

無毒性量 : 100 mg/kg 体重

(動物種) 雄ラットおよびマウス

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 代謝物 M17 の急性毒性試験

安全係数 : 100

ARfD : 1 mg/kg 体重

妊婦または妊娠している可能性のある女性

無毒性量 : 2 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 代謝物 M17 の発生毒性試験

安全係数 : 100

ARfD : 0.02 mg/kg 体重

7. 諸外国における状況

2008年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARfDが設定されている。国際基準は小麦、大豆、牛等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ、EUにおいて小麦、大豆、牛等に、豪州において米、大豆、牛等に、ニュージーランドにおいて小麦等に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつてはプロチオコナゾール及び代謝物 M17 とし、畜産物にあつては代謝物 M17 とする。(ただし、畜産物においては抱合体を含む。)

農産物については、作物残留試験において代謝物 M07 についても分析が行われているが、代謝物 M07 は親水性が高く代謝物 M17 と比べ毒性が低いこと、及び植物代謝試験において残留量が少ないことから、規制対象物質としては、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 とすることとした。

畜産物については、農作物におけるプロチオコナゾールの残留量が少ないことから、国際基準においては代謝物 M17 のみを投与した残留試験に基づき基準値を設定しており、代謝物 M17 のみを規制対象としていることから、規制対象物質として代謝物 M17 を設定している。ヤギを用いた動物体内運命試験で、代謝物 M17 を投与後に一部の臓器に代謝物 M17 の抱合体が多く認められたことから、畜産物の規制対象に抱合体を含めることにした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、食品中の暴露評価対象物質としてプロチオコナゾール(親化合物)及び代謝物 M17 を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	11.3
幼小児 (1~6 歳)	26.0
妊婦	11.3
高齢者 (65 歳以上)	11.2

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、一般 (1 歳以上)、幼小児 (1~6 歳) 及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (14~50 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARFD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙 4-1、4-2 及び 4-3 参照。

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

プロチオコナゾール海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (玄麦)	33	480 g/L フロアブル	1回目 : 0.25~0.30 L/ha 2回目 : 0.41~0.44 L/ha 散布	2	36, 40, 46, 50	圃場A : <0.02 (2回, 36日)
					35, 39, 44, 49	圃場B : <0.02 (2回, 35日)
					42	圃場C : <0.02
					42	圃場D : <0.02
					41	圃場E : <0.02
					38	圃場F : <0.02
					10	圃場G : <0.02 (注2)
					35	圃場H : <0.02
					33	圃場I : <0.02
					43	圃場J : <0.02
					39	圃場K : <0.02
					46	圃場L : 0.03
					32	圃場M : <0.02
					42	圃場N : <0.02
					43	圃場O : <0.02
					42	圃場P : <0.02
					37	圃場Q : <0.02
					42	圃場R : <0.02
					42	圃場S : <0.02
					57	圃場T : <0.02
					30	圃場U : 0.05
					47	圃場V : <0.02
					49	圃場W : <0.02
					55	圃場X : <0.02
					48	圃場Y : <0.02
					53	圃場Z : <0.02
					43	圃場AA : 0.04
					57	圃場AB : <0.02
					38	圃場AC : <0.02
					43	圃場AD : <0.02
					31	圃場AE : 0.04
					35	圃場AF : 0.02
					30	圃場AG : 0.05
大麦 (玄麦)	25	480 g/L フロアブル	1回目 : 0.26~0.29 L/ha 2回目 : 0.40~0.44 L/ha 散布	2	32, 37, 44, 47	圃場A : 0.04
					42	圃場B : <0.02
					48	圃場C : 0.09
					71	圃場D : 0.07
					33	圃場E : <0.02
					36	圃場F : 0.04
					43	圃場G : <0.02
					43	圃場H : <0.02
					44	圃場I : 0.03
					57	圃場J : 0.02
					36, 39, 45, 49	圃場K : 0.04 (2回, 39日)
					36	圃場L : 0.14
					32	圃場M : 0.15
					43	圃場N : 0.06
					65	圃場O : 0.03
					48	圃場P : <0.02
					43	圃場Q : <0.02
					34	圃場R : <0.02
					71	圃場S : <0.02
					71	圃場T : <0.02
					52	圃場U : <0.02
47	圃場V : <0.02					
33	圃場W : <0.02					
30	圃場X : 0.07					
36	圃場Y : 0.11					

プロチオコナゾール海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)					
		剤型	使用量・使用方法	回数							
とうもろこし (子実)	20	480 g/L フロアブル	0.40~0.44 L/ha 散布	4	14	圃場A: <0.02					
					14	圃場B: <0.02					
					14	圃場C: <0.02					
					13	圃場D: <0.02					
					11	圃場E: <0.02					
					12	圃場F: <0.02					
					14	圃場G: <0.02					
					14	圃場H: <0.02					
					14	圃場I: <0.02					
					14	圃場J: <0.02					
					14	圃場K: <0.02					
					14	圃場L: <0.02					
					14	圃場M: <0.02					
					14	圃場N: <0.02					
					13	圃場O: <0.02					
					13	圃場P: <0.02					
					14	圃場Q: <0.02					
					14	圃場R: <0.02					
					だいず (種子)	21	480 g/L フロアブル	0.30~0.33 L/ha 散布	3	0, 7, 13, 20, 27	圃場S: <0.02 (4回, 20日)
										0, 7, 14, 21, 28	圃場T: 0.07 (4回, 28日)
7, 14, 21, 28, 35	圃場A: <0.05										
7, 13, 19, 27, 34	圃場B: <0.05 (3回, 27日)										
21	圃場C: <0.05										
20	圃場D: 0.06										
21	圃場E: <0.05										
21	圃場F: 0.06										
23	圃場G: 0.07										
19	圃場H: <0.05										
19	圃場I: <0.05										
21	圃場J: <0.05										
19	圃場K: <0.05										
21	圃場L: <0.05										
20	圃場M: 0.12										
19	圃場N: <0.05										
19	圃場O: <0.05										
21	圃場P: <0.05										
21	圃場Q: <0.05										
20	圃場R: <0.05										
21	圃場S: <0.05										
21	圃場T: <0.05										
20	圃場U: <0.05										
だいず (種子)	3	480 g/L フロアブル	0.30~0.33 L/ha 散布	3	0, 3, 7, 14, 21	圃場A: <0.05					
					3	圃場B: <0.05					
					3	圃場C: <0.05					
					3	圃場D: <0.05					
					3	圃場E: <0.05					
					3	圃場F: <0.05					
					3	圃場G: <0.05					
					3	圃場H: <0.05					
					3	圃場I: <0.05					
					3	圃場J: <0.05					
だいず (種子)	3	480 g/L フロアブル	0.30~0.33 L/ha 散布	3	0, 3, 7, 14, 20	圃場A: <0.05					
					3	圃場B: <0.05					
					3	圃場C: <0.05					
					3	圃場D: <0.05					
					3	圃場E: <0.05					
					3	圃場F: <0.05					
					3	圃場G: <0.05					
					3	圃場H: <0.05					
					3	圃場I: <0.05					
					3	圃場J: <0.05					
だいず (種子)	3	480 g/L フロアブル	0.30~0.33 L/ha 散布	3	0, 2, 7, 14, 20	圃場A: <0.05					
					3	圃場B: <0.05					
					3	圃場C: <0.05					
					3	圃場D: <0.05					
					3	圃場E: <0.05					
					3	圃場F: <0.05					
					3	圃場G: <0.05					
					3	圃場H: <0.05					
					3	圃場I: <0.05					
					3	圃場J: <0.05					

プロチオコナゾール海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
マホニイ	11	80 g/L フロアブル	0.40~0.45 L/ha 散布	2	6	圃場A: 0.32
					5	圃場B: 0.79 (#)
					7	圃場C: 0.67
					0, 3, 7, 14, 21	圃場D: 0.35
					7	圃場E: 0.17
					7	圃場F: 0.61
					0, 3, 7, 13, 21	圃場G: 0.25
					7	圃場H: 0.0
					7	圃場I: 0.36
					7	圃場J: 0.45
					7	圃場K: 0.72
					7	圃場L: 0.04
					カラシナ	5
45	圃場B: 0.04					
44	圃場C: 0.04					
35, 30, 15, 50, 55	圃場D: 0.04 (2回, 50日)					
48	圃場E: 0.09					
46	圃場F: 0.04					
46	圃場G: 0.04					
なたね (種子)	22	480 g/L フロアブル	0.40~0.45 L/ha 散布	2	50, 54, 59, 64	圃場A: <0.02 (2回, 50日)
					78	圃場B: <0.02
					43	圃場C: <0.02
					36	圃場D: <0.02
					55	圃場E: 0.09
					37	圃場F: <0.02
					41	圃場G: <0.02
					56	圃場H: <0.02
					54	圃場I: <0.02
					55	圃場J: <0.02
					59	圃場K: <0.02
					61	圃場L: <0.02
					63	圃場M: <0.02
					69	圃場N: <0.02
					48	圃場O: <0.02
					56	圃場P: <0.02
					71	圃場Q: <0.02
					36	圃場R: 0.04
					83	圃場S: <0.02
					73	圃場T: <0.02
57	圃場U: <0.02					
58	圃場V: <0.02					

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、プロチオコナゾール、代謝物M17、代謝物M07の和 (ただし、代謝物M17及び代謝物M07は、それぞれ換算係数1.10及び0.878でプロチオコナゾールに換算)。

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

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

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

プロチオコナゾール海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃 場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	8	8.04 g/L フロアブル	0.0006 kg ai /100 kg種いも 種いも処理	1	90, 122	圃場A: <0.02 (1回, 90日)
					90, 118	圃場B: <0.02 (1回, 90日)
					90, 110	圃場C: <0.02 (1回, 90日)
					91, 128	圃場D: <0.02 (1回, 91日)
					90, 124	圃場E: <0.02 (1回, 90日)
					91, 133	圃場F: <0.02 (1回, 91日)
					90, 136	圃場G: <0.02 (1回, 90日)
					90, 148	圃場H: <0.02 (1回, 90日)

注) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、プロチオコナゾール、代謝物M17、代謝物M07の和 (ただし、代謝物M17及び代謝物M07は、それぞれ換算係数1.10及び0.878でプロチオコナゾールに換算)。

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小麦	0.4	0.4		0.1	0.35	米国	【<0.02-0.05(#)(n=33)(米国)】
大麦	0.4	0.4		0.2	0.35	米国	【<0.02-0.15(n=25)(米国)】
ライ麦	0.4	0.4		0.06	0.35	米国	【米国小麦、とうもろこし参照】
とうもろこし	0.4	0.4		0.02	0.35	米国	【<0.02-0.07(n=20)(米国)】
そば	0.4	0.4			0.35	米国	【米国小麦、とうもろこし参照】
その他の穀類	0.4	0.4		0.06	0.35	米国	【米国小麦、とうもろこし参照】
大豆	0.2	0.2		0.2	0.15	米国	【<0.05-0.12(n=21)(米国)】
小豆類	1	1		1			
えんどう	1	1		1			
そら豆	1	1		1			
らっかせい	0.02	0.02		0.02			
その他の豆類	1	1		1			
ばれいしょ	0.02	0.02		0.02	0.02	米国	【<0.02(n=8)(EU)】
てんさい	0.3	0.3		0.3			
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3		IT	0.2	0.30	米国	【<0.04-0.07(n=8)(米国)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3		IT	0.2	0.30	米国	【<0.04-0.06(#)(n=8)(サマースカッシュ)(米国)】
しろり	0.3		IT	0.2	0.30	米国	【米国きゅうり、かぼちゃ、マスキメロン(<0.04-0.17(n=8)(米国)参照)】
その他のうり科野菜	0.3		IT	0.2	0.30	米国	【米国きゅうり、かぼちゃ、マスキメロン参照】
ブルーベリー	2		IT	1.7	2.0	米国	【0.17-1.0(n=11)(米国)】
クランベリー	0.2		IT	0.17	0.2	米国	【<0.04-0.09(n=6)(米国)】
ハuckleベリー	2		IT	1.7	2.0	米国	【米国ブルーベリー参照】
その他のベリー類果実	2		IT	1.7	2.0	米国	【米国ブルーベリー参照】
なたね	0.2	0.2		0.1	0.15	米国	【<0.02-0.09(n=22)(米国)】
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01			
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01			
牛の脂肪	0.05	0.05					【推:0.02】
豚の脂肪	0.05	0.05					【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05					【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.6	0.5		0.6			
豚の肝臓	0.6	0.5		0.6			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.6	0.5		0.6			
牛の腎臓	0.6	0.5		0.6			
豚の腎臓	0.6	0.5		0.6			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.6	0.5		0.6			
牛の食用部分	0.6	0.5		0.6			
豚の食用部分	0.6	0.5		0.6			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.6	0.5		0.6			
乳	0.004	0.004		0.004			

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本規準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

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

国際基準は代謝物M17として設定されているため、プロチオコナゾールに換算した値を示した(換算係数:1.10)。

(別紙3)

プロチオコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.4	23.9	17.7	27.6	20.0
大麦	0.4	2.1	1.8	3.5	1.8
ライ麦	0.4	0.0	0.0	0.2	0.0
とうもろこし	0.4	1.9	2.2	2.4	1.7
そば	0.4	0.4	0.2	0.7	0.4
その他の穀類	0.4	0.1	0.0	0.0	0.1
大豆	0.2	7.8	4.1	6.3	9.2
小豆類	1	2.4	0.8	0.8	3.9
えんどう	1	0.1	0.1	0.1	0.1
そら豆	1	0.7	0.2	0.8	0.8
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ	0.02	0.8	0.7	0.8	0.7
てんさい	0.3	9.8	8.3	12.3	10.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.3	6.2	2.9	4.3	7.7
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.3	2.8	1.1	2.4	3.9
しろうり	0.3	0.2	0.0	0.0	0.3
その他のうり科野菜	0.3	0.8	0.4	0.2	1.0
ブルーベリー	2	2.2	1.4	1.0	2.8
クランベリー	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ハックルベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のベリー類果実	2	0.2	0.2	0.4	0.2
なたね	0.2	1.2	0.7	1.1	0.9
陸棲哺乳類の肉類	0.05	2.9	2.2	3.2	2.1
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.6	0.8	0.5	2.9	0.5
陸棲哺乳類の乳類	0.004	1.1	1.3	1.5	0.9
計		68.7	47.1	72.8	69.3
ADI比 (%)		11.3	26.0	11.3	11.2

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

プロチオコナゾール推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.4	0.4	0.6	0
大麦	大麦	0.4	0.4	0.3	0
	麦茶	0.4	0.4	0.3	0
とうもろこし	スイートコーン	0.4	0.4	4.5	0
そば	そば	0.4	0.4	0.5	0
大豆	大豆	0.2	0.2	0.2	0
小豆類	いんげん	1	1	1.6	0
らっかせい	らっかせい	0.02	0.02	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.2	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.3	0.3	1.9	0
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.3	0.3	2.9	0
	ズッキーニ	0.3	0.3	2.2	0
しろり	しろり	0.3	0.3	2.5	0
その他のうり科野菜	とうがん	0.3	0.3	5.1	1
	にがうり	0.3	0.3	2.4	0
ブルーベリー	ブルーベリー	2	2	2.9	0

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

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

プロチオコナゾール推定摂取量 (短期) : 幼小児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /日)	ESTI/ARfD (%)
		0.4	0.4	1.2	0
小麦	小麦	0.4	0.4	0.3	0
大麦	大麦	0.4	0.4	9.6	1
とうもろこし	スイートコーン	0.4	0.4	0.2	0
大豆	大豆	0.2	0.2	0.2	0
らっかせい	らっかせい	0.02	0.02	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.5	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.3	0.3	4.4	0
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.3	0.3	4.8	0

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

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

プロチオコナゾール推定摂取量 (短期) : 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14~50歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /日)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.4	0.4	0.6	3
大麦	大麦	0.4	0.4	0.3	2
	麦茶	0.4	0.4	0.3	2
とうもろこし	スイートコーン	0.4	0.4	3.8	20
そば	そば	0.4	0.4	0.4	2
大豆	大豆	0.2	0.2	0.2	1
小豆類	いんげん	1	1	1.6	8
らっかせい	らっかせい	0.02	0.02	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.2	1
きゅうり	きゅうり	0.3	0.3	1.8	9
	かぼちゃ	0.3	0.3	2.9	10
かぼちゃ	ズッキーニ	0.3	0.3	2.2	10
しろうり	しろうり	0.3	0.3	2.5	10
その他のうり科野菜	とうがん	0.3	0.3	5.1	30
	にがうり	0.3	0.3	2.6	10
ブルーベリー	ブルーベリー	2	2	2.9	10

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

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

(参考)

これまでの経緯

- | | | |
|-------|--------|--|
| 平成20年 | 5月28日 | インポートトレランス申請（小麦、大麦等） |
| 平成20年 | 6月2日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成21年 | 7月23日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成22年 | 11月9日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成25年 | 2月15日 | インポートトレランス申請（小麦、ばれいしょ等） |
| 平成25年 | 6月11日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成25年 | 8月5日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成26年 | 10月3日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成27年 | 4月6日 | インポートトレランス申請（ブルーベリー、きゅうり等） |
| 平成27年 | 6月23日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成27年 | 12月23日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成28年 | 9月5日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成28年 | 9月7日 | 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会 |

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鱒渕 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

プロチオコナゾール

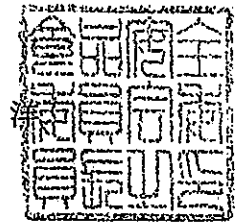
食品名	残留基準値 ppm	
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類 ^{注1)}	0.4 0.4 0.4 0.4 0.4 0.4	※今回基準値を設定するプロチオコナゾールとは、農産物にあつてはプロチオコナゾール及び代謝物M17【2-(1-クロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール】をプロチオコナゾールに換算したものの和をいい、畜産物にあつては代謝物M17及びその抱合体をプロチオコナゾールに換算したものの和をいう。 注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
大豆 ^{注2)} 小豆類 ^{注2)} えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類 ^{注3)}	0.2 1 1 1 0.02 1	注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。 注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
ばれいしょ	0.02	
てんさい	0.3	
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) しろりり その他のうり科野菜 ^{注4)}	0.3 0.3 0.3 0.3	注4)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
ブルーベリー クランベリー ハックルベリー その他のベリー類果実 ^{注5)}	2 0.2 2 2	注5)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
なたね	0.2	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注6)} の筋肉	0.01 0.01 0.01	注6)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05 0.05 0.05	
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.6 0.6 0.6	注7)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.6 0.6 0.6	
牛の食用部分 ^{注7)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.6 0.6 0.6	
乳	0.004	



府食第936号
平成27年12月22日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年6月23日付け厚生労働省発食安0623第4号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロチオコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロチオコナゾールの一日摂取許容量を0.011 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を1 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を0.02 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

プロチオコナゾール

(第3版)

2015年12月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット(i).....	11
(2) ラット(ii).....	15
(3) ラット(代謝物 M17).....	15
(4) ヤギ(ii).....	18
(5) ヤギ([tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール).....	19
(6) ヤギ(代謝物 M17).....	21
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) 小麦①.....	22
(2) 小麦②.....	23
(3) 小麦③.....	24
(4) らっかせい①.....	25
(5) らっかせい②.....	26
(6) てんさい①.....	27
(7) てんさい②.....	27
3. 土壌中運命試験.....	28
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	28
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	29
4. 水中運命試験.....	30
(1) 加水分解試験.....	30
(2) 水中光分解試験.....	30

5. 土壌残留試験.....	31
6. 作物等残留試験.....	31
(1) 作物残留試験.....	31
(2) 畜産物残留試験.....	31
7. 原体を用いた毒性試験.....	32
(1) 一般薬理試験.....	32
(2) 急性毒性試験.....	32
(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	33
(4) 亜急性毒性試験.....	34
(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	37
(6) 生殖発生毒性試験.....	40
(7) 遺伝毒性試験.....	43
8. 代謝物 M17 を用いた毒性試験.....	44
(1) 急性毒性試験 (代謝物 M17).....	44
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (代謝物 M17).....	45
(3) 亜急性毒性試験 (代謝物 M17).....	45
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験 (代謝物 M17).....	49
(5) 生殖発生毒性試験 (代謝物 M17).....	51
(6) 遺伝毒性試験 (代謝物 M17).....	57
9. 代謝物 M07 カリウム塩を用いた毒性試験.....	57
(1) 急性毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩).....	57
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩).....	58
(3) 発生毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩).....	58
(4) 遺伝毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩).....	58
10. その他の代謝物 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン).....	59
(1) 急性毒性試験 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン).....	59
(2) 遺伝毒性試験 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン).....	59
III. 食品健康影響評価.....	61
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称.....	72
・別紙 2 : 検査値等略称.....	76
・別紙 3 : 作物残留試験 (海外).....	78
・別紙 4 : 畜産物残留試験.....	102
・参照.....	105

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2008年 5月 28日 インポートトレランス申請 (小麦、大麦等)
- 2008年 6月 2日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第0602004号)
- 2008年 6月 3日 関係書類の接受 (参照1～86)
- 2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2008年 8月 20日 第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 5月 28日 第287回食品安全委員会 (報告)
- 2009年 5月 28日 から6月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 7月 22日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 7月 23日 第295回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照87)
- 2010年 11月 9日 残留農薬基準告示 (参照88)

－第2版関係－

- 2013年 2月 15日 インポートトレランス設定の要請 (小麦、ばれいしょ等)
- 2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安0611第9号) (参照89)
- 2013年 6月 12日 関係書類の接受 (参照90、91)
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会 (審議)
(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照92)
- 2014年 10月 3日 残留農薬基準告示 (参照93)

－第3版関係－

- 2015年 4月 1日 インポートトレランス設定の要請 (うり科果菜類等)
- 2015年 6月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安0623第4号)、関係書類の接受 (参照94～98)
- 2015年 6月 30日 第567回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2015年 8月 24日 第48回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 10月 22日 第128回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 11月 10日 第583回食品安全委員会 (報告)
- 2015年 11月 11日 から12月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 12月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 12月 22日 第589回食品安全委員会 (報告)

(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

*: 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

*: 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳

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

川合是彰
小林裕子
三枝順三***

布柴達男
根岸友惠
根本信雄

若栗 忍

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

(2012年3月31日まで)

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

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

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

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

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

小野 敦
佐々木有
田村廣人

川口博明
代田眞理子

玉井郁巳

藤本成明
細川正清
本間正充

永田 清
八田稔久
増村健一

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友惠

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博

高木篤也
田村廣人
中島美紀

中山真義
八田稔久
増村健一

小野 敦
・評価第四部会
西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**
加藤美紀

永田 清
佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

義澤克彦

本多一郎
森田 健
山手丈至
奥語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「プロチオコナゾール」(CAS No. 178928-70-6)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(うり科果菜類等)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(小麦、らっかせい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(腎炎等)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物 M17 投与による影響は主に肝臓に認められ、次世代への影響がプロチオコナゾールよりも明らかに認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール及び代謝物 M17 と設定した。

無毒性量の比較では代謝物 M17 の方が原体に比べて概して低く、最も低い無毒性量は2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄ラットの1.1 mg/kg 体重/日であった。植物体内運命試験では M17 の方がプロチオコナゾールよりも多く存在していること及び次世代への影響が M17 でより明らかに認められることを勘案して、M17 で得られた無毒性量を一日摂取許容量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)設定の根拠にすることが妥当と考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は代謝物 M17 のラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、代謝物 M17 のウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に重篤な影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、代謝物 M17 のラット及びマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量である100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロチオコナゾール

英名：prothioconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：(RS)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione

CAS (No.178928-70-6)

和名：2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

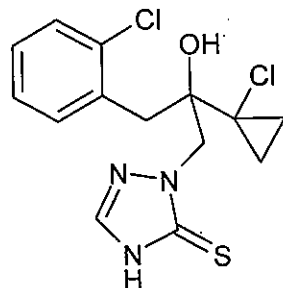
4. 分子式

$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$

5. 分子量

344.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロチオコナゾールは、バイエルクロップサイエンス社により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。麦類の赤かび病及び赤かび病の産生するかび毒抑制に、種子処理あるいは散布処理で効果を示す。病原菌に対する作用機構は、他のトリアゾール系殺菌剤と同様にエルゴステロールの生合成の過程において 2,4-メチレンジヒドロラノステロールの C14 位の脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

プロチオコナゾールは、国内では農薬登録されておらず、EU、豪州、米国及びカナダで登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（うり科果菜類等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、プロチオコナゾールのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの([phe-¹⁴C]プロチオコナゾール)、トリアゾール環の3及び5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([tri-¹⁴C]プロチオコナゾール)又は代謝物M17のフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの([phe-¹⁴C]M17)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からプロチオコナゾールの濃度(mg/kg又はµg/g)に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(i)

Wistar ラット(一群雌雄各5匹)に、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを2 mg/kg 体重(以下[1.(1)]において「低用量」という。)若しくは150 mg/kg 体重(以下[1.(1)]において「高用量」という。)で単回経口投与、低用量の非標識体を14日間(雄)~15日間(雌)反復経口投与した後、低用量の[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを単回経口投与又は雄ラット(5匹)に[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを5 mg/kg 体重で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

投与後の血漿中放射能濃度の経時変化は投与用量、投与回数によらず類似していた。いずれの試験群でも血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1時間以内にC_{max}に達し、その後1~2時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。この血漿中放射能濃度の挙動は雌でより顕著であった。放射能の消失は速やかで、β相のT_{1/2}は8~19時間であった。(参照1、2、90、95)

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール				[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T _{max} (hr)	0.43	0.52	0.71	0.63	0.18	0.21	0.38
C _{max} (µg/mL)	0.43	0.92	69.8	45.0	0.65	0.47	0.35
T _{1/2} [α相] (hr)	0.926	0.499	0.404	0.350	0.446	0.597	0.424
T _{1/2} [β相] (hr)	16.8	18.7	9.83	9.16	8.08	11.9	8.91
AUC (hr · µg/mL)	6.31	8.43	358	249	5.84	1.77	1.67

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1) ④b.]の胆汁及び尿中排泄率並びに動物体内(約1%TAR)の放射能の合計から経口投与後48時間の吸収率は少なくとも93%であった。(参照1、2、90、95)

② 分布

血中濃度推移検討試験[1. (1) ①a.]で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

と殺時の動物体における放射能の残留量は、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾール投与168時間後で0.1~1.5%TAR、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール投与48時間後で1~6%TARと少なかった。大部分の臓器及び組織における残留放射能濃度は低かったが、肝臓では比較的高濃度が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球で高かった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は雌に比べて雄で高かったが、高用量投与群及び反復投与群の甲状腺における濃度は雄に比べて雌で高かった。低用量単回投与群の雌雄、高用量投与群の雄及び反復投与群の雄では、甲状腺の残留放射能濃度は検出限界未満であった。(参照1、2、90、95)

表2 主要組織における残留放射能濃度(μg/g)

標識体	投与条件	性別	投与168時間後
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg体重 (単回)	雄	肝臓(0.248)、腎臓(0.020)、胃腸管(0.013)、赤血球(0.013)、肺(0.009)、脾臓(0.004)、心臓(0.004)、皮膚(0.004)、大腿骨(0.003)、カーカス ¹ (0.003)、血漿(0.002)
		雌	腎臓(0.020)、肺(0.017)、肝臓(0.013)、赤血球(0.007)、胃腸管(0.007)、脾臓(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.003)、血漿(0.003)
	150 mg/kg体重 (単回)	雄	肝臓(0.017)、赤血球(0.005)、腎臓(0.004)、肺(0.002)、心臓(0.002)、脾臓(0.002)、胃腸管(0.002)、血漿(0.001)
		雌	甲状腺(0.057)、副腎(0.008)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、肝臓(0.004)、肺(0.004)、腎臓(0.003)、子宮(0.003)、胃腸管(0.002)、赤血球(0.002)、カーカス(0.002)、脾臓(0.002)、骨格筋(0.002)、血漿(0.0004)
標識体	投与量	性別	投与48時間後
[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	5 mg/kg体重 (単回)	雄	肝臓(0.596)、胃腸管(0.425)、腎臓(0.050)、甲状腺(0.025)、赤血球(0.012)、肺(0.012)、副腎(0.008)、血漿(0.007)
		雌	肝臓(0.605)、胃腸管(0.076)、腎臓(0.048)、肺(0.015)、赤血球(0.014)、脾臓(0.006)、血漿(0.005)
	2 mg/kg体重 (反復)	雌	甲状腺(0.057)、胃腸管(0.043)、肝臓(0.030)、腎臓(0.018)、副腎(0.007)、肺(0.006)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、赤血球(0.004)、子宮(0.004)、カーカス(0.004)、脾臓(0.003)、心臓(0.002)、血漿(0.002)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

③ 代謝

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表3に示されている。

代謝物の組成には標識位置の違いによる明確な差異は認められなかった。尿、糞及び胆汁から未変化のプロチオコナゾールを含む18成分が同定され、未変化のプロチオコナゾール、代謝物M03又はM04及びM17が10%TARを超えて認められた。

尿中では10%TARを超える代謝物は認められず、少量の代謝物として雌では主に代謝物M03又はM04が、雄では代謝物M34及びM35が認められた。糞中における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び代謝物M17であった。胆汁中における主要成分はグルクロン酸抱合された代謝物M03及びM04であったが、糞中では抱合化された代謝物はほとんど検出されなかった。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による代謝物M03又はM04の生成、②脱イオウによる代謝物M17の生成、③代謝物M17のフェニル基の酸化的水酸化により生じる代謝物M20、M21、M30又はM31とその後のグルクロン酸抱合による代謝物M27、M32の生成と考えられた。(参照1、2、90、95)

表3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与条件	性別	試料	プロチオコナゾール	代謝物
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	M40(2.3)、M34(0.8)、M35(0.8)
			糞	1.4	M21(5.3)、M30(5.0)、M31(3.6)、M17(3.5)、M20(1.4)、M02(1.3)、M09(0.4)、M08(0.3)
		雌	尿	0.5	M03又はM04(4.5)、M34(1.4)、M40(0.8)、M35(0.2)、M17(0.1)
			糞	21.1	M17(13.2)、M02(4.4)、M21(2.6)、M06(1.6)、M09(1.5)、M31(1.2)、M30(1.1)、M20(1.1)、M08(0.6)
	150 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	0.04	M40(0.9)、M34(0.3)、M35(0.2)、M03又はM04(0.1)、M17(0.02)
			糞	22.3	M17(13.5)、M02(7.7)、M09(2.6)、M21(2.4)、M20(1.8)、M30(1.2)、M31(0.8)、M08(0.7)、M06(0.4)
		雌	尿	1.0	M03又はM04(7.7)、M34(0.6)
			糞	19.4	M17(17.7)、M02(8.2)、M09(2.7)、M21(2.0)、M20(1.8)、M31(1.2)、M30(0.9)
[phe- ¹⁴ C] プロチオ	5 mg/kg 体重	雄	尿	—	M34(0.7)、M35(0.5)
			糞	10.6	M17(6.7)、M30(2.9)、M21(2.3)、M02(2.0)

コナゾール	(単回)				M31(2.0)、M20(1.1)、M06(0.7)、M09(0.7)、M08(0.4)
	2 mg/kg 体重 (反復)	雄	尿	—	M34(0.5)、M35(0.2)
			糞	13.1	M21(5.5)、M30(5.1)、M17(3.7)、M02(3.0)、M31(2.7)、M20(2.2)、M06(1.0)、M09(1.0)、M08(0.5)
	雌	尿	0.9	M03 又は M04(3.9)、M34(1.0)	
糞		9.9	M17(15.5)、M02(3.0)、M08(0.6)、M09(1.0)、M20(1.4)、M21(3.6)、M30(4.5)、M31(1.8)		
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	4.6	M03 又は M04(45.5)、M27+M32+M38(9.5)、M02(1.9)、M17(0.4)
[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	3.4	M03 又は M04(46.6)、M27+M32+M38(7.9)、M02(2.2)、M17(0.5)

—: 検出されなかった。

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]で得られた尿、糞及び呼気を用いて排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

性別、投与量及び投与回数によらず、放射能の回収率は90~108%TARであった。総排泄量は90~100%TARであり、投与放射能は、主に糞中に排泄された。尿中排泄量は雌の方が雄より僅かに多かった。呼気への排泄はほとんど認められなかった(投与後48時間で0.06%TAR)。(参照1、2、90、95)

表4 尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後168時間)				[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後48時間)		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
尿	10.5	16.0	3.7	11.8	4.6	5.1	10.2
糞	84.5	78.4	95.9	87.8	85.4	93.2	86.8
総排泄量	95.0	94.4	99.6	99.6	90.0	98.3	97.0

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したWistarラット(雄8匹)に[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回十二指腸内投与又は胆管カニューレを挿入したWistarラット(雄20匹)に[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回経口投与して、

胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能の 80~90% TAR が胆汁から回収され、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。(参照 1、2、90、95)

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 48 時間)	[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 6 時間)
胆汁	90.2	82.2
尿	2.0	1.2
糞	1.3	1.5
総排泄量	93.5	84.9

(2) ラット(ii)

Wistar ラット (雌雄各 9 匹) に [tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 4 mg/kg 体重で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

雄では投与 1 時間後にほとんどの臓器及び組織で放射能濃度が最大となり、雌では雄より吸収が遅延し、投与 8 時間後に最大となった。最高濃度は肝臓で認められ、次いで腎臓 (腎髄質又は腎皮質) 及び脂肪 (褐色脂肪又は腎周囲の脂肪) で高濃度の残留が認められた。甲状腺及び副腎における残留放射能濃度も比較的高かった。いずれの臓器及び組織においても、放射能の消失は速やかであり、ほとんどの臓器及び組織の投与 24 時間後における残留放射能濃度は最高濃度の 1/2 未満まで減少し、投与 168 時間後では定量限界に近く、最高濃度の約 10% 未満まで減少した。(参照 1、3、90、95)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	雄：投与 1 時間後 / 雌：投与 8 時間後	投与 168 時間後
雄	肝臓(1.78)、腎髄質(0.64)、褐色脂肪(0.36)、腎皮質(0.3)、腎周囲脂肪(0.29)、副腎(0.27)、甲状腺(0.23)、膀胱(0.11)、血液(0.11)	肝臓(0.17)、腎髄質(0.02)、腎皮質(0.02)、皮膚(0.01)、血液(0.01)
雌	肝臓(0.86)、膀胱(0.63)、甲状腺(0.29)、褐色脂肪(0.25)、腎髄質(0.21)、副腎(0.14)、腎周囲脂肪(0.13)、血液(0.13)	甲状腺(0.02)、肝臓(0.01)、腎髄質(0.01)、副腎(0.01)、腎皮質(0.01)、肺(0.01)、皮膚(0.01)、血液(0.01)

(3) ラット (代謝物 M17)

Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与 1.49 時間後に C_{max} に達した。その後 2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆され、放射能の消失半減期は 44.3 時間と算出された。(参照 1、4、90、95)

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ¹⁴ C]M17
T_{max} (hr)	1.49
C_{max} (µg/mL)	0.052
$T_{1/2}$ (hr)	44.3
AUC (hr · µg/mL)	1.54

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (3)④b.]の胆汁及び尿中排泄率の合計から得られた吸収率は少なくとも 90.6%であった。(参照 1、4、90、95)

② 分布

排泄試験[1. (3)④a.]で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット (雄 10 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

1 mg/kg 体重投与群の投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 48 時間後の動物体における放射能の残留量は約 5% TAR と少なかった。肝臓で最も高濃度の放射能が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球、肺であった。それ以外の臓器及び組織における残留放射能濃度は 0.002~0.009 µg/g と低く、M17 の関連成分が臓器及び組織中に蓄積する可能性は示唆されなかった。(参照 1、4、90、95)

表 8 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与 48 時間後
肝臓(0.68)、胃腸管(0.16)、腎臓(0.06)、赤血球(0.03)、肺(0.01)、血漿(0.01)

③ 代謝

胆汁中排泄試験[1. (3)④b.]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量

試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中の代謝物は表 9 に示されている。

胆汁中に最も多く検出された代謝物は、M55 及び M56 と推定された。そのほかに代謝物 M27、M38、M51、M52 及び M53 が検出された。

主要代謝経路は、①フェニル基の酸化的水酸化により生じる代謝物 M26 のグルクロン酸抱合による代謝物 M27 の生成、②フェニル基の水酸化による代謝物 M51 及び M55 の生成とそのグルクロン酸抱合による代謝物 M52 及び M56 の生成と考えられた。(参照 1、4、90、95)

表 9 投与後 48 時間における胆汁中の代謝物 (%TAR)

試料	プロチオコナ ゾール	代謝物
胆汁	—	M55+M56 ^a (14.5)、M53+M38(9.3)、 M51+M52(8.9)、M27(3.8)、M55+M56 ^a (3.1)

—: 検出されなかった a: M55 及び M56 の立体異性体と推定された。

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験及び呼気排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 48 時間で投与放射能の大部分が尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄され、呼気中排泄はほとんど認められなかった。(参照 1、4、90、95)

表 10 投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	排泄試験	呼気排泄試験
呼気	/	0.2
尿	11.2	9.8
糞	67.9	74.4
総排泄率	79.1	84.4

/: 該当なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入した Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

投与後 48 時間で 85%TAR が胆汁から回収され、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。(参照 1、4、90、95)

表 11 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]M17
胆汁	85.0
尿	5.6
糞	2.0
総排泄率	92.6

(4) ヤギ (ii)

泌乳ヤギ (Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭) に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日 (246 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} (1.70 µg/mL) に達し、その後は速やかに減少した。T_{1/2} は 5.3 時間で、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.1 µg/mL まで減少した。(参照 1、5、90、95)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.042 及び 0.071 µg/mL であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.02 及び 0.026 µg/mL に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。(参照 1、5、90、95)

③ 可食部における残留量

と殺時 (最終投与 5 時間後) の可食部 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) では、腎臓 (6.76 µg/g) 及び肝臓 (6.09 µg/g) で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.15~0.17 及び 0.08~0.10 µg/g であった。可食部における残留量は約 1%TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 1、5、90、95)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪) を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 12 に示されている。

乳汁中では未変化のプロチオコナゾールを含め 12 成分が同定された。乳汁中の主要成分は代謝物 M03 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の分布は比較的類似し、主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び代謝物 M03 で

あった。ほかに肝臓では代謝物 M09、脂肪では代謝物 M17 が多く検出された。
(参照 1、5、90、95)

表 12 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコ ナゾール	代謝物
乳汁	0.9	M03 ^a (12.0)、M22+M32+M38(3.8)、M17(2.8)、M34(2.4)、M09(2.1)、 M18(2.0)、M14(2.0)、M02(1.3)
肝臓	12.9	M09(11.2)、M03 ^a (10.0)、M11(5.1)、M35(5.0)、M02(2.8)、M10(2.4)、 M21(1.5)、M32(1.5)、M17(1.2)
筋肉	13.4	M03 ^a (14.8)、M11(5.4)、M09(4.9)、M17(3.0)、M10(2.1)、M02(1.1)
腎臓	18.0	M03 ^a (34.3)、M11(7.4)、M10(4.0)、M09(3.1)、M02(2.6)、M17(1.3)
脂肪	13.3	M17(19.0)、M03 ^a (10.1)、M09(3.6)、M11(3.2)、M10(2.5)、M02(0.8)

^a: 代謝物 M20 が<0.7~1.8%含まれると推定された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、66.6%TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 42.4%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行率は極めて少なく、0.02%TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16~17%TAR (単回投与量の約 50%) が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 1、5、90、95）

(5) ヤギ ([tri-¹⁴C]プロチオコナゾール)

泌乳ヤギ (Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭) に、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日 (195 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} (2.47 µg/mL) に達し、その後は速やかに減少した。T_{max} は 0.57 時間、C_{max} は 2.58 µg/mL、T_{1/2} は 7.7 時間と算出され、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.19 µg/mL まで減少した。（参照 1、6、90、95）

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.127 及び 0.242 µg/mL であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.080 及び 0.151 µg/mL に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可

能性は低いと推察された。(参照 1、6、90、95)

③ 可食部における残留量

と殺時(最終投与 5 時間後)の可食部(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)では、肝臓(6.25 µg/g)及び腎臓(4.51 µg/g)で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.11~0.21 及び 0.12~0.14 µg/g であった。可食部における残留量は約 1% TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 1、6、90、95)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部(肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪)を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 13 に示されている。

乳汁中では未変化のプロチオコナゾールを含む 7 成分が同定された。乳汁中の主要成分は代謝物 M48 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出された。主要成分は未変化のプロチオコナゾール、代謝物 M03^a 及び M11 であった。ほかに筋肉では代謝物 M48、脂肪では代謝物 M17 が多く検出された。(参照 1、6、90、95)

表 13 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	3.2	M48(41.1)、M03 ^a (4.4)、M01(4.4)、M11(3.6)、M09(3.3)、M17(1.4)
肝臓	16.8	M09(11.0)、M54(6.5)、M03 ^a (6.1)、M11(5.0)、M17(4.9)、M02(4.6)、その他の代謝物の硫酸抱合体(3.9)、M21(2.9)、M48(2.0)、M06(0.6)
筋肉	7.2	M48(29.6)、M03 ^a (13.6)、M11 ^b (8.0)、M02+M09 ^c (5.3)、M17(0.9)
腎臓	19.5	M03 ^a (33.9)、M11 ^b (11.6)、M48(9.0)、M09(3.6)、M02(3.4)、M17(3.0)
脂肪	16.1	M17(15.1)、M48(12.4)、M03 ^a (11.9)、M11(11.2)、M02+M09 ^c (8.3)

a: 代謝物 M20 が少量含まれると推定された。

b: 代謝物 M10 及びその他のプロチオコナゾール水酸化体のグルクロニドと推定された。

c: 代謝物 M02 及び M09 の混合画分、両者が明確に分離されなかった。

ヤギにおけるプロチオコナゾールの主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による代謝物 M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とグルクロン酸抱合による代謝物 M11 の生成、③脱イオウによる代謝物 M17 の生成、④代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M21 及び M31 の生成とグルクロン酸抱合による代謝物 M22 又は M32 の生成、⑤プロチオコナゾール又は代謝物 M21 のフェニル基の酸化による代謝物 M14 又は M55 の生成、⑥トリアゾール環の開裂による

代謝物 M48 (チオシアネート) の生成と推定された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時 (最終投与 5 時間後) までに、58.8% TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 34.5% TAR、糞中排泄率は 24.2% TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行は極めて少なく、0.03% TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16~17% TAR (単回投与量の約 50%) が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。(参照 1、6、90、95)

(6) ヤギ (代謝物 M17)

泌乳ヤギ (Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭) に、[phe-¹⁴C]M17 を 10 mg/kg 体重/日 (195 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max} (2.0 $\mu\text{g/mL}$) に達した後、速やかに減少した ($T_{1/2}$: 8.3 時間)。投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.144 $\mu\text{g/mL}$ まで減少した。(参照 1、7、90、95)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.270 及び 0.282 $\mu\text{g/mL}$ であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.074 及び 0.084 $\mu\text{g/mL}$ に減少した。したがって、未変化の M17 及びその関連成分が乳汁中に蓄積する可能性は低いと推察された。(参照 1、7、90、95)

③ 可食部における残留量

と殺時 (最終投与 5 時間後) の可食部 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) では、肝臓 (18.4 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (19.0 $\mu\text{g/g}$) で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.22~0.24 及び 0.23~0.28 $\mu\text{g/g}$ であった。可食部における残留量は 1.9% TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 1、7、90、95)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪) を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 14 に示されている。

乳汁中から未変化の M17 は検出されなかった。乳汁中の主要成分は、代謝物 M59、M60 と M61 の混合物であった。ほかに代謝物 M55、M56 及び M18 も比較的多く検出された。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出されたが、定量的分布は異なっていた。各試料中の主要成分は、肝臓では未変化の M17 及び代謝物 M21、腎臓では代謝物 M18 及び M55、筋肉中では代謝物 M55 及び M56、脂肪中では未変化の M17、代謝物 M55 及び M21 であった。(参照 1、7、90、95)

表 14 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	M17	代謝物
乳汁	—	M59+M60+M61(44.0)、M18(6.2)、M56(5.5)、M55(5.4)、M38/M22(5.1)、M32+M57+M58(2.6)、M31(1.6)、M30(1.4)
肝臓	31.2	M21(8.4)、M55 ^c (5.8)、M30 ^a (4.8)、M38/M22(2.8)、M32+M57+M58(2.7)、M31 ^b (2.2)、M56(1.2)、M20(1.0)
腎臓	7.7	M18(24.1)、M55(21.0)、M38/M22(7.3)、M32+M57+M58(4.9)、M21(4.1)、M56(1.6)、M20(1.2)
筋肉	1.8	M55(20.9)、M56(10.8)、M32 ^e (5.9)、M22(5.8)、M38(5.2)、M20(4.8)、M18 ^d (3.6)、M21(3.0)、M30(2.8)、M31 ^c (1.7)
脂肪	13.9	M55(22.9)、M21(14.6)、M31(5.4)、M32+M57+M58(5.3)、M22(4.7)、M56(4.3)、M18/M38(4.2)

—: 検出されず。

a: 代謝物 M18 が含まれることが示唆された。

b: 代謝物 M24 が含まれることが示唆された。

c: 脱チオ-4,5-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニドも含まれることが示唆された。

d: 代謝物 M32 及び M57 も含まれることが示唆された。

e: 代謝物 M20 が微量含まれることが示唆された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時(最終投与 5 時間後)までに、73.9% TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 53.1% TAR で、糞中排泄率は 20.7% TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行は極めて少なく、0.05% TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 21~23% TAR が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。(参照 1、7、90、95)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

春小麦(品種: Kadett)の種子に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールをアセトニトリルに溶解し、7.97 µg/種子(通常量)又は 39.9 µg/種子(5 倍量)の用量で処理し、処理当日に播種し、処理 57 日後に青刈り茎葉を、110 日後に飼料用茎葉を、処理 153 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 15 に示されている。通常量処理区では、いずれの試料においても残留放射能濃度は 0.03 mg/kg 以下と低かったため、詳細な分析は実施されなかった。5 倍量処理区では、青刈り茎葉、飼料用茎葉及び収穫期の麦わらの残留放射能 (0.07~0.28 mg/kg) の 75~85% が抽出されたが、その約 50% が水相に留まり、有機溶媒に移行した放射性成分のみの同定を行った。青刈り茎葉及び飼料用茎葉の抽出液からそれぞれ 8 成分、麦わらから 10 成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は青刈り茎葉では代謝物 M20+M21 及び M17、飼料用茎葉では代謝物 M17、麦わらでは代謝物 M28 及び M17 であった。玄麦中の残留放射能量は少なかったため分析は実施されなかった。水溶性画分の残留放射能の同定は実施されていないので全体の同定率は 33% 以下であった。

(参照 1、8、90、95)

表 15 種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理区	試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
通常量	青刈り茎葉	0.02		
	飼料用茎葉	0.02		
	麦わら	0.03		
	玄麦	0.008		
5 倍量	青刈り茎葉	0.07	0.4	M20+M21(12.0)、M17(10.9)、M05 ^a (2.1)、M23(1.5)、M24(1.5)、M08(1.3)、M07(0.6)
	飼料用茎葉	0.09	0.8	M17(6.4)、M20+M21(3.8)、M24(2.5)、M23(1.8)、M05 ^a (1.5)、M47(0.8)、M07(0.2)、M25(0.2)
	麦わら	0.28	0.6	M17 ^b (11.7)、M28 ^a (10.6)、M21(3.8)、M24(3.3)、M23(2.9)、M20(2.4)、M47(1.4)、M25(0.8)、M07(0.4)
	玄麦	0.01		

^a: 仮同定

^b: 抱合体含む。

(2) 小麦②

春小麦 (品種: Kadett) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C] プロチオコナゾールを推奨使用量 (200 g ai/ha) の 10% 過剰量 (220 g ai/ha) の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回散布処理し、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉を、26 日後に飼料用茎葉を、処理 48 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 16 に示されている。青刈り茎葉、飼料用茎葉及び麦わらから 13 成分が、玄麦からは 8 成分が同定

された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物として M17 がいずれの部位からも 10%TRR を越えて検出された。ほかに代謝物 M08、M20、M21、M24 及び M28 が比較的多く検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。玄麦中の残留放射能の約 40% の非抽出残留物をジアスターゼで処理して 14.7% が可溶化されたが、ジクロロメタン相には分配されなかった。(参照 1、9、90、95)

表 16 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
青刈り茎葉	10.5	3.3	M17(35.4)、M28(8.6)、M07(7.1)、M08(6.9)、M24(4.5)、M05(2.5)、M20(2.4)、M21(1.2)、M23(1.1)、M26(0.1)
飼料用茎葉	8.9	2.6	M17 ^c (20.7)、M24(9.4)、M20(8.5)、M21(6.7)、M08(5.1)、M25(4.6)、M07(3.3)、M28(2.6)、M23(1.2)、M05(0.9)、M47(0.7)、M26(0.5)
麦わら	26.7	3.7	M17 ^c (29.0)、M07(8.4)、M28(7.3)、M08(6.1)、M24(5.8)、M20(2.9)、M21(2.7)、M25 ^a (2.0)、M47(1.8)、M05(1.3)、M23(1.2)、M26(0.7)
玄麦	0.08	1.0	M17(15.9)、M28(8.4)、M24(2.8)、M05(1.3)、M08(1.3)、M20+M21 ^b (1.1)

a: ベンジルプロピオジオールと明確に分離せず、個別の定量ができなかった。

b: M20 と M21 の含量、明確に分離できなかった。

c: 抱合体を含む。

(3) 小麦③

春小麦 (品種: Butte) に、フロアブル剤に調製した [tri-¹⁴C] プロチオコナゾールを推奨使用量の 1.4 倍量に相当する量として合計 470 g ai/ha (1 回目: 178 g ai/ha、2 回目: 292 g ai/ha) の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回処理し、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉を、2 回目処理 26 日後に飼料用茎葉を、2 回目処理 64 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 17 に示されている。

[phe-¹⁴C] プロチオコナゾール処理 [2. (2)] と比べて多量の放射能が玄麦から検出された。

青刈り茎葉、飼料用茎葉及び麦わらのいずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は M17、M41 又は M42 であった。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び代謝物 M17 は検出されず、主要代謝物として代謝物 M41 及び M43 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは作物のいずれの部位からも検出されなかった。(参照 1、10、90、95)

表 17 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
青刈り茎葉	7.96	5.0	M17(18.8)、M41(12.0)、M28 ^a (3.4)、M25(2.9)、 M42(2.8)、M39 ^a (2.2)、M26(2.0)、M08(2.0)、 M32 ^a (1.9)、M43(1.4)、M45(1.0)、M19/M12 の 混合画分(0.7)、M42/M43 の混合画分(0.4)
飼料用茎葉	11.2	2.9	M41(24.8)、M17(11.8)、M42(7.6)、M24(6.8)、 M28 ^a (6.3)、M43(4.5)、M45(2.0)、M19/M12 の 混合画分(2.0)、M42/M43 の混合画分(1.7)、複数 成分 ^c (1.7)、M08(1.0)
麦わら	7.94	6.1	M17(8.8)、M42(7.7)、M24(6.2)、M26 ^b (5.5)、 M28 ^{a,b} (5.0)、M43(4.6)、M41(4.0)、複数成分 ^c (2.2)、 M45(2.1)、M25(2.1)、M44(1.6)、M42/M43 の混 合画分(0.7)、M08(0.6)
玄麦	4.97	—	M41(71.1)、M43(19.0)、M42(0.4)

— : 検出されず。

a : 複数の異性体を含む。

b : 酸加水分解抽出液から検出された M26 の量を M28 に加えた。

c : 熱水抽出画分に認められ、明確に分離できなかったプロチオコナゾール、代謝物 M08、M17、
M25、M40、M41 及び M42 の総量。

(4) らっかせい①

らっかせい (品種 : Georgia Green) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C] プロチオコ
ナゾールを推奨使用量 (812 g ai/ha) の 10% 過剰量 (893 g ai/ha) の用量で、
子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20~22 日
間隔で計 3 回散布し、成熟期 (最終処理 21 日後) に子実及び茎葉部を採取して、
植物体内運命試験が実施された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 12 成分が同定された。茎葉部
の主要代謝物は M17 及び M37 であり、ほかに代謝物 M15、M16 及び M20 も比
較的多く検出された。子実では未変化のプロチオコナゾールは検出されず、約
50%TRR が脂肪酸中に取り込まれた。子実における主要代謝物は M36 及び M37
であった。(参照 1、11、90、95)

表 18 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
茎葉部	108	1.8	M17(28.2)、M37(14.1)、M15+M16(7.4)、 M20(7.3)、M36(5.2)、M05 ^a (3.2)、M07(2.1)、 M21(2.0)、M08(1.6)、M28 ^{a,b} (1.2)
子実 (ヘキサ ン還流抽出)	0.30	—	脂肪酸(42.6)、M37(12.2)、M36(5.4)、 M28 ^{a,b} (3.4)、M07(1.5)
子実 (MSPD 法)	0.29	—	脂肪酸(47.8)、M36(9.0)、M37(7.6)、 M28(1.0)

—: 検出されず。

a: 仮同定成分。

b: 酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

(5) らっかせい②

らっかせい (品種: Georgia Green) に、乳剤に調製した [tri-¹⁴C] プロチオコナゾールを、推奨使用量 (812 g ai/ha) の 10% 過剰量 (893 g ai/ha) の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに 20~22 日間隔で計 3 回散布し、成熟期 (最終処理 14 日後) に子実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 19 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 18 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 であり、ほかに代謝物 M20 も比較的多く検出された。子実では未変化のプロチオコナゾールは検出されず、主要代謝物として M41 及び M42 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは茎葉部及び子実からは検出されなかった。(参照 1、12、90、95)

表 19 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
茎葉部	47.4	6.6	M17(23.6)、M28 ^{a,b,c} (7.6)、M20(6.6)、M29 ^{a,c} (6.0)、 M05 ^a (5.4)、M37(4.2)、M08(3.6)、M21(3.0)、 M07(2.7)、M39(1.7)、M15+M16 ^c (1.5)、M45(1.5)、 M41(1.2)、M43(0.7)、M42(0.6)、M44 ^a (0.5)
子実 (MSPD 法)	1.40	—	M41(47.8)、M42(24.5)、M17(6.2)、脂肪酸(3.0)、 M43(1.2)

—: 検出されず。

a: 仮同定成分。

b: 酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

c: 複数の異性体の含量。

(6) てんさい①

てんさい (品種: Holly Hybrids) に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量 (単回推奨使用量: 200 g ai/ha) の 1.44 倍量 (4 回合計で 1,150 g ai/ha) の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日目の計 4 回処理し、成熟期 (最終処理 7 日後) に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 20 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 8 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、ほかに代謝物 M12 及び M13 が含量で 10%TRR 検出された。根部からは未変化のプロチオコナゾールは検出されず、2 種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物は M17 (57.3%TRR) であった。

(参照 1、13、90、95)

表 20 てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
茎葉部	4.33	7.5	M17(28.8)、M36 ^a (10.5)、M12 ^a (8.1)、M28 ^a (5.1)、M08(2.0)、M13 ^a (1.9)、M24(1.6)
根部	0.12	—	M17(57.3)、M08(2.5)

—: 検出されず。

^a: 仮同定成分、複数の異性体を含む。

(7) てんさい②

てんさい (品種: Holly Hybrids) に、フロアブル剤に調製した[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量 (単回推奨使用量: 200 g ai/ha) の 1.45 倍量 (4 回合計で 1,160 g ai/ha) の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日目の計 4 回散布し、成熟期 (最終処理 7 日後) に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 21 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 13 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、ほかに代謝物 M12 及び M28 が比較的多く検出された。根部からは未変化のプロチオコナゾールは検出されず、4 種類の代謝物が検出された。根部において代謝物 M17 及び M41 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは検出されなかった。(参照 1、14、90、95)

表 21 てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
茎葉部	5.15	5.1	M17(19.2)、M36 ^{a,b} (9.9)、M28 ^a (6.5)、 M12 ^{a,b} (6.1)、M45+M46(5.1)、M07(4.0)、 M42(4.0)、M44 ^b (3.8)、M08(2.0)、M41(1.6)、 M26(1.2)
根部	0.13	—	M41(29.3)、M17(25.5)、M36 ^{a,b} (5.4)、M08(1.5)

—: 検出されず。

^a: 仮同定成分。

^b: 複数の異性体を含む。

植物体内におけるプロチオコナゾールの主要代謝経路は、①イオウの酸化による代謝物 M07 の生成とその後のイオウの脱離による代謝物 M17 の生成、②代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M20 又は M21 の生成と M28 の生成、③代謝物 M17 のクロロベンジルメチレンの水酸化による M24 の生成とその後のアセチル化による M25 の生成、④プロチオコナゾール又は代謝物 M17 のトリアゾールの脱離によるベンジルプロピルジオールの生成とその抱合体(代謝物 M47) 及び M41 の生成、⑤代謝物 M41 の M42 又は M43 への変換と推定され、ほかに、らっかせいにおいては、代謝物 M07 のフェニル基の水酸化による代謝物 M15 及び M16 の生成並びにてんさいにおいては、代謝物 M36 の生成であると推定された。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、砂壤土(ドイツ)及びシルト質埴壤土(米国)に、0.267 mg/kg 乾土となるように添加し、暗条件下、20℃で最長 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 22 に示されている。

いずれの土壤においても、抽出放射能は経時的に減少した。それに伴い、未抽出残留物及び ¹⁴CO₂ が増加した。未抽出残留物は処理 14 日後に最大(約 41~45% TAR)となった後、試験終了時には減少したことから、未抽出残留物も分解を受ける可能性が示唆された。

未変化のプロチオコナゾールは、処理直後の約 82% TAR から速やかに減少し、1 日後には 40%未満まで減少した。好氣的土壤中における主要分解物は M17 であった。分解物 M17 は未変化のプロチオコナゾールの減少に伴って速やかに増加し、処理 3 日後には最大約 20~40% TAR まで増加した。未変化のプロチオコナゾールは処理 3 日後以降も減少したが、分解物 M17 の量は増加しなかったことから、分解物 M17 も土壤中ですら徐々に分解を受けることが推定された。少量分解物として M06、M07 及び M08 が同定された。これらの分解物も試験期間中の

いずれかの時点まで増加後、120 日後には減少した。

プロチオコナゾールの推定半減期は、砂壌土で 1.2 日、シルト質埴壌土で 21 日と算出された。(参照 1、15、90、95)

表 22 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壤	砂壌土		シルト質埴壌土	
	1	120	1	120
処理後日数 (日)				
総抽出放射能	62.0	57.3	64.6	44.9
プロチオコナゾール	15.2	3.1	38.8	10.5
M06	3.8	1.7	3.4	1.5
M07	—	3.0	—	3.8
M08	<0.1	1.7	0.5	2.4
M17	38.6	42.3	15.0	18.5
M26	—	1.4	—	2.2
¹⁴ CO ₂	0.4	4.1	<0.1	5.5
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.6	35.6	30.7	46.2

—: 検出されず。

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、シルト土壤 (ドイツ) 及び壤質砂土 (米国) に 0.267 mg/kg 乾土となるように添加し、暗条件下、20°C で最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 23 に示されている。

いずれの土壤においても、抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って未抽出残留物及び ¹⁴CO₂ が増加した。¹⁴CO₂ の生成量は、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区の方が [tri-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区より多かった。

未変化のプロチオコナゾールは、いずれの土壤でも処理直後の 73~96%TAR から速やかに減少し、1 日後にはシルト土壤で 10%TAR 未満まで、壤質砂土では約 50%TAR まで減少した。好氣的土壤中における主要分解物は M17 及び M06 であった。分解物 M17 は未変化のプロチオコナゾールの減少に伴って速やかに増加し、処理 7 日後にはシルト土壤で約 50%TAR、壤質砂土で約 30%TAR まで増加した。その後は徐々に分解を受け、処理 365 日後にはシルト土壤で 10%TAR 未満、壤質砂土で約 5%TAR 程度まで減少した。分解物 M06 はシルト土壤で処理 1 日後 (11~13%TAR)、壤質砂土で処理 7 日後 (14~15%TAR) に最大となったが、処理 365 日後には 10%TAR 未満まで減少した。少量分解物として M07 及び M08 も同定された。

プロチオコナゾールの推定半減期は、シルト土壤で約 0.3 日、壤質砂土で約 1

日と算出された。(参照 1、16、90、95)

表 23 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壌	シルト土壌				壤質砂土			
	[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	
処理後日数 (日)	1	365	1	365	1	365	1	365
総抽出放射能	68.4	25.0	68.7	33.4	74.3	47.9	76.3	54.1
プロチオコナゾール	7.9	<2.0	9.0	5.9	46.3	2.3	52.1	4.6
M06	11.3	2.8	12.8	3.1	6.6	7.1	6.4	7.6
M07	—	3.1	—	3.3	—	<2.0	—	2.3
M08	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0
M17	39.8	6.3	38.8	6.1	14.3	21.9	11.7	23.7
M20	<2.0	<2.0	<2.0	—	—	<2.0	—	<2.0
M23	<2.0	2.9	<2.0	2.3	—	<2.0	—	<2.0
M40	/	/	—	—	/	/	—	<2.0
M50	—	<2.0	/	/	—	<2.0	/	/
¹⁴ CO ₂	0.2	17.9	<0.1	5.3	0.1	6.1	<0.1	0.7
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.2	47.3	30.3	56.4	20.6	38.2	22.1	42.8

—: 検出されず。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 4 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25°C で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは 7 日間の試験期間中ほとんど分解せず、いずれの pH でも試験終了時の残存量は 90%TAR 以上であり、加水分解に対して安定であった。pH 4 の酢酸緩衝液では分解物 M17 が僅かに増加 (処理 0 日で 2.2%TAR、処理 7 日後で 5.3%TAR) した。(参照 1、17、90、95)

(2) 水中光分解試験

pH 7 のリン酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は [tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、4.5 mg/L となるように添加した後、25°C で 18 日間キセノン光 (平均光強度: 750 W/m²、波長: 300~800 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは光照射で比較的速やかに分解し、照射 11 日後には 1%TAR 未満まで減少した。プロチオコナゾールの分解と共に分解物 M17 が増

加し、照射 11 日後に最大 (54~56%TAR) となり、その量は試験終了時までほとんど変わらなかった。分解物 M49 も照射 11 日後に最大 (10~13%TAR) となり、その後減少した。ほかに[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールに特有な分解物として、M40 が照射 18 日後に最大 11.9%TAR 検出された。いずれの標識体処理においても、少量の ¹⁴CO₂ (0.5~3%TAR) が生成された。

プロチオコナゾールの水中光分解における推定半減期は 47 時間と算出された。(参照 1、18、90、95)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、穀類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、プロチオコナゾールを代謝物 M17 (脱チオ) に変換した後に分析しており、残留値を両成分の含量で示した。

結果は別紙 3 に示されている。プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の含量の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したブルーベリー (果実) の 1.07 mg/kg であった。(参照 1、19、90、91、95、96、97、98)

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛①

泌乳牛 10 頭 (ホルスタイン種、試験群各 3 頭、対照群 1 頭) に、プロチオコナゾールを 9.9 mg/kg 飼料 (0.5 倍量)、29.5 mg/kg 飼料 (1.5 倍量) 及び 98.4 mg/kg 飼料 (5 倍量) に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 0、4、8、12、16、18、20、22、24、26 及び 28 日後に乳汁を、と殺時に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4① に示されている。

乳汁中においては、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 の含量は投与 1 週間で定常状態となり、98.4 mg/kg 飼料投与群の乳汁中にプロチオコナゾールが 0.0029~0.0061 µg/g、代謝物 M09 及び M17 が検出限界未満 (0.003 µg/g 未満及び 0.001 µg/g 未満) であった。29.5 mg/kg 飼料投与群では、プロチオコナゾールが検出限界未満 (0.001 µg/g 未満) ~0.0026 µg/g、M09 及び M17 が検出限界未満 (0.003 µg/g 未満及び 0.001 µg/g 未満) であった。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、98.4 mg/kg 飼料投与群において、プロチオコナゾールは最大 0.790 µg/g (腎臓)、M09 が最大 0.518 µg/g (肝臓) 及び M17 が最大 0.0297 µg/g (肝臓) 認められた。29.5 mg/kg 飼料投与群にお

いて、プロチオコナゾールは最大で 0.176 $\mu\text{g/g}$ (腎臓)、M09 は最大で 0.181 mg/g (肝臓) 及び M17 は最大で 0.0113 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 認められた。9.9 mg/kg 飼料投与群において、プロチオコナゾールは最大 0.0631 (肝臓)、M09 は最大で 0.0539 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 及び M17 は最大で 0.007 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 認められた。(参照 1、20、90、95)

② 乳牛②

泌乳牛 10 頭 (ホルスタイン種、試験群各 3 頭、対照群 1 頭) に代謝物 M17 を 5.1 mg/kg 飼料 (1.3 倍量)、29 mg/kg 飼料 (7.3 倍量) 及び 125 mg/kg 飼料 (31 倍量) に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 3、5、7、10、12、14、17、19、21、24、26、27 及び 28 日後に乳汁を採取し、最終投与 15~17 時間後にと殺して、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、代謝物 M17、M20 及び M21 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4②に示されている。

乳汁中の代謝物 M17、代謝物 M20 及び代謝物 M21 の含量は 5.1 及び 29 mg/kg 飼料投与群において定量限界 (0.004 $\mu\text{g/g}$) 未満であり、125 mg/kg 飼料投与群においては投与開始 1 週で定常状態となり、試験期間を通じて残留量は僅か (0.008~0.012 $\mu\text{g/g}$) であった。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、125 mg/kg 飼料投与群においては、代謝物 M17 が最大で 1.19 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 M20 が 0.477 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 及び代謝物 M21 が最大 0.383 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 認められた。29 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 M17 が最大 0.178 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 M20 が 0.0635 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 及び代謝物 M21 が最大 0.0853 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 認められた。5.1 mg/kg 飼料投与群では、代謝物 M17 が最大 0.0303 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 M20 が 0.0132 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 及び代謝物 M21 が最大で 0.0192 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 認められた。(参照 1、21、90、95)

7. 原体を用いた毒性試験

(1) 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

プロチオコナゾール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 1、22~24、90、95)

表 24 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		投与量 (mg/kg 体重) 及び観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 5,000 mg/kg 体重：下痢、活動性低下 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：2,000 2,000 mg/kg 体重：皮膚発赤、痂皮 (雌) 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露量：4.99 mg/L
		>4.99	>4.99	粗毛、立毛、呼吸緩徐、努力性呼吸、 鼻汁、活動性低下 死亡例なし

*：溶媒として 2% Cremophor EL 水溶液を用いた。

② 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、200、750 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5% MC+0.4% Tween80 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。一般状態及び FOB において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄において、軟便とそれに関連したと思われる肛門周囲の汚れが認められた。また、750 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌において、自発運動量及び移動運動量の減少が認められた。

死亡率、体重変化、剖検及び病理組織学的検査 (神経組織) においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、750 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量低下等、雌で軟便及び肛門周囲の汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、25、90、95)

(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤウサギ (一群雄 3 匹) を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 26、27)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、陰性であった。(参照 1、28、90、95)

(4) 亜急性毒性試験

① 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。また、各群雌雄各 5 匹を衛星群とし、投与開始 4 週後に免疫学的検査が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

肝薬物代謝酵素の測定において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で EH 及び UDP-GT、同投与群の雌で EH の増加が認められた。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で肝絶対及び比重量²増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、25、90、95）

表 25 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加（投与 1 週以降） ・T.Chol 増加 ・尿中蛋白濃度増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿管管（増悪化） 	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加（投与 1 週以降） ・T.Chol 増加、TG 減少 ・尿中蛋白濃度増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

肝薬物代謝酵素測定において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で UDP-GT の増加、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ECOD、EROD 及び EH の増加、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、ECOD、EROD、ALD 及び GST の増加が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、30、90、95）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び Alb 減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死、門脈周囲性肝細胞脂肪化
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞質細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 300 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 300 mg/kg 体重/日投与群はさらに雌雄各 4 匹を回復群とし、90 日間投与した後、8 週間の休薬期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝 EH の増加が認められた。

病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群及び回復群に認められた腎臓の病変は、腎皮質、時に髄質にかけて限局性から多発性の間質の線維化を伴う慢性的な炎症像を示した。多くの病巣には炎症性細胞浸潤がみられ、隣接する尿細管に時として代償性と考えられる過形成様の変化を呈した。被膜に隣接する病巣にはのう胞が観察された。

回復群においては、主群で認められたほとんどの変化は回復したが、腎臓の病理組織学的変化については回復が認められなかった（のう胞：雄 1 例、間質性腎炎：雄 2 例、雌 1 例）。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で間質性腎炎（急性及び慢性）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、31、90、95）

表 27 90日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び GGT 増加 ・T₄減少 ・肝及び腎比重量増加 ・腎のう胞（皮質）、腎尿細管上皮変性（上皮細胞肥大及び核濃縮を伴う融解） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、ALP 及び GGT 増加 ・T₄減少 ・肝、腎及び胸腺比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・間質性腎炎（急性及び慢性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・間質性腎炎（急性及び慢性）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿による被毛の汚れ等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、32、90、95）

表 28 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・口腔周囲着色[§]（投与 25 日以降） ・自発運動量及び移動運動量減少（いずれも投与 4 週） 	<ul style="list-style-type: none"> ・口腔周囲着色[§]（投与 74 日以降） ・自発運動量（投与 4 週）及び移動運動量減少（投与 4 週及び 13 週）
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿による被毛の汚れ（投与 18 日以降） ・体重増加抑制[§]（投与 7 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿による被毛の汚れ（投与 25 日以降）
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

⑤ 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮〔原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週（投与 3 週後まで）及び 7 日/週（投与第 4 週）〕投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

いずれの検査項目においても検体投与の影響は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、33、90、95）

(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

① 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50 及び 750 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、34、90、95）

表 29 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿行動増加（投与 11 週以降）、流涎（投与 13 週以降） ・ 体重増加抑制（投与 13 週以降） ・ 飲水量増加（投与 1 週以降） ・ Hb 減少 ・ ALP、T.Bil、T.Chol、BUN 及び Cre 増加、TP 及び Alb 減少、T₄ 減少 ・ 尿量増加、尿比重、尿中蛋白濃度、尿 pH 減少及び尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ 慢性腎症増悪化 ・ 膀胱上皮過形成及び限局性炎症性細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿行動増加（投与 11 週以降）、流涎（投与 32 週以降） ・ 体重増加抑制（投与 24 週以降） ・ 飲水量増加（投与 1 週以降） ・ ALP、T.Bil、T.Chol、BUN 及び Cre 増加、Glu 及び T₄ 減少 ・ 尿量増加、尿 pH 減少及び尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・ 肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ 慢性腎症増悪化 ・ 膀胱上皮過形成及び限局性炎症性細胞浸潤
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、40 及び 125 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、腎慢性炎症等、雌で腎結晶様物質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、35、90、95）

表 30 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び Cre 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 腎結晶様物質沈着（炎症部位） ・ 肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞色素沈着（鉄由来） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1～52 週） ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 腎慢性炎症 ・ 肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞色素沈着（鉄由来）
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1～52 週） ・ ALP 増加 ・ 腎慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎結晶様物質沈着（炎症部位） ・ ALP 増加
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50 及び 750 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。750 mg/kg 体重/日投与群については、試験途中で毒性が強く現れたことから、雄では投与 84 週時から 500 mg/kg 体重/日、雌では投与 56 週時から 625 mg/kg 体重/日に用量が下げられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

眼科学的検査において、750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で水晶体水性裂の発生頻度が増加し、雄においても有意差はないものの増加傾向が認められた。この変化は、白内障の前兆と考えられる変化であり、ラットの加齢に伴って発現しやすいことが知られているため、検体による特異的な毒性変化ではなく、同群に生じている全身的な毒性影響の二次的な変化と考えられた。

病理組織学的検査において、750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で、膀胱の移行上皮細胞過形成が認められた。この病変には炎症を伴う例が認められ、これは尿沈渣で観察された黄褐色の球状の結晶物に起因した刺激又は擦過に関連した変化の可能性が示唆された。

750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄では、鼻腔の炎症、肺の誤嚥性炎症、膵臓の血管周囲炎/動脈炎、精巣の精細管萎縮、精巣上体の乏精子症、前立腺萎縮の発生頻度が増加したが、これらは途中死亡例で多くみられており、全身状態の悪化に伴った変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、36、90、95）

表 31 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750/500(雄)、 750/625(雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加（18か月以降） ・蒼白（投与 54 週以降）、削瘦（投与 4 週以降）、鼻口部血液付着（投与 57 週以降）及び一般状態悪化（投与 4 週以降） ・体重増加抑制（投与 1、2 週及び 11 週以降） ・飲水量増加（投与 1 週以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・ALP 及び T.Bil 増加、BUN 及び Cre 増加、Glu、TP 及び Alb 減少、T.Chol 増加、カルシウム及び無機リン増加 ・尿量及び尿蛋白量増加、尿比重及び尿 pH 減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝比重量増加及び腎比重量増加 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・膀胱移行上皮細胞過形成 ・上皮小体び慢性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加（12～18 か月） ・蒼白（投与 39 週以降）、削瘦（投与 11 週以降）、鼻口部血液付着（投与 35 週以降）、一般状態悪化（投与 26 週以降）及び排尿行動増加（投与 11 週以降） ・体重増加抑制（投与 3 週、29 週以降） ・飲水量増加（投与 1 週以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・T.Bil 増加及びカルシウム増加 ・尿量増加及び尿比重減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う）、変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・慢性腎症増悪化 ・膀胱移行上皮細胞過形成
50 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加（投与 11 週以降） ・小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・慢性腎症増悪化 ・T₄低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・T₄低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、37、90、95）

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う）	・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿細管変性/再生、被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う）
70 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ¹⁾ ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿細管変性/再生	・体重増加抑制 ²⁾ ・肝比重量増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1): 70 mg/kg 体重/日投与群では投与 10 週以降、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降に認められた。

2): 70 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 週以降に認められた。

(6) 生殖発生毒性試験

① 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット (CrI:WI(HAN)BR、一群雌雄各 30 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、10、100 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加又は体重増加抑制が、750 mg/kg 体重/日投与群の雌で着床数減少、体重増加抑制等、児動物では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日、児動物は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、38、90、95)

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (投与 4 週以降)、被毛汚れ (投与 3 週以降) ・体重増加抑制 (投与 40 日以降) ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (投与 3 週以降)、被毛汚れ (投与 3 週以降) ・体重増加抑制 (妊娠期間) ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制 (妊娠期間) ・摂餌量減少 (哺育期間) ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少
	100 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	100 mg/kg 体重/日以下	・体重増加抑制	100 mg/kg 体重/日以下
	10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (離乳後) ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (離乳後) ・体重増加抑制 ・臆開口日短縮 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少
	100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

② 発生毒性試験 (ラット) (i)

Wistar ラット (Hsd Cpd:WU、一群雌 26 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、80、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。小眼球症の増加については、発生毒性試験 (ii) [7. (6) ③] の結果、本検体の特異的な作用ではなく、検体の母動物に対する影響により、本系統のラットが有する自然発生病変が増強されたものと考えられた。また、全投与群で第 14 肋骨が増加したが (出現頻度 : 対照群から順に 0.7%、7.1%、10.6%、25.2%)、そのほとんどが痕跡状のものであり、かつ 500 mg/kg 体重/日以下投与群では、背景データの

範囲内（背景データ最高値：24.4%、1990～1994年）であったことが、発生毒性試験 [7. (6)③及び8. (5)④] で確認されている。（参照 1、39、90、95）

表 34 発生毒性試験（ラット）（i）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（妊娠 6～11 日） ・ALT 及び ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重（雌雄） ・小眼球症 ・第 14 肋骨（痕跡又は点） ・第 6 胸骨体不完全骨化 ・第 4 尾椎骨体不完全骨化
500 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加（妊娠 6～20 日） ・補正*体重増加抑制 ・体重増加抑制¹⁾ ・飲水量増加（妊娠 6～20 日） ・T.Chol 増加 ・T₄減少 	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

*: 補正体重増加量 [= (妊娠 20 日の体重 - 妊娠 0 日の体重) - (妊娠子宮重量)] の減少として認められた。

1): 500 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～7 日及び 10～11 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～8 日及び 10～11 日に認められた。

③ 発生毒性試験（ラット）（ii）

Wistar Hannover ラット (CrI:WI(HAN)、一群雌 25 匹) の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、80 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、発生毒性試験（i） [7. (6)②] の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた、小眼球症及び第 14 肋骨（痕跡又は点）の増加について、これらが母動物の毒性に起因して、試験に用いた動物の系統に依存した自然発生性の変化を増加させたものであることを明らかにするために実施された。本試験では自然発生性の小眼球症が少ないとされる系統のラットを用いた。

各投与群において認められた毒性所見は表 35 に示されている。

胎児における外表検査では、小眼球症はいずれの試験群においても認められなかった。眼球に対する精査の結果、眼球の重量、角膜の直径及び面積、眼球の直径及び長さにおいて、対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

骨格検査では、750 mg/kg 体重/投与群で第 14 肋骨（痕跡）の発生頻度が増加した。第 14 肋骨は骨格変異であり、骨格異常に分類される所見が発現していないことから、催奇形性を示唆するものではないと判断した。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等、胎児で第 14 肋骨（痕跡）の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 80 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1、40、90、95）

表 35 発生毒性試験（ラット）（ii）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 補正*体重増加抑制 ・ 摂餌量減少（妊娠 6～12 日） ・ 飲水量増加（妊娠 9～20 日） ・ BUN、T.Chol 及び ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 14 肋骨（痕跡）増加
80 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 補正体重増加量 [= (妊娠 20 日の体重 - 妊娠 0 日の体重) - (妊娠子宮重量)] の減少として認められた。

④ 発生毒性試験（ラット）（iii）

Wistar Hannover ラット (CrI:WI(HAN)、一群雌 29～30 匹) の妊娠 6～19 日に経皮 [I. 原体群 (原体: 1,000 mg/kg 体重/日、原体純度 98.8%、湿らせた原体のみ)、II. 乳剤群 (プロチオコナゾール 25%、有効成分 250 mg/kg 相当)、III. 乳剤希釈群 (乳剤を脱イオン水で 4 倍希釈、有効成分 62.5 mg/kg 相当)、IV. 対照群 (0 mg/kg 体重/日、脱イオン水のみ)、6 時間/日] 投与する発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、41、90、95)

⑤ 発生毒性試験（ウサギ）

チンチラウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6～27 日に強制経口 (原体: 0、10、30、80 及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、350 mg/kg 体重/日投与群では、体重減少 (妊娠 7～16 日)、体重増加抑制 (妊娠 7～28 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 6～11 日以降) が認められた。同群では、流産 (妊娠 22～25 日) 動物数及び全吸収胚動物が各 3 例に認められた結果として着床後死胚数 (初期) 及び率の増加、生存胎児数減少が認められ、母動物に対する毒性の結果によるものと考えられた。

胎児において、350 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に低体重が認められ、低体重に関連したと考えられる第 5 胸骨体及び後肢末節骨の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、42、90、95)

(7) 遺伝毒性試験

プロチオコナゾール原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、

ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されている。その結果、染色体異常試験において、構造的染色体異常が増加し、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験では弱い DNA 損傷性が疑われた。しかし、*in vivo/in vitro* における UDS 試験、小核試験では全て陰性であったことを考慮すると、プロチオコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 1、43~49、90、95)

表 36 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	①16~5,000 µg/7° レット (+/-S9) ②1.6~500µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	①1~40 µg/mL ②0.5~20 µg/mL	陽性*
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79)	4 時間処理： 75~150 µg/mL (+/-S9) 4 時間処理 (追加試験)： 50~100 µg/mL (+/-S9)	陽性**
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79) (Hprt 遺伝子座)	①25~175 µg/mL (-S9) ②5~150 µg/mL (-S9) ①②75~200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500、5,000 mg/kg (単回経口投与) 投与 4、16 時間後	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 投与 16、24、48 時間後	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	50、100、200 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与) 最終投与 24 時間後	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

*：用量相関性がないものの、修復期細胞の有意な増加 (1 回目試験 5 及び 10 µg/mL、2 回目試験 10 及び 15 µg/mL で有意に増加) が認められた。

**：染色体の構造的異常が認められた (数的異常の増加はなし)。

8. 代謝物 M17 を用いた毒性試験

(1) 急性毒性試験 (代謝物 M17)

代謝物 M17 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 37 に示されている。

(参照 1、50~52、90、95、99)

表 37 急性毒性試験結果概要 (代謝物 M17)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		投与量 (mg/kg 体重) 及び観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,810	2,510	雄: 100、500、2,000、2,500、3,150、4,000 雌: 100、1,000、2,000、3,150、4,000 雄 500 mg/kg 体重以上及び雌 1,000 mg/kg 体重以上: 運動性低下、立毛、努力性呼吸及び反射の低下 雄 2,500 mg/kg 体重、雌 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	2,240	3,460	雌雄: 100、500、1,000、2,000、2,500、3,150、4,000、5,000 500 mg/kg 体重以上の雌雄: 運動性及び呼吸障害、立毛、よろめき歩行、眼瞼裂狭小、流涙、痙攣状態、一時的反転 (temporary rolling over)、全身衰弱及び横臥位 雄: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄: 5,000 症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露量: 5.07 mg/L
		>5.07	>5.07	症状及び死亡例なし

*: 溶媒として 1% Cremophor EL 水溶液を用いた。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (代謝物 M17)

NZW ウサギ (一群雌 3 匹) を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 1、53、54、90、95)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、陰性であった。(参照 1、55、90、95)

(3) 亜急性毒性試験 (代謝物 M17)

① 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M17)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M17: 0、30、125、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 2,000 ppm 投与群 (一群雌雄各 10 匹) については別途回復群を設け、5 週間の回復期間を設定した。

表 38 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	9.7	37.2	162
	雌	3.0	12.4	50.9	212

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、雄では 2,000 ppm 投与群で O-DEM が、500 ppm 以上投与群で P450 が増加した。雌では 500 ppm 投与群で N-DEM、O-DEM が、125 ppm 以上投与群で P450 が増加した。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大及び空胞化等、500 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (2.2 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (12.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、56、90、95)

表 39 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・AST、ALT、ALP 及び GLDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ALT 及び T.Chol 増加 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞空胞化（3 例）、び慢性肝細胞脂肪化（2 例）及び小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化（1 例）
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 ・肝臓中 TG 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓中 TG 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大、肝細胞空胞化及び小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化 	125 ppm 以下 毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

② 90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いて混餌（代謝物 M17: 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.5	58.9	294
	雌	16.0	79.5	392

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄では、投与開始後うずくまり、活動低下、一般状態の

悪化が認められ、投与開始 1 週後までに全動物が死亡又は切迫と殺された。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、1,000 ppm 投与群の雌で GST の増加が認められた。200 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD の増加、同投与群の雌で EROD の増加が認められた。40 ppm 以上投与群の雌雄で ALD の増加、同投与群の雄で EROD の増加が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大等、40 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (11.5 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (16.0 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 1、57、90、95)

表 41 90 日間亜急性毒性試験 (マウス、代謝物 M17) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・全動物死亡又は切迫と殺 (投与 3~5 日) ・うずくまり、活動低下、一般状態悪化 (いずれも投与 0 週) ・肝細胞空胞化 (主に雄)、肝細胞壊死 ・脾ろ胞萎縮、赤脾髄細胞数減少、色素食食マクロファージ ・腺胃部多発性びらん (雄 1 例、雌 2 例) 	
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び MCV 減少、MCH 及び MCHC 増加 ・AST、ALT、GLDH 及び TG 増加、T.Chol 減少 ・小葉中心性肝細胞空胞化 (脂肪化) 及び限局性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 2 週以降) ・AST、ALT、GLDH 及び BUN 増加、T.Chol 減少 ・限局性肝細胞壊死 ・卵巣出血性変化
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 5 週以降) ・ALP 増加、Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞単細胞壊死
40 ppm	毒性所見なし	・肝細胞肥大

③ 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いて混餌 (代謝物 M17 : 0、40、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.58	7.81	37.8
	雌	1.62	8.53	42.8

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雄で、N-DEM、O-DEM、P450、ECOD 及び EH の増加、同投与群の雄では GST の増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄:7.81 mg/kg 体重/日、雌:8.53 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、58、90、95)

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓中 TG 増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓中 TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 30 週間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いて混餌 (代謝物 M17: 0、40、300 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与し、30 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 44 30 週間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.35	10.1	69.8
	雌	1.54	11.1	77.2

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で、N-DEM、O-DEM 及び P450 の増加が認められた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄:10.1 mg/kg 体重/日、雌:11.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、60、90、95)

表 45 30 週間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝臓中 TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ T₄ 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝臓中 TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ T₄ 減少
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験 (代謝物 M17)

① 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、代謝物 M17)

Wistar ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (代謝物 M17 : 0、20、140 及び 980 ppm : 平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 46 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、代謝物 M17) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	140 ppm	980 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	8.0	57.6
	雌	1.6	11.2	77.4

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

病理組織学的検査において、980 ppm 投与群の雌で、卵巣のう胞の増加及び萎縮の発生頻度減少が認められ、卵巣の比重量増加と関連した変化であるが、加齢性変化の遅延に伴った所見と考えられた。また、同群の雌に認められた脳の側頭葉圧迫及び水頭症/脳室拡張の発生頻度減少は、下垂体腫瘍の発生頻度の減少に関連した変化と考えられた。ほかに、980 ppm 投与群の雄で下垂体前葉のう胞の発生頻度増加 (9/44 例) が認められたが、その発生頻度は背景データ (3/50~11/50 匹) の範囲内であり、投与に起因する毒性影響ではないと考えられた。また、雌で脊髄の神経根神経症発生頻度増加が認められたが、その他の神経組織において増加した病変はないことから自然発生病変である可能性が高く、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 1.1 mg/kg 体重/日、雌 : 1.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、59、90、95)

表 47 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝物 M17）で認められた
毒性所見

投与群	雄	雌
980 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝細胞細胞質好酸性化 ・ 甲状腺 C 細胞限局性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 31 週以降） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大及び肝細胞細胞質好酸性化 ・ 肺泡沫細胞集簇 ・ 甲状腺コロイド内鉍質沈着 ・ 副腎皮質限局性過形成
140 ppm 以上	・ 肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化（単細胞）	・ 肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化（単細胞）
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

② 2年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）

B6C3F1 マウス（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、12 か月と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いて混餌（代謝物 M17：0、12.5、50 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与し、2 年間発がん性試験が実施された。

表 48 2年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	50 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	12.8	51.7
	雌	5.1	20.3	80.0

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

血液生化学的検査では、雄の全投与群において TG の減少が 12 及び 24 か月時に認められた。12 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び背景データ (0.26~2.94 mmol/L) に比べ対照群が高値 (3.82 mmol/L) を示していたことから、偶発的な変化であると考えられた。また、24 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び各投与群の個体値はいずれも背景データ値の範囲内にあることから、偶発的な変化であると考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 ppm (雄: 3.1 mg/kg 体重/日、雌: 5.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、61、90、95)

表 49 2年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝比重量増加	・肝細胞肥大（12 か月時のみ）
50 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞脂肪化	・小葉中心性肝細胞脂肪化
12.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 生殖発生毒性試験（代謝物 M17）

① 2世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、40、160 及び 640 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 50 2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	160 ppm	640 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.7	10.4	42.6
		雌	3.0	12.0	49.5
	F ₁ 世代	雄	2.5	10.0	41.2
		雌	4.8	18.6	72.6

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

親動物では 640 ppm 投与群において難産が認められた（P 世代で 4 例、F₁ 世代で 3 例）。

児動物では、640 ppm 投与群の F₁ 動物において、剖検所見で腎盂拡張、尿管拡張及び肝肥大の発生頻度が出生 0～4 日後の児動物で増加したが、哺乳 21 日後の児動物及び F₂ 動物には認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 160 ppm 以上投与群の雄で肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）、640 ppm 投与群の雌で難産、肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）等、児動物では 640 ppm 投与群の雌雄で同腹児数減少、体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は親動物の雄で 40 ppm（P 雄：2.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：2.5 mg/kg 体重/日）、雌で 160 ppm（P 雌：12.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.6 mg/kg 体重/日）、児動物は雌雄とも 160 ppm（P 雄：10.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：10.0 mg/kg 体重/日、P 雌：12.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、62、90、95）

表 51 2 世代繁殖試験 (ラット、代謝物 M17) で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	640 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・難産、切迫と殺 (4 例) (妊娠 23~24 日) ・摂餌量減少 (哺育期間) ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化) ・肝細胞壊死	・体重増加抑制	・難産、切迫と殺 (3 例) ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化) ・肝細胞壊死
	160 ppm 以上	・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化)	160 ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化)	160 ppm 以下 毒性所見なし
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	640 ppm	・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制		・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制	
	160 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

② 発生毒性試験 (ラット、代謝物 M17) (i)

Wistar ラット (妊娠 21 日帝王切開群 : 一群雌 25 匹、妊娠 16 日帝王切開群 : 一群雌 10 匹) の妊娠 6~15 日に経口 (代謝物 M17 : 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Cremophor EL 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

妊娠 16 日で帝王切開した母動物について、肝機能検査 (ALT 及び AST 測定) 及び肝の病理組織学的検査を実施した結果、ALT 及び AST 活性に影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で第 14 肋骨の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 1、63、90、95)

表 52 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（i）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{a,b}（妊娠 6～11 日） ・摂餌量減少^{a,b}（妊娠 6～11 日） ・肝絶対及び比重量増加^a ・肝炎症巣程度増加^a、小葉中心性肝細胞肥大^a、小葉中心性肝細胞脂肪化^a ・着床後死胚数及び率増加^b、生存胎児数減少^b 	
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・胸骨体、第 1 頸椎体、四肢の基節骨の不完全骨化又は未骨
10 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・第 14 肋骨増加

a：妊娠 16 日帝王切開群

b：妊娠 21 日帝王切開群

③ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（ii）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に経口（代謝物 M17：0、1 及び 3 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験（i）[8. (5) ②]で 10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児において第 14 肋骨増加が認められ、胎児の無毒性量が設定できなかつたので、無毒性量を得るために、さらに低用量が設定された。

母動物においては、検体投与の影響は認められなかつた。

胎児における骨格検査で、3 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨の発生頻度が増加した（左側 25%、右側 26%）。しかし、この発生頻度は背景データ（左：5～32%、右：3～27%）の範囲内にあること、この変化を有する胎児をもつ母動物数に有意差はなかつたことから、この発生頻度増加は検体投与に関連しない偶発的な所見と考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 3 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1、64、90、95）

ラットを用いた発生毒性試験（i）及び（ii）の総合評価として、胎児に対する無毒性量は 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。

④ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）＜第 14 肋骨の再評価＞

ラットを用いた発生毒性試験（i）[8. (5) ②]及び（ii）[8. (5) ③]において、第 14 肋骨の発生頻度増加が認められたが、その程度については検査されていなかった。したがって、この第 14 肋骨の程度を骨格標本から再度精査した。

過剰肋骨の長さから、正常肋骨の半分以上の長さのものを過剰肋骨、それに満

たない長さの点状あるいはコンマ状のものを痕跡とした。

第 14 肋骨の再評価の結果は表 53 に示されている。

表に示されているように、第 14 肋骨は各群ともほとんどが痕跡に分類された。過剰肋骨に分類されたのは、各群で 0~2 例であり、低頻度であった。この発生頻度に用量相関性もみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。また、痕跡については 3 mg/kg 体重/日投与群で発生頻度が増加したが、本試験の対照群の発生頻度と同等であること、及び背景データ（左側：5~32%、右側：3~27%）の範囲内であること、さらに第 14 肋骨を有する胎児をもつ母動物数に有意差はないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。（参照 1、65、90、95）

表 53 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）における第 14 肋骨の再評価

試験	本試験	追加試験		
		0	1	3
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0	1	3
各試験における検査胎児数	156	146	133	155
第 14 肋骨を有した胎児数	38	17	19	43
痕跡	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43*(27.7%)
過剰肋骨	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.75%)	2 (1.3%)
計	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43*(27.7%)

*: $p < 0.001$ (カイ二乗検定)

⑤ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）(iii)

Wistar ラット（群構成は表 54 参照）の妊娠 6~15 日に経口（代謝物 M17: 0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験 (i) [8. (5) ②] において 10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた第 14 肋骨が、出生後の発育過程でどのように推移するかを調べる目的で実施された。このため、妊娠 20 日の胎児（帝王切開群）と生後 6 週児（生育群）について、第 14 肋骨の発現が精査された。

表 54 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）(iii)における群構成

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	30*
帝王切開群 (匹)	15	16
生育群 (匹)	15	23

*: 当初、各群 30 匹で開始したが死亡や十分な児動物が得られなかったことから 9 匹を追加した。

母動物においては、帝王切開群及び生育群ともに一般状態、体重変化、摂餌量、剖検所見、受胎率及び妊娠率に検体投与の影響は認められなかった。帝王切開群、生育群ともに哺育率が減少した。これは、生後 6 日以内に 21 匹中 5 匹の雌の同

腹児が全て死亡したことによるものであった。そのほかに、帝王切開群では胎盤重量増加、数例に胎盤のうっ血及び壊死状の辺縁部、また、生育群では同腹児減少がみられ、その後も児動物の死亡が認められ、これらの児動物ではミルクスポットがみられなかったことから、母動物の哺育能への影響が示唆された。

生育群の哺育 21 日の児動物の生存率が 30 mg/kg 体重/日投与群で減少した。

骨格検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の帝王切開群で、全ての胎児に第 14 の位置に肋骨（痕跡）又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は有意に高かった（痕跡：対照群 50.0%、投与群 57.1%、過剰肋骨：対照群 7.1%、投与群 42.9%）。また、第 15 及び 16 位においても 30 mg/kg 体重/日投与群では低頻度に肋骨（痕跡）が認められた。第 14 肋骨の発生頻度増加以外にも、口蓋裂、前肢の骨異形成、胸骨や舌骨等での骨化遅延が認められた。

生育群において、第 14 の位置に肋骨（痕跡）又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は 30 mg/kg 体重/日投与群で有意に高かった（痕跡：対照群 15.4%、投与群 18.8%、過剰肋骨：対照群 0%、投与群 56.3%）。また、第 15 及び 16 位には肋骨（痕跡）はなかった。

生育群及び帝王切開群の結果を比較すると、第 14 位の過剰肋骨の頻度に差はみられなかったが、肋骨（痕跡）については、対照群及び検体投与群ともに生後 6 週時において発生頻度が減少した。また、帝王切開時に検体投与群で低頻度ながら発現していた第 15 及び 16 位の肋骨（痕跡）も生後 6 週時には認められなかった。

本試験において、妊娠 20 日にみられる肋骨の痕跡（コンマ状及び点状）は生後の発育過程でその多くが消失することが示唆された。また、過剰肋骨は発育過程でほとんど消失しないと考えられた。（参照 1、66、90、95）

⑥ 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 M17）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に経口（代謝物 M17：0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物においては、50 mg/kg 体重/日投与群で血液様排泄物（3 例：全吸収胚あるいはほとんどが吸収胚であったことに関連）、体重増加抑制（妊娠 0～29 日）、肝細胞肥大、受胎率減少、着床後死胚数及び死胚率増加及び生存胎児数の減少が認められた。

10 mg/kg 体重/日以上投与群において肝臓のクッパー細胞集簇、円形細胞浸潤（限局性）及び肝細胞細胞質の好酸性化が認められた。

2 及び 10 mg/kg 体重/日投与群においては、着床後死胚数（2 mg/kg 体重/日：1.7、10 mg/kg 体重/日：1.2）及び死胚率の増加が認められたが、用量相関性がないこと及び背景データ（0.3～2.2）の範囲内であることから、これらの変化については検体投与の影響とは考えられなかった。

胎児においては、50 mg/kg 体重/日投与群で5例（2腹）に口蓋裂、10 mg/kg 体重/日投与群で2例に重複奇形（2腹）及び5例（3腹）に関節弯曲が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で奇形を有する1腹当たりの胎児数が増加した（対照群：0.13、10 mg/kg 体重/日投与群：0.54、50 mg/kg 体重/日投与群：0.70）。関節弯曲については、10 mg/kg 体重/日投与群で5例、50 mg/kg 体重/日投与群で1例の発生であり、用量相関性がないこと及び背景データとの比較により、胎児単位では僅かに高値（背景データ最高値：5.6%、本試験：7.6%）を示したが、腹単位では背景データ（背景データ最高値：31.3%、本試験：23.1%）以下であったことから、検体投与との関連性は低いものと考えられた。口蓋裂については、胎児単位及び腹単位とも背景データ〔背景データ最高値（胎児単位）：1.5%、本試験：13.5%〕より高値を示した。口蓋裂の認められた50 mg/kg 体重/日投与群においては、母動物に体重増加抑制、肝細胞肥大等の母毒性が認められた。また、口蓋裂は、ラットよりウサギの方が発生率が高く、母動物に毒性的影響を与える投与量でその発生が増加しやすい奇形の1つであると考えられている。したがって、本試験で認められた口蓋裂の増加は、自然発生性の奇形が検体投与に起因した母毒性によって増幅されたものと考えられた。

その他の奇形及び変異の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照1、67、90、95）

⑦ 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～哺育 21 日に混餌（代謝物 M17：0、40、160 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 55 を参照）投与する発達神経毒性試験が実施された。

表 55 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）における平均検体摂取量

投与群		40 ppm	160 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	3.6	15.1	43.3
	哺乳期間	8.1	35.7	105

母動物において、500 ppm 投与群では、繁殖率の低下、妊娠期間の延長及び3例に難産（死亡胎児を有していた。妊娠 22 日にと殺。）が認められた。妊娠 13 及び 20 日に実施した FOB では検体投与の影響は認められなかった。

児動物において、500 ppm 投与群の 3 母動物で各 1 例の死産児が認められた。160 ppm 以上投与群において不正咬合（腹側切歯）、500 ppm 投与群において吻合部（鼻口部）の変位が認められた。しかし、これらの異常の発生頻度増加については、代謝物 M17〔8. (5)①〕及びプロチオコナゾール〔7. (6)①〕の 2 つの繁殖試験において再現性がみられなかったこと及び認められた不正咬合の発生頻

度の状況から、遺伝的なバリエーションが原因で発現した可能性が高いことから、これらの所見は検体投与に起因したものではないと考えられた。その他の検査項目（体重変化、性成熟指標、FOB、自発運動量及び移動運動量、聴覚性驚愕反応、受動的回避、水迷路、眼科学的検査、剖検、脳の肉眼的及び組織学的形態計測並びに病理組織検査）に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では500 ppm投与群で繁殖率の低下及び難産動物が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で160 ppm (15.1 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量500 ppm (43.3 mg/kg 体重/日)と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照1、68、90、95)

(6) 遺伝毒性試験 (代謝物 M17)

代謝物 M17 の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来卵巣細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 56 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照1、69～73、90、95)

表 56 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M17)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	8~5,000 µg/7 ⁺ v-t (+/-S9) 150~2,400 µg/7 ⁺ v-t (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	5~60 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来卵巣細胞 (CHO)	4 時間処理: 5~125 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	5 時間処理: 12.5~250 µg/mL (-S9) 50~500 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	350 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 投与後 16、24、48 時間後	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

9. 代謝物 M07 カリウム塩を用いた毒性試験

(1) 急性毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩)

代謝物 M07 カリウム塩の Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた強制経口 (代謝物 M07 カリウム塩、雄: 200 mg/kg 体重、雌: 200 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性毒性試験が実施された。代謝物 M07 カリウム塩の LD₅₀ は雄

で 200 mg/kg 体重超、雌で 200~2,000 mg/kg 体重であった。2,000 mg/kg 体重投与群の雌で不調歩行、努力性呼吸、活動性及び反応性低下が認められ、3例全例が投与翌日までに死亡した。200 mg/kg 体重投与群では雌雄とも死亡例は認められなかった。(参照 1、74、90、95)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M07 カリウム塩: 0、30、125、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 57 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 57 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	8.7	34.3	136
	雌	2.6	9.7	40.4	163

雌においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。雄においては、2,000 ppm 投与群において膀胱の移行上皮過形成の発生頻度増加が認められた。また、2,000 ppm 投与群で EH 及び UDP-GT、500 ppm 以上投与群で GST の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 500 ppm (34.3 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (163 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、75、90、95)

(3) 発生毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (代謝物 M07 カリウム塩: 0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Cremophor EL 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、750 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、全吸収胎動物 (3 例)、着床後死胚数及び死胚率増加が認められた。

胎児において、750 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び四肢の指骨の未骨化の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、76、90、95)

(4) 遺伝毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩)

代謝物 M07 のカリウム塩の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 58 に示されているとおり、陰性であった。(参照 1、77、90、95)

表 58 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M07 カリウム塩)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/7' v-1 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

10. その他の代謝物 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)

(1) 急性毒性試験 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)

代謝物 M08、M24 及び M25 並びに代謝物 M47 のアグリコンのラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 59 に示されている。(参照 1、78~81、90、95)

表 59 急性毒性試験結果概要 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)

化合物	投与経路*	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M08	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び努力性呼吸 2,000 mg/kg 体重で雄 1 例死亡
代謝物 M24	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び努力性呼吸 死亡例なし
代謝物 M25	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	立毛、活動性低下、反応性低下及び不調和歩行 死亡例なし
代謝物 M47 のアグリコン	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌：流涎 雄：症状なし 死亡例なし

*: 溶媒として 2% Cremophor EL 水溶液を用いた。

(2) 遺伝毒性試験 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)

プロチオコナゾールの代謝物 M08、M24 及び M25 並びに代謝物 M47 のアグリコンの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 60 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1、82~85、90、95)

表 60 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M08	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	16~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
			1.6~500 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	
代謝物 M24			16~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 M25			16~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 M47 のアグリコン			16~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9) 4~256 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロチオコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（うり科果菜類等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したプロチオコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたプロチオコナゾールの吸収及び排泄は速やかであり、吸収率は少なくとも 93% と算出された。投与放射能は主に胆汁中に排泄された。臓器・組織への蓄積性は認められなかった。主要代謝物は M03、M04（胆汁中）及び M17（糞中）であった。

¹⁴C で標識したプロチオコナゾールの泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁中では僅かに認められた。可食部の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高かったが、脂肪及び筋肉では低かった。乳汁中の主要成分は M03、可食部における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M03 であった。

¹⁴C で標識したプロチオコナゾールの植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、可食部又は飼料として利用される部位において単一の成分として 10%TRR を超えて認められた代謝物は、M17、M37、M41、M42 及び M43 であった。

海外においてプロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 含量の最大残留値は、ブルーベリー（果実）の 1.07 mg/kg であった。

プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、プロチオコナゾールが腎臓で最大 0.790 µg/g、代謝物 M09 及び M17 がそれぞれ肝臓で最大 0.518 µg/g 及び 0.0297 µg/g 検出され、代謝物 M17、M20 及び M21 を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、M17 投与では、M17 が肝臓で最大 1.19 µg/g、代謝物 M20 及び M21 がそれぞれ腎臓で最大 0.477 µg/g 及び 0.383 µg/g 検出された。いずれの成分も乳汁中の残留量は 0.007 µg/g 以下であった。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与（原体）による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び腎臓（腎炎等）に認められた。神経毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発生毒性試験において、ラットでは小眼球症及び第 14 肋骨の増加が認められた。小眼球症は母体毒性の発現する用量での発生であり、第 14 肋骨の増加は、そのほとんどが痕跡に分類され、発生頻度は背景データの範囲を僅かに上回る程度であった。また、ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、プロチオコナゾールに催奇形性はないと考えられた。

プロチオコナゾールの代謝物 M17 においても、各種毒性試験が実施され、M17 投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、発達神経毒

性及び遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験において、母動物に難産及び死産児数増加が、発生毒性試験において、ラットでは第 14 肋骨の増加、ウサギでは口蓋裂の増加が認められた。ラットの第 14 肋骨の増加については、そのほとんどが痕跡に分類され、発生頻度は背景データの範囲内であった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M17、M37、M41、M42 及び M43 が認められ、このうち代謝物 M37、M41、M42 及び M43 はラットにおいて検出されなかった。このうち、代謝物 M37 は代謝物 M17 を経由して生成する抱合体であり、仮に生体内で脱抱合され腸管で吸収されても、速やかに抱合体となるため毒性は低いと考えられること、代謝物 M41 及び M43 の急性経口毒性はプロチオコナゾールと同等であり、遺伝毒性の結果が陰性であったこと（参照 102）、代謝物 M42 は M40（1,2,4-トリアゾール）及び代謝物 M41 から生成する化合物であり、その毒性は代謝物 M41 及び M43 と同等であると考えられること、代謝物 M17 はラットにおいても検出されるもののプロチオコナゾールに比べて毒性が強く、作物への残留も多いと考えられたこと等から、農産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物 M17 と設定した。

各試験における原体の無毒性量等は表 61、代謝物 M17 の無毒性量等は表 62、原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 カリウム塩の無毒性量の比較は表 63、原体及び代謝物 M17 の単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 64-1 及び表 64-2 にそれぞれ示されている。

表 61~64-2 に示されているように、無毒性量の比較では代謝物 M17 の方が原体に比べて概して低く、最も低い無毒性量は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄ラットの 1.1 mg/kg 体重/日であった。植物体内運命試験では M17 の方がプロチオコナゾールよりも多く存在していること及び次世代への影響が M17 でより明らかに認められることを勘案して、M17 で得られた無毒性量を一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）設定の根拠にすることが妥当と考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が代謝物 M17 のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.011 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、代謝物 M17 のウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に重篤な影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、代謝物 M17 のラット及びマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.011 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD (1)	1 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の急性毒性試験
(動物種)	ラット及びマウス
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ARfD (2)	0.02 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR (プロチオコナゾール) (2008 年) >

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	イヌ、ラット
(期間)	1、2 年間
(投与方法)	強制経口、混餌
(無毒性量)	5.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.8 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口

(無毒性量) 80 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD (一般集団) 設定の必要なし

<JMPR (代謝物 M17) (2008年) >

ADI 0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種) ラット
(期間) 2年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 1.1 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.01 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 1 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 1 mg/kg 体重
※一般の集団
(ARfD 設定根拠資料) 急性毒性試験
(動物種) ラット、マウス
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 100 mg/kg 体重
(安全係数) 100

<EU (プロチオコナゾール) (2007年) >

ADI 0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験、慢性毒性/
発がん性併合試験
(動物種) イヌ、ラット
(期間) 1、2年間
(投与方法) 強制経口、混餌
(無毒性量) 5.0 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験

(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EU (代謝物 M17) (2007 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国 (2010 年) >

cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
(不確定係数)	100

aRfD	0.02 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(不確定係数)	100

(参照 99、100、101)

表 61 各試験における無毒性量及び最小毒性量（原体）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、100、500	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雄：肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	90日間亜急性神経毒性試験	0、100、500、1,000	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雌雄：尿による被毛の汚れ等 (亜急性神経毒性は認められない)
	1年間慢性毒性試験	0、5、50、750	雄：50 雌：50	雄：750 雌：750	雌雄：体重増加抑制、肝細胞細胞質好酸性化等
	2年間発がん性試験	0、5、50、750	雄：5 雌：5	雄：50 雌：50	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：ALP 増加等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、10、100、750	親動物 P 雄：10 P 雌：100 F ₁ 雄：10 F ₁ 雌：100 児動物 P 雄：100 P 雌：100 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：100	親動物 P 雄：100 P 雌：750 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：750 児動物 P 雄：750 P 雌：750 F ₁ 雄：750 F ₁ 雌：750	親動物 雄：肝絶対及び比重量増加又は体重増加抑制 雌：着床数減少、体重増加抑制等 児動物： 雌雄：体重増加抑制等
	発生毒性試験(i)	0、80、500、1,000	母動物：80 胎児：500	母動物：500 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等
	発生毒性試験(ii)	0、20、80、750	母動物：80 胎児：80	母動物：750 胎児：750	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：第14肋骨発生頻度増加
	発生毒性試験(iii)	0、62.5、250、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	マウス	90日間亜急性毒性試験	0、25、100、400	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100
18か月間発がん性試験		0、10、70、500	雄：10 雌：10	雄：70 雌：70	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、80、350	母動物：80 胎児：80	母動物：350 胎児：350	母動物：体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、25、100、300	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：間質性腎炎等
	1年間慢性毒性試験	0、5、40、125	雄：5 雌：5	雄：40 雌：40	雄：体重増加抑制、腎慢性炎症等 雌：腎結晶様物質沈着等

1) : 備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
- : 最小毒性量は設定できなかった。

表 62 各試験における無毒性量及び最小毒性量 (代謝物 M17)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、30、125、500、2,000 ppm	雄：2.2 雌：12.4	雄：9.7 雌：50.9	雄：肝細胞肥大及び空胞化等 雌：肝比重量増加、肝細胞肥大等
		雄：0、2.2、9.7、37.2、162 雌：0、3.0、12.4、50.9、212			
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、140、980 ppm	雄：1.1 雌：1.6	雄：8.0 雌：11.2	雌雄：肝細胞空胞化及び脂肪肝等 (発がん性は認められない)
		雄：0、1.1、8.0、57.6 雌：0、1.6、11.2、77.4			
	2世代繁殖試験	0、40、160、640 ppm	親動物 P 雄：2.7 P 雌：12.0 F ₁ 雄：2.5 F ₁ 雌：18.6 児動物 P 雄：10.4 P 雌：12.0 F ₁ 雄：10.0 F ₁ 雌：18.6	親動物 P 雄：10.4 P 雌：49.5 F ₁ 雄：10.0 F ₁ 雌：72.6 児動物 P 雄：42.6 P 雌：49.5 F ₁ 雄：41.2 F ₁ 雌：72.6	親動物 雄：肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化) 雌：難産、肝細胞空胞化 (小葉中心性脂肪化) 等 児動物 雌雄：同腹児数減少、体重増加抑制等
		P 雄：0、2.7、10.4、42.6 P 雌：0、3.0、12.0、49.5 F ₁ 雄：0、2.5、10.0、41.2 F ₁ 雌：0、4.8、18.6、72.6			
	発生毒性試験 (i)	0、10、30、100	母動物：30 胎児：-	母動物：100 胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：第14肋骨増加
	発生毒性試験 (ii)	0、1、3	母動物：3 胎児：3	母動物：- 胎児：-	毒性所見なし

	発生毒性試験 (i) 及び (ii) の総合評価		胎児 : 3		
	発達神経毒性試験	0、40、160、500 ppm 妊娠期間 : 0、3.6、15.1、43.3	母動物 : 15.1 児動物 : 43.3	母動物 : 43.3 児動物 : -	母動物 : 繁殖率の低下等 児動物 : 毒性所見なし (発達神経毒性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄 : 0、11.5、58.9、294 雌 : 0、16.0、79.5、392	雄 : 11.5 雌 : -	雄 : 58.9 雌 : 16.0	雄 : 体重増加抑制、肝細胞肥大等 雌 : 肝細胞肥大
	2年間発がん性試験	0、12.5、50、200 ppm 雄 : 0、3.1、12.8、51.7 雌 : 0、5.1、20.3、80.0	雄 : 3.1 雌 : 5.1	雄 : 12.8 雌 : 20.3	雌雄 : 小葉中心性肝細胞脂肪化 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50	母動物及び胎児 : 2	母動物及び胎児 : 10	母動物 : 体重増加抑制、肝細胞肥大等 胎児 : 骨格異常
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄 : 0、1.58、7.81、37.8 雌 : 0、1.62、8.53、42.8	雄 : 7.81 雌 : 8.53	雄 : 37.8 雌 : 42.8	雌雄 : 肝細胞細胞質好酸性化等
	30週間亜急性毒性試験	0、40、300、2,000 ppm 雄 : 0、1.35、10.1、69.8 雌 : 0、1.54、11.1、77.2	雄 : 10.1 雌 : 11.1	雄 : 69.8 雌 : 77.2	雌雄 : ALP 増加、肝細胞細胞質好酸性化等
ADI			NOAEL : 1.1 SF : 100 ADI : 0.011		
ADI 設定根拠資料			ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数 NOAEL : 無毒性量 - : 最小毒性量は設定できなかった。
 1) : 備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 63 原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 カリウム塩の無毒性量の比較

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
		原体	代謝物 M17	代謝物 M07 カリウム塩
ラット	90 日亜急性 神経毒性試験	雄 : 100 雌 : 100		
	1 年間 慢性毒性試験	雄 : 50 雌 : 50		
	2 年間慢性毒性/発 がん性併合試験	雄 : 5 雌 : 5 (発がん性試験)	雄 : 1.1 雌 : 1.6 (併合試験)	
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄 : 10 P 雌 : 100 F ₁ 雄 : 10 F ₁ 雌 : 100 児動物 P 雄 : 100 P 雌 : 100 F ₁ 雄 : 100 F ₁ 雌 : 100	親動物 P 雄 : 2.7 P 雌 : 12.0 F ₁ 雄 : 2.5 F ₁ 雌 : 18.6 児動物 P 雄 : 10.4 P 雌 : 12.0 F ₁ 雄 : 12.0 F ₁ 雌 : 18.6	
	発生毒性試験	母動物 : 80 胎児 : 80	母動物 : 30 胎児 : 3	親動物 : 150 胎児 : 150
	発達神経毒性 試験		親動物 : 15.1 児動物 : 43.3	
	マウス	90 日間 亜急性毒性試験	雄 : 25 雌 : 25	雄 : 11.5 雌 : 16.0 未満
18 か月間 発がん性試験		雄 : 10 雌 : 10 (18 か月間)	雄 : 3.1 雌 : 5.1 (2 年間)	
ウサギ	発生毒性試験	親動物 : 80 胎児 : 80	親動物 : 2 胎児 : 2	
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄 : 25 雌 : 25	雄 : 7.81 雌 : 8.53	
	1 年慢性毒性 試験	雄 : 5 雌 : 5 (1 年間)	雄 : 10.1 雌 : 11.1 (30 週間)	

表 64-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

原体/ 代謝物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
プロチオ コナゾー ル	ラット	急性神経毒性 試験	0、200、750、2,000	雄：200 雄：自発運動量及び移動運動量の減少
		急性毒性試験	雄：100、500、 2,000、2,500、 3,150、4,000 雌：100、1,000、 2,000、3,150、4,000	雄：100 雄：運動性低下、立毛、努力性呼吸、 反射の低下等
M17	マウス	急性毒性試験	雌雄：100、500、 1,000、2,000、 2,500、3,150、 4,000、5,000	雌雄：100 雌雄：運動性及び呼吸障害、立毛、よ ろめき歩行等
		90日亜急性 毒性試験	雄：0、11.5、58.9、 294 雌：0、16.0、79.5、 392	雄：294 雌：392 雌雄：死亡（投与3～5日）
ARfD(1)（一般の集団）				NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料				ラット及びマウス急性毒性試験 (代謝物 M17)

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 64-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

原体/ 代謝物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
プロチオ コナゾー ル	ラット	発生毒性試験 (i)	0、80、500、1,000	胎児：500 胎児：小眼球、第14肋骨等
		発生毒性試験 (ii)	0、20、80、750	胎児：80 胎児：第14肋骨(痕跡)増加
発生毒性試験 (i)		0、10、30、1,000	胎児：— 胎児：第14肋骨増加	
発生毒性試験 (ii)		0、1、3	胎児：3 胎児：毒性所見なし	
発生毒性試験 (i) 及び (ii) の総 合評価			胎児：3	
M17		ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50
	ARfD(2) (妊婦又は妊娠している可能性のある女性)			NOAEL：2 SF：100 ARfD：0.02
ARfD 設定根拠資料				ウサギ発生毒性試験 (代謝物 M17)

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 —：無毒性量は得られなかった
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	名称	化学名
M01	プロチオコナゾールのラクトシド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンのラクトシド
M02	<i>N</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>N</i> -グルクロニド
M03	<i>S</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>S</i> -グルクロニド
M04	<i>O</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>O</i> -グルクロニド
M05	ジスルフィド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-[5-((1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-イル)ジスルファニル)-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-(2-クロロフェニル)プロパン-2-オール
M06	<i>S</i> -メチル	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-[5-(メチルスルファニル)-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-オール
M07	スルホン酸	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M08	トリアゾリノン	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-オン
M09	4-ヒドロキシ	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M10	4-ヒドロキシのグルクロニド	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M11	ヒドロキシのグルクロニド	— (ヒドロキシのグルクロニド)
M12	ヒドロキシ-スルホン酸のグルコシド	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ- <i>n</i> -ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド (<i>n</i> =3, 4, 5 又は 6)

M13	ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルコシド	- (ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルクロニド)
M14	ジヒドロキシ-ジエン	- (代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエンの化学名を以下に示す) 2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M15	ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸	- (代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M16	ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸	- (代表として 3,4-ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M17	脱チオ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール
M18	脱チオのグルクロニド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのグルクロニド
M19	脱チオマロニルグルコシド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのマロニルグルコシド
M20	脱チオ-3-ヒドロキシ	2-クロロ-3-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M21	脱チオ-4-ヒドロキシ	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M22	脱チオ-4-ヒドロキシのグルクロニド	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノールのグルクロニド
M23	脱チオ-6-ヒドロキシ	3-クロロ-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M24	脱チオ- α -ヒドロキシ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

M25	脱チオ- α -アセトキシ	酢酸 2-(1-クロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル
M26	脱チオ-ヒドロキシ	m-クロロ-n-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (m, n) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M27	脱チオ-ヒドロキシのグルクロニド	— ([M26]のグルクロニド)
M28	脱チオ-ヒドロキシの配糖体 (グルコシド又はマロニルグルコシド)	— ([M26]の配糖体 (グルコシド又はマロニルグルコシド))
M29	脱チオ-ヒドロキシのマロニルグルコシド	— ([M26]のマロニルグルコシド)
M30	脱チオ-4,5-ジヒドロキシ	4-クロロ-5-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]ベンゼン-1,2-ジオール
M31	脱チオ-ジヒドロキシ	— (脱チオ-ジヒドロキシ (水酸基の位置が特定されず))
M32	脱チオ-ジヒドロキシのグルクロニド	— ([M31] のグルクロニド)
M33	脱チオ-ジヒドロキシの配糖体 (マロニルグルコシド)	— ([M31]の配糖体 (マロニルグルコシド))
M34	脱チオ-ジヒドロキシ-ジエン	— (代表として脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエンの化学名を以下に示す) 3-クロロ-4-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M35	脱チオ-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニド	— ([M34]のグルクロニド)
M36	脱チオ-ヒドロキシジエニルシステイン	— (脱チオ-ヒドロキシジエニルシステイン)
M37	脱チオ-ジヒドロキシオレフィンのグルコシド	— (脱チオ-ジヒドロキシ-オレフィンのグルコシド)
M38	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ のグルクロニド	— (脱チオ-ヒドロキシ-メトキシのグルクロニド)
M39	脱チオ-フェニル-システイン	S-{m-クロロ-n-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェニル}システイン (m, n) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M40	1,2,4-トリアゾール	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
M41	トリアゾリルアラニン (TA)	3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)アラニン

M42	トリアゾリルヒドロキシプロピオン酸 (THPA)	2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸
M43	トリアゾリル酢酸 (TAA)	1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸
M44	トリアゾリルエタノール	1-(1-クロシクロプロピル)-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
M45	トリアゾリルエタノールグルコシド	— ([M44]のグルコシド)
M46	トリアゾリルスルホン酸エタノールのグルコシド	1-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシエチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド
M47	ベンジルプロピルジオールのグルコシド	2-(1-クロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオールのグルコシド
M48	チオシアネート	チオシアネート
M49	チアゾシン	6-(1-クロシクロプロピル)-6,7-ジヒドロ-5 <i>H</i> [1,2,4]トリアゾロ[5,1- <i>b</i>][1,3]ベンゾチアゾシン-6-オール
M50	2-クロロ安息香酸	2-クロロ安息香酸
M51	脱チオテトラヒドロキシオレフィン	5-クロロ-6-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-5-エン-1,2,3,4-テトラオール
M52	脱チオテトラヒドロキシオレフィンのグルクロニド	— ([M51]のグルクロニド)
M53	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ	— (脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ)
M54	プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体	— (プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体)
M55	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエン	3-クロロ-4-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M56	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニド	— ([M55]のグルクロニド)
M57	脱チオ-3-ヒドロキシのグルクロニド	— ([M20]のグルクロニド)
M58	脱チオ-4,5-ジヒドロキシのグルクロニド	— ([M30]のグルクロニド)
M59	脱チオ-ヒドロキシの硫酸抱合体	— ([M26]の硫酸抱合体)
M60	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシの硫酸抱合体	— ([M53]の硫酸抱合体)
M61	脱チオ-ジヒドロキシの硫酸抱合体	— ([M31]の硫酸抱合体)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
ECOD	7-エトキシクマリンデエチラーゼ
EH	エポキシド水酸化酵素
EROD	7-エトキシレゾルフィンデエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ)
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
N-DEM	アミノピリン-N脱メチル酵素活性
Neu	好中球
O-DEM	p-ニトロアニソール-O脱メチル酵素活性
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	テトラヨードサイロニン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白

TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成試験
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験（海外）>

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.123- 0.203	0.0438- 0.0720	36	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						40	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
						46	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
					50	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.202	0.0778- 0.126	35	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					39	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					44	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					49	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.135- 0.211	0.0614- 0.101	42	1	<0.02	
				2		<0.02		
				平均		<0.02		
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.206	0.0446- 0.0706	42	1	<0.02	
				2		<0.02		
				平均		<0.02		
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.130- 0.196	0.0691- 0.116	42	1	<0.02	
				2		<0.02		
				平均		<0.02		
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.128- 0.207	0.0647- 0.103	41	1	<0.02	
				2		<0.02		
				平均		<0.02		
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.123- 0.203	0.0991- 0.158	38	1	<0.02	
				2		<0.02		
				平均		<0.02		
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.120- 0.198	0.0644- 0.102	10	1	<0.02	
				2		<0.02		
				平均		<0.02		
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.201	0.0836- 0.135	35	1	<0.02	
				2		<0.02		
				平均		<0.02		

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.201	0.0454- 0.0720	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.202	0.0670- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦]	1	2	0.126- 0.202	0.0678- 0.108	39	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0710- 0.112	46	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.144- 0.200	0.0612- 0.101	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.196	0.090- 0.138	32	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.129- 0.202	0.0679- 0.106	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.130- 0.203	0.0933- 0.147	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.211	0.0431- 0.0703	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.202	0.0315- 0.0514	30	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.05
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.123- 0.205	0.0794- 0.120	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.199	0.0395- 0.0622	37	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.133- 0.210	0.0317- 0.0506	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.132- 0.207	0.032- 0.0504	49	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.197	0.118- 0.183	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.125- 0.201	0.0317- 0.0508	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.195	0.0317- 0.05044	53	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.204	0.114- 0.184	43	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0424- 0.0674	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.200	0.0319- 0.0504	38	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.200	0.0317- 0.0510	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.205	0.0315- 0.0504	31	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.125- 0.198	0.0318- 0.0498	35	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.200	0.0315- 0.0507	30	1	0.03
						2	0.06
						平均	0.05
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.131- 0.198	0.0467- 0.0702	32	1	0.04
						2	0.04
						平均	0.04
					37	1	0.04
						平均	0.04

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.131- 0.198	0.0467- 0.0702	44	1	0.04
						2	0.05
						平均	0.05
					47	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.202	0.0621- 0.0973	36	1	0.03
						2	0.02
						平均	0.03
					39	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.04
					45	1	0.03
						2	0.03
						平均	0.03
					49	1	0.04
						2	0.02
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.206	0.046- 0.070	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.131- 0.206	0.0461- 0.0732	48	1	0.09
						2	0.08
						平均	0.09
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.195	0.0452- 0.0724	71	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.203	0.0455- 0.0723	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.212	0.0444- 0.0750	36	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.202	0.0676- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.204	0.0452- 0.0727	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0450- 0.0715	44	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.03
大麦 [玄麦]	1	2	0.131- 0.197	0.0384- 0.0653	57	1	0.02
						2	<0.02
						平均	0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.206	0.0319- 0.0507	36	1	0.14
						2	0.13
						平均	0.14

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.194	0.0321- 0.0508	32	1	0.14
						2	0.16
						平均	0.15
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.131- 0.202	0.115- 0.183	43	1	0.05
						2	0.06
						平均	0.06
大麦 [玄麦]	1	2	0.127- 0.204	0.116- 0.183	65	1	0.02
						2	0.03
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.201	0.0316- 0.0509	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.201	0.0315- 0.0501	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.200	0.116- 0.184	34	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.139- 0.211	0.138- 0.211	71	1	<0.02
						2	n.a.
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.133- 0.212	0.133- 0.211	71	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.205	0.115- 0.183	52	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.209	0.0633- 0.102	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.209	0.113- 0.183	33	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.201	0.0320- 0.0511	30	1	0.05
						2	0.09
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.139- 0.209	0.281- 0.465	36	1	0.10
						2	0.11
						平均	0.11
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.203- 0.210	0.111- 0.112	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.201	0.142- 0.161	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.202	0.149- 0.150	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.209	0.115- 0.143	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.152- 0.154	11	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.152- 0.155	12	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.205	0.112- 0.118	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.205	0.107- 0.131	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.200	0.128- 0.142	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.204- 0.205	0.126- 0.143	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.199- 0.203	0.110- 0.120	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.202	0.114	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.107- 0.108	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.109- 0.119	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.204	0.109- 0.167	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.201- 0.205	0.133- 0.136	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.203	0.123- 0.125	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.201	0.146- 0.153	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.192- 0.202	0.160- 0.179	0	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					20	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
27	1	<0.02					
	2	<0.02					
	平均	<0.02					
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.201	0.110- 0.119	0	1	0.053
						2	0.040
						平均	0.05
					7	1	0.075
						2	0.049
						平均	0.06
					14	1	0.055
						2	0.069
						平均	0.06
					21	1	0.031
						2	0.038
						平均	0.04
28	1	0.065					
	2	0.066					
	平均	0.07					
だいず [種子] 2004年	1	3	0.145- 0.151	0.100- 0.103	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
21	1	<0.05					
	2	<0.05					
	平均	<0.05					

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.145- 0.151	0.100- 0.103	28	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
						35	1	<0.05
							2	<0.05
							平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.151- 0.154	0.115- 0.117	7	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
					13	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
					19	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
					27	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
					34	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.142- 0.150	0.101- 0.105	21	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.157	0.0972- 0.102	20	1	<0.05	
						2	0.06	
						平均	0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.157	0.0770- 0.0957	21	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.150	0.1070- 0.108	21	1	0.06	
						2	<0.05	
						平均	0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.153	0.103- 0.109	23	1	<0.05	
						2	0.07	
						平均	0.06	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.150	0.109- 0.111	19	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.149	0.159- 0.159	19	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子]	1	3	0.150- 0.151	0.0847- 0.0852	21	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.151- 0.155	0.100- 0.105	20	1	0.14	
						2	0.10	
						平均	0.12	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1479- 0.151	0.110- 0.118	19	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.150	0.0798- 0.0802	19	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子]	1	3	0.146- 0.148	0.0940- 0.0954	21	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1500- 0.152	0.0927- 0.118	21	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.152	0.0935- 0.0972	20	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.150	0.088- 0.0887	21	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.151	0.155- 0.161	21	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
だいず [種子] 2004年	1	3	0.148- 0.1500	0.0930- 0.0988	19	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.205	0.0928- 0.105	0	1	0.32	
						2	0.29	
						平均	0.31	
						4	1	0.43
							2	0.40
							平均	0.42
						7	1	0.29
							2	0.33
							平均	0.31
						14	1	0.28
							2	0.29
							平均	0.29
21	1	0.31						
	2	0.37						
	平均	0.34						

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.205	0.191- 0.209	0	1	0.12
						2	0.10
						平均	0.11
					3	1	0.06
						2	0.06
						平均	0.06
					7	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05
					15	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.06
22	1	<0.05					
	2	0.06					
	平均	0.05					
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.205	0.0998- 0.105	7	1	0.12
						2	0.12
						平均	0.12
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199-0.202	0.105- 0.106	7	1	0.10
						2	0.12
						平均	0.11
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.210	0.0715- 0.0719	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.201	0.0766- 0.0768	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.202	0.108- 0.108	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199- 0.206	0.0927- 0.0958	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.206	0.201- 0.202	7	1	<0.05
						2	0.08
						平均	0.06
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.197- 0.205	0.181- 0.203	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.195- 0.201	0.0848- 0.177	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199- 0.202	0.179- 0.183	7	1	0.66
						2	0.52
						平均	0.59
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.203	0.182- 0.183	8	1	0.64
						2	0.68
						平均	0.66

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.211	0.106- 0.108	0	1	0.16
						2	0.11
						平均	0.14
					7	1	0.10
						2	0.05
						平均	0.08
					14	1	0.09
						2	0.05
						平均	0.07
21	1	<0.05					
	2	<0.05					
	平均	<0.05					
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.240	0.0667- 0.0767	8	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.206	0.115- 0.214	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.197- 0.210	0.138- 0.142	8	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.204	0.0719- 0.0720	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.194- 0.204	0.199- 0.200	7	1	0.14
						2	0.12
						平均	0.13
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.204	0.102- 0.139	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.204	0.0846- 0.200	7	1	0.20
						2	0.29
						平均	0.25
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.205	0.0796- 0.0873	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.202	0.0714- 0.0866	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202	0.137- 0.148	7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					21	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					28	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.203- 0.208	0.0962- 0.107	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.203	0.0702- 0.0776	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.199	0.0707- 0.0778	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.203	0.148- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.204	0.158- 0.165	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.154- 0.171	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.207	0.0601- 0.0670	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.204	0.133- 0.141	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.206	0.0576- 0.0645	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.0575- 0.0643	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.211	0.154- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					122	1	<0.02
						2	<0.02
平均	<0.02						
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					118	1	<0.02
						2	<0.02
平均	<0.02						
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					110	1	<0.02
						2	<0.02
平均	<0.02						
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					128	1	<0.02
						2	<0.02
平均	<0.02						
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					124	1	<0.02
						2	<0.02
平均	<0.02						
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					133	1	<0.02
						2	<0.02
平均	<0.02						

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					136	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					148	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.201- 0.204	0.147- 0.149	0	1	0.07
						2	0.07
						平均	0.07
					7	1	0.08
						2	0.24
						平均	0.16
					13	1	0.13
						2	<0.05
						平均	0.08
					20	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.06
					27	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.203- 0.208	0.197- 0.204	6	1	0.12
						2	0.22
						平均	0.17
					14	1	0.14
						2	0.08
						平均	0.11
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.200- 0.214	0.210- 0.235	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.199	0.212	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.201	0.177	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.196- 0.201	0.138- 0.143	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.202- 0.208	0.136- 0.140	7	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.199- 0.203	0.108- 0.110	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.200- 0.202	0.112- 0.143	7	1	0.13
						2	0.07
						平均	0.10
					14	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.194- 0.208	0.114- 0.118	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	0.07
						2	<0.05
						平均	0.05
てんさい [根部]	1	3	0.199- 0.202	0.192- 0.201	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.198- 0.202	0.108- 0.115	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.200	0.086 -0.138	0	1	0.055
						2	0.048
						平均	0.05
					3	1	0.045
						2	<0.040
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					14	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.204	0.085- 0.138	3	1	0.041
						2	0.050
						平均	0.05
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.200	0.119	3	1	0.071
						2	0.073
						平均	0.07
					7	1	0.055
						2	0.056
						平均	0.06
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.203	0.066- 0.070	2	1	0.058
						2	0.042
						平均	0.05
					7	1	0.046
						2	<0.040
						平均	0.04

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.203	0.084- 0.088	3	1	0.147
						2	0.126
						平均	0.14
					6	1	0.062
						2	0.078
						平均	0.07
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.208	0.062	3	1	0.048
						2	0.040
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.202	0.129- 0.133	0	1	0.126
						2	0.096
						平均	0.11
					3	1	0.075
						2	0.124
						平均	0.10
					7	1	0.045
						2	0.056
						平均	0.05
					14	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.204	0.072	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.201	0.111- 0.138	0	1	0.144
						2	0.096
						平均	0.12
					3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					13	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					20	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.201	0.059- 0.074	0	1	0.089
						2	0.082
						平均	0.09
					3	1	0.049
						2	0.053
						平均	0.05
					6	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					13	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.080- 0.084	3	1	<0.040
						2	0.044
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.200	0.082- 0.084	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.202	0.054	2	1	0.083
						2	0.089
						平均	0.09
					6	1	0.061
						2	<0.040
						平均	0.05
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.201	0.100	2	1	0.079
						2	0.083
						平均	0.08
					5	1	0.061
						2	0.064
						平均	0.06

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)					
メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.203	0.096- 0.099	3	1	0.076					
						2	0.096					
						平均	0.09					
					7	1	<0.040					
						2	<0.040					
						平均	<0.04					
メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.203	0.072- 0.073	2	1	0.126					
						2	0.167					
						平均	0.15					
					7	1	0.058					
						2	0.078					
						平均	0.07					
メロン [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.084	3	1	0.224					
						2	0.175					
						平均	0.20					
					7	1	0.087					
						2	0.078					
						平均	0.08					
メロン [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.200	0.084- 0.086	0	1	0.150					
						2	0.305					
						平均	0.23					
					3	1	0.098					
						2	0.126					
						平均	0.11					
					7	1	0.055					
						2	0.084					
						平均	0.07					
					14	1	0.064					
						2	0.067					
						平均	0.07					
					19	1	0.059					
						2	0.051					
						平均	0.06					
					メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.133- 0.140	3	1	0.099
											2	0.090
											平均	0.09
7	1	0.063										
	2	0.076										
	平均	0.07										
メロン [果肉] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.133- 0.140	3	1	<0.040					
						2	<0.040					
						平均	<0.04					
メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.069- 0.071	3	1	0.236					
						2	0.162					
						平均	0.20					
					7	1	0.177					
						2	0.155					
						平均	0.17					

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
メロン [果肉] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.069- 0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
メロン [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.204	0.080- 0.081	3	1	0.102
						2	0.126
						平均	0.11
					7	1	0.066
						2	0.065
						平均	0.07
メロン [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.204	0.080- 0.081	0	1	0.180
						2	0.328
						平均	0.25
					2	1	0.119
						2	0.096
						平均	0.11
					7	1	0.188
						2	0.152
						平均	0.17
					14	1	0.112
						2	0.146
						平均	0.13
21	1	0.060					
	2	0.087					
	平均	0.07					
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.197- 0.201	0.044	6	1	0.329
						2	0.320
						平均	0.32
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.204- 0.207	0.054	5	1	0.818
						2	0.759
						平均	0.79
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.197- 0.199	0.072	7	1	0.651
						2	0.697
						平均	0.67
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.203	0.072	0	1	0.858
						2	0.733
						平均	0.80
					3	1	0.570
						2	0.505
						平均	0.54
					7	1	0.333
						2	0.370
						平均	0.35
					14	1	0.220
						2	0.229
						平均	0.22
21	1	0.167					
	2	0.146					
	平均	0.16					

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.194- 0.200	0.070	7	1	0.111
						2	0.214
						平均	0.17
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.201- 0.203	0.047	7	1	0.639
						2	0.581
						平均	0.61
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.201	0.047	0	1	0.379
						2	0.542
						平均	0.46
					3	1	0.324
						2	0.263
						平均	0.29
					7	1	0.234
						2	0.258
						平均	0.25
					13	1	0.116
						2	0.153
						平均	0.13
21	1	0.088					
	2	0.079					
	平均	0.08					
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.202- 0.206	0.106- 0.108	7	1	1.01
						2	1.07
						平均	1.0
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.201	0.046- 0.047	7	1	0.582
						2	0.745
						平均	0.66
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.206- 0.213	0.080	7	1	0.606
						2	0.829
						平均	0.72
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.198- 0.202	0.050- 0.057	7	1	0.528
						2	0.381
						平均	0.45
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.174- 0.176	0.041	46	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.179- 0.180	0.062- 0.063	45	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.169- 0.175	0.070- 0.075	44	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.170- 0.173	0.070- 0.074	35	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					40	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					43	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					50	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
55	1	<0.040					
	2	<0.040					
	平均	<0.04					
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.168- 0.170	0.087- 0.090	43	1	0.096
						2	0.084
						平均	0.09
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.172- 0.173	0.074	46	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
なたね [種子] 2000年	1	2	0.201- 0.202	0.0717- 0.0762	50	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					54	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					59	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					64	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2020- 0.2080	0.1005- 0.1018	41*	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
						1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
						1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1980- 0.2090	0.1830- 0.1841	56	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1990- 0.2020	0.1824- 0.1826	54	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.202	0.1828- 0.1831	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2000- 0.2040	0.1830- 0.1846	59	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1930- 0.2010	0.0507- 0.0509	61	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1990- 0.2020	0.1825- 0.1843	63	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2020- 0.2050	0.1839- 0.1840	69	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1960- 0.2040	0.1009- 0.1010	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2060- 0.2110	0.1828- 0.1836	56	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1930- 0.2030	0.1822- 0.1832	71	1	0.03
						2	<0.02
						平均	0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.197	0.1003- 0.1004	36	1	0.02
						2	0.05
						平均	0.04
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2010- 0.2030	0.1835- 0.1839	83	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1970- 0.1990	0.1819- 0.1841	73	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1960- 0.2000	0.1832- 0.1842	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2001年	1	2	0.201- 0.202	0.0746- 0.0809	78	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.203- 0.214	0.0717- 0.0728	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
なたね [種子] 2000年	1	2	0.204- 0.210	0.0734- 0.0752	36	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.198- 0.202	0.123- 0.130	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.194- 0.205	0.114- 0.117	37	1	0.07
						2	0.10
						平均	0.09
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2000- 0.2030	0.1813- 0.1829	58	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

- ・処理製剤はフロアブル剤を使用
- ・プロチオコナゾールは分析手技上、M07及びM17に変換後測定され、散布後に代謝されたM07及びM17と区別できないことから、プロチオコナゾール、M07及びM17の含量を残留値として示す。
- ・n.a. : 分析されず。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値を計算する場合は、定量限界値を測定したものとして計算した。
- ・全ての残留値が定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：畜産物残留試験>

①乳牛

乳汁中残留放射濃度の推移

投与量 (mg/kg 飼料)	投与日数	残留値 (μg/g)			
		プロチオ コナゾール	M09	M17	合計
98.4 (5 倍量)	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.003
	4	0.0052	<0.003	<0.001	0.005
	8	0.0038	<0.003	<0.001	0.004
	12	0.0047	<0.003	<0.001	0.005
	16	0.0046	<0.003	<0.001	0.005
	18	0.0045	<0.003	<0.001	0.005
	20	0.0040	<0.003	<0.001	0.004
	22	0.0042	<0.003	<0.001	0.004
	24	0.0061	<0.003	<0.001	0.006
	26	0.0050	<0.003	<0.001	0.005
	28	0.0046	<0.003	<0.001	0.005
29.5 (1.5 倍量)	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.003
	4	0.002	<0.003	<0.001	<0.003
	8	0.0019	<0.003	<0.001	<0.003
	12	0.0021	<0.003	<0.001	<0.003
	16	0.0016	<0.003	<0.001	<0.003
	18	0.0015	<0.003	<0.001	<0.003
	20	0.0016	<0.003	<0.001	<0.003
	22	0.0011	<0.003	<0.001	<0.003
	24	0.0026	<0.003	<0.001	<0.003
	26	0.0020	<0.003	<0.001	<0.003
	28	0.0016	<0.003	<0.001	<0.003

注：9.9 ppm (0.5 倍量) 投与群においては、乳汁中の残留量は測定されなかった。

臓器・組織中における残留値 (μg/g)

臓器・組織	投与量 (mg/kg 飼料)	プロチオ コナゾール	M09	M17	合計
筋肉	9.9 (0.5 倍量)	—	—	—	—
	29.5 (1.5 倍量)	0.0028	0.0014	0.0010	0.004
	98.4 (5 倍量)	0.0074	0.0027	0.0011	0.009
肝臓	9.9 (0.5 倍量)	0.0631	0.0539	0.0070	0.123
	29.5 (1.5 倍量)	0.120	0.181	0.0113	0.303
	98.4 (5 倍量)	0.467	0.518	0.0297	1.010
腎臓	9.9 (0.5 倍量)	0.0622	0.0168	0.003	0.079
	29.5 (1.5 倍量)	0.176	0.0633	0.0054	0.243
	98.4 (5 倍量)	0.790	0.356	0.0114	1.16
脂肪	9.9 (0.5 倍量)	<0.012	<0.008	<0.005	<0.012
	29.5 (1.5 倍量)	0.0191	<0.008	<0.005	0.019
	98.4 (5 倍量)	0.0617	0.022	0.0075	0.090

— : 分析されず

②乳牛

乳汁中残留放射能濃度の推移

投与量 (mg/kg 飼料)	試験日 (日目)	投与回数	残留値 (μg/g)			
			M17	M20	M21	合量
125 (31 倍量)	1	0	0.004	<0.004	<0.004	0.004
	4	3	0.0056	0.0089	<0.004	0.017
	6	5	0.0052	0.0086	0.0041	0.017
	8	7	0.0068	0.0104	<0.004	0.021
	11	10	<0.004	0.0077	<0.004	0.013
	13	12	<0.004	0.0083	<0.004	0.015
	15	14	<0.004	0.0078	<0.004	0.014
	18	17	<0.004	0.0082	<0.004	0.014
	20	19	<0.004	0.0098	<0.004	0.017
	22	21	<0.004	0.0082	<0.004	0.013
	25	24	<0.004	0.0079	<0.004	0.013
	27	26	<0.004	0.0081	<0.004	0.013
28	27	<0.004	0.0080	<0.004	0.013	
29	28	<0.004	0.0105	0.0043	0.019*	

注) 29 mg/kg 飼料投与群の投与 1 日目に M17 が 0.004 μg/g 検出された以外及び 5.1mg/kg 飼料投与群の乳汁では全て定量限界未満 (<0.004 μg/g) であった。

* : 午前中採取した乳汁

臓器・組織中における残留値 (μg/g)

臓器・組織	投与量 (mg/kg 飼料)	M17	M20	M21	合量
筋肉	5.1 (1.3 倍量)	0.0004	0.0002	0.0002	<0.01
	29 (7.3 倍量)	0.0011	0.0015	0.0013	<0.01
	125 (31 倍量)	0.0065	0.0044	0.0072	0.03
肝臓	5.1 (1.3 倍量)	0.0303	0.0132	0.0095	0.05
	29 (7.3 倍量)	0.178	0.0548	0.0369	0.26
	125 (31 倍量)	1.19	0.132	0.171	1.6
腎臓	5.1 (1.3 倍量)	0.0082	0.0090	0.0192	0.04
	29 (7.3 倍量)	0.0326	0.0635	0.0853	0.17
	125 (31 倍量)	0.237	0.477	0.383	1.1
脂肪	5.1 (1.3 倍量)	0.0009	0.0006	0.0008	<0.01
	29 (7.3 倍量)	0.0107	0.0032	0.0043	0.02
	125 (31 倍量)	0.0905	0.0298	0.0236	0.14

<参照>

- 1 プロチオコナゾール(殺菌剤)農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、一部公表
- 2 ラットにおける薬物動態及び代謝研究(ADME)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 3 ラットにおける分布(雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー(QWBA))(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 4 脱チオ[M17]のラットにおける薬物動態及び代謝研究(ADME)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 5 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布—泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 6 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布—泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2003年、未公表
- 7 脱チオ[M17]の家畜における代謝と分布—泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝(フェニル環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2002年、未公表
- 8 種子処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2001年、未公表
- 9 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2000年、未公表
- 10 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：バイエルクロップサイエンス社(米国)、2004年、未公表
- 11 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2001年、未公表
- 12 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2003年、未公表
- 13 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエルクロップサイエンス社(米国)、2004年、未公表
- 14 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：バイエルクロップサイエンス社(米国)、2004年、未公表
- 15 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解(20℃)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2000年、未公表
- 16 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解(20℃)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2001年、未公表
- 17 滅菌緩衝液中における加水分解(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、1998年、未公表

- 18 滅菌緩衝液中における水中分解 (GLP 対応) : バイエル社 (ドイツ)、2001 年、未公表
- 19 作物残留試験成績 : 米国及びカナダ、2000~2001 年、未公表
- 20 プロチオコナゾールの乳牛における残留試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2006 年、未公表
- 21 脱チオ[M17]の乳牛における残留試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2001 年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1998 年、未公表
- 23 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 24 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 25 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2000 年、未公表
- 26 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、1999 年、未公表
- 27 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、1999 年、未公表
- 28 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 29 ラットに対する 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 30 マウスに対する 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 31 イヌに対する 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 32 ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (アメリカ)、2001 年、未公表
- 33 ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 34 ラットに対する慢性 (1 年反復経口投与) 毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 35 イヌに対する慢性 (1 年反復経口投与) 毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 36 ラットに対する発がん性試験 (2 年反復経口投与) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001 年、未公表
- 37 マウスに対する発がん性試験 (18 ヶ月反復経口投与) (GLP 対応) : Bayer AG

- (ドイツ)、2001年、未公表
- 38 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001年、未公表
 - 39 ラットにおける催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1997年、未公表
 - 40 ラット (Wistar Hanover strain) における催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2004年、未公表
 - 41 ラットにおける催奇形性試験 (経皮投与) (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001年、未公表
 - 42 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : RCC (スイス)、1998年、未公表
 - 43 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 44 チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 45 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 46 ラット肝臓初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1998年、未公表
 - 47 ラット肝細胞を用いた in vivo 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999年、未公表
 - 48 マウスを用いた小核試験 (その 1) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 49 マウスを用いた小核試験 (その 2) (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2003年、未公表
 - 50 代謝物 M17 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 51 代謝物 M17 のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 52 代謝物 M17 のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992年、未公表
 - 53 代謝物 M17 のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 54 代謝物 M17 のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 55 代謝物 M17 のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 56 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999年、未公表

- 57 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 58 代謝物 M17 のイヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 59 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 60 代謝物 M17 のイヌを用いた飼料混入投与による 30 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001 年、未公表
- 61 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 2 年間発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 62 代謝物 M17 のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 63 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : RCC (スイス)、1991 年、未公表
- 64 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験 (経口投与) - 追加試験 - (GLP 対応) : RCC (スイス)、1991 年、未公表
- 65 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の再評価 (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2004 年、未公表
- 66 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の出生後の消長 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992 年、未公表
- 67 代謝物 M17 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992 年、未公表
- 68 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2004 年、未公表
- 69 代謝物 M17 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1990 年、未公表
- 70 代謝物 M17 の哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 71 代謝物 M17 のチャイニーズハムスター由来卵巣細胞 (CHO) を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1995 年、未公表
- 72 代謝物 M17 のラット肝臓初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992 年、未公表
- 73 代謝物 M17 のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1993 年、未公表
- 74 代謝物 M07 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 75 代謝物 M07 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001 年、未公表

- 76 代謝物 M07 のラットにおける催奇形性試験（経口投与）（GLP 対応）：RCC（スイス）、2001 年、未公表
- 77 代謝物 M07 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 78 代謝物 M08 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 79 代謝物 M24 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 80 代謝物 M25 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 81 代謝物 M47 のアグリコンのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 82 代謝物 M08 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 83 代謝物 M24 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 84 代謝物 M25 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 85 代謝物 M47 のアグリコンの細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 86 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 2 日厚生労働省発食安第 0602004 号）
- 87 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 7 月 23 日付け府食第 700 号）
- 88 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年 11 月 9 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 381 号）
- 89 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 9 号）
- 90 プロチオコナゾール（殺菌剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、一部公表予定
- 91 海外における使用法及び残留試験、バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、未公表
- 92 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 8 月 5 日付け府食第 641 号）
- 93 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 10 月 3 日付け食安発 1003 第 1 号）
- 94 食品健康影響評価について（平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 第 4 号）
- 95 プロチオコナゾール（殺菌剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要（2015 年 3 月 31 日改訂：バイエルクロップサイエンス株式会社、2015 年、一

部公表

- 96 PROLINE 480 SC – Magnitude of the Residue in/on Cucurbit Vegetables (Crop Group9) : Bayer CropScience (米国)、2012年、未公表
- 97 PROLINE 480 SC – Magnitude of the Residue in/on Bushberry (Crop Subgroup 13-07B) : Bayer CropScience (米国)、2012年、未公表
- 98 PROLINE 480 SC – Magnitude of the Residue in/on Cranberry : Bayer CropScience (米国)、2012年、未公表
- 99 JMPR : Prothioconazole and Prothioconazole-desthio, p197-326 JMPR (2008)
- 100 EFSA: Prothioconazole: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance (2007) 106, 1-98
- 101 Federal Register/Vol. 75, NO. 103, 29908~29914 (2010)
- 102 食品安全委員会 : 農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012年、公表

トリアゾール 共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討
において参考資料として利用するため、現時点で得られ
ている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	5
I. 検討対象物質の概要	6
1. 一般名	6
2. 化学名	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 構造式	7
6. 経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	8
(3) ラット③	9
2. 急性毒性試験	9
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
4. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)	11
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	12
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	12
5. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 発生毒性試験(ラット)	15
(3) 発生毒性試験(ラット)	15
(4) 発生毒性試験(ラット)	15
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	15
6. 遺伝毒性試験	16
7. その他の試験	16
(1) エストロゲン生合成	16
(2) ラット培養胎児を用いた <i>in vitro</i> 試験	16

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験	17
3. 亜急性毒性試験	18
(1) 14日間亜急性毒性試験(ラット)	18
4. 遺伝毒性試験	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験	19
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	21
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
4. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 2世代繁殖試験(ラット) <参考資料>	21
(3) 発生毒性試験(ラット)	22
5. 遺伝毒性試験	22
III. 【トリアゾール系化合物】	23
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	23
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用	24
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用	24
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路	25
IV. まとめ	26
・別紙1: 検査値等略称	31
・参照	32

<審議の経緯>

2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 3月 7日 第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 8月 24日 第85回農薬専門調査会幹事会
2012年 9月 3日 第445回食品安全委員会（報告）
2012年 9月 4日 から10月3日まで 国民からのご意見・情報の募集
2012年 10月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会
2013年 7月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
白井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

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

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(イヌ、ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣(アポトーシス小体、絶対重量減少)、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた90日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸

英名：1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

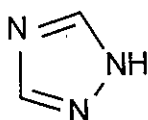
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

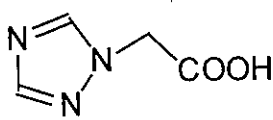
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

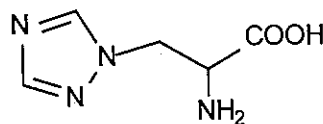
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壤中で生成される。トリアゾールアラニンは1989年にJMPRにおいて評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008年にJMPRで評価されADIが設定された。

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料 (2008 年) 及び米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 1、2)

各種運命試験 [II-1.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -トリアゾール」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80% と推定された。(参照 1)

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

(2) ラット②

SD ラット (一群雄各 5 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1% TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55% TAR に、3 日後に 1.9% TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く (1.2 $\mu\text{g/g}$)、腎脂肪で最も低かつた (0.48 $\mu\text{g/g}$)。

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	静脈内投与				経口投与
	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60~65%TAR 及び糞中に 3.5~4%TAR が排泄された。また組織に 14~18%TAR、消化管に 6~9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

(3) ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD ₅₀ <5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5~20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD ₅₀ <5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³) 2,050 mg/m ³		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m ³		参照した資料に記載なし

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Magnusson&Kligman 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 1)

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (1,2,4-トリアゾール: 0、100、500 及び 2,500 ppm : 検体摂取量は表 4 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T₃及び T₄に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

¹ 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm 3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TG 及び尿酸減少 ・ 網膜変性 ・ 脳絶対重量減少 ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・ 小脳組織の変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 網膜変性 ・ 黄体のう胞 §1 ・ 脳絶対重量減少 §2 ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） §1 ・ 小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ 1: 有意差はないが投与の影響と判断した。

§ 2: 1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm (90 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (161 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (663 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮 	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

² 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F ₁ 世代	雄	16.0	32.0	/
		雌	18.9	37.5	/

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満 (P 雄: 15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌: 17.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄: 16.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌: 18.9 mg/kg 体重/日未満)、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm (P 雄: 30.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 37.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膈開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm (P 雄: 15.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 18.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張 	/	/
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・異常精子増加 ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・黄体数減少 ・膈開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	/		/	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

/: F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (100 mg/kg 体重/日では有意差なし) が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 1)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16~24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形 (腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損) が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 1)

6. 遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hgp_rt* 遺伝子)、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	10~5,000 µg/7 ^h ㄨㄣㄣ (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 µg/7 ^h ㄨㄣㄣ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgp_rt</i> 遺伝子)	43.2~691 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 µg/mL	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10⁻⁵ mol/L で添加し、37°C で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。(参照 1)

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 µmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 µmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 µmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。(参照 1)

II-2. 【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料 (2008 年) 及び米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2)

各種運命試験 [II-2.] は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -トリアゾール酢酸」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3~103.7% TAR、糞中に 1.2~7.4% TAR が排泄され、組織中に 0.8~3.1% TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。(参照 1)

(2) ラット②

ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し (詳細不明)、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 1)

表 13 急性毒性試験概要 (トリアゾール酢酸)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、 背彎姿勢 死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/プレート	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験 [II-3.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの（以下「¹⁴C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど(雄: 96.1~97.7% TAR、雌: 92.0~99.0% TAR) が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3~7% TAR、呼気中への排泄は 0.5% TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 $\mu\text{g/g}$ 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86% TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72~86 及び 8~19% であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69~89% TAR 及び糞中の 1~2% TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19% TAR 及び糞中の 1% 未満はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

(2) ラット②

SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4% TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18% TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82~93% TAR 及び糞中の 1~2% TAR はトリアゾールアラニンであり、13~30% TAR はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (トリアゾールアラニン: 0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量³増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm: 検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものであったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm

³ 体重比重量を比重量という。

(370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料⁴>

Bor:WISW 系ラット(一群雄 10 匹)を用いた飲水(トリアゾールアラニン: 0、3,000 及び 10,000 ppm:それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当)投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(トリアゾールアラニン:0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm:検体摂取量は表 18 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 18 90日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット(一群雄各 15 匹、雌 30 匹)を用いた混餌(トリアゾールアラニン:0、500、2,000 及び 10,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたため、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (929 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1)

(2) 2世代繁殖試験(ラット) <参考資料⁵>

Wistar ラット(一群雄各 6 匹、雌 12 匹)を用いた混餌(トリアゾールアラニ

⁴ 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日⁶⁾、児動物で 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対して 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

5. 遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁)	62.5~1,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/7 [°] イスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	20~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株, TA1538 株)	20~12,500 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4~7)

1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 µM 若しくはシトラールを 200 µM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄囊の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。(参照 4)

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール (CYP26 阻害剤) を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚 (9.5 日齢) を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚 (9.5~10.5 日齢) を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24~48 時間培養されたニワトリ胚 (ステージ 10 又は 14) では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。(参照 5)

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酸を強制経口 (0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日; それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当) 投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。(参照 6)

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。

(参照 7)

IV. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80%TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20 各試験における無毒性量 (1,2,4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2	雌雄：38	雄：37.9 雌：54.2
		雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41	雌雄：16	雄：33 雌：41
		雄：0、16、33、 183、210 雌：0、19、41、 234、276	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：TSH 減少等	雌雄：体重増加抑制 等
2世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm*	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	
	P雄：0、15.4、 30.9、 189 P雌：0、17.5、 36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、 32.0 F ₁ 雌：0、18.9、 37.5	児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等 児動物：体重減少、 脾臓重量 減少等 繁殖能：異常精子	児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	
発生毒 性 試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：— 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：— 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm	雄：90 雌：479	雌雄：90	雄：90 雌：479
		雄：0、9、47、 90、356 雌：0、12、60、 120、479	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：精巣変性	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm	雄：161 雌：633	雌雄：80	雄：161 雌：663
		雄：0、80、161、 487、988 雌：0、105、 215、663、 1,350	雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄： 精巣重量減少等	雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床 症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では F₁ 胎動物が十分に得られなかったため、F₁ 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20 各試験における無毒性量 (トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸)

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール アラニ ン	ラット	28 日間 亜急性 毒性試 験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間 亜急性 毒性試 験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
			雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680	親動物：929 児動物：192 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)
	2 世代 繁殖試 験	0、500、2,000 10,000 ppm F0 雄：0、50、 213、1,100 F0 雌：0、51、 223、1,110 F1 雄：0、47、 192、929 F1 雌：0、49、 199、988	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	
	発生毒 性試 験	0、100、300、 1,000	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	
	イヌ	90 日間 亜急性 毒性試 験	0、3,200、 8,000、20,000、 ppm 雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14日間 亜急性 毒性試 験	0、100、1,000 8,000 ppm	雌雄：703.5	雄：788.3 雌：703.5	雄：788 雌：704
			雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
-：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP・グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

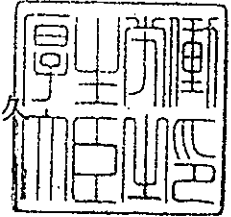
<参照>

- 1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML, Citral, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロヒドロジャスモンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロヒドロジャスモン

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

1. 概要

(1) 品目名：プロヒドロジャスモン [Prohydrojasmon (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

植物ホルモンであるジャスモン酸様物質である。早生りんご等に対する着色促進及び温州みかんに対する花芽抑制による樹勢の維持、落果防止、浮皮軽減等の効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

Propyl (1*RS*, 2*RS*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl) acetate

(Propyl (1*RS*, 2*SR*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl) acetate を 10±2%含有する。)

(IUPAC)

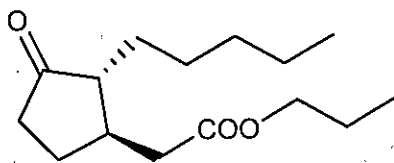
Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, propyl ester (CAS : No. 158474-72-7)

Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, propyl ester, (1*R*, 2*R*)-

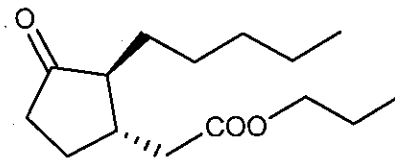
(CAS : No. 178602-66-9)

(4) 構造式及び物性

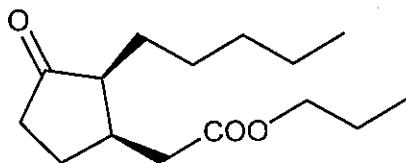
プロヒドロジャスモンは4つの光学異性体が存在し、*trans*-プロヒドロジャスモン及び *cis*-プロヒドロジャスモンの混合物である。



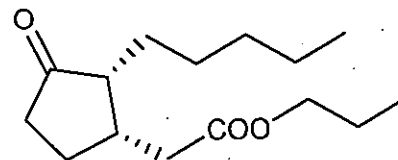
(1*R*, 2*R*)体 (*trans*-プロヒドロジャスモン)



(1*S*, 2*S*)体 (*trans*-プロヒドロジャスモン)



(1*R*, 2*S*)体 (*cis*-プロヒドロジャスモン)



(1*S*, 2*R*)体 (*cis*-プロヒドロジャスモン)

分子式 $C_{15}H_{26}O_3$
 分子量 254.36
 水溶解度 60.2 mg/L (25°C)
 分配係数 $\log_{10}Pow = 4.1$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

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

5%プロヒドロジャスモン液剤

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヒドロジャスモンを含む農薬の総使用回数
りんご	着色促進	500倍	200~700 L/10a	収穫開始予定日の 30~25日前 ただし、収穫14 日前まで	1回	立木 全面散布	1回
ぶどう (巨峰)				満開後35~40日 ただし、収穫30 日前まで		果房散布	
かんきつ(温州みかん、清見、ワシントンネーブル、日向夏を除く)	花芽抑制による樹勢の維持	2000倍	50~250 L/10a	収穫直後~ 収穫約1ヶ月後		立木全面散布又は枝別散布(ジベレリン10ppm液に加用)	
	落果防止			50~100 L/10a	開花始め~満開 10日後	散布(ジベレリン10ppm液に加用)	
ワシントンネーブル	花芽抑制による樹勢の維持	2000倍	50~250 L/10a	収穫直後~ 収穫約1ヶ月後	1回	立木全面散布又は枝別散布(ジベレリン10ppm液に加用)	1回
日向夏							

5%プロヒドロジャスモン液剤 (つづき)

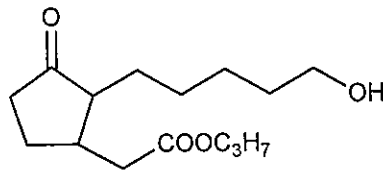
作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヒドロジャスモンを含む農薬の総使用回数
温州みかん	花芽抑制による樹勢の維持	1000～2000倍	50～250 L/10 a	収穫直後～ 収穫約1ヶ月後	1回	立木全面散布又は枝別散布(ジベレリン10 ppm 液に加用)	3回以内
	落果防止		50～100 L/10 a	開花始め～ 満開10日後		散布(ジベレリン10 ppm 液に加用)	
	浮皮軽減		100～400 L/10 a	収穫予定日の3ヶ月前 ただし、収穫45日前まで		果実散布(ジベレリン1～5 ppm 液に加用)	
清見	花芽抑制による樹勢の維持	2000倍	50～250 L/10 a	収穫直後～ 収穫約1ヶ月後		立木全面散布又は枝別散布(ジベレリン10 ppm 液に加用)	1回
	落果防止	1000～2000倍	50～100 L/10 a	開花始め～ 満開10日後	散布(ジベレリン10 ppm 液に加用)		

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プロヒドロジャスモン
- ・プロピル 2-(5'-ヒドロキシペンチル)-3-オキシシクロペンチル-アセテート
(以下、代謝物M11という)



代謝物M11

② 分析法の概要

i) プロヒドロジャスモン及び代謝物M11

試料からアセトンで抽出し、ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム等で精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS)、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、C₁₈カラムで精製した後、LC-MS/MSで定量する。

代謝物M11の定量限界及び残留量については、換算係数0.94を用いてプロヒドロジャスモンに換算した値を示す。

定量限界：0.001～0.004 ppm

ii) 代謝物M11

試料からアセトンで抽出し、アセチル化を行う。シリカゲルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

代謝物M11の定量限界及び残留量については、換算係数0.94を用いてプロヒドロジャスモンに換算した値を示す。

定量限界：0.001～0.004 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたプロヒドロジャスモンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：14.4 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験
(期間) 2年間

安全係数: 100

ADI: 0.14 mg/kg 体重/day

(2) ARFD

無毒性量: 120 mg/kg 体重

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

安全係数: 100

ARFD: 1.2 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご及びぶどうに対して適正使用をしている場合、基準値を示す必要がないとされている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロヒドロジャスモン (cis 体) 及びプロヒドロジャスモン (trans 体) の和とする。

作物残留試験において、代謝物 M11 の分析が行われているが、定量限界未満であることから、代謝物 M11 は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてプロヒドロジャスモン (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	0.01
幼少児 (1~6 歳)	0.03
妊婦	0.01
高齢者 (65 歳以上)	0.01

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

プロヒドロジャスモン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【プロヒドロジャスモン/代謝物M11 ^{注4)} 】
りんご (果実)	2	5%液剤	500倍散布 600 L/10 a	1	14, 21, 30	圃場A:<0.001/<0.001 圃場B:<0.001/<0.001
ぶどう (果実)	2	5%液剤	2000倍花果房浸漬 +1000倍散布150 L/10 a +500倍散布150 L/10 a	1+1+1	30, 45, 60	圃場A:<0.001/<0.001 (3回, 30日) (#) ^{注2)} 圃場B:<0.002/<0.002 (3回, 30日) (#)
みかん (果肉)	1	5%液剤	1000倍散布 2.0 L/樹	3	14, 28	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 28日) (#)
	1		1000倍散布 2.5 L/樹		13, 27	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 27日) (#)
みかん (果皮)	1	5%液剤	1000倍散布 2.0 L/樹	3	14, 28	圃場A:0.006/<0.004 (3回, 28日) (#)
	1		1000倍散布 2.5 L/樹		13, 27	圃場A:<0.004/<0.004 (3回, 27日) (#)
みかん (果実)	1	5%液剤	1000倍散布 2.0 L/樹	3	14, 28, 34	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 28日) (#)
	1		1000倍散布 2.5 L/樹		13, 27, 34	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 27日) (#)
みかん (果実)	1	5%液剤	1000倍散布 2.0 L/樹	3	14, 28, 34	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 28日) (#)
	1		1000倍散布 2.5 L/樹		13, 27, 34	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 27日) (#)

- 注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、プロヒドロジャスモン (cis体) 及びプロヒドロジャスモン (trans体) の和をいう。
 注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
 注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。
 注4) 代謝物M11の定量限界及び残留量については、換算係数0.94を用いてプロヒドロジャスモンに換算した値を示す。
 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

農薬名

プロヒドロジヤスモン

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
みかん	0.01	0.05	○			<0.002(#), <0.002(#)
なつみかんの果実全体	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#) (清見)
レモン	0.01		申			(その他のかんきつ類果実参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.01		申			(その他のかんきつ類果実参照)
グレープフルーツ	0.01		申			(その他のかんきつ類果実参照)
ライム	0.01		申			(その他のかんきつ類果実参照)
その他のかんきつ類果実	0.01		申			<0.002(#), 0.002(#) (きんかん)
りんご	0.01	0.05	○			<0.001, <0.001
ぶどう	0.01	0.05	○			<0.001(#), <0.002(#)
その他のスパイス	0.03	0.05	○			<0.004(#), 0.006(#)(§) (みかん果皮)

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

(別紙3)

プロヒドロジャスモン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
みかん	0.01	0.2	0.2	0.0	0.3
なつみかんの果実全体	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.01	0.1	0.1	0.1	0.0
グレープフルーツ	0.01	0.0	0.0	0.1	0.0
ライム	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.01	0.1	0.0	0.0	0.1
りんご	0.01	0.2	0.3	0.2	0.3
ぶどう	0.01	0.1	0.1	0.2	0.1
その他のスパイス	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
計		0.7	0.8	0.7	0.9
ADI比 (%)		0.01	0.03	0.01	0.01

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

プロヒドロジャスモン推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値率 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
みかん	みかん	0.01	0.01	0.1	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.01	0.01	0.1	0
レモン	レモン	0.01	0.01	0.0	0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.01	0.01	0.1	0
	オレンジ果汁	0.01	0.01	0.1	0
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.01	0.01	0.2	0
	きんかん	0.01	0.01	0.0	0
その他のかんきつ類果実	ぼんかん	0.01	0.01	0.1	0
	ゆず	0.01	0.01	0.0	0
	すだち	0.01	0.01	0.0	0
りんご	りんご	0.01	0.01	0.1	0
	りんご果汁	0.01	0.01	0.1	0
ぶどう	ぶどう	0.01	0.01	0.1	0

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

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

プロヒドロジャスモン推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /日)	ESTI/ARfD (%)
みかん	みかん	0.01	0.01	0.3	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.01	0.01	0.3	0
	オレンジ果汁	0.01	0.01	0.2	0
りんご	りんご	0.01	0.01	0.3	0
	りんご果汁	0.01	0.01	0.3	0
ぶどう	ぶどう	0.01	0.01	0.3	0

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成15年	4月26日	初回農薬登録
平成16年	8月9日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ぶどう）
平成16年	8月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康評価について要請
平成17年	2月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成17年	9月16日	残留農薬基準告示
平成20年	9月3日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みかん）
平成20年	10月7日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年	1月8日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	8月24日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ（温州みかん、清見を除く）及び清見）
平成27年	10月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年	5月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響調査について通知
平成28年	10月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	10月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

プロヒドロジャスモン

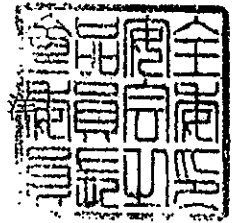
食品名	残留基準値 ppm	※今回基準値を設定するプロヒドロジャスモンとは、プロヒドロジャスモン(cis体)及びプロヒドロジャスモン(trans体)の和をいう。	
みかん	0.01	注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。	
なつみかんの果実全体	0.01		
レモン	0.01		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.01		
グレープフルーツ	0.01		
ライム	0.01		
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	0.01		
りんご	0.01		注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
ぶどう	0.01		
その他のスパイス ^{注2)}	0.03		



府食第 325 号
平成 28 年 5 月 17 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発生食 1009 第 6 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロヒドロジャスモンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロヒドロジャスモンの一日内摂取許容量を 0.14 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1.2 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

プロヒドロジヤスモン

(第3版)

2016年5月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験（ラット）	10
(1) 吸収	10
(2) 分布	10
(3) 代謝	11
(4) 排泄	12
2. 植物体内運命試験	13
(1) 水稻	13
(2) ぶどう	14
(3) みかん	15
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験	16
(2) 土壌吸着試験	16
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験	17
(2) 水中光分解試験	17
5. 土壌残留試験	17
6. 作物残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 推定摂取量	18
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	19

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	21
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	26
13. 遺伝毒性試験	27
III. 食品健康影響評価	29
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	34
・別紙2: 検査値等略称	35
・別紙3: 作物残留試験成績	36
・別紙4: 推定摂取量	38
・参照	39

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2003年 4月 26日 初回農薬登録
- 2004年 8月 9日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ぶどう）
- 2004年 8月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0820001号）、関係書類の接受（参照1～41）
- 2004年 8月 26日 第59回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 9月 22日 第17回農薬専門調査会
- 2004年 12月 9日 第73回食品安全委員会（報告）
- 2004年 12月 9日 から2005年1月5日 国民からの御意見・情報の募集
- 2005年 2月 16日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2005年 2月 17日 第82回食品安全委員会（報告）（参照42）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2005年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照43）

—第2版関係—

- 2008年 9月 3日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みかん）
- 2008年 10月 7日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1007004号）、関係書類の接受（参照44～48）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 12月 9日 第46回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 1月 6日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 1月 8日 第268回食品安全委員会（報告）（参照49）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

—第3版関係—

- 2015年 8月 24日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼 [適用拡大：かんきつ（温州みかん、清見を除く）及び清見]
- 2015年 10月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1009第6号）
- 2015年 10月 13日 関係書類の接受（参照50～52）
- 2015年 10月 20日 第581回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 1月 22日 第49回農薬専門調査会評価第二部会

- 2016年 3月 24日 第134回農薬専門調査会幹事会
 2016年 4月 5日 第601回食品安全委員会（報告）
 2016年 4月 6日 から5月5日まで 国民からの意見・情報の募集
 2016年 5月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2016年 5月 17日 第606回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2009年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	佐藤 洋（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）	山添 康（委員長代理）
小泉直子	長尾 拓	熊谷 進
坂本元子	野村一正	吉田 緑
中村靖彦	畑江敬子	石井克枝
本間清一	廣瀬雅雄**	堀口逸子
見上 彪	本間清一	村田容常

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑
		*：2005年10月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友惠

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳

本多一郎
森田 健
山手丈至

加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

ジャスモン酸誘導体（植物ホルモン）の植物成長調整剤であるプロヒドロジャスモン（CAS No. 158474-72-7）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（かんきつ：清見及びきんかん）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻、ぶどう等）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロヒドロジャスモン投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び腎臓（尿細管上皮リポフスチン沈着増加等）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

2世代繁殖試験において、出産生存児数減少が認められた。

各種試験結果から、農産物における暴露評価対象物質をプロヒドロジャスモン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の14.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.14 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロヒドロジャスモンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の120 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロヒドロジャスモン

英名：prohydrojasmon (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：プロピル(1*RS*,2*RS*)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテート
(プロピル(1*RS*,2*SR*)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテートを
10±2% 含む)

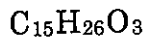
英名：propyl (1*RS*,2*RS*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate
(containing 10±2% propyl (1*RS*,2*SR*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)
acetate)

CAS (No.158474-72-7)

和名：シクロペンチル酢酸 3-オキソ-2-ペンチル プロピルエステル

英名：cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, propyl ester

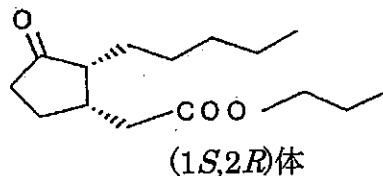
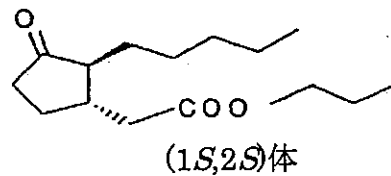
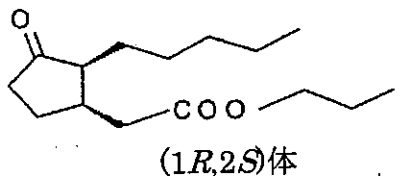
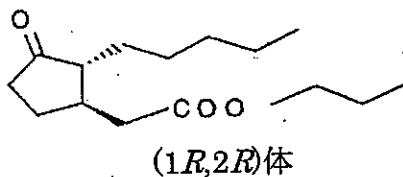
4. 分子式



5. 分子量

254.36

6. 構造式



7. 開発の経緯

植物ホルモンであるジャスモン酸 (2-((1*R*,2*R*)-3-oxo-2-[(*Z*)-pent-2-enyl]cyclopentyl}acetate) は、1962年にジャスモン酸メチルエステルとしてジャスミン花より単離された。ジャスモン酸を母核とする誘導体プロヒドロジャスモンは、1993年に日本ゼオン株式会社により開発され、2003年4月に我が国で初回農薬登録された。プロヒドロジャスモンは隣り合う2個の不斉炭素があり、1*R*,2*R*体と1*S*,2*S*体は側鎖がトランス体の対掌体、1*R*,2*S*体と1*S*,2*R*体は側鎖がシス体の対掌体となっている。トランス体が比較的多く、シス体は10±2%である¹。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請〔適用拡大：かんきつ（温州みかん、清見を除く）及び清見〕がなされている。

¹ 以下の試験では対掌体は分離していない。なお、特に断りがない場合は、「プロヒドロジャスモン」は上記異性体の混合物を指す。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、プロヒドロジャスモンのシクロペンチル環の 1 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -プロヒドロジャスモン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からプロヒドロジャスモンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験 (ラット)

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に ^{14}C -プロヒドロジャスモンを 20 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) 又は 2,000 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回強制経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。(参照 2)

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	20		2,000	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	0.5	0.5	8	8
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	9.62	9.67	294	525
$T_{1/2}$ (hr)	2.0	2.4	7.5	12.7
AUC_{0-96} (hr \cdot $\mu\text{g/mL}$)	20.0	37.4	6,410	10,100

② 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] で得られた投与後 72 時間における尿中の放射能から、プロヒドロジャスモンの経口投与後の吸収率は、低用量で少なくとも 85.7%、高用量で少なくとも 77.4% と考えられた。(参照 2)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 9 匹) に ^{14}C -プロヒドロジャスモンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、体内分布試験が実施された。また、投与 96 時間後の試料として、尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] において採取された臓器及び組織が用いられた。

主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

主要組織の放射能濃度は、投与量及び性別にかかわらず、 T_{\max} 時に最も高かった。血漿より高い分布がみられたのは、低用量群では、胃、腎臓及び肝臓、高用

量群では、胃、小腸、大腸及び肝臓であった。各組織とも消失は速やかであり、投与 96 時間後の組織内濃度は、高用量群で褐色及び白色脂肪にそれぞれ 20 µg/g、骨に 7 µg/g 分布したほかは、いずれの組織でも検出されなかった。（参照 2）

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g 又はµg/mL)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 96 時間後
20	雄	胃(120)、腎臓(68.3)、肝臓(23.7)、 血漿(20.0)、血液(11.7)、	全て不検出
	雌	胃(132)、腎臓(54.8)、肝臓(25.1)、 血漿(20.3)、血液(12.5)	全て不検出
2,000	雄	胃(5,310)、小腸(1,720)、大腸 (550)、血漿(540)、肝臓(520)、腎臓 (420)、血液(380)、	白色脂肪(20)
	雌	胃(2,530)、小腸(720)、大腸(620)、 肝臓(490)、血漿(480)、腎臓(370)、 血液(330)、	褐色脂肪(20)、白色脂肪(20)、骨(7)

*：低用量群は投与 0.5 時間後、高用量群は投与 8 時間後

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた投与後 48 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた投与後 48 時間の胆汁及び糞を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 3 に示されている。

主要代謝物は、尿及び糞中では M4 及び M5、胆汁中では M2 であった。

プロヒドロジャスモンのラットにおける主要代謝経路は、プロピルエステルの加水分解による代謝物 M2 の生成と、それに続く酸化及び抱合体生成であると考えられた。（参照 3）

表3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	プロヒドロ ジャスモン	代謝物
20	雄	尿	—	M5(35.7)、M4(31.9)、M2(3.4)、M3(2.1)、未同定 1(1.2)、M6(1.1)、未同定 2(0.4)、その他*(0.8)
		糞	—	M4(2.8)、M5(1.8)、M2(0.4)、M6(0.4)、未同定 1(0.3)、未同定 2(0.1)、その他*(1.7)
	雌	尿	—	M4(40.0)、M5(22.0)、M2(3.7)、M7(2.4)、M6(1.9)、 未同定 1(1.4)、未同定 2(1.1)、M3(0.5)、その他*(3.7)
		糞	—	M5(2.3)、M4(2.0)、M2(0.4)、M6(0.3)、未同定 2(0.2)、未同定 1(0.1)、その他*(1.1)
2,000	雄	尿	—	M5(51.4)、M4(8.9)、M2(3.7)、M3(3.4)、M6(0.9)、 未同定 1(0.9)、その他*(2.4)
		糞	0.4	M4(2.8)、M5(2.4)、M2(1.3)、M6(0.7)、未同定 2(0.3)、未同定 1(0.2)、その他*(0.9)
	雌	尿	—	M5(46.7)、M4(8.3)、M2(7.2)、未同定 2(5.4)、 M3(4.8)、M6(3.0)、未同定 1(1.3)、その他*(2.6)
		糞	0.5	M2(2.4)、M6(1.3)、M4(1.1)、M5(1.0)、未同定 2(0.2)、未同定 1(0.1)、その他*(3.3)
20	雄	胆汁	—	未同定 2(6.7)、M2(5.5)、M7(4.1)、M6(1.1)、 M5(0.2)、その他**(2.9)
2,000	雄	胆汁	—	M2(2.0)、未同定 2(1.5)、M7(0.9)、M6(0.4)、 M5(0.1)、その他**(1.6)

— : 0.1%TAR 未満

* : 0.1~1%TAR の範囲内の代謝物 (18 種類) の合計

** : 0.1~1%TAR の範囲内の代謝物 (7 種類) の合計

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に ¹⁴C-プロヒドロジャスモンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与放射能は低用量群では投与後 24 時間、高用量群では投与後 72 時間に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。(参照 2)

表4 投与後 24 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	20				2,000			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	83.5	7.1	84.2	6.2	42.5	4.10	43.5	6.01
投与後 72 時間	85.7	8.5	87.9	7.1	77.4	12.8	88.7	12.5

② 胆汁中排泄

Fischer ラット（一群雄各 3 匹）に ^{14}C -プロヒドロジャスモンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、総胆管から経時的に胆汁を採取して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

低用量群で 30.4%TAR、高用量群で 8.7%TAR が投与後 48 時間の胆汁中に排泄され、腸肝循環が示唆された。（参照 2）

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	
投与量 (mg/kg 体重)	20	2,000
胆汁	30.4	8.7
尿*	54.8	65.3
糞	2.4	2.1

*: ケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻（品種：アキニシキ）に、 ^{14}C -プロヒドロジャスモン及び非標識プロヒドロジャスモンを処理し、植物体内運命試験が実施された。

試験設計の概要は表 6 に示されている。

表 6 植物体内運命試験（水稻）における試験設計の概要

試験群	A	B	C	D	E
試験区分	吸収移行試験		代謝物解析	分布試験	代謝試験
処理方法	水耕液に添加	葉に塗布	水耕液に添加	24 時間浸漬	湛水面処理
供試植物	移植後 14 日の 水稻の根部	移植後 14 日目の水稻 幼苗の第 3 本葉	移植後 14 日の 水稻の根部	種子	出穂期
用量 (mg ai/ha)	1,000	葉脈に直角に中央部に 1 cm の幅で塗布	10,000	0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.56 ng/粒)	2,000
試料採取時期 (処理後)	1、3、7 日	2 時間、3、7 日	7 日	118 日	82 日

A 群では、 ^{14}C -プロヒドロジャスモンは根から速やかに吸収され、処理 3 日後に最大値（葉、茎及び根にそれぞれ 11.4、19.7 及び 16.4%TAR）を示した。

B 群では、処理放射能は葉面処理後速やかに吸収された。葉の先端方向への移行は少なく、主に基部方向へ移行した。処理 3 及び 7 日後には、新しく展開した第 4 葉への移行がみられたが、第 1 及び 2 本葉への移行はみられなかった。

D群では、処理118日後の葉に0.00026 mg/kg認められたが、玄米、もみ殻、茎及び根では定量限界未満であった。

E群では、24.3%TARが水稻体内に吸収され、玄米、もみ殻、葉、茎及び根における放射能濃度はそれぞれ1.1、1.2、2.0、1.7及び5.1 mg/kg認められた。E群における代謝物分析の結果、茎及び葉部において未変化のプロヒドロジャスモンは検出されなかった。代謝物はM8 (4'-OH又は5'-OH)が同定され、0.6%TRR (0.00054 mg/kg)であった。

C群では、水耕液添加後、水稻根部において未変化のプロヒドロジャスモンが0.3%TRR認められた。代謝物としてM9が47.7%TRR、M8が0.9%TRR認められた。代謝物M9は単一の高極性アグリコンのグルコース抱合体であったが、その構造については直接同定には至らなかった。(参照5、40)

(2) ぶどう

ポット栽培のぶどう(品種:巨峰)に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを200 g ai/haの用量で散布処理し、処理直後並びに処理7、14及び28日後に収穫した果実、葉及び茎を試料とした植物体内運命試験が実施された。

ぶどうにおける放射能分布は表7に示されている。

表7 ぶどうにおける放射能分布

採取時期		処理直後	処理7日後	処理14日後	処理28日後
試料全体 (%TAR)		21.5	19.4	24.2	24.5
各部位における分布 (%TRR)	果実	13.6	30.0	41.1	34.9
	葉	66.6	57.3	47.8	54.3
	茎	19.8	12.7	11.1	10.8

ぶどう全体における残留放射能に経時的な変化はみられなかったが、放射能の分布は茎葉から果実へ移行する傾向があった。

処理28日後の果実、葉及び茎には、それぞれ34.9%TRR (0.31 mg/kg)、54.3%TRR (5.51 mg/kg)及び10.8%TRR (0.88 mg/kg)が分布した。

未変化のプロヒドロジャスモンは果実に0.4%TRR (<0.01mg/kg)、葉に2.3%TRR (0.23 mg/kg)及び茎に5.4%TRR (0.40 mg/kg)認められた。

果実にける主要代謝物としてM12が7.0%TRR (0.07 mg/kg)認められたが、そのほかの代謝物は全て3.3%TRR (0.03 mg/kg)以下であった。葉における主要代謝物はM11 (10.3%TRR : 1.02 mg/kg)であった。そのほかの代謝物は全て4.5%TRR (0.45 mg/kg)以下であった。茎における代謝物は全て0.8%TRR (0.06 mg/kg)以下であった。(参照4)

(3) みかん

みかん（品種：不明）に ^{14}C -プロヒドロジャスモンを 128 g ai/ha の用量で葉面散布処理（処理後 1 週間雨よけ対策を実施）し、処理 30 及び 90 日後に収穫した果実（果肉及び果皮）及び葉を試料として植物体内運命試験が実施された。

処理 30 及び 90 日後の各試料における残留放射能分布は表 8 に示されている。

果実の総残留放射能濃度は 0.032~0.049 mg/kg と低く、果実への浸透速度は遅いか、あるいはほとんどみられないと考えられた。果肉及び果皮の抽出残渣には、それぞれ 1.1~4.2 及び 1.8~3.2%TRR 認められた。葉部の総残留放射能濃度は 0.187~0.496 mg/kg であり、抽出残渣には 6.8~15.4%TRR 認められた。

表 8 処理 30 及び 90 日後の各試料における残留放射能分布

試料		処理 30 日後		処理 90 日後	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
果肉		0.021	43.2	0.015	46.9
果皮	表面洗浄液	LOD	LOD	LOD	LOD
	洗浄後果皮	0.028	56.8	0.017	53.1
(果実全体)		0.049	100	0.032	100
葉部	表面洗浄液	0.047	9.4	0.006	3.2
	洗浄後葉部	0.450	90.6	0.181	96.8
(葉部全体)		0.496	100	0.187	100

LOD：検出限界以下

処理 30 及び 90 日後のいずれの時期においても、果実抽出液から未変化のプロヒドロジャスモンは検出されず、主要代謝物は M13 (38.1~50.9%TRR : 0.012~0.025 mg/kg) 及び M21 (17.5~18.7%TRR : 0.006~0.009 mg/kg) であった。そのほか、数種類の成分が認められたが、いずれも 5.5%TRR 以下であった。

葉部では、未変化のプロヒドロジャスモンが表面洗浄液にのみ 0.3~1.0%TRR (0.001~0.005 mg/kg) 認められた。葉部抽出液の主要代謝物は M13 及び M21 であり、それぞれ 3.5~5.6%TRR (0.011~0.017 mg/kg) 及び 9.3~14.4%TRR (0.027~0.046 mg/kg) であった。そのほか、多数の成分が認められたが、いずれも 8.3%TRR 以下であった。

果実及び葉部中に未変化のプロヒドロジャスモンが検出されなかったことから、みかんにおいてプロヒドロジャスモンは急速に代謝され、多くの代謝物が生成されると考えられた。（参照 45）

プロヒドロジャスモンの植物体内における主な代謝経路は、①ペンチル基 5' 位の水酸化による代謝物 M11 の生成、②ペンチル基の水酸化及び n-プロピルエステル部分の加水分解による代謝物 M8 の生成、③代謝物 M8 のシクロペンタノン部分の脱水素及び水酸化による代謝物 M12 の生成、④n-プロピルエステルの

加水分解及びペンチル側鎖の 2 か所での水酸化に次ぐ脱水で生じたヒドロキシペンテニル側鎖の水酸基でのマロン酸抱合及びグルコース抱合による代謝物 M13 及び M21 の生成、⑤シクロペンタノン部分の還元及び n-プロピルエステル部分の加水分解による代謝物 M10 の生成と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

埴壤土（茨城）及び砂質埴壤土（大阪）に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 0.2 mg/kg の用量で添加後、30°Cの暗所で、好氣的条件下では 30 日間、滅菌条件下では 31 日間インキュベートする、好氣的土壌運命試験が行われた。

試験終了までの ¹⁴CO₂ の発生量は、好氣的条件下で 71.6～76.1% TAR、滅菌条件下で 0.1% TAR であった。

好氣的条件下では、処理直後の溶媒可溶性画分に未変化のプロヒドロジャスモンが 0.186～0.187 mg/kg 検出されたが、処理 30 日後には 0.001～0.003 mg/kg に減少した。主要分解物は M2 であり、処理 0.25 日後に最大値 (9.3～11.9% TAR) を示した後、処理 1 日後には 0.4～1.2% TAR にまで減少し、その後消失した。処理 30 日後には 16.5～19.2% TAR が非抽出画分に存在した。好氣的条件下におけるプロヒドロジャスモン及び分解物 M2 の推定半減期は、それぞれ 1.6～2.3 及び 3.7～5.7 時間であると考えられた。

滅菌条件下では、処理直後に未変化のプロヒドロジャスモンが 0.189～0.196 mg/kg 検出され、処理 30 日後でも 0.153～0.183 mg/kg 認められた。主要分解物は M2 であり、徐々に増加して処理 31 日後には 0.007～0.009 mg/kg 検出された。処理放射能は、処理 31 日後には 80.9～93.8% TAR がヘキサン及び酢酸エチル可溶性画分に存在し、2.7～13.8% TAR が非抽出画分に存在した。滅菌条件下におけるプロヒドロジャスモンの推定半減期は、102～308 日であると考えられた。

両条件下ともに、得られた非抽出画分の大部分 (70.6～86.5%) がフミン画分に分布していたことから、土壌成分に強く結合していると考えられた。

プロヒドロジャスモンは好氣的土壌において、加水分解による脱プロピル化を経て、最終的に CO₂ まで分解されると考えられた。（参照 6）

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土（石川、高知及び青森）及び埴壤土（北海道）] を用いた土壌吸着試験が実施された。

プロヒドロジャスモンは土壌中での分解が早く、平衡化時の物質収支が 13.7～71.1% と低かったことから、土壌吸着係数は求められなかった。（参照 7）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 9 のホウ酸緩衝液に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 2.0 mg/L になるように加えた後、20 又は 40℃で 24 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。なお、予備試験において、pH 4 及び 7 では 5 日後の分解率が 10%未満であったため、本試験は実施されなかった。

主要分解物は、加水分解反応により生成した M2 であった。プロヒドロジャスモンの推定半減期は 20℃で 17.7 日、40℃で 2.0~2.1 日であった。(参照 8)

(2) 水中光分解試験

精製水(ろ過滅菌)又は自然水(河川水)に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 2.0 mg/L になるように加えた後、25±1℃で 96 時間、キセノン光(光強度:765 W/m² ±10%、波長:290 nm 以下をフィルターでカット)を照射する水中光分解試験が実施された。

プロヒドロジャスモンは光照射により急速に分解し、推定半減期は精製水及び自然水でそれぞれ 54.0 及び 57.8 時間(東京の太陽光換算でそれぞれ 17.4 及び 18.6 日)であった。暗所対照区の推定半減期は、精製水及び自然水でそれぞれ 685 及び 247 時間であった。(参照 9)

5. 土壌残留試験

洪積性火山灰土・埴壤土(岩手)及び洪積土・埴土(福岡)を用いて、プロヒドロジャスモンを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及びほ場)が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 10)

表 9 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	土壌	処理濃度*	推定半減期
容器内試験	洪積性火山灰土・埴壤土	3 mg/kg	50 分
	洪積土・埴土		40 分
ほ場試験	洪積性火山灰土・埴壤土	3,000 g ai/ha	約 5 日
	洪積土・埴土		<12 時間

*: 容器内試験では純品、ほ場試験では 5%液剤を使用

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

りんご、ぶどう、かんきつ等を用いて、プロヒドロジャスモン(シス体とトランス体の含量)及び代謝物 M11 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。プロヒドロジャスモンの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したかんきつ[きんかん(果実)]の 0.012 mg/kg であった。代

謝物M11は全て定量限界 (0.004 mg/kg) 未満であった。

(参照11、12、46、47、52)

(2) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、プロヒドロジャスモン (親化合物のみ) を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 10 に示されている (別紙 4 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 10 食品中より摂取されるプロヒドロジャスモンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	0.0657	0.0305	0.0283	0.105

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 13)

表 11 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 匹	0, 500, 1,500, 5,000	500	1,500	1,500 mg/kg 体重以上で 反応性低下、自発運動低 下、腹這い及び眼瞼裂狭 小 5,000 mg/kg 体重で受動 性増大、宙返り反射低下、 四肢緊張低下、握力低下、 立毛及び体温低下
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8 匹	0, 500, 1,500, 5,000	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重群で延 長
	痙攣誘発 作用	ICR マウス	雄 10 匹	0, 500, 1,500, 5,000	5,000	—	影響なし
	体温	Wistar ラット	雄 6 匹	0, 500, 1,500, 5,000	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重群で低 下
循環器系	血圧・ 心拍数	Wistar ラット	雄 6 匹	0, 500, 1,500, 5,000	5,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8 匹	0, 500, 1,500, 5,000	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重群で亢 進

自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6 匹	0,500,1,500, 5,000	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8 匹	0,500,1,500, 5,000	1,500	5,000	1~2 例に筋弛緩
血液	血液凝固 PT、APTT	Wistar ラット	雄 6 匹	0,500,1,500, 5,000	5,000	—	影響なし
	溶血	Wistar ラット	雄 6 匹	0,500,1,500, 5,000	5,000	—	影響なし

*：検体は全て 1%Tween 80 添加 1%トラガントゴムに乳化させ、強制経口投与された。

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

プロヒドロジャスモン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 14~17）

表 12 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雄：自発運動低下 雌：自発運動低下、体温低下、腹臥位及び不整呼吸 死亡（3 例）（死亡前に体温低下、腹臥位、横たわり姿勢、間代性痙攣及び不整呼吸）
				投与量：2,500 mg/kg 体重 雄：症状なし 雌：自発運動低下
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：流涎及び鼻汁、死亡例なし
		>2.8	>2.8	

代謝物 M2 及び原体混在物③を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 18、19）

表 13 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M2	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：7,000 mg/kg 体重 雄：自発運動低下、異常歩行、不整呼吸、呼吸緩徐、過敏反応、横臥及び流涎 死亡（4 例） 雌：自発運動低下 死亡（2 例） 投与量：5,000 mg/kg 体重 雄：ラッセル音、呼吸困難（開口呼吸）、呼吸緩徐及び腹部膨満 死亡（1 例） 雌：症状なし 死亡（1 例）
原体混在物 ③	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対し軽度な刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 20、21）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 22）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56.9	168	566
	雌	58.5	176	587

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で摂餌量減少等、雌で BUN 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：56.9 mg/kg 体

重/日、雌：58.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 23、39)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び MCH 減少 ・ TP 減少 ・ A/G 比増加 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 腎及び副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 4~13 週) ・ 副腎比重量増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(10,000 ppm 投与群：1~4 週、3,000 ppm 投与群：1~2 週) 及び摂餌量減少(3,000 及び 10,000 ppm 投与群とも投与 1 及び 3 週) ・ T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 減少 ・ BUN 増加
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料³>

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、血液生化学的検査は実施されなかった。

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	107	219	553
	雌	129	273	669

5,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制 (投与 13 週間の総増加量)、Ht 減少並びに卵巣絶対及び比重量減少が認められた。(参照 24)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 25)

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

³ 血液生化学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中ナトリウム減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与3週及び5週以降の増加量) ・T.Chol 及び PL 減少 ・AST 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	55.3	164	544
	雌	61.4	179	588

10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（投与 1、8 週）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められた。いずれの投与群においても、神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 10,000 ppm（544 mg/kg 体重/日）、雌で 3,000 ppm（179 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 26）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血清中カルシウム減少が認められたが、生理的変動の範囲内の変化であると考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿タンパク及び尿量増加が認められたが、生理的変動の範囲を逸脱しない軽度な変動であり、また、病理組織学的検査においても腎臓に異常は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、

雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 27、39)

表 19 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺大型ろ胞数増加
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 60 匹、うち主群:各 50 匹、中間と殺群:各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、400、2,000 及び 10,000 ppm:平均検体摂取量は表 20 参照)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.4	72.3	376
	雌	17.8	89.0	458

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で尿細管上皮リポフスチン沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm(雄:14.4 mg/kg 体重/日、雌:17.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 28)

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・MCV 及び MCH 減少 ・PLT 減少 ・BUN 増加 ・TP 及び T.Chol 減少 ・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好塩基性尿細管増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・MCV 及び MCH 減少 ・BUN 増加 ・TP、TG、T.Chol 減少 ・肝及び腎比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・好塩基性尿細管増加 ・腎盂腔結石増加^a
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿細管上皮リポフスチン^b沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿細管上皮リポフスチン^b沈着 ・尿比重低下及び尿量増加
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 病理組織学的検査で認められた微細な結石であった。

^b: シュモール染色でリポフスチンを確認

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40.8	202	1,040
	雌	38.9	196	1,070

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：202 mg/kg 体重/日、雌：196 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 29）

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1、9、10 週) ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1、6、10、41、45、56 週) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 卵巣嚢胞増加 ・ 腸間膜リンパ節のリンパ球軽度過形成
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	18.8	94.4	479
		雌	21.1	104	515
	F ₁ 世代	雄	24.7	139	714
		雌	27.8	153	766

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、親動物では、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では、10,000 ppm 投与群で低体重等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物で 2,000 ppm（P 雄：94.4 mg/kg 体重/日、P 雌：104 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：139 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：153 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、10,000 ppm 投与群において出産生存児数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量も 2,000 ppm であると考えられた。

（参照 30、39）

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・子宮及び膈の萎縮 ^a	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・精巣萎縮	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・子宮及び膈の萎縮 ^a
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・低体重		・低体重 ・出産生存児数減少	
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a：内膜上皮、内膜間質、子宮腺及び平滑筋層の萎縮並びに粘膜上皮層の菲薄化

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、120 及び 500 mg/kg 体重/日、0.2% Tween80 添加 0.2% トラガントゴム水溶液に乳濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 7 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～13 日）、120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（120 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 10 日、500 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 8～16 日）が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨の発生頻度増加が認められたが、骨格異常は認められず、さらに予備試験における 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも骨格異常の増加は観察されていないことから、過剰肋骨発生頻度の増加はプロヒドロジャスモンの催奇形性を示唆する変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 120 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 31、39）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15～17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、20、80 及び 300 mg/kg 体重/日、0.2% Tween80 添加 0.2% トラガントゴム水溶液に乳濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 14～19 日：有意差なし）及び摂餌量減少（妊娠 14～16 日）が認められ、胎児では毒性所見は観察されなかったことから、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認

められなかった。(参照 32)

13. 遺伝毒性試験

プロヒドロジャスモン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 26 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロヒドロジャスモンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 33~36)

表 26 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	265~17,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	2.44~156 µg/プレート (-S9) 9.77~2,500 µg/プレート (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	10~80 µg/mL (-S9) (6, 24 又は 48 時間処理) 1,250~5,000 µg/mL (+S9) (6 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与し、第 2 回投与 24 時間後に標本を作製)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

プロヒドロジャスモンの主として動物、土壌及び水中由来の代謝物 M2 及び原体混在物③の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 27 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 37, 38)

表 27 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M2	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100 株)	78.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA1535 株)	313~5,000 µg/プレート (-S9) 78.1~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 ③	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100, TA1535 株)	2.44~78.1 µg/プレート (-S9) 9.77~313 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98 株)	9.77~313 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA1537 株)	2.44~156 µg/プレート (-S9) 9.77~313 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	9.77~625 µg/プレート (-S9) 39.1~1,250 µg/プレート (+S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「プロヒドロジャスモン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（かんきつ：清見及びきんかん）の成績が新たに提出された。

¹⁴C で標識したプロヒドロジャスモンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の全血中濃度は、低用量群で投与 0.5 時間後、高用量群で投与 8 時間後に C_{max} に達し、吸収率は少なくとも 77.4% と算出された。投与放射能は低用量群では投与後 24 時間、高用量群では投与後 72 時間に 90% TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。主に尿中に排泄された。投与後 48 時間の胆汁中排泄は、低用量群で 30.4% TAR、高用量群で 8.7% TAR であった。未変化のプロヒドロジャスモンは尿及び胆汁中には認められず、糞中に僅かに認められた。主要代謝物は尿及び糞中では M4 及び M5、胆汁中では M2 であった。

¹⁴C で標識したプロヒドロジャスモンの植物体内運命試験の結果、未変化のプロヒドロジャスモンが僅かに認められたほか、10% TRR を超える代謝物として M9（水稻根部：47.7% TRR）、M11（ぶどう葉部：10.3% TRR）、M13（みかん果実：38.1～50.9% TRR）及び M21（みかん果実：17.5～18.7% TRR 及びみかん葉部：9.3～14.4% TRR）が認められた。

プロヒドロジャスモン（シス体とトランス体の合量）及び代謝物 M11 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロヒドロジャスモンの最大残留値は、かんきつ [きんかん（果実）] の 0.012 mg/kg であった。代謝物 M11 は全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、プロヒドロジャスモン投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び腎臓（尿細管上皮リポフスチン沈着増加等）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験において、出産生存児数減少が認められた。

植物体内運命試験の結果、可食部又は飼料として利用される部位において代謝物 M13 及び M21 が 10% TRR を超えて認められたが、これらの代謝物は植物体内での残留量が低かったことから、農産物中の暴露評価対象物質をプロヒドロジャスモン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 28、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 29 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 14.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.14 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロヒドロジャスモンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 120 mg/kg

体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.14 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	14.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	120 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 28 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、 10,000 ppm	雄：56.9 雌：58.5	雄：168 雌：176	雄：摂餌量減少等 雌：BUN 増加等
		雄：0、56.9、168、 566 雌：0、58.5、176、 587			
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、1,000、3,000、 10,000 ppm	雄：544 雌：179	雄：— 雌：588	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及 び摂餌量減少 (亜急性神経毒性 は認められない)
		雄：0、55.3、164、 544 雌：0、61.4、179、 588			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、400、2,000、 10,000 ppm	雄：14.4 雌：17.8	雄：72.3 雌：89.0	雌雄：尿細管上皮リ ポフスチン沈着等 (発がん性は認め られない)
雄：0、14.4、72.3、 376 雌：0、17.8、89.0、 458					
2 世代 繁殖試験	0、400、2,000、 10,000 ppm	親動物及び児動 物 P 雄：94.4 P 雌：104 F ₁ 雄：139 F ₁ 雌：153 繁殖能 P 雄：94.4 P 雌：104 F ₁ 雄：139 F ₁ 雌：153	親動物及び児動 物 P 雄：479 P 雌：515 F ₁ 雄：714 F ₁ 雌：766 繁殖能 P 雄：479 P 雌：515 F ₁ 雄：714 F ₁ 雌：766	親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物：低体重等 繁殖能：出産生存児 数減少	
	P 雄：0、18.8、 94.4、479 P 雌：0、21.1、 104、515 F ₁ 雄：0、24.7、 139、714 F ₁ 雌：0、27.8、 153、766				
	発生毒性 試験	0、30、120、500	母動物：30 胎児：120	母動物：120 胎児：500	母動物：体重増加抑 制 胎児：過剰肋骨の発 生頻度増加 (催奇形性は認め られない)
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、400、2,000、 10,000 ppm	雄：202 雌：196	雄：1,040 雌：1,070	雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認め られない)
		雄：0、40.8、202、 1,040 雌：0、38.9、196、 1,070			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ウサギ	発生毒性 試験	0、20、80、300	母動物：80 胎児：300	母動物：300 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、 1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0、40、200、1,000	雄：40 雌：40	雄：200 雌：200	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：甲状腺絶対及び比重量増加等
ADI			NOAEL: 14.4 SF: 100 ADI: 0.14		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF:安全係数 NOAEL:無毒性量 -：最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 29 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験	0、30、120、500	母動物：120 母動物：体重及び摂餌量減少
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、500、1,500、5,000	雄：500 雄：反応性低下、自発運動低下、腹這い及び 眼瞼裂狭小
	急性毒性試験	雌雄：2,500、5,000	雄：2,500 雌：— 雌雄：自発運動低下
ARfD			NOAEL: 120 SF:100 ARfD:1.2
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF:安全係数 NOAEL:無毒性量 —：無毒性量は設定できなかった。
¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略号	化学名
M2	DJA	3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetic acid
M3	1-OH-2,3-deH-DJA	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentenylacetic acid
M4	2-OH-4'-CO-DJA	2-hydroxy-3-oxo-2-(4'-oxopentyl)-cyclopentylacetic acid
M5	2-OH-DJA	2-hydroxy-3-oxo-2-pentylcyclopentylacetic acid
M6	5'-deMe-4'-OH-DJA	2-(4'-hydroxybutyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M7	—	propyl 3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetate グルコン酸抱合体
M8	4' or 5'-OH-DJA	2-(4'or5'-hydroxypentyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M9	—	未同定代謝物 (水稻を用いた代謝試験で認められた単一アグリコングルコース抱合体で、M2 のジオール体又はトリオール体の可能性が高い。)
M10	RDJA	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentylacetic acid
M11	5'-OH-PDJ	propyl 2-(5'-hydroxypentyl)-3-oxocyclopentyl-acetate
M12	4 or 5,1'5'-diOH-deH-DJA	4or5-hydroxy-2-(1'~5'-hydroxypentyl)-3-oxo-1-cyclopentenylacetic acid
M13	3',4'-deH-5'-OH-DJA-malonate	2-(5'carboxyethanoxy-3'-pentenyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M21	—	2-(5'-glucosyloxy-3'-pentenyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
原体混在物 ③	—	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロヒドロ ジャスモン		代謝物M11	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (無袋) (果実) 2000年度	1	600	1	公的分析機関				
				14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	30		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	1		社内分析機関					
			14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
		21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	1	600	1	公的分析機関				
14				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
21			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
30			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
1	社内分析機関							
	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
ぶどう (施設、無袋) (果実) 2000年度	1	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬処理後、 75+150	3 ^a	公的分析機関				
				30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3 ^a	社内分析機関				
				30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ぶどう (施設、無袋) (果実) 2003年度	1	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬処理後、 75+150	3 ^a	公的分析機関				
				30	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				45	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			3 ^a	公的分析機関				
				30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
みかん (無袋) (果皮) 2006年度	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 立木全面散布 (2.0 L/樹)	3 ^a	公的分析機関				
				14 ^b	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			28 ^b	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
			3 ^a	公的分析機関				
	14 ^b	0.008		0.008	<0.004	<0.004		
	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 樹冠散布 (2.5 L/樹)	3 ^a	公的分析機関				
				13 ^b	0.005	0.005	<0.004	<0.004
			27 ^b	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
3 ^a			公的分析機関					
	13 ^b	0.008	0.008	<0.004	<0.004			
27 ^b	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					プロヒドロ ジャスモン		代謝物M11		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
みかん (無袋) (果肉) 2006年度	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 立木全面散布 (2.0 L/樹)	3 ^a	公的分析機関					
				14 ^b	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
					28 ^b	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 樹冠散布 (2.5 L/樹)	3 ^a	公的分析機関					
				13 ^b	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
					27 ^b	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
かんきつ (清見) (果実全体) 2010年度	1	225	3 ^a	公的分析機関					
				14	0.003	0.002	<0.002	<0.002	
					28	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
					44	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1	200	3 ^a	公的分析機関					
				14	0.003	0.003	<0.002	<0.002	
					28	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
					44	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
1	200	3 ^a	公的分析機関						
			14	0.004	0.004	<0.002	<0.002		
				28	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
				44	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
かんきつ (きんかん) (果実全体) 2010年度	1	445	3 ^a	公的分析機関					
				14	0.007	0.007	<0.002	<0.002	
					28	0.003	0.003	<0.002	<0.002
					44	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1	278	3 ^a	公的分析機関					
				14	0.012	0.011	<0.002	<0.002	
				28	0.007	0.007	<0.002	<0.002	
				44	0.002	0.002	<0.002	<0.002	

注) ・剤型は全て液剤

- ・農薬の使用回数が申請された使用方法よりも多い場合、回数に^aを付した。
- ・PHIが申請された使用方法よりも短い場合、日数に^bを付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
みかん (果皮)	0.008	0.1	0.0008	0.1	0.0008	0.1	0.0008	0.1	0.0008
かんきつ (きんかん、 果実)	0.011	5.9	0.0649	2.7	0.0297	2.5	0.0275	9.5	0.104
合計			0.0657		0.0305		0.0283		0.105

- ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち、プロヒドロジャスモンの最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照53）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたプロヒドロジャスモンの推定摂取量
- ・みかん（果肉）、りんご（果実）及びぶどう（果実）のデータは定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。
- ・みかん（果皮）及びかんきつ（きんかん、果実）のデータは、登録されている又は申請された使用方法を逸脱した試験成績であるが、ほかにみかん及びかんきつを用いた試験成績がないため、摂取量の計算に用いた。

<参照>

1. 農薬抄録プロヒドロジャスモン(植物成長調整剤)(平成16年11月10日改訂): 明治製菓株式会社、2004年、一部公表
2. PDJの生体内運命に関する試験-ラットにおける吸収、分布および排泄: (株)三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
3. PDJの生体内運命に関する試験-ラットにおける代謝: (株)三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
4. PDJのぶどうにおける代謝試験: (株)三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
5. PDJの水稻における代謝試験: (株)三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
6. PDJの土壌中における分解試験(畑地条件): (株)三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
7. PDJの土壌吸脱着試験: (株)三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
8. PDJの加水分解試験: (株)三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
9. PDJの水中光分解試験: (株)三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
10. PDJの土壌残留性試験: (株)三菱化学安全科学研究所、2001年、未公表
11. PDJの作物残留試験成績: 日本食品分析センター、2000年、未公表
12. PDJの作物残留試験成績: (株)三菱化学安全科学研究所、2003年、未公表
13. 生体の機能に及ぼす影響 薬理試験: (株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
14. ラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
15. マウスにおける急性経口毒性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
16. ラットにおける急性経皮毒性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
17. ラットにおける急性吸入毒性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
18. 原体混在物PCHのラットを用いる急性経口毒性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
19. 動植物代謝物DJAのラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
20. ウサギを用いた眼一次刺激性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
21. ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験(GLP対応): (株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表

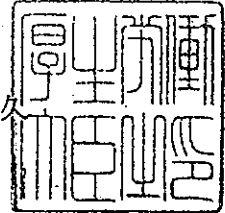
22. モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
23. ラットを用いた試料混入投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
24. マウスを用いた試料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
25. イヌを用いたカプセル投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
26. PDJ のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2003年、未公表
27. ビーグル犬を用いた経口投与による 52 週間慢性毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
28. ラットを用いた混餌法による慢性毒性/発癌性併合試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
29. マウスを用いた混餌法による 18 ヶ月発癌性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
30. ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
31. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社実医研、1997年、未公表
32. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社実医研、1997年、未公表
33. 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
34. 細菌を用いる復帰変異原性 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
35. チャイニーズハムスター肺由来細胞株 CHL/IU を用いた in vitro 哺乳動物細胞遺伝学的試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
36. ラットを用いた小核試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2002年、未公表
37. 原体混在物 PCH の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 株式会社三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
38. 動植物代謝物 DJA の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 株式会社三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
39. プロヒドロジャスモンの安全性評価資料の追加提出について : 日本ゼオン株式会社、2002年、未公表
40. プロヒドロジャスモンの抄録訂正要求事項に対する回答について : 明治製菓(株)、2004年、未公表
41. 食品健康影響評価について (平成 16 年 8 月 20 日付け厚生労働省発食安第 0820001 号)

42. 食品健康影響評価の結果の通知（平成 17 年 2 月 17 日付け府食第 162 号）
43. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 9 月 16 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 425 号）
44. 農薬抄録プロヒドロジャスモン（植物成長調整剤）（平成 20 年 7 月 7 日改訂）：明治製菓株式会社、2008 年、一部公表
45. 温州みかんにおける代謝試験：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2007 年、未公表
46. PDJ の作物残留試験成績：日本食品分析センター、2006 年、未公表
47. PDJ の作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2006 年、未公表
48. 食品健康影響評価について（平成 20 年 10 月 7 日付け厚生労働省発食安第 1007004 号）
49. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 1 月 8 日付け府食第 13 号）
50. 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発生食 1009 第 6 号）
51. 農薬抄録プロヒドロジャスモン（植物成長調整剤）（平成 26 年 12 月 17 日改訂）：明治製菓株式会社、2014 年、一部公表
52. 作物残留試験成績：日本ゼオン株式会社、2014 年、未公表
53. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロフェノホスに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロフェノホス

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

1. 概要

(1) 品目名：プロフェノホス [Profenofos (ISO)]

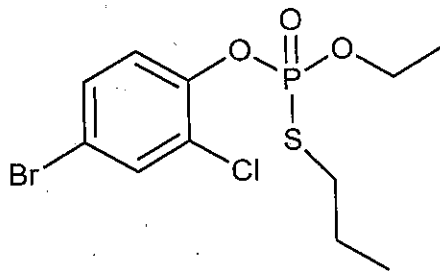
(2) 用途：殺虫剤

有機リン系の殺虫剤である。中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

O-4-Bromo-2-chlorophenyl *O*-ethyl *S*-propyl phosphorothioate (IUPAC)
Phosphorothioic acid, *O*-(4-bromo-2-chlorophenyl) *O*-ethyl *S*-propyl ester
(CAS : No. 41198-08-7)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{11}H_{15}BrClO_3PS$

分子量 373.63

水溶解度 0.028 g/L (22°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow} = 4.435$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

40.0%プロフェノホス乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロフェノホスを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	ヨトウムシ テントウムシダマシ アブラムシ類	1500倍	収穫7日前まで	6回以内	散布	6回以内
かんしょ	ナカジロシタバ ハスモンヨトウ			3回以内		3回以内
てんさい	ヨトウムシ カメノコハマシ ナミハダニ		収穫14日前まで			
茶	チャノコカクモンハマキ チャハマキ チャノキイロアザミウマ チャノホソガ	1000～ 1500倍	最終摘採後～ 萌芽前まで ただし、摘採60 日前まで	1回		
	チャノミドリヒメヨコバイ カンザワハダニ ヨモギエダシヤク チャノホコリダニ	1000倍				

(2) 海外での使用方法

50%(w/v)プロフェノホス・5%(w/v)ルフェヌロン乳剤 (ブラジル)

作物名	適用病害虫名	1回当たりの 使用量	栽培期間中 の総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法
コーヒー 豆	コーヒーハモグリバエ チビコブツメハダニ	600～800 mL/ha (300～400 g ai/ha)	1600 mL/ha (800 g ai/ha)	収穫7日 前まで	2回	茎葉 散布

ai: active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・プロフェノホス

② 分析法の概要

【国内】

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタン又はヘキサンに転溶する。フロリジルカラム、シリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、炎光光度型検出器（リン用干渉フィルター）付きガスクロマトグラフ（GC-FPD(P)）又はアルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ（GC-FTD）で定量する。

または試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶した後、GC-FPD(P)で定量する。

定量限界：0.001～0.07 ppm

【海外】

試料からメタノールで抽出し、ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム及び GPC で精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

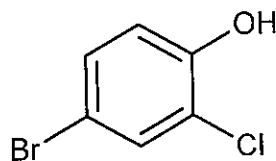
国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プロフェノホス
- ・酸及び塩基性加水分解により 4-ブロモ-2-クロロフェノール（以下、代謝物 E という）に変換される代謝物



代謝物 E

② 分析法の概要

i) プロフェノホス

試料からメタノールで抽出しベンゼンに転溶する。脂肪の場合はヘキサンで抽出しアセトニトリルに転溶する。シリカゲルカラムで精製し、必要に応じてさらにフロリジルカラムで精製した後、GC-FPD(P)又は電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

定量限界 : 0.01~0.05 ppm

ii) プロフェノホス、塩基性及び酸性加水分解により代謝物 E に変換される代謝物

試料からメタノールで抽出(脂肪の場合はヘキサンで抽出してアセトニトリルに転溶)し、塩基性としてヘキサン洗浄する。塩基性で加水分解した後、さらに酸性で加水分解してプロフェノホス、塩基性及び酸性加水分解により代謝物 E に変換される代謝物を代謝物 E に変換する。イソオクタン及びヘキサンで抽出し、シリカゲルカラムで精製した後、GC-ECD で定量する。なお、分析値(代謝物 E の濃度)は換算係数 1.80 を用いてプロフェノホスに換算し、プロフェノホス、塩基性及び酸性加水分解により代謝物 E に変換される代謝物の合計値とする。

定量限界 : 0.02~0.05 ppm

(2) 家畜残留試験(動物飼養試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛(3頭/群、25 ppm 投与群のみ1頭)に対して、プロフェノホスが飼料中濃度として0.25、0.75、2.5及び25 ppm 含有する飼料を最大28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるプロフェノホスの含量並びにプロフェノホス、塩基性及び酸性加水分解により代謝物 E に変換される代謝物の総含量を測定した(定量限界:筋肉:0.05 ppm、脂肪:0.05 ppm、肝臓:0.05 ppm、腎臓:0.05 ppm)。また、乳については投与0、3、5、7、10、21及び28日目に採取したものを測定した(定量限界:0.01~0.02 ppm)。結果については表1を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

		0.75 ppm 投与群		2.5 ppm 投与群		25 ppm 投与群	
		プロフェノ ホス	プロフェノ ホス+代謝 物 E に変換 される代謝 物	プロフェノ ホス	プロフェノ ホス+代謝 物 E に変換 される代謝 物	プロフェノ ホス	プロフェノ ホス+代謝 物 E に変換 される代謝 物
筋肉	大腿筋	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
	大腰筋	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
脂肪	大網脂肪	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
	腎周囲脂肪	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
肝臓		<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[28]	0.07[28]
腎臓		<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[21] <0.05[28]	<0.05[14] <0.05[21] <0.05[28]	0.05[14] 0.06[21] <0.05[28]	<0.05[28]	0.53[28]
乳 (平均)		<0.01[21] <0.01[28]	<0.02[21] <0.02[28]	<0.01[21] <0.01[28]	<0.02[21] <0.02[28]	<0.01[21] <0.01[28]	0.02[21] 0.02[28]

0.25 ppm 投与群の試料は分析せず。

プロフェノホス+代謝物 E に変換される代謝物は、プロフェノホス、塩基性及び酸性加水分解により代謝物 E に変換される代謝物を代謝物 E として定量しプロフェノホスに換算した値を示す。

括弧内の数字は投与期間 (日) を示す。

上記の結果に関連して、JMPRでは乳牛及び肉牛におけるMDB^(注) はいずれも0.11ppmと評価している。

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

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏 (15羽/群) に対して、プロフェノホスが飼料中濃度として0、0.10、0.30及び1.0 ppm含有する飼料を最大28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び

卵に含まれるプロフェノホスの含量並びにプロフェノホス、塩基性及び酸性加水分解により代謝物 E に変換される代謝物の総含量を測定した (定量限界: 筋肉: 0.05 ppm、脂肪: 0.05 ppm、肝臓: 0.05 ppm)。また、卵については、投与 0、1、3、7、10、14、21 及び 28 日目に採取したものを測定した (定量限界: 0.02~0.05 ppm)。結果については表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留量 (ppm)

		0.30 ppm 投与群		1.0 ppm 投与群	
		プロフェノホス	プロフェノホス+ 代謝物 E に変換さ れる代謝物	プロフェノホス	プロフェノホス+ 代謝物 E に変換さ れる代謝物
筋 肉	胸筋	<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]
		<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
筋 肉	腿筋	<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]
		<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
脂肪		<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]
		<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
肝臓		<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]	<0.05[21]
		<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]	<0.05[28]
卵		<0.02[21]	<0.05[21]	<0.02[21]	<0.05[21]
		<0.02[28]	<0.05[28]	<0.02[28]	<0.05[28]

0.10 ppm 投与群の試料は分析せず。

プロフェノホス+代謝物 E に変換される代謝物は、プロフェノホス、塩基性及び酸性加水分解により代謝物 E に変換される代謝物を代謝物 E として定量しプロフェノホスに換算した値を示す。

括弧内の数字は投与期間 (日) を示す。

上記の結果に関連して、JMPRでは産卵鶏におけるMDBは0.04 ppmと評価している。

(3) 推定残留量

乳牛及び産卵鶏について、MDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量を算出した。結果については表3-1及び3-2を参照。

表 3-1. 畜産物中の推定残留量 ; 乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.05	0.05	0.05	0.05	0.01

表 3-2. 畜産物中の推定残留量；産卵鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.05	0.05	0.05	0.02

5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロフェノホスに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.05 mg/kg 体重/day

ADI 設定根拠資料① 亜急性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口

(期間) 90 日間

ADI 設定根拠資料② 慢性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口

(期間) 180 日間

ADI 設定根拠資料③ 慢性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口

(期間) 1 年間

安全係数：100

ADI：0.0005 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：5 mg/kg 体重

(動物種) 幼若ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) ChE 活性検討試験

安全係数：100

ARfD：0.05 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

2007年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARfDが設定されている。国際基準はトマト、綿実、牛等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において綿実、牛等に、EUにおいてトマト、綿実等に、豪州において綿実、牛等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロフェノホスとする。

植物代謝試験で、主に残留が認められたのが親化合物であり、国際基準の規制対象も親化合物であることから規制対象物質を親化合物のみとする。

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

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般(1歳以上)	15.6
幼小児(1~6歳)	17.7
妊婦	12.4
高齢者(65歳以上)	20.0

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

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を算出したところ、一般(1歳以上)及び幼小児(1~6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない^{注)}。詳

細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

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

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

プロフェノホス作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ぼれいしょ (塊茎)	4	40.0%乳剤	1500倍散布 66-250 L/10 a	6	7, 14, 21	圃場A : <0.006
						圃場B : <0.006
						圃場C : <0.005
						圃場D : <0.005
かんしょ (塊茎)	2	40.0%乳剤	1500倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A : <0.001
						圃場B : <0.001
てんさい (根部)	2	40.0%乳剤	1000倍散布 100 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A : <0.005 (#) 注2)
			1500倍散布 100 L/10 a			圃場B : 0.014(3回, 21日) (#)
	2		圃場A : 0.006(3回, 21日)			
			圃場B : <0.005			
茶 (荒茶)	2	40.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A : 0.31(1回, 21日) (#)
			1000倍散布 200 L/11 a			圃場B : 0.10(1回, 21日) (#)
			1000倍散布 200, 400 L/12 a			圃場A : <0.05
	2		21, 30, 46, 60		圃場B : <0.05	
			21, 30, 45, 60		圃場A : 1.10(1回, 28日) (#)	
			7, 14, 21, 28		圃場B : 0.73(1回, 29日) (#)	
茶 (浸出液)	2	40.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A : <0.07(1回, 21日) (#)
			1000倍散布 200 L/10 a			圃場B : <0.07(1回, 21日) (#)
			1000倍散布 200, 400 L/10 a			圃場A : <0.05
	2		21, 30, 46, 60		圃場B : <0.05	
			21, 30, 45, 60		圃場A : 0.05(1回, 28日) (#)	
			7, 14, 21, 28		圃場B : 0.07(1回, 28日) (#)	

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

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

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

プロフェノホス作物残留試験一覧表 (ブラジル)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
コーヒー豆	4	50%乳剤	400 g a. i. /ha 茎葉散布	2	3, 7, 10	圃場A: 0.02
						圃場B: ND
						圃場C: <0.01
						圃場D: <0.01

ND: Not detected (検出限界: 0.003 ppm)

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.05				
小麦		0.05				
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし		0.05				
そば		0.05				
その他の穀類		0.05				
大豆		0.05				
小豆類		0.05				
えんどう		0.05				
そら豆		0.05				
らっかせい		0.05				
その他の豆類		0.05				
ばれいしよ	0.02	0.05	○			<0.005-<0.006(n=4)
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしよ	0.01	0.02	○			<0.001, <0.001
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにゃくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい	0.03	0.05	○			<0.005, 0.006
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ		0.05				
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.05				
その他のきく科野菜		0.05				
たまねぎ		0.05				
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん		0.05				
パースニップ		0.05				
パセリ		0.05				
セロリ		0.05				
みつば		0.05				
その他のせり科野菜		0.05				
トマト		2		10		

農薬名

プロフェノホス

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ピーマン		0.05				
なす		0.05				
その他のなす科野菜	3	3		3		
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しるり		0.05				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
まくわうり		0.05				
その他のうり科野菜		0.05				
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ		0.05				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.05				
未成熟いんげん		0.05				
えだまめ		0.05				
マッシュルーム		0.05				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜		0.05				
みかん		0.05				
なつみかんの果実全体		0.05				
レモン		0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.05				
グレープフルーツ		0.05				
ライム		0.05				
その他のかんきつ類果実		0.05				
りんご		0.05				
日本なし		0.05				
西洋なし		0.05				
マルメロ		0.05				
びわ		0.05				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アブリコットを含む。)		0.05				
すもも(プルーンを含む。)		0.05				
うめ		0.05				
おうとう(チェリーを含む。)		0.05				
いちご		0.05				
ラズベリー		0.05				
ブラックベリー		0.05				
ブルーベリー		0.05				
クランベリー		0.05				
ハuckleベリー		0.05				
その他のベリー類果実		0.05				
ぶどう		0.05				
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		0.05				
パパイア		0.05				
アボカド		0.05				
パイナップル		0.05				
グアバ		0.05				

農薬名 プロフェノホス

食品名	基準値 素 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
マンゴー	0.2	0.05		0.2		
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.05				
その他の果実	10	0.05		10		
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実	3	0.05		3		
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
茶	0.2		○	0.5		
コーヒー豆	0.03		IT		0.03 ブラジル	<0.05, <0.05 【<0.003-0.02 (n=4)(ブラジル)】
ホップ						
その他のスパイス	5	0.05		5		
その他のハーブ		0.05				
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05		
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		0.05		
牛の脂肪	0.05	0.05				【推:0.05】
豚の脂肪	0.05	0.05				【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05				【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05		
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05		
牛の腎臓	0.05	0.05		0.05		
豚の腎臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05		0.05		
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05		
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.05		
乳	0.01	0.01		0.01		
鶏の筋肉	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの筋肉	0.05	0.05		0.05		
鶏の脂肪	0.05	0.05				【推:0.05】
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05				【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの肝臓	0.05	0.05		0.05		
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの腎臓	0.05	0.05		0.05		
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの食用部分	0.05	0.05		0.05		
鶏の卵	0.02	0.02		0.02		
その他の家きんの卵	0.02	0.02		0.02		

農薬名

プロフェノホス

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
綿実油(注1に限る。)		0.05				

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

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

注1) 食用植物油の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。
トマトについては国際基準が設定されているものの、設定されている基準値が高く、食品安全委員会で評価されたADIに基づく暴露評価において許容範囲を超えることから基準値を設定しないこととする。

プロフェノホス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	0.02	0.006	0.8	0.2	0.7	0.2	0.8	0.3	0.7	0.2
かんしょ	0.01	0.001	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
てんさい	0.03	0.006	1.0	0.2	0.8	0.2	1.2	0.2	1.0	0.2
その他のなす科野菜	3	0.78	3.3	0.9	0.3	0.1	3.6	0.9	3.6	0.9
マンゴー	0.2	0.06	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の果実	10	2.1	12.0	2.5	4.0	0.8	9.0	1.9	17.0	3.6
綿実	3	0.35	0.3	0.0	0.3	0.0	0.3	0.0	0.3	0.0
茶	0.2	0.05	1.3	0.3	0.2	0.1	0.7	0.2	1.9	0.5
コーヒー豆	0.03	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他のスパイス	5	0.635	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	1.0	0.1
陸棲哺乳類の肉類	0.05	筋肉 0 脂肪 0	2.9	0.0	2.2	0.0	3.2	0.0	2.1	0.0
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.05	0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0	2.6	0.0	3.3	0.0	3.6	0.0	2.2	0.0
家さんの卵類	0.02	0	0.8	0.0	0.7	0.0	1.0	0.0	0.8	0.0
計			26.9	4.3	13.9	1.5	25.6	3.6	31.5	5.6
ADI比 (%)			97.6	15.6	168.3	17.7	87.4	12.4	112.4	20.0

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物 (家畜) 残留試験成績の平均的な値×各食品の平均摂取量

EDI試算法: 作物 (家畜) 残留試験成績の平均的な値×各食品の平均摂取量
 マンゴー、綿実、その他の果実については、JMPRが評価したSTMR (Supervised trials median residues、作物残留試験で得られた残留濃度の中央値; その他のなす科野菜 (とうがらし): 0.78 ppm、マンゴー: 0.06 ppm、綿実: 0.35 ppm、その他の果実 (マンゴスチン): 2.1 ppm)、その他のスパイスについてはJMPRが評価したモニタリングデータの中央値 (その他のスパイス (クミンの種子): 0.635 ppm) を用いてEDI試算をした。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、JMPRが評価したSTMR (mammalian meat, fat, edible offal, milk: 0 ppm, Poultry meat, fat, edible offal, eggs: 0 ppm) を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

プロフェノホス推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (ppm/day)	ESTI/ARFD (%)
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.2	0
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.1	0
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	3	3	4.8	10
	ししとう	3	3	3.1	6
マンゴー	マンゴー	0.2	0.2	2.7	5
茶	緑茶類	0.2	0.2	0.1	0

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

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

プロフェノホス推定摂取量 (短期) : 幼児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 推定値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	ESTI/ARFD (%)
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.5	1
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.3	1
茶	緑茶類	0.2	0.2	0.2	0

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

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成25年3月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年7月13日 インポートトレランス申請（コーヒー豆）
平成27年10月9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年3月8日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年10月6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年10月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

プロフェノホス

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.02
かんしょ	0.01
てんさい	0.03
その他のなす科野菜 ^{注1)}	3
マンゴー	0.2
その他の果実 ^{注2)}	10
綿実	3
茶	0.2
コーヒー豆	0.03
その他のスパイス ^{注3)}	5
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分 ^{注5)}	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.01
鶏の筋肉	0.05
その他の家きん ^{注6)} の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
その他の家きんの脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
その他の家きんの肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
その他の家きんの腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
その他の家きんの食用部分	0.05
鶏の卵	0.02
その他の家きんの卵	0.02

注1)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注2)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注3)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

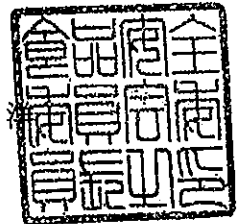
注6)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第131号
平成28年3月8日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年3月12日付け厚生労働省発食安0312第12号及び平成27年10月9日付け厚生労働省発食安1009第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロフェノホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロフェノホスの一日摂取許容量を0.0005 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.05 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

プロフェノホス

2016年3月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ラット (代謝物 I).....	16
(3) 泌乳ヤギ ①.....	16
(4) 泌乳ヤギ ②.....	16
(5) 産卵鶏.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) メキャベツ.....	18
(2) トマト.....	18
(3) わた①.....	19
(4) わた②.....	20
(5) わた③.....	20
(6) レタス.....	21
(7) 後作物.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 土壌吸着試験.....	23
4. 水中運命試験.....	23
(1) 加水分解試験.....	23
(2) 水中光分解試験 (緩衝液).....	24
(3) 水中光分解試験 (自然水).....	25

(4) 水中光分解試験 (緩衝液、滅菌自然水)	25
5. 土壌残留試験	26
(1) 土壌残留試験	26
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 後作物残留試験	26
(3) 畜産物残留試験	27
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	29
(1) 急性毒性試験	29
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	34
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	35
(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
10. 亜急性毒性試験	36
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	36
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	37
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	38
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ①	38
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ②	38
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	39
(1) 180日間慢性毒性試験 (イヌ)	39
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	39
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	40
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	41
(5) 2年間発がん性試験 (マウス)	42
12. 生殖発生毒性試験	42
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	42
(2) 3世代繁殖試験 (ラット)	43
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	44
(4) 発生毒性試験 (ラット) ② <参考資料>	44
(5) 発生毒性試験 (ラット) ③ <参考資料>	44
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	45
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ② <参考資料>	45
(8) 発達神経毒性試験 (ラット)	45
13. 遺伝毒性試験	46
14. その他の試験	48
(1) 単回経口投与によるChE活性検討試験 (ラット)	48

(2) 幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験 (ラット)	49
(3) 幼若ラットを用いた反復経口投与による ChE 活性検討試験 (ラット)	50
(4) ヒト、イヌ及びラットの血液を用いた <i>in vitro</i> 条件下における ChE 活性検討試験	51
(5) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)	52
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	53
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	65
・ 別紙 2 : 検査値等略称	66
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)	67
・ 別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	70
・ 別紙 5 : 畜産物残留試験成績	71
・ 参照.....	72

<審議の経緯>

- 1986年 4月 14日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2013年 3月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0312第12号）、関係書類の接受（参照2、3）
- 2013年 3月 18日 第467回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 7月 13日 インポートトレランス設定の要請（コーヒー豆）
- 2015年 10月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1009第7号）
- 2015年 10月 13日 関係書類の接受（参照4、5、10）
- 2015年 10月 20日 第581回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 12月 9日 第51回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 1月 14日 第131回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 1月 26日 第592回食品安全委員会（報告）
- 2016年 1月 27日 から2月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 3月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 3月 8日 第598回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長) | 佐藤 洋 (委員長) |
| 佐藤 洋 (委員長代理) | 山添 康 (委員長代理) |
| 山添 康 (委員長代理) | 熊谷 進 |
| 三森国敏 (委員長代理) | 吉田 緑 |
| 石井克枝 | 石井克枝 |
| 上安平冽子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子
松本清司 (座長代理) 腰岡政二
泉 啓介 根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有
浅野 哲 田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長) 川口博明
長野嘉介 (座長代理*;
座長**) 代田眞理子
山手丈至 (座長代理**) 玉井郁巳
井上 薫**

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長) 小澤正吾
納屋聖人 (座長代理) 三枝順三
赤池昭紀 代田眞理子
浅野 哲 永田 清
上路雅子 長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 清家伸康
赤池昭紀 (座長代理) 林 真
相磯成敏 平塚 明
浅野 哲 福井義浩
篠原厚子

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) * 腰岡政二
松本清司 (座長代理) 佐藤 洋
小澤正吾 杉原数美
川口博明 根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三（座長）

納屋聖人（座長代理）

太田敏博

小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）

長野嘉介（座長代理）

井上 薫**

加藤美紀

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

佐々木有

代田真理子

玉井郁巳

中塚敏夫

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

有機リン系殺虫剤「プロフェノホス」(CAS No.41198-08-7)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、泌乳ヤギ等)、植物体内運命(メキャベツ、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(マウス)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(マウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロフェノホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害、貧血並びに肝臓[二核肝細胞増加(門脈周囲性):イヌ]に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遅発性神経毒性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロフェノホス(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験、180日間慢性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.05 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロフェノホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験の0.5 mg/kg 体重であったが、最小毒性量は25 mg/kg 体重であった。一方、幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験における最小毒性量は25 mg/kg 体重であり、無毒性量5 mg/kg 体重が得られていることから、これを根拠として安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロフェノホス

英名：profenofos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O-4-ブロモ-2-クロロフェニル=O-エチル=S-プロピル=ホスホロチオア-
ート

英名：O-4-bromo-2-chlorophenyl O-ethyl S-propyl phosphorothioate

CAS (No. 41198-08-7)

和名：O-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)=O-エチル=S-プロピル=ホスホロチオア-
ート

英名：O-(4-bromo-2-chlorophenyl) O-ethyl S-propyl phosphorothioate

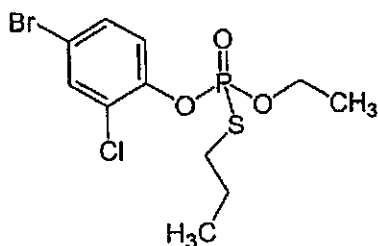
4. 分子式



5. 分子量

373.63

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロフェノホスはチバガイギー社（スイス）により開発された有機リン系殺虫剤で、従来の有機リン系殺虫剤に抵抗性を示す害虫にも効果があると考えられている。国内では1986年に初回農薬登録されている。海外ではオーストラリア、中国、米
国等において登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、インポート
トレランス設定（コーヒー豆）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、プロフェノホスのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -プロフェノホス」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロフェノホスの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

RAI ラット又は SD ラットに ^{14}C -プロフェノホスを単回経口投与又は非標識体を 14 日間投与後、 ^{14}C -プロフェノホスを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。試験群は表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験における試験群

試験群	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別及び 匹数	試験項目
I	単回投与	5 mg/kg 体重	雄：4 匹 雌：3 匹	分布、代謝及び排泄
II	単回投与	28.5 mg/kg 体重	雄：11 匹	代謝及び排泄
III	単回投与	0.5 又は 25 mg/kg 体重	雌雄各群 3~5 匹	吸収、分布、全身オートラジオグラフィー、代謝及び排泄（胆汁を含む）
IV	単回投与	1 又は 100 mg/kg 体重	雌雄各群 5 匹	分布、代謝及び排泄
	反復投与	1 mg/kg 体重/日		

注) : 群 I 及び群 II は RAI ラット、III 群及び IV 群 : SD ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

試験群 III において、血中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。（参照 4）

表2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	0.5		25	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (min)	5	5	15	15
C _{max} (μg/g)	41.5	39.5	846	854
T _{1/2} (hr)	0.83	0.86	1.86	1.66
AUC ₀₋₄₈ (hr · μg/g)	123	125	4,550	4,300
AUC ₀₋₇₂ (hr · μg/g)	134	136	4,810	4,550

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] における投与後 48 時間の尿中の放射能から、プロフェノホスの吸収率は雄で少なくとも 80.8%、雌で少なくとも 88.9%と考えられた。(参照 4)

② 分布

a. 分布①

試験群 I、III 及び IV において、主要臓器及び組織中の分布が検討された。

試験群 I、III 及び IV における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

試験群 III において、いずれの用量においても投与 15 分後に最高濃度となった後消失し、特定の臓器への蓄積は認められなかった。残留放射能濃度に性差は認められなかった。

試験群 I 及び IV において投与 6 又は 7 日後の残留放射能はいずれの臓器でも僅かであった。(参照 4、7)

表3 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 15 分後	投与 72 時間後	投与 6 又は 7 日後 ^注
0.5 (試験群Ⅲ) 単回	雄	腎臓(144)、血漿(81.5)、肝臓(47.2)、血液(40.4)	肝臓(1.09)、腎臓(0.875)、血漿(0.590)、下垂体(0.515)、甲状腺(0.495)、副腎(0.480)、血液(0.285)	/
	雌	腎臓(157)、血漿(76.9)、肝臓(45.2)、血液(39.9)	肝臓(1.24)、腎臓(0.795)、下垂体(0.605)、血漿(0.565)、血液(0.275)	/
25 (試験群Ⅲ) 単回	雄	腎臓(2,330)、血漿(1,870)、肝臓(1,360)、血液(898)	肝臓(26.3)、腎臓(24.5)、血漿(13.0)、甲状腺(12.0)、副腎(12.0)、血液(6.50)	/
	雌	腎臓(2,590)、血漿(1,720)、肝臓(1,240)、血液(862)	肝臓(26.8)、腎臓(26.0)、卵巣(13.5)、血漿(12.8)、甲状腺(12.0)、副腎(12.0)、血液(6.50)	/
5 (試験群Ⅰ) 単回	雄	/	/	肝臓(0.013)、腎臓(0.007)
	雌	/	/	肝臓(0.023)、腎臓(0.008)
1 (試験群Ⅳ) 単回	雄	/	/	肝臓(0.005)
	雌	/	/	肝臓(0.021)
1 (試験群Ⅳ) 反復	雄	/	/	肝臓(0.003)、筋肉(0.002)、カーカス ¹ (0.002)、腎臓(0.001)
	雌	/	/	肝臓(0.007)、カーカス(0.004)
100 (試験群Ⅳ) 単回	雄	/	/	肝臓(0.187)、腎臓(0.180)、カーカス(0.086)、血漿(0.048)
	雌	/	/	カーカス(0.262)、肝臓(0.131)、腎臓(0.106)、血漿(0.026)

/: 該当なし

注: 試験群Ⅰは投与 6 日後、試験群Ⅳは投与 7 日後の結果

b. 分布② (全身オートラジオグラフィー)

試験群Ⅲにおいて、全身オートラジオグラフィー試験が実施された。

放射能濃度は投与 15 分後に、消化管を除き腎臓、肝臓及び血液で高濃度を示

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

し、投与4時間後以降経時的に減少した。(参照4)

③ 代謝

a. 代謝物同定・定量

試験群Ⅱ、Ⅲ及びⅣにおいて代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表4に示されている。

試験群Ⅱにおいて、尿中に未変化のプロフェノホスは認められず、糞中に2%TAR認められた。尿中の主要代謝物としてC、G及びHが認められた。

試験群Ⅲにおいて、いずれの投与量でも尿中に未変化のプロフェノホスは認められなかった。血漿及び尿中の主要代謝物としてB、C、G及びHが認められた。肝臓中ではC、G及びHが認められた。

試験群Ⅳにおいて、いずれの投与群でも尿中に未変化のプロフェノホスは認められず、糞中に最大1.3%TAR認められた。尿中の主要代謝物としてB、C、G及びHが認められた。

ラットにおけるプロフェノホスの主要代謝経路は、チオリン酸エステルの加水分解及び脱リン酸化による代謝物Eの生成並びにそれに続く硫酸又はグルクロン酸抱合による代謝物G又はHの生成と考えられた。(参照4、7)

表4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物(%)^{a)}

投与量 (mg/kg 体重) (試験群)	性別	試料	プロフェノホス	代謝物
28.5 (試験群Ⅱ) 単回	雄	尿	ND	G(34)、C(26)、H(23)、B(7)、D(<0.5)
		糞	2	E(1)
25 (試験群Ⅲ) 単回	雄	尿	ND	G(45)、H(24)、C(23)、B(8)
		胆汁*	ND	G(72)、H(28)
		血漿	ND	G(63)、B(21)、C(11)、H(6)
		肝臓	46	G(28)、H(14)、C(11)
1 (試験群Ⅳ) 単回	雄	尿	ND	G(42.4)、H(25.1)、C(24.6)、B(5.2)、E(0.7)
		糞	0.4	E(0.1)、B(<0.1)、C(<0.1)、G(<0.1)、H(<0.1)
	雌	尿	ND	G(39.4)、H(27.4)、C(17.2)、B(13.7)、E(1.6)
		糞	0.4	E(1.6)、B(<0.1)、C(<0.1)、G(<0.1)、H(<0.1)
1 (試験群Ⅳ) 反復	雄	尿	ND	G(45.9)、C(21.6)、H(21.5)、B(7.2)、E(1.7)、
		糞	<0.1	E(0.7)
	雌	尿	ND	G(37.2)、H(27.0)、C(22.0)、B(11.3)、E(0.2)
		糞	0.5	E(1.3)
100	雄	尿	ND	G(47.7)、H(22.7)、C(18.0)、B(8.2)、E(0.6)

(試験群IV) 単回	雌	糞	0.8	E(1.9)
		尿	ND	G(44.1)、H(22.1)、B(15.5)、C(14.0)、E(0.6)
		糞	1.3	E(1.7)

a: 試験群II及びIV群については%TAR、試験群IIIについては%TRR

*: 投与量は0.5 mg/kg 体重

ND: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

試験群I、II、III及びIVにおいて、尿及び糞中排泄が検討された。

各試験群の尿、糞及び呼気中排泄率は表5に示されている。

投与後48時間までの尿及び糞中への排泄量は、いずれの試験群においても96%TAR以上であり、呼気中への排泄も認められた。性差はみられなかった。主に尿中に排泄された。(参照4、7)

表5 各試験群の尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間(時間)			
				0~24	0~48	0~72	0~144/168
I	5	雄	尿	78.1	80.8	81.3	81.8
			糞	14.4	15.3	15.5	15.7
			ケージ 洗浄液	/	/	/	0.96
		雌	尿	91.4	94.8	95.3	96.4
			糞	1.14	1.79	1.95	2.47
			ケージ 洗浄液	/	/	/	1.71
II	28.5	雄	尿	90.4	94.0	/	/
			糞	3.6	4.2	/	/
III	0.5	雄	尿	90.0	90.4	90.6	/
			糞	7.68	8.37	8.46	/
			呼気	0.06	/	/	/
		雌	尿	88.3	88.9	89.2	/
			糞	7.64	8.96	9.19	/
			呼気	0.08	/	/	/
	25	雄	尿	88.4	89.2	89.4	/
			糞	8.57	9.66	9.85	/
			呼気	0.07	/	/	/
雌	尿	88.3	89.1	89.3	/		

IV	1 (単回)	雄	糞	8.14	9.48	9.68	/
			呼気	0.08	/	/	/
			尿	95.6	97.5	/	98.7
		雌	糞	/	1.82	/	1.84
			ケージ 洗浄液	/	/	/	0.79
			尿	94.3	96.8	/	98.6
	1 (反復)	雄	糞	/	2.13	/	2.25
			ケージ 洗浄液	/	/	/	1.93
			尿	93.7	95.0	/	96.1
		雌	糞	/	1.94	/	1.98
			ケージ 洗浄液	/	/	/	1.12
			尿	91.6	93.6	/	96.3
	100	雄	糞	/	2.38	/	2.45
			ケージ 洗浄液	/	/	/	4.9
			尿	73.5	102	/	105
			糞	/	2.69	/	3.09
			ケージ 洗浄液	/	/	/	0.75
		雌	呼気	/	/	/	ND
			揮発性 物質	/	/	/	0.07
			尿	73.5	94.4	/	96.1
糞			/	3.41	/	3.85	
ケージ 洗浄液			/	/	/	2.82	
呼気	/	/	/	ND			
揮発性 物質	/	/	/	0.14			

/ : 該当なし

ND : 検出されず

b. 胆汁中排泄

試験群Ⅲにおいて、雄ラットを用いた胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

プロフェノホスは主に尿中に排泄された。(参照 4)

表6 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与後時間	0～24 時間	0～48 時間
尿	87.4	88.5
糞	1.14	1.79
胆汁	7.54	8.09

(2) ラット (代謝物 I)

SD ラット (一群雄各 20 匹) に、代謝物 I を 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して排泄試験が実施された。

投与後 48 時間に約 60%TAR が尿中に排泄された。尿において未変化の代謝物 I は 0.9%TAR 検出され、代謝物として、H が 30.8%TAR、G が 16.6%TAR、E が 12.0%TAR 認められた。(参照 4)

(3) 泌乳ヤギ ①

泌乳ヤギ (系統不明、雌 1 頭) に ^{14}C -プロフェノホスを 6 mg/日 (5 mg/kg 飼料相当) の用量で 9 日間カプセル経口投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は尿に 85.0%TAR、糞に 4.4%TAR 認められた。また、呼気中に 1.0%TAR、乳汁中に 0.1%TAR が認められ、組織中残留は 0.9%TAR であった。

肝臓中には代謝物 E の抱合体が 72.1%TRR 認められた。尿中では未変化のプロフェノホスは 0.5%TRR 以下、代謝物 E が 11.2%TRR、代謝物 G が 87%TRR 認められた。(参照 4、8)

(4) 泌乳ヤギ ②

泌乳ヤギ (系統不明、雌 2 頭) に ^{14}C -プロフェノホスを 150 mg/日 (100 mg/kg 飼料相当) の用量で 4 日間カプセル経口投与し、最終投与 6 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

試験期間中、尿中に 69.4%TAR、糞中に 1.46%TAR 排泄された。また、乳汁中に 0.12%TAR 認められた。

尿、乳及び各組織中の代謝物は、表 7 に示されている。

未変化のプロフェノホスは、肝臓及び脂肪中のみに認められた。臓器、組織及び乳汁中で 10%TRR を超えて認められた代謝物は E、G 及び H でそれぞれ最大で E (29%TRR、脂肪)、G (85%TRR、乳汁) 及び H (28%TRR、腎臓) であった。尿中の主要代謝物は G (74%TRR) 及び H (15%TRR) であった。

泌乳ヤギにおける代謝経路はラットと同様であった。(参照 4、8)

表7 尿、乳及び各組織中の代謝物 (%TRR)

組織	プロフェノホス	代謝物
乳汁	ND	G(85)、E(12)
肝臓	10	E(25)、H(8)、C(3)
腎臓	ND	G(40)、H(28)、E(22)
筋肉	ND	G(56)、E(4)、C(2)、H(2)
脂肪	44	E(29)、G(11)
尿	ND	G(74)、H(15)、E(1)

ND：検出されず

(5) 産卵鶏

産卵鶏（系統不明、一群雌 5 例）に ¹⁴C-プロフェノホスを 0.12 又は 1.2 mg/日（1 又は 10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回 8 日間カプセル経口投与し、それぞれ最終投与 6～8 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は試験期間中に、0.12 mg/日及び 1.2 mg/日投与群において排泄物中に 93.3%TAR 及び 88.5%TAR 排泄され、卵に 0.3%TAR 及び 0.2%TAR、組織中に 1.0%TAR 及び 0.7%TAR 認められた。

卵、組織及び排泄物中の代謝物は表 8 に示されている。

未変化のプロフェノホスは、排泄物中に 4%TRR 検出された。肝臓及び脂肪中の主要代謝物は E、卵黄、卵白及び赤身肉中の主要代謝物は G であり、未変化のプロフェノホスは認められなかった。排泄物（1.2 mg/日投与群）中の主要代謝物は、代謝物 E で、91%TRR 認められた。

産卵鶏における代謝経路はラットと同様であった。（参照 4、8）

表8 卵、組織及び排泄物中の代謝物 (%TRR)

試験群	試料	プロフェノホス	代謝物
0.12 mg/日	卵黄	ND	G(88)
	卵白	NA	NA
	肝臓	ND	E(75)
	赤身肉	ND	G(85)、E(9)
	脂肪	ND	E(77)、G(13)
1.2 mg/日	卵黄	ND	G(93)
	卵白	ND	G(98)
	肝臓	ND	E(71)、H(4)
	赤身肉	ND	G(75)、E(17)
	脂肪	ND	E(89)
	排泄物	4	E(91)

ND：検出されず NA：分析せず

2. 植物体内運命試験

(1) メキャベツ

ほ場で栽培されたメキャベツ（品種：Frigor star）に¹⁴C-プロフェノホスに調整した乳剤を 1.1 kg ai/ha の用量で、可食部が収穫時の約 1/4 に生育した時点（収穫期の 7 週間前）、その 2 及び 4 週間後にそれぞれ散布処理し、処理 2 時間後、2 回目と 3 回目の処理直前、通常の収穫期（第 1 回目の処理 7 週間後）に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

収穫期における茎葉及び可食部の残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。収穫期の総残留放射能は、茎葉部に 3.6 mg/kg、可食部に 0.3 mg/kg であった。未変化のプロフェノホスは茎葉で 1.9%TRR 検出されたが、可食部では検出されなかった。抽出画分中の放射能の主要成分は代謝物 E のグルコース配糖体である代謝物 I 及びゲンチオビオース配糖体と推定された代謝物 K であり、それぞれ茎葉に 35.8%TRR 及び 29.5%TRR 認められた。（参照 4、8）

表 9 収穫期における茎葉及び可食部の残留放射能及び代謝物
（上段：mg/kg、下段：%TRR*）

試料	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物						非抽出性放射能
			E	I	K	未知画分 I ¹⁾	未知画分 II ²⁾	未知画分 III	
茎葉	3.6	0.069 (1.9)	0.044 (1.2)	1.31 (35.8)	1.08 (29.5)	0.095 (2.6)	0.135 (3.7)	0.095 (2.6)	0.777 (21.3)
可食部	0.3	ND	0.086 (0.4)			0.129 (0.6)			0.086 (0.4)

ND：検出せず

*：茎葉+可食部の総放射能に対する割合

1)：代謝物 I に容易に変換される。

2)：少なくとも 2 種の代謝物が存在

(2) トマト

ほ場で栽培されたトマト（品種：Cristall F1）に乳剤に調製した¹⁴C-プロフェノホスを 722~822 g ai/ha の用量で、1 週間間隔で 3 回散布処理し、最終処理直後、4、7 及び 14 日後に成熟トマト果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各採取時における総残留放射能は表 10 に示されている。処理 7 及び 14 日後の植物体の残留放射能は、果実では 2.07 及び 1.06 mg/kg、葉部では 52.6 及び 29.1 mg/kg であった。

各採取時における試料中の代謝物は表 11 に示されている。

未変化のプロフェノホスは、果実では処理 14 日後に 63.4%TRR、葉では 6.3%TRR 検出された。

処理7日及び14日後において、果実では、代謝物としてC、D、E、I、K、L及びMが認められたが、10%TRRを超えるものはなかった。葉では、主要な代謝物はE及びKであり、それぞれ最大で19.6%TRR及び24.2%TRR認められた。(参照4、8)

表10 各採取時における総残留放射能

部位	最終処理後 日数	総残留放射能 (mg/kg)	%TRR		
			表面洗浄液	抽出	非抽出
果実	0	1.78	42.3	63.9	0.1
	4	1.91	15.0	87.3	0.2
	7	2.07	10.1	84.6	0.2
	14	1.06	5.5	93.6	0.5
葉	0	61.6	NA	96.5	1.7
	4	34.9	NA	93.5	3.6
	7	52.6	NA	99.1	4.6
	14	29.1	NA	86.9	13.6

NA: 分析せず

表11 各採取時における試料中の代謝物 (上段: mg/kg、下段: %TRR)

最終 散布 後 日数	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	プロ フェ ノ ホ ス	代謝物								非分 離物 質	非抽 出物
				C	D	E	I	K	L	M			
7	果実	2.07	1.70 (82.5)	0.001 (0.1)	0.005 (0.2)	0.035 (1.7)	0.004 (0.2)	0.021 (1.0)	0.048 (2.3)	0.028 (1.3)	0.042 (2.0)	0.004 (0.2)	
	葉	52.6	9.5 (18.1)	ND	0.865 (1.6)	4.95 (9.4)	0.396 (0.8)	12.7 (24.2)	1.64 (3.1)	2.46 (4.7)	6.02 (11.5)	2.42 (4.6)	
14	果実	1.06	0.67 (63.4)	0.0004 (<0.1)	0.0002 (<0.1)	0.038 (3.6)	0.006 (0.6)	0.021 (2.0)	0.070 (6.6)	0.055 (5.2)	0.095 (9.0)	0.005 (0.5)	
	葉	29.1	1.83 (6.3)	ND	0.48 (1.6)	5.70 (19.6)	0.14 (0.5)	2.13 (7.3)	0.32 (1.1)	1.63 (5.6)	4.55 (15.6)	3.96 (13.6)	

ND: 検出されず

(3) わた①

発芽後(植えつけ69日後)のわた(品種:DPL-51)に、¹⁴C-プロフェノホスを1.12 kg ai/haの用量で1週間間隔で6回茎葉散布処理し、未成熟茎は3回処理5日後、成熟茎及び種子は最終処理83日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表12に示されている。

未変化のプロフェノホスは、未成熟茎に12.7 mg/kg、成熟茎に3.85 mg/kg、種子に0.042 mg/kg認められた。

代謝物として、E、F、I、J及びEの多糖類配糖体が認められ、これらのうち

代謝物 J (17.3~33.8%TRR) 及び E の多糖類配糖体 (1.4~15.1%TRR) が 10%TRR を超えて認められた。(参照 4、8)

表 12 各試料における総残留放射能及び代謝物 (上段 : mg/kg、下段 : %TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物				
			E	F	I	J	E の多糖類配糖体
未成熟茎	37.6	12.7 (33.9)	0.824 (2.2)	0.287 (0.8)	2.79 (7.4)	12.7 (33.8)	2.35 (6.3)
成熟茎	13.5	3.85 (28.5)	0.857 (6.3)	0.088 (0.7)	0.448 (3.3)	4.20 (31.0)	2.05 (15.1)
種子	0.655	0.042 (6.5)	0.014 (2.1)	0.008 (1.2)	0.002 (0.4)	0.113 (17.3)	0.009 (1.4)

(4) わた②

温室で 10 週栽培されたわた (品種 : Coker 310) に、¹⁴C-プロフェノホスを 1.7 kg ai/ha の用量で 1 回茎葉散布処理し、処理当日及び 6 週後に茎葉を、処理 12 週後に茎葉、わた繊維及び種子をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉における総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

茎葉の総残留放射能は処理当日で 21.0 mg/kg、処理 6 週後で 1.1 mg/kg、処理 12 週後で 0.6 mg/kg であった。わた繊維及び種子の総残留放射能は処理 12 週後で 0.03 mg/kg 及び 0.06 mg/kg であった。未変化のプロフェノホスは処理 12 週後の茎葉で 12.5%TRR 検出された。抽出画分中の放射能の主要成分は代謝物 E で処理 12 週後の茎葉に 26.4%TRR 認められた。(参照 8)

表 13 茎葉における総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

処理後日数 (週)	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物	
			E	非可溶性代謝物 ^a
0	21.0	88.5	3.3	2.9
6	1.1	49.7	10.2	31.9
12	0.6	12.5	26.4	52.8

^a : 強塩基及び強酸処理により、95%が代謝物 E として同定された。

(5) わた③

ほ場で 10 週栽培されたわた (品種 : Stoneville 213) に、¹⁴C-プロフェノホスを 2.2 kg ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回茎葉散布処理し、各処理の直後、最終処理 3 週後及び最終処理 7 週後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 7 週後における葉及び種子の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示さ

れている。

莖葉の総残留放射能は最終処理の直後で 60.1 mg/kg であった。最終処理 7 週後における総残留放射能は、葉部で 8.27 mg/kg、種子で 0.35 mg/kg、わた繊維で 0.2 mg/kg であった。

最終処理 7 週後の葉部で未変化のプロフェノホスが 31.5%TRR 認められた。葉部及び種子における主要な代謝物は I で、最大 30.9%TRR 認められた。(参照 8)

表 14 最終処理 7 週後における葉及び種子の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物				
			E	I	未同定物質	抽出画分未知物質	非抽出物
葉部	8.27	31.5	1.7	30.9	0.1	17.7	12.1
種子	0.35	—	1.2	14.8	3.2	27.9	48.6

— : 検出されず

(6) レタス

栽培 5 週のレタス (品種不明) に、¹⁴C-プロフェノホスを葉 2 枚につき 1 mg の用量で塗布処理した。処理当日、7、14 及び 21 日後に葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉部の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示されている。

葉部の総残留放射能は処理直後で 310 mg/kg、処理 14 日後で 168 mg/kg、処理 21 日後で 171 mg/kg であった。

処理 21 日後に未変化のプロフェノホスが 61.1%TRR、代謝物 E が 10.3%TRR 認められた。(参照 8)

表 15 葉部の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

最終処理後 日数 (日)	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物	
			E	非可溶性代謝物
0	310	91.8	0.9	0.6
7	325	64.8	2.2	19.9
14	168	68.1	0.8	23.0
21	171	61.1	10.3	10.0

(7) 後作物

¹⁴C-プロフェノホスを 6.7 kg ai/ha の用量で土壌処理し、処理 30、60、90、180 及び 365 日後にからしな、はつかだいこん及び小麦を定植し、からしな及びはつかだいこんは成熟期に、小麦は未成熟期及び成熟期に試料を採取して、後作

物における植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は、最大で処理 30 日後に定植したはつかだいこん(葉部)に 0.157 mg/kg 認められた。未変化のプロフェノホスは、処理 30 日後に定植したはつかだいこん(根部)においてのみ 0.001 mg/kg 認められた。主要代謝物は E で、処理 30 日後に定植した作物から最大で 3.4%TRR 検出され、ほかには代謝物 C、D、F 及び I が認められた。また、処理 30 日後及び 60 日後に定植した作物の抽出相を加水分解した結果、代謝物 E が 0.8~6.0%TRR 認められた。(参照 8)

植物におけるプロフェノホスの主な代謝経路は、フェニルリン酸エステルの加水分解による代謝物 E の生成及びそれに続く各種配糖体の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

埴壤土(採取地不明)に ^{14}C -プロフェノホスを 4 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下、21°C、光照射条件(14 時間/日、4,000 lx)で最長 12 週間インキュベートする好氣的土壤中運命試験及び好氣的条件下で 4 週間インキュベート後、窒素ガスで置換し、嫌氣的条件下で 8 週間インキュベートする好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。また、土壌を滅菌処理し、好氣的条件下で 12 週間インキュベートする滅菌処理区が設定された。

好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中における放射能分布及び残留成分は表 16 に示されている。

好氣的条件下では、プロフェノホスの添加後直ちに CO_2 の発生が認められ、12 週間で 25.6%TAR が放出された。非抽出性残渣は 4 週間後に 73.1%TAR であったが、12 週間後に 68.2%TAR に減少した。プロフェノホスは 4 週間後に 1.6%TAR であり、推定半減期は 4 週間以内と考えられた。分解物として E が 2%TAR 未満認められた。

嫌氣的条件下では、 CO_2 の発生が好氣的条件と比較して著しく減少した。プロフェノホスは嫌氣的条件開始時に 1.6%TAR となった。

滅菌土壌では、 CO_2 の放出は 1.1%TAR に過ぎず、非抽出性残渣は 18.1%TAR と少なかった。また、分解物 E が約 65%TAR 検出されたが、プロフェノホスは検出されなかった。

プロフェノホスは、好氣的条件下では加水分解により分解物 E となり、さらに微生物により土壌に固定されるか又は CO_2 に分解されると考えられた。(参照 4)

表 16 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壤中における放射能分布及び残留成分 (%TAR)

条件	プロフェノホス	分解物 E	非未知極性物質	未知極性物質	非抽出残渣	CO ₂
好氣 4 週間後	1.6	1.8	0.3	4.3	73.1	17.1
好氣 12 週間後	0.1	0.5	0.6	1.8	68.2	25.6
好氣 4 週間/ 嫌氣 8 週間後	痕跡	0.9	1.2	2.2	65.2	19.8
滅菌土壌 12 週間後	—	65.1	—	4.8	18.1	1.1

— : 検出されず

(2) 土壌吸着試験

国内の 4 種類の畑地土壌 [砂質埴壤土 (北海道)、砂壤土 (愛知)、砂質埴壤土 (高知)、壤質砂土 (宮崎)] を用いて、プロフェノホスの土壌吸着試験が実施された。

各種畑地土壌における土壌吸着定数は表 17 に示されている。(参照 4)

表 17 各種畑地土壌における土壌吸着定数

採取場所	K _{F^{ads}}	K _{F^{ads}OC}
砂質埴壤土(北海道)	46.4	1,810
砂壤土(愛知)	23.4	3,080
砂質埴壤土(高知)	33.6	2,920
壤質砂土(宮崎)	19.7	1,310

K_{F^{ads}} : 土壌吸着定数

K_{F^{ads}OC} : 有機炭素含有率により補正した吸着定数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-プロフェノホスを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に、6.8~8.4 mg/L となるように添加し、25℃遮光下で、最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

放射能分布は表 18 及び 19 に、推定半減期は表 20 に示されている。

全ての pH において主な分解物は E であり、プロフェノホスは pH 5 で安定であった。(参照 4)

表 18 放射能分布 (pH 5 及び 7) (%TAR)

経過日数 (日)	pH 5		pH 7	
	プロフェノ ホス	分解物 E	プロフェノ ホス	分解物 E
0	95.2	0.8	96.4	0.6
1	94.9	0.9	91.9	2.0
3	88.1	1.7	91.3	4.7
7	88.6	2.5	85.9	7.3
14	88.6	2.5	81.8	12.7
30	77.1	4.9	67.3	23.0

表 19 放射能分布 (pH 9) (%TAR)

経過時間 (時間)	pH 9	
	プロフェノホス	分解物 E
0	94.5	2.8
1	90.8	6.2
2	83.3	12.8
4	67.8	27.4
6	60.4	34.4
8	48.6	44.7
24	9.8	80.2

表 20 推定半減期

pH	5	7	9
推定半減期	108 日	62 日	7.2 時間

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

¹⁴C-プロフェノホスを pH 5 (酢酸緩衝液) の滅菌緩衝液に 11.6 mg/L となるように添加し、25±1°C で最長 30 日間キセノン光 (光強度: 517 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液における光分解物は表 21 に示されている。

推定半減期は光照射区で 75.2 日 (東京春期太陽光換算値: 90.8 日)、暗所対照区で 104 日と算出された。

主な分解物として D が照射区及び暗所対照区でそれぞれ最大 1.9% TAR 及び 8.1% TAR (照射 30 日後) 認められた。

水中におけるプロフェノホスの光分解経路は、エチルリン酸エステル及びフェニルリン酸エステルの加水分解による分解物 D 及び E の生成と考えられた。(参照 4)

表 21 滅菌緩衝液における光分解物 (%TAR)

経過日数 (日)	照射区			暗所対照区		
	プロフェ ノホス	D	E	プロフェ ノホス	D	E
3	95.6	0.6	<0.1	95.4	1.4	<0.1
7	90.5	1.1	0.1	92.9	2.2	<0.1
14	86.3	1.7	0.3	90.0	4.0	0.2
30	71.3	1.9	0.3	78.2	8.1	0.5

(3) 水中光分解試験 (自然水)

¹⁴C-プロフェノホスを滅菌自然水 (湖水：英国) に約 5 mg/L の用量で添加し、25±2°C で最長 7 日間キセノン光 (光強度：36.6 W/m²、波長：300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

自然水における光分解物は表 22 に示されている。光照射区では分解物として C、D 及び E が同定されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。7 日後には複数の極性物質が合計で 19.3%TAR 検出され、分解物 E はさらに複数の極性物質に分解されると考えられた。

自然水におけるプロフェノホスの推定半減期は、照射区で 8.25 日 (東京春期太陽光換算値：11.0 日)、暗所対照区で 12.1 日であった。(参照 4)

表 22 自然水における光分解物 (%TAR)

経過 日数 (日)	照射区					暗所対照区				
	プロフ エノホ ス	C	D	E	未知極 性物質	プロフ エノホ ス	C	D	E	未知極 性物質
1	90.3	ND	0.9	0.4	3.9	/	/	/	/	/
3	72.1	0.7	1.7	0.5	9.8	/	/	/	/	/
7	53.9	1.1	3.1	1.1	19.3	67.5	1.3	2.6	23.4	0.0

ND：検出されず /：該当なし

(4) 水中光分解試験 (緩衝液、滅菌自然水)

プロフェノホスを pH 5 (酢酸緩衝液) の滅菌緩衝液又は滅菌自然水 [河川水、pH 7.0 (茨城)] に 5 mg/L となるように添加した後、20±1°C で最長 14 日間キセノン光 (光強度：44.4 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液及び自然水におけるプロフェノホスの推定半減期は表 23 に示されている。照射区の推定半減期は緩衝液中で 8.8 日 (東京春期太陽光換算値：29.7 日) 及び自然水中で 3.4 日 (東京春期太陽光換算値：7.5 日) であった。(参照 4)

表 23 滅菌緩衝液及び自然水におけるプロフェノホスの推定半減期

試験区	半減期 (日)	
	緩衝液	自然水
暗所対照区	60	10
照射区	8.8	3.4
照射区の東京春期 太陽光換算値	29.7	7.5

5. 土壤残留試験

(1) 土壤残留試験

沖積土・砂壤土（神奈川）、洪積土・埴壤土（大阪）及び火山灰土・砂壤土（千葉）を用いて、プロフェノホスを分析対象化合物とした土壤残留試験（容器及びほ場）が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 4）

表 24 土壤残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壤	推定半減期
容器内 試験	1.0 mg/kg	洪積土・砂壤土	約 3 日
		洪積土・埴壤土	約 4 日
ほ場試験	400 g ai/ha	火山灰土・砂壤土	約 3 日
		火山灰土・砂壤土	約 8 日
		沖積土・砂壤土	約 8 日

*：容器内試験では純品、ほ場試験では 40%乳剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、ばれいしょ、かんしょ、てんさい及び茶を用いて、海外において、コーヒー豆を用いて、プロフェノホスを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び別紙 4 に示されている。

国内でのプロフェノホスの最大残留値は、散布 14 日後に収穫したてんさい（葉部）の 0.518 mg/kg であり、可食部では散布 21 日後に収穫したてんさい（根部）の 0.015 mg/kg であった。海外でのプロフェノホスの最大残留値は、散布 7 日及び 10 日後に収穫したコーヒー豆の 0.02 mg/kg であった。（参照 4）

(2) 後作物残留試験

プロフェノホスを 5 kg ai/ha の用量で散布処理した土壤に、レタス（処理 42 日及び 329 日後に定植）、にんじん（処理 411 日後に定植）及び小麦（処理 405 日後に定植）を栽培し、プロフェノホスを代謝物 E として分析しプロフェノホス

換算値を算出して、後作物残留試験が実施された。

プロフェノホスはいずれも検出限界未満であった。(参照 8)

(3) 畜産物残留試験

① 泌乳牛

泌乳牛(品種不明、一群雌各 3 頭)に、 ^{14}C -プロフェノホスを 0、4.5、13.5、45 及び 450 mg/頭/日 (0、0.25、0.75、2.5 及び 25 mg/kg/飼料相当) の用量で最大 28 日間混餌投与し、投与開始 0、3、5、7、10、21 日及び 28 日後に乳汁を、と殺時(投与 14~28 日)に肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び血液を採取して、畜産物残留試験が実施された。分析はプロフェノホスとして分析する方法及びプロフェノホスを代謝物 E として分析しプロフェノホス換算値を算出する方法の 2 種が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

投与 28 日後までのいずれの採取時点においても、乳汁を含む全ての組織でプロフェノホスは検出限界(乳汁: 0.01 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪: 0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。また、プロフェノホス換算値は、450 mg/頭/日投与群において、乳汁で 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.07 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.53 $\mu\text{g/g}$ 、血液で 0.10 $\mu\text{g/g}$ であった。なお、プロフェノホス換算値は、45 mg/頭/日(予想飼料負荷量)投与群において、腎臓で 0.06 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 4)

② 産卵鶏

産卵鶏(品種不明、一群雌各 15 例)に、 ^{14}C -プロフェノホスを 0、0.10、0.30 及び 1.0 mg/kg 飼料の濃度で 28 日間混餌投与し、投与開始 0、1、3、7、10、14、21 及び 28 日後に卵を、と殺時に筋肉、脂肪及び肝臓を採取して、畜産物残留試験が実施された。分析はプロフェノホスとして分析する方法及びプロフェノホスを代謝物 E として分析しプロフェノホス換算値を算出する方法の 2 種が実施された。

プロフェノホスの残留量は、いずれも検出限界(卵: 0.02~0.05 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉、肝臓及び脂肪: 0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。(参照 4)

7. 一般薬理試験

プロフェノホスのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 25 に示されている。(参照 4)

表 25 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雄 7	0、10、40、 160 (経口) ^a	40	160	160 mg/kg 体重：洗顔行動 (一過性)、過敏(投与直 後)後に自発運動抑制、刺 激に対する反応低下、眼瞼 下垂及びストレッチング 様症状(投与 15 分後)
	自発運動	ICR マウス	雄 10	0、10、40、 160 (経口) ^a	40	160	160 mg/kg 体重：自発運動 量の減少(投与 40~360 分後)
末梢神経系	横隔膜神 経筋	Wistar ラット	雄 4	0、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	>10 ⁻⁴ g/mL	>10 ⁻⁴ g/mL	影響なし
	瞳孔径	ICR マウス	雄 7	0、10、40、 160 (経口) ^a	>160	>160	影響なし
呼吸循環器系	呼吸・血 圧・心拍数	日本白色 種ウサギ	雄 4~5	0、0.1、1、 20、80 (静脈内) ^a	0.1	1	80 mg/kg 体重：急速な血 圧降下及び心拍数減少の 後死亡 20 mg/kg 体重以上：血圧 降下(一過性)及び除脈 (アセチルコリン及びアド レナリン反応への影響) 1 mg/kg 体重以上：呼吸数 増加、アセチルコリンによ る呼吸数増加作用の増強、 アドレナリン反応への影 響なし
	摘出心臓	日本白色 種ウサギ	雄 5	0、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ 、10 ⁻² g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻² g/mL：心収縮力減少 10 ⁻³ g/mL 以上：心灌流量 減少 10 ⁻⁴ g/mL 以上：心拍数減 少
	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL 以上：心収縮幅 減少

平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 6	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上：アセチル コリン及びヒスタミン収 縮を抑制
	摘出子宮	Wistar ラット	雌 6	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上：アセチル コリン及びオキシトシン 収縮を抑制
血液系	出血時間 血液凝固	日本白色 種ウサギ	雄 3	0、1、10、 20 (静脈内) ^a	>20	>20	影響なし
	溶血	日本白色 種ウサギ	雄	0、0.01、0.1、 1、10、100、 1,000 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^a	1 μg/mL	10 μg/mL	10 μg/mL 以上：溶血

a : 1%CMC 生理食塩液に溶解

b : 0.5%CMC 生理食塩液に溶解

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロフェノホス (原体) のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。(参照 4、7)

表 26 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	358	358	投与量：215、278、359、600 mg/kg 体重 雌雄：215 mg/kg 体重以上：鎮静、呼吸困難、 眼球突出、円背位、開口障害、強直性間代性痙 攣及び粗毛 (投与 2 時間後以降) 雌雄：278 mg/kg 体重以上で死亡例 (雄で投与 24 時間後～8 日後、雌で投与 24 時間後～3 日 後)

SD ラット 雌雄各 10 匹	510	520	<p>投与量：350、420、500、600、720、860 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：350 mg/kg 体重以上：立毛、流涙、流涎、痙攣、下痢、運動量低下及うずくまり（投与 10～30 分後以降）</p> <p>雌雄：350 mg/kg 体重以上で死亡例（雄で投与 8 時間後～3 日後、雌で投与 8 時間後～4 日後）</p>
SD ラット 雌雄各 5 匹	491	491	<p>投与量：100、200、450、800 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：100 mg/kg 体重以上：呼吸困難、眼球突出、粗毛及び円背位（投与 1 時間後以降）</p> <p>450 mg/kg 体重以上：腹臥位</p> <p>800 mg/kg 体重：振戦</p> <p>450 mg/kg 体重以上で死亡例（雄で投与 2～3 日後、雌で投与 1～4 日後）</p>
SD ラット 雌雄各 5 匹	492	809	<p>投与量： 雄 200、400、1,000 mg/kg 体重 雌 200、400、1,000、1,500 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：200 mg/kg 体重以上：活動性低下、攻撃性、運動失調、振戦、下痢、眼球突出、喘ぎ呼吸、流涙、鼻分泌物、立毛、多尿、陰茎脱及び流涎（投与 30 分後以降）</p> <p>雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 1 日～3 日後）</p> <p>雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 1 日～4 日後）</p>
SD ラット 雌 6 匹		621	<p>投与量：350、1,100 mg/kg 体重</p> <p>1,100 mg/kg 体重：外陰部汚染、糞量減少、眼脂、活動性低下、異常姿勢（円背位、腹臥位）、立毛（投与 3 時間後以降）</p> <p>1,100 mg/kg 体重：死亡例（投与 1 日～2 日後）</p>
TifMAG マウス 雌雄各 5 匹	298	298	<p>投与量：215、278、317、464 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：215 mg/kg 体重以上：流涎、呼吸困難、眼球突出、円背位及び粗毛</p> <p>雌雄：464 mg/kg 体重：強直性-間代性痙攣（投与 2 時間後以降）</p> <p>雄：215 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 2 時間後～7 日後）</p>

				雌：278 mg/kg 体重以上で死亡例投与 2 時間後～7 日後)
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	315	315	投与量：170、200、240、290、350、420 mg/kg 体重 雌雄：170 mg/kg 体重以上：立毛、流涙、流涎、痙攣、下痢、運動量低下及びびうずくまり（投与 40 分後以降） 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 3 時間後～5 日後）
	ロシア種 ウサギ 雌雄各 2 匹	約 700	約 700	投与量：100、600、1,000、2,150 mg/kg 体重 600(雄)及び 1,000(雌) mg/kg 体重以上：流涎、歩行困難、眼球突出、横臥及び鎮静（投与 2 時間後以降） 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 1 日～3 日後） 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 1 日～2 日後）
経皮	SD ラット 雌雄各 3 匹	3,300	3,300	投与量：2,150、2,780、3,170 mg/kg 体重 雌雄：2,150 mg/kg 体重以上：流涎、呼吸困難、円背位、腹臥位及び粗毛、3,170 mg/kg 体重で投与部位軽度紅斑 雄：3,170 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
	SD ラット 雄 10 匹	>4,000		投与量：4,000 mg/kg 体重 雄：症状及び死亡なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 雌雄：投与部位皮膚刺激性変化（紅斑及び浮腫） 雌雄：死亡なし
	雑種ウサギ 雌雄各 3 匹	472	472	投与量：215、464、1,000 mg/kg 体重 464 mg/kg 体重以上：振戦、流涎、側臥位、腹臥位及び鎮静 雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ	非擦過皮膚		投与量：

	雌雄各 5 匹	147	143	雄：133、163、200 mg/kg 体重 雌：88.8、133、200 mg/kg 体重 133(雄)及び 88.8(雌) mg/kg 体重以上：活動性低下、運動失調、振戦、縮瞳、尿及び糞の排泄回数減少、下痢、衰弱、流涙、筋痙攣、眼瞼下垂及び流涎 雄：133 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：88.8 mg/kg 体重以上で死亡例
		擦過皮膚		投与量： 雄：72.6、88.8、109、133、200、500、2,000 mg/kg 体重 雌：109、133、163、200、500、2,000 mg/kg 体重
		97.5	159	72.6(雄)及び 109(雌) mg/kg 体重以上：活動性低下、運動失調、振戦、縮瞳、尿排泄減少、下痢、衰弱、流涙、筋痙攣、眼瞼下垂及び流涎 雄：72.6 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：133 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	2,450	2,790	投与量：250、2,010、2,300、2,600 mg/kg 体重 250 mg/kg 体重以上：活動性低下、運動失調、縮瞳、下痢、眼分泌物、筋痙攣、鼻分泌物、流涎、糞小粒 雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,010 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露濃度：2.31、3.10、4.51、6.30 mg/L
		3.36	3.36	6.30 mg/L：振戦、運動失調、呼吸困難 2.31 mg/L 以上：流涎、流涙、鼻汁、不規則呼吸、虚脱、眼又は鼻周囲の痂皮形成、被毛湿潤、被毛着色（赤色又は黄褐色）、粗毛及び眼球突出 雌雄：2.31 mg/L 以上で死亡例
		>2.03	>2.03	暴露濃度：2.03 mg/L 雌雄：症状及び死亡例なし

プロフェノホスの原体混在物及び代謝物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。(参照 4)

表 27 急性毒性試験結果概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 E	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	投与量 : 2,890、3,470、4,170、 5,000 mg/kg 体重 2,890 mg/kg 体重以上 : 活力低下及び下痢(投与 30 分以 降) 雄 : 死亡例なし 雌 : 5,000 mg/kg 体重で死亡例
	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量 : 30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物 I	経口	ICR マウス 雄 5 匹	>5,000	投与量 : 5,000 mg/kg 体重 行動の不活発 死亡例なし
原体 混在物 ①	経口	Wistar ラット 雌 6 匹	310	投与量 : 175、550 mg/kg 体重 175 mg/kg 体重以上 : 被毛粗剛、円背位、鎮静、眼瞼 下垂、呼吸困難及び色素涙(投 与 3 時間後以降) 550 mg/kg 体重で死亡例
原体 混在物 ③	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量 : 30 mg/kg 体重 流涎、自発運動低下、 振戦及び腹這い歩行 死亡例なし
原体 混在物 ⑤	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>15	投与量 : 3.75、7.5、15 mg/kg 体重 15 mg/kg 体重 : 流涎、自発運動 低下 死亡例なし
原体 混在物 ⑧	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	雄 : 764 雌 : 708	投与量 : 200、500、1,000 mg/kg 体重

				200 mg/kg 体重：振戦、色素涙、呼吸困難、眼球突出、被毛粗剛及び円背位（投与 1 時間後以降） 雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：500 mg/kg 体重で死亡例
	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
原体 混在物 ⑩	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	>550	投与量：550 mg/kg 体重 鎮静、円背位、被毛粗剛、眼の腫脹、色素涙、よろめき歩行、運動失調、眼瞼下垂及び呼吸困難（投与 2 時間後以降） 死亡例なし
	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
原体 混在物 ⑬	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
原体 混在物 ⑭	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	>550	投与量：550 mg/kg 体重 円背位、被毛粗剛及び呼吸困難 死亡例なし
原体 混在物 ⑮	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、95、190 及び 380 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

380 mg/kg 体重投与群について神経病理組織学的検査が実施され、検体投与に関連した影響は認められなかった。また、いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。

本試験において、95 mg/kg 体重以上の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は 95 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 4、7）

表 28 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
380 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例、投与2日後） ・縮瞳、鼻周囲の汚れ、被毛の汚れ、直腸温の低下、自発運動量減少（投与4～6時間後） 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（1例、投与4日後） ・下痢、流涙、鼻周囲の汚れ、被毛の汚れ、失調性歩行、歩行異常、覚醒状態低下、立ち上がり回数減少、直腸温の低下、自発運動量減少（投与4～6時間後）
190 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週後） 	
95 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与4時間後） 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与4時間後）

（3）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

白色レグホン種ニワトリ [投与群：一群雌雄各2例、陽性対照群（一群雌雄各2例）] を用いた単回強制経口（原体：0、21.7、46.4、60 mg/kg 体重、溶媒：ポリエチレングリコール400、陽性対照群：TOCP1,000及び2,150 mg/kg 体重）投与による急性遅発性毒性試験が実施された。なお、単回経口投与後の21日間の観察期間中、神経毒性の認められなかった個体については、同量（原体：0、21.7、46.4、60 mg/kg 体重）が再度投与され、更に21日間の観察が行われた。2回目の検体投与に先立ち、保護剤としてアトロピンが1回筋肉内投与された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

21.7 mg/kg 体重投与群の雌雄では、1回目投与後及び2回目投与後に死亡例はなかった。46.4 mg/kg 体重投与群では、1回目投与後に雄2例及び雌の1例が死亡し、2回目投与後に雌1例が死亡した。60 mg/kg 体重投与群では1回目投与後に雌雄各2例が死亡した。46.4及び60 mg/kg 体重投与群では、1回目投与20時間後に流涎、歩様不整、湾曲姿勢、無関心及び立例がみられた。さらに、21.7及び46.4 mg/kg 体重投与群では、2回目投与20時間後に流涎及び歩様不整がみられた。21.7 mg/kg 体重投与群では、これらの症状は24時間以内に回復した。遅発性神経毒性を示す症状は認められず、神経組織の病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかった。一方、陽性対照群では、投与18日後に神経毒性（進行性運動失調及び反射の鈍化）が認められ、神経組織の病理組織学的検査において腓骨神経及び頸骨神経で軸索変性及び髄鞘の脱髄が認められた。

本試験の結果から、アトロピンが保護剤として1回筋肉内投与された条件下で、本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられた。（参照4、7）

（4）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

白色レグホン種ニワトリ [投与群：対照（雌10例）、30.0 mg/kg 体重（雌40

例)、45.7 mg/kg 体重群 (雌 50 例)、陽性対照群 (雌 15 例)] を用いた単回強制経口 (原体: 30.0、47.5 mg/kg 体重、溶媒: コーン油、陽性対照群: TOCP500 mg/kg 体重) 投与による急性遅延性毒性試験が実施された。なお、単回経口投与 21 日後に生存していたニワトリに 17.1 mg/kg 体重で再度投与され、更に 21 日間の観察が行われた。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

30.0/17.1 mg/kg 体重投与群では、1 回目投与後に 28 例の死亡が認められた。45.7/17.1 mg/kg 体重投与群では、1 回目投与後に 40 例、2 回目投与後に 1 例の死亡が認められた。いずれの投与群も検体後、嗜眠、過度な流涎が認められたが、遅延神経毒性症状は認められず、神経組織の病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかった。一方、陽性対照群では、投与 8 日後神経毒性 (両脚及び両羽の極度の虚弱) が認められ、神経組織の病理組織学的検査において脊髄及び末梢神経で軸索変性及び髄鞘の脱髄が認められた。

本試験の結果から、本剤は急性遅延性神経毒性を誘発しないと考えられた。(参照 4、7)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ、ロシアウサギ及び日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、軽度の刺激性が認められた。

NZW ウサギ及びロシアウサギを用いた皮膚刺激性が実施された。その結果、軽度から中等度の皮膚刺激性が認められた。

Pirbright White モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作試験が実施され、結果は陽性であったが、Pirbright White モルモットを用いた Optimization 法では、結果は陰性であった。また、CBA/J マウスを用いた局所リンパ節試験法では、結果は陽性であった。(参照 4、7)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照) 投与²による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 2 週及び 4 週後に各群 5 匹をと殺した。0、0.3、3、30 及び 300 ppm 投与群は投与 13 週後に、その他の投与群については 8 週後に残りの動物をと殺した。

本試験では、血液学的検査及び血液生化学的検査が 300 ppm 投与群における投与 13 週後及び 1,000 ppm 投与群における投与 4 週後を除き実施されていないが、脳及び赤血球 ChE 活性については全ての投与群で測定が実施されているこ

² 0.01、0.03、0.1、1、10 及び 1,000 ppm 投与群について、4 週間の投与終了時にと殺予定であったが、計画と殺が困難であったため 8 週後にと殺され、病理学的検査以外の検査は 4 週後に実施された。

とから、食品安全委員会は評価に用いることが可能であると判断した。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	0.01 ^a	0.03 ^a	0.1 ^a	0.3	1 ^a	3	10 ^a	30	100	300	1,000 ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0.001	0.003	0.009	0.022	0.083	0.21	0.87	2.18	8.40	21.1	85.9
	雌 0.001	0.003	0.010	0.026	0.094	0.25	0.96	2.59	9.19	24.8	96.8

^a: 4 週間の平均検体摂取量

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は 3 ppm (雄: 0.21 mg/kg 体重/日、雌: 0.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

表 30 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ Chol 及び α2Glob 増加 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ Chol 増加 ・ α2Glob 増加 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ TP、βGlob 及び γGlob 低下 ・ Alb 及び A/G 比増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少 (投与 4 週以降) ・ WBC 減少 ・ TP、βGlob 及び γGlob 低下 ・ Alb 及び A/G 比増加
10 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注: 1,000 ppm 投与群の血液学的検査及び血液生化学的検査結果は、投与 4 週後に実施。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (主群: 一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、2、20 及び 200 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		2	20	200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.05	0.51	4.9
	雌	0.06	0.56	5.7

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雄: 0.05 mg/kg 体重/日、雌: 0.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、135 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	135	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.70	7.7	36.0
	雌	1.84	8.4	37.9

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 30 ppm 未満 (雄: 1.70 mg/kg 体重/日未満、雌: 1.84 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 4、7)

表 33 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
600 ppm	・体重増加量抑制 (投与 1 週後)	・体重増加抑制 (投与 1 週後) ・摂餌量減少 (投与 1 及び 2 週後) ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
30 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0.05、1.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で活動性の亢進、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等がみられた。また、同投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) がみられた。1.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与部位に紅斑が観察されたが、浮腫は認められず、関連する病理組織学的変化は認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。無毒性量は雌雄ともに 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、7)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雄 10 又は 11 匹、雌 9 又は 10 匹) を用いた経皮 (原体: 2.5、5 及び 10 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試

験が実施された。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部位の皮膚に表皮肥厚並びに脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 2.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 4、7)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 180 日間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (主群: 一群雌雄各 6 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、0.2、2、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 180 日間慢性毒性試験が実施された。

表 34 180 日間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		0.2	2	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0071	0.05	2.88	14.5
	雌	0.0073	0.05	2.92	14.2

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雌雄: 0.05 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

表 35 180 日間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm		
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝及び血漿カルボキシルエステラーゼ活性低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝及び血漿カルボキシルエステラーゼ活性低下
2 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、0.015、0.05、1 及び 12.5 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。

本試験において、1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で二核肝細胞増加 (門脈周囲性)、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌

雄ともに 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

表 36 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 MCV 増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少 (投与 22~26 週、1 例) RBC、Hb 及び Ht 減少^a TP、Alb、Glob 及び Ca 減少 近位尿細管 (曲部) 褐色色素沈着増加
1 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb^b 及び Ht^b 減少 血小板数増加 TP、Alb、A/G 比、Glu 及び Ca 減少 二核肝細胞増加 (門脈周囲性)^a 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> 二核肝細胞増加 (門脈周囲性) 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.05 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 統計学的に有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b: 12.5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的に有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (主群: 一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.3、10 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 37 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		0.3	10	100
平均検体摂取量 ^a (mg/kg 体重/日)	雄	0.017	0.56	5.69
	雌	0.020	0.69	6.95
検体摂取量換算値 ^b (mg/kg 体重/日)		0.015	0.50	5.0

^a: 試験 26 週までの平均検体摂取量

^b: 文献に基づく平均値から求めた摂取量 (参照 6)

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.3 ppm (雌雄: 0.015 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、7)

表 38 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
100 ppm	・体重増加抑制（投与1週以降） ・RBC、Hb及びHt減少	・体重増加抑制（投与1週以降） ・摂餌量減少（投与3週以降）
10 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
0.3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F₁ マウス [主群：一群雌雄各 50 匹、中間屠殺群（投与 52 週及び 78 週）：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（原体：0、0.2、20 及び 200 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 39 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		0.2	20	200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.033	3.28	33.2
	雌	0.038	3.79	39.5

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.2 ppm（雄：0.033 mg/kg 体重/日、雌：0.038 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4）

表 40-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・摂餌量減少（投与1週以降） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	
20 ppm 以上	・体重増加抑制（投与2週以降） ・WBC 減少 ・網赤血球数増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・体重増加抑制 ^a （投与13週以降） ・摂餌量減少（投与1週以降） ・尿酸減少 ・腎臓絶対重量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
0.2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：200 ppm 投与群では投与1週以降

表 40-2 1年間慢性毒性試験群（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ 網赤血球数増加 	
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 2 週以降） ・ WBC 減少 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a（投与 13 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ 尿酸減少 ・ 腎臓絶対重量減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
0.2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 200 ppm 投与群では投与 1 週以降

(5) 2年間発がん性試験（マウス）

Swiss マウス（主群：一群雌雄各 60 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、1、30 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 41 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		1	30	100
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.142	4.54	14.2
	雌	0.191	5.77	19.2

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雌で脳 ChE 活性阻害（20%以上）が、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm（雄：0.142 mg/kg 体重/日、雌：0.191 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、7）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、100 及び 400 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

表 42 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	100	400	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.34	6.9	27
		雌	0.38	7.4	29
	F ₁ 世代	雄	0.33	6.7	27
		雌	0.36	7.2	29

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

親動物では 400 ppm 投与群の P 及び F₁ の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は 100 ppm (P 雄: 6.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 6.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 7.2 mg/kg 体重/日) と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、7)

表 43 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	400 ppm	・体重増加抑制 (投与 0~3 日 以降) 及び摂餌 量減少 (投与 3 日後)	・体重増加抑制 (投与 3 日後) 及び摂餌量減 少 (投与 3 日 後)	・体重増加抑制 及び摂餌量減 少	・体重増加抑制 及び摂餌量減 少
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	400 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 8 匹及び雌 16 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.2、1.0 及び 20 ppm: 平均検体摂取量³: 0、0.01、0.05 及び 1.0 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。

本試験において、親動物では 20 ppm 投与群の P、F₁ 及び F₂ の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は親動物で 1 ppm (0.05 mg/kg 体重/日)、児動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 20 ppm (1.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、7)

³ 文献に基づく平均値から求めた摂取量 (参照 6)。

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、30、60、90 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.2 %CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

母動物では、120 mg/kg 体重/日投与群で、死亡 (3 例)、切迫と殺 (1 例)、活動性低下、低体温、振戦、眼に赤色分泌物等が認められた。また、妊娠 6~13 日における摂餌量減少が認められた。胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は母動物で 90 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 120 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、7)

表 44 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日	・死亡 (妊娠 8 日に 2 例、妊娠 13 日に 1 例) ・切迫と殺 (妊娠 9 日に 1 例) ・活動性低下、低体温、振戦、眼に赤色分泌物 ・体重増加抑制 (妊娠 6~20 日) ・摂餌量減少 (妊娠 6~13 日)	120 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
90 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

(4) 発生毒性試験 (ラット) ② <参考資料⁴>

SD ラット (一群雌 23~25 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体: 0、18、35 及び 70 mg/kg 体重/日、溶媒: オリーブ油) 投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

母動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 4、7)

(5) 発生毒性試験 (ラット) ③ <参考資料⁵>

ラット (系統不明、一群雌 23~25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少 (投与 11 日以降) が認められた。胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 4、7)

⁴ 用量設定が適切でなかったため、参考資料とした。

⁵ 各検査項目において具体的なデータが示されておらず、詳細が不明のため、参考資料とした。

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、30、60、90 及び 175 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.2% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、母動物では、90 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 175 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、7)

表 45 発生毒性試験 (ウサギ) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
175 mg/kg 体重/日	・死亡 [9 例 (妊娠 8 日~22 日)、胃の点状出血、腸間膜の黄色変化] ・下痢及び軟便 ・口及び肛門周囲の分泌物付着	175 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
90 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 (妊娠 6~30 日) ・食欲不振	
60 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ② <参考資料⁶>

チンチラウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒: 2% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、母動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 4、7)

(8) 発達神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 40 匹) の妊娠 6 日~哺育 22 日に混餌 (原体: 0、3、60 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照) 投与して、発達神経毒性試験が実施された。

⁶ 用量設定が適切でなかったため、参考資料とした。

表 46 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3	60	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	0.3	5.1	50.6
	哺育期間	0.53	10.7	103

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、親動物では 60 ppm 以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害が認められ、児動物では 600 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害等が認められたことから無毒性量は母動物で 3 ppm (妊娠期: 0.3 mg/kg 体重/日、哺育期: 0.53 mg/kg 体重/日)、児動物で 60 ppm (妊娠期: 5.1 mg/kg 体重/日、哺育期: 10.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 4、7)

表 47 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (妊娠 14 日以降) ・摂餌量減少 (妊娠 6~14 日) ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (妊娠 21 日) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・赤血球 ChE 活性阻害 (雌) (20%以上)
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (妊娠 21 日及び分娩 21 日) 	60 ppm 以下 毒性所見なし
3 ppm	毒性所見なし	

1.3. 遺伝毒性試験

プロフェノホス（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた DNA 修復試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験及び優性致死試験が実施された。

試験結果は表 48 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロフェノホスに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4)

表 48 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株)	500~25,000 µg/7 [°] イソ	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	5~405 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 株)	100~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	312.5~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 一卵巣細胞 (CHO-K1)	18.75~75.0 µg/mL (-S9) (3 時間処理後 21 時間培養) 9.38~37.5 µg/mL (-S9) (24 時間連続処理) 4.69~18.75 µg/mL (+S9) (3 時間処理後 21 時間培養)	陰性
in vivo	小核試験	Tif:MAGF マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、標本作成：16、24 及び 48 時間後) 50~200 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、標本作成：48 時間後)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 12 匹、雌 216 匹)	35 及び 100 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 E (動物、植物、土壌及び水由来)、I (植物由来) 及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 49 に示されているとおり、いずれの試験においても陰性であった。

(参照 4、7)

表 49 遺伝毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果
代謝物 E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1~500 µg/7°プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①313~5,000 µg/7°プレート (+/-S9) ^a ②1,000~5,000 µg/7°プレート (+S9, TA98 株)	陰性
原体混在物 ①	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101, WP2 pKM101 株)	10~5,000 µg/7°プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法) 3~5,000 µg/7°プレート (+/-S9) (プレート法)	陰性
原体混在物 ⑧	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/7°プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑩	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101, WP2 pKM101 株)	10~5,000 µg/7°プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法) 3~5,000 µg/7°プレート (+/-S9) (プレート法)	陰性
原体混在物 ⑭	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101, WP2 pKM101 株)	10~5,000 µg/7°プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法) 3~5,000 µg/7°プレート (+/-S9) (プレート法)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : TA98 株の 5,000 µg/7°プレート (+S9) においてコロニー数が対照群の約 1.9 倍に増加

1.4. その他の試験

(1) 単回経口投与による ChE 活性検討試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた単回強制経口 [原体 : 0、100、200、300 (雌のみ)、400、600 (雄のみ) 及び 800 (雄のみ) mg/kg 体重] 投与試験が実施された。また、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、0.1、0.5、25、100 及び 400 mg/kg 体重) 投与による ChE 活性阻害の検

討が実施された。

試験結果は表 50 及び 51 に示されている。

本試験において、雄では 100 mg/kg 体重以上投与群で、雌では 25 mg/kg 体重以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重、雌で 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 4、7)

表 50 単回投与による毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 mg/kg 体重	・死亡 (1 例、投与 1 日後 ; 2 例、投与 2 日後) ・よろめき歩行、流涙、低体温	/
600 mg/kg 体重	・死亡 (1 例、投与 5 日後)	/
400 mg/kg 体重	/	・死亡 (1 例、投与 1 日後) ・よろめき歩行、流涙、低体温
300 mg/kg 体重	/	/
200 mg/kg 体重以上	・軟便、糞量減少、顔に赤色物付着、泌尿器に暗色物付着、活動性低下	・軟便、糞量減少、顔に赤色物付着、泌尿器に暗色物付着、活動性低下
100 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

/ : 該当なし

表 51 単回投与による ChE 活性阻害 (ラット)

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
100 mg/kg 体重以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	/
25 mg/kg 体重以上	25 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.5 mg/kg 体重以下	/	毒性所見なし

(2) 幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験 (ラット)

12 日齢、22 日齢及び 42 日齢の Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた単回強制経口投与 (原体 : 0、1、5、25 及び 100 mg/kg 体重) による ChE 活性阻害が検討された。

試験結果は表 52 に示されている。

12 日齢のラットでは、25 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。22 日齢のラットの雄では、25 mg/kg 体重以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が、100 mg/kg 体重投与群で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) がそれぞれ認められた。雌では 100 mg/kg 体重投与群で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。42 日齢のラット

では、25 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。以上の試験結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 4)

表 52 単回経口投与による ChE 活性阻害 (ラット)

投与群	12 日 齢		22 日 齢		42 日 齢	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100 mg/kg 体重			・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)		
25 mg/kg 体重以上	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ¹⁾	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	25 mg/kg 体重以下 影響なし	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
5 mg/kg 体重以下	影響なし	影響なし	影響なし		影響なし ²⁾	影響なし

¹⁾ : 25 mg/kg 体重投与群では有意差はないものの、20%以上低下しているため影響とした。

²⁾ : 5 mg/kg 体重投与群において、赤血球 ChE 活性が有意に低下したが、10%程度であったため影響としなかった。

(3) 幼若ラットを用いた反復経口投与による ChE 活性検討試験 (ラット)

12 日 齢及び 42 日 齢の Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 10 日間強制経口投与 (原体 : 0、0.5、5.0 及び 50.0 mg/kg 体重/日) による ChE 活性阻害が検討された。

試験結果は表 53 に示されている。

12 日 齢のラットの雄では、50.0 mg/kg 体重/日投与群で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。雌では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。42 日 齢ラットの雄では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。また、雌では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が、50.0 mg/kg 体重/日投与群で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) がそれぞれ認められた。以上の試験結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

表 53 反復経口投与による ChE 活性阻害 (ラット)

投与群	12 日 齢		42 日 齢	
	雄	雌	雄 ³⁾	雌
50.0 mg/kg 体重/日	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)			・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
5.0 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.5 mg/kg 体重/日	影響なし ¹⁾	影響なし ²⁾	影響なし	影響なし

1): 脳 ChE 活性が 0.5 mg/kg 体重/日投与群では 22%、5 mg/kg 体重/日投与群では 33%低下したが、対照群で測定値の高い個体が 5 例中 2 例あったことによるものと考えられたことから影響としなかった。

2): 赤血球 ChE 活性が有意に低下したが、15%程度の低下であったため影響としなかった。

3): 50 mg/kg 体重投与群において脳 ChE 活性が有意に低下したが、18%程度の低下であったため影響としなかった。

(4) ヒト、イヌ及びラットの血液を用いた *in vitro* 条件下における ChE 活性検討試験

SD ラット (雄 5 匹)、ビーグル犬 (雄 4 匹) 及び健康な男性 (5 名) の血液を用いて、プロフェノホス (10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} 及び 10^{-1} M) の赤血球及び血漿 ChE 活性に及ぼす影響が検討された。

ヒト、イヌ及びラットの血液を用いた *in vitro* 条件下における ChE 活性検討試験の結果は、表 54 に示されている。

血漿 ChE 活性に対して、ヒトではラット及びイヌに比べて、プロフェノホスに対する阻害感受性が高く、50%阻害濃度はヒトでは 6.5×10^{-7} M であるのに対してラットで 7.5×10^{-5} M、イヌで 9.0×10^{-5} M であった。

赤血球 ChE 活性に対して、イヌでやや感受性が低い傾向にあったものの、ラット、イヌ及びヒトとの間に顕著な差は認められなかった。(参照 4)

表 54 プロフェノホスによる ChE 活性阻害率 (%)^注

動物種	試料	濃度 (M)						
		0	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-1}
ラット	血漿	0	2	—	31	58	89	95
	赤血球	0	14	—	11	28	61	100
イヌ	血漿	0	2	—	22	54	83	96
	赤血球	0	5	—	6	10	36	100
ヒト	血漿	0	22	65	87	93	97	98
	赤血球	0	0.4	2	7	34	78	100

注: ChE 阻害率 (%) = (対照群 ChE 活性平均値 - 検体添加群 ChE 活性平均値) / 対照群 ChE 活性平均値 × 100

(5) 28日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 10 匹、陽性対照群雌 10 匹) にプロフェノホスを 28 日間混餌 (0、1、30 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 55 参照) 投与し、投与 24 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミド (投与 24 日から 4 日間、50 mg/kg 体重/日) が用いられた。

表 55 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量(ppm)	1	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.2	6.4	67.6

PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は最高用量である 300 ppm (67.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において、プロフェノホスに免疫毒性は認められなかった。(参照 4)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロフェノホス」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたプロフェノホスのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたプロフェノホスの吸収は速やかで経口投与後 48 時間の吸収率は雄で少なくとも 80.8%、雌で少なくとも 88.9%と考えられた。臓器及び組織への分布及び消失は速やかであり、特定の臓器への蓄積は認められなかった。投与後 48 時間で 96% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主な代謝物として B、C、E、G 及び H が認められた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、E、G 及び H が認められた。

¹⁴C で標識されたプロフェノホスを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、E、E の多糖類配糖体、I、J 及び K が認められた。

プロフェノホスを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内におけるプロフェノホスの可食部における最大残留値は、てんさい（根部）の 0.015 mg/kg であった。海外におけるプロフェノホスの最大残留値は、コーヒー豆における 0.02 mg/kg であった。

プロフェノホス並びにプロフェノホス及び代謝物 E を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。その結果、予想飼料負荷量における最大残留値はプロフェノホス及び代謝物 E のプロフェノホス換算で 0.06 µg/g（泌乳牛、腎臓）であった。

各種毒性試験結果から、プロフェノホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害、貧血並びに肝臓 [二核肝細胞増加（門脈周囲性）：イヌ] に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遅発性神経毒性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部又は飼料として利用される部位において 10%TRR を超えて認められた代謝物は E、E の多糖類配糖体、I 及び J であった。このうち、代謝物 E の多糖類配糖体、代謝物 I 及び J はラット体内で認められなかったが、これらはラット体内で認められた代謝物 E の抱合体であることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロフェノホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 56 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 57 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間発がん性試験の 0.015 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日であった。一方、イヌの無毒性量は、90 日間亜急性毒性試験、180 日間慢性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験で得られた 0.05 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 90 日間亜急性毒性試験の 0.5 mg/kg 体重/日であった。イヌ及びラットの血液を用いた *in vitro*

条件下における ChE 活性検討試験において、赤血球 ChE 活性に対する影響に顕著な種差が認められなかったことから、食品安全委員会は、ラットの無毒性量はイヌの無毒性量 0.05 mg/kg 体重/日の近傍にあると判断した。

マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は 0.033 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量が 3.28 mg/kg 体重/日であった。試験期間が同じである 2 年間発がん性試験の無毒性量が 0.142 mg/kg 体重/日、最小毒性量が 4.54 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会はマウスにおける無毒性量は 0.142 mg/kg 体重/日と判断した。

したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験、180 日間慢性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.05 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、プロフェノホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験の 0.5 mg/kg 体重であったが、最小毒性量は 25 mg/kg 体重であった。一方、幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験における最小毒性量は 25 mg/kg 体重であり、無毒性量 5 mg/kg 体重が得られていることから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) ①	90 日間亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(ADI 設定根拠資料) ②	180 日間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	180 日間
(投与方法)	強制経口
(ADI 設定根拠資料) ③	1 年間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.05 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

ARfD 0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 幼若ラットを用いた単回経口
投与による ChE 活性検討試
験
(動物種) 幼若ラット
(期間) 単回
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 5 mg/kg 体重
(安全係数) 100

参考

<JMPR> (2007 年)

ADI 0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 亜急性毒性試験及び
慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 90 日間、6 か月間及び 1 年間
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 2.9 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 単回経口投与による ChE 活
性検討試験
(動物種) ラット
(期間) 単回
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 100 mg/kg 体重
(安全係数) 100

<US EPA> (2000 年)

cRfD 0.00005mg/kg 体重
(cRfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 180 日間

(投与方法)	強制経口
(無影響量)	0.005 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD	0.005 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	単回経口投与による ChE 活性検討試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無影響量)	0.5 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

(参照 7、9)

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

表 56 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性 試験	0、0.01、0.03、0.1、 0.3、1、3、10、30、 100、300、1,000 ppm	雌雄：22 雌雄：脳 ChE 活 性阻害	雄：0.21 雌：0.25 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上)	雄：0.212 雌：0.254 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)	
		雄：0、0.001、 0.003、0.009、 0.022、0.083、 0.21、0.87、2.18、 8.40、21.1、85.9 雌：0、0.001、 0.003、0.010、 0.026、0.094、 0.25、0.96、2.59、 9.19、24.8、96.8				
	90日間 亜急性 神経毒 性 試験	0、30、135、600 ppm 雄：0、1.70、7.7、 36.0 雌：0、1.84、8.4、 37.9	雄：7.7 雌：8.4 雌雄：脳 ChE 活 性阻害	雌雄：— 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上)	雌雄：— 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) (亜急性神経毒性は認め られない)	

無毒性量 (mg/kg 体重/日) D						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん 性試験	0、0.3、10、100 ppm	雄：5.7 雌：7.0 毒性所見なし		雌雄：0.015	雄：0.017 雌：0.020
		雌雄：0.015、0.50、 5.0 (雄：0、0.017、 0.559、5.69) (雌：0、0.020、 0.694、6.95)	(発がん性は認め られない)		雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) (発がん性は認めら れない)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) (発がん性は認められな い)
	2世代 繁殖試 験	0、5、100、400 ppm	親動物：7.0 児動物：7.0		親動物、児動物	親動物、児動物
		P 雄：0、0.34、6.9、 27 P 雌：0、0.38、7.4、 29 F ₁ 雄：0、0.33、6.7、 27 F ₁ 雌：0、0.36、7.2、 29	親動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 児動物：体重増加 抑制		親動物、児動物 P 雄：6.9 P 雌：7.4 F ₁ 雄：6.7 F ₁ 雌：7.2 親動物 雌雄：体重増加抑制、摂餌 量減少 児動物：体重増加抑制	親動物、児動物 P 雄：6.9 P 雌：7.4 F ₁ 雄：6.7 F ₁ 雌：7.2 親動物 雌雄：体重増加抑制、摂餌 量減少 児動物：体重増加抑制
3世代		0、0.2、1、20	親動物：1		親動物：0.05	親動物：0.05
			(繁殖能に対する影 響は認められない)		(繁殖能に対する影 響は認められない)	(繁殖能に対する影響は 認められない)

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) D			
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	繁殖試験	ppm	見動物：1 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)		見動物：1.0 親動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (繁殖能に対する影響は認められない)
		雌雄：0、0.01、0.05、1.0			
	発生毒性試験 ①	0、10、30、60、90、120	母動物：90 胎児：120 母動物：死亡、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：90 胎児：120 母動物：死亡、切迫と殺、活動性低下、低体温、振戦、眼に赤色分泌物等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：90 胎児：120 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、活動性低下等、死亡例 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
		0、3、60、600 ppm	母動物：5.1 見動物：5.1 母動物：脳 ChE 活性阻害、体重減少、摂餌量減少 見動物：脳 ChE 活性阻害、体重減少	母動物 妊娠期：0.3 哺育期：0.53 見動物 妊娠期：5.1 哺育期：10.7	母動物 妊娠期：0.3 哺育期：0.53 見動物 妊娠期：5.1 哺育期：10.7
		妊娠期：0、0.3、			

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)	
マウス	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	5.1、50.6 哺育期：0、0.53、 10.7、103	少、脳重量減少		母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 児動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発達神経毒性は認められない)	母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 児動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発達神経毒性は認められない)
		0、0.2、20、200 ppm 雄：0、0.033、3.28、 33.2 雌：0、0.038、3.79、 39.5			雄：0.033 雌：0.038 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められない)	雄：0.033 雌：0.038 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)
	2年間発がん性試験	0、1、30、100 ppm 雄：0、0.142、4.54、 14.2 雌：0、0.191、5.77、 19.2	雄：4.5 雌：5.8 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)		雄：0.142 雌：0.191 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)	雄：0.142 雌：0.191 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、30、60、90、 175	母動物：30 胎児：175 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	/	母動物：60 胎児：175 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし
			(催奇形性は認められない)		(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、2、20、200 ppm	雄：0.51 雌：0.56 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	/	雄：0.05 雌：0.06 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
		0、0.2、2、100、 500 ppm	雌雄：2.9 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20%以上)		雄：0.05 雌：0.05 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
		180日間 慢性毒性 試験	雄：0、0.0071、 0.05、2.88、14.5 雌：0、0.0073、 0.05、2.92、14.2		雌雄：血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.015、0.05、1、 12.5	雌雄：毒性所見なし	/	雄：0.05 雌：0.05 雄：二核肝細胞増加 (門脈)

動物種		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
				(門脈周囲性)、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 雌：二核肝細胞増加 (門脈周囲性)、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	周囲性)、胆管上皮過形成、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 雌：二核肝細胞増加 (門脈周囲性)、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
ADI		NOAEL : 2.9 SF : 100 ADI : 0.03	NOEL : 0.005 UF : 100 cRED : 0.00005	NOAEL : 0.05 SF : 100 ADI : 0.0005	NOAEL : 0.017 SF : 100 ADI : 0.00017
ADI 設定根拠試験		① イヌ 90 日間急性毒性試験 ② イヌ 6 か月間慢性毒性試験 ③ イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 6 か月間慢性毒性試験	① イヌ 90 日間急性毒性試験 ② イヌ 180 日間慢性毒性試験 ③ イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 NOAEL : 無毒性量 NOEL : 無影響量

/: 記載なし

¹⁾: 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

一: 無毒性量は設定できなかった。

表 57 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	215、278、359、600	雌雄：－ 雌雄：鎮静、呼吸困難等
	急性毒性試験	350、420、500、600、 720、860	雌雄：－ 雌雄：立毛、流涙、流涎等
	急性毒性試験	100、200、450、800	雌雄：－ 雌雄：呼吸困難、眼球突出等
	急性毒性試験	雄：200、400、1,000 雌：200、400、1,000、 1,500	雌雄：－ 雌雄：活動性低下、運動失調等
	急性毒性試験	雌：350、1100	雌：350 雌：活動性低下、異常姿勢、立毛等
	急性神経毒性 試験	0、95、190、380	雌雄：－ 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	発生毒性試験 ①	0、10、30、60、90、 120	母動物：90 母動物：死亡
	単回経口投与 による ChE 活 性検討試験	[一般毒性] 雄：100、200、400、 600、800 雌：100、200、300、 400	雄：25 雌：0.5 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
		[ChE 活性] 雌雄：0、0.1、0.5、25、 100、400	
幼若ラットを 用いた単回経 口投与による ChE 活性検討 試験	0、1、5、25、100	雄：5 雌：5 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、10、40、160	雄：40 雄：洗顔行動、興奮状態及び外刺激に 敏感な反応等
	急性毒性試験	215、278、317、464	雌雄：－ 雌雄：流涎、呼吸困難等

	急性毒性試験	170、200、240、290、 350、420	雌雄：－ 雌雄：立毛、流涙、流涎等
ウサギ	急性毒性試験	100、600、1,000、2,150	雄：100 雌：600 雌雄：流涎、歩行困難等
	発生毒性試験 ①	0、30、60、90、175	母動物：90 母動物：死亡
ARfD			NOAEL：5 SF：100 ARfD：0.05
ARfD 設定根拠資料			幼若ラットを用いた単回経口投与に よる ChE 活性検討試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
 ①：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
 －：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

代謝物	化学名
B	チオリン酸 <i>O</i> -(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)エステル <i>O</i> ² -エチルエステル
C	リン酸-4-ブロモ-2-クロロ-フェニルエチルエステル
D	チオリン酸 <i>O</i> -(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)エステル <i>S</i> -プロピルエステル
E	4-ブロモ-2-クロロフェノール
F	4-ブロモ-2-クロロアニソール
G	硫酸モノ-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)エステル
H	6-(4-ブロモ-2-クロロ-フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸
I	2-(4-ブロモ-2-クロロ-フェノキシ)-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
J	硫酸モノ-[6-(4-ブロモ-2-クロロ-フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イソメチオール]エステル
K	2-[6-(4-ブロモ-2-クロロ-フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメトキシ]-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
L	2-(4-ブロモ-2-クロロ-フェノキシ)-6-(3,4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシメチル)-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
M	2-(4-ブロモ-2-クロロ-フェノキシ)-6-[5(3,4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシメチル)-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシメチル]-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
原体混在物①	
原体混在物③	
原体混在物⑤	
原体混在物⑧	
原体混在物⑩	
原体混在物⑬	
原体混在物⑭	
原体混在物⑮	

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
AUC	薬物濃度曲線下面積
ALP	アルカリホスファターゼ
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロフェノホス			
					公的機関		私的機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和52年度	1	267 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
			6	14	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
			6	21	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
	1	176~533 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005	<0.006	0.006
			6	14	<0.005	<0.005	<0.006	0.006
			6	21	<0.005	<0.005	<0.006	0.006
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和62年度	1	533×2 ^{EC} 667×4 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005	/	
			6	14	<0.005	<0.005		
			6	21	<0.005	<0.005		
	1	400 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005		
			6	14	<0.005	<0.005		
			6	21	<0.005	<0.005		
かんしょ (露地) (塊茎) 平成5年度	1	533 ^{EC}	3	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	533 ^{EC}	3	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和54年度	1	400 ^{EC}	3	7*	0.005	0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	400 ^{EC}	3	7*	0.013	0.012	<0.005	<0.005
			3	14	0.005	0.005	0.009	0.008
			3	21	0.015	0.014	<0.005	<0.005
てんさい (露地) (葉部) 昭和54年度	1	400 ^{EC}	3	7*	1.95	1.94	1.43	1.42
			3	14	0.24	0.23	0.510	0.500
			3	21	0.38	0.37	0.391	0.390
	1	400 ^{EC}	3	7*	0.45	0.43	0.277	0.276
			3	14	0.07	0.06	0.120	0.117
			3	21	0.08	0.08	0.038	0.038

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロフェノホス			
					公的機関		私的機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地) (根部) 昭和 62 年度	1	267 ^{EC}	3	7*	0.039	0.038	/	
			3	14	0.005	0.005		
			3	21	0.007	0.006		
	1	267 ^{EC}	3	7*	<0.005	<0.005		
			3	14	<0.005	<0.005		
			3	21	<0.005	<0.005		
てんさい (露地) (葉部) 昭和 62 年度	1	267 ^{EC}	3	7*	1.43	1.43	/	
			3	14	0.518	0.508		
			3	21	0.178	0.176		
	1	267 ^{EC}	3	7*	0.235	0.224		
			3	14	0.249	0.244		
			3	21	0.150	0.150		
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 53 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	9.90	9.90	11.2	10.8
			1	14*	0.72	0.71	0.84	0.82
			1	21*	0.34	0.31	0.32	0.30
	1	533 ^{EC}	1	7*	16.5	16.4	22.8	20.3
			1	14*	1.20	1.20	1.38	1.31
			1	21*	0.10	<0.10	0.10	0.10
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 53 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	0.48	0.47	0.57	0.51
			1	14*	0.07	0.07	0.06	0.04
			1	21*	<0.07	<0.07	—	—
	1	533 ^{EC}	1	7*	0.50	0.48	0.51	0.46
			1	14*	0.10	0.08	0.06	0.04
			1	21*	<0.07	<0.07	—	—
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 61 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	20.3	19.8	18.7	18.2
			1	14*	5.19	5.16	4.32	4.30
			1	21*	2.74	2.61	2.26	2.19
			1	28*	1.06	1.04	1.12	1.10
	1	1070 ^{EC}	1	7*	24.5	23.7	18.2	18.0
			1	14*	2.13	2.12	1.88	1.86
			1	21*	0.45	0.45	0.40	0.40
			1	29*	0.76	0.73	0.68	0.68

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロフェノホス			
					公的機関		私的機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 53 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	1.14	1.11	0.88	0.86
			1	14*	0.28	0.27	0.24	0.24
			1	21*	0.17	0.17	0.09	0.09
			1	28*	0.05	0.05	<0.05	<0.05
	1	1070 ^{EC}	1	7*	1.06	1.04	0.84	0.84
			1	14*	0.10	0.10	0.07	0.06
			1	21*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	29*	0.07	0.07	<0.05	<0.05
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 63 年度	1	533 ^{EC}	1	21*	0.36	0.36	0.21	0.20
			1	30*	0.03	0.03	<0.05	<0.05
			1	46*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	60	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	1	533 ^{EC}	1	21*	0.39	0.38	0.25	0.24
			1	30*	0.03	0.03	<0.05	<0.05
			1	45*	0.03	0.03	<0.05	<0.05
			1	60	0.01	0.01	<0.05	<0.05
			1	21*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	30*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	46*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	60	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	1	533 ^{EC}	1	21*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	30*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	45*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	60	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

注) ・ EC: 乳剤 (有効成分 40%) を用いた。
 ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
 ・ /: 分析せず。
 ・ 通常の収穫時期以前に採取された試験条件に*を付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物 (実施国) 報告年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
コーヒー豆 (ブラジル) 2006年	1	400 ^{EC}	2	3*	0.03
			2	7	0.02
			2	10	0.02
	1	400 ^{EC}	2	3*	ND
			2	7	ND
			2	10	ND
	1	400 ^{EC}	2	3*	<0.01
			2	7	<0.01
			2	10	<0.01
	1	400 ^{EC}	2	3*	<0.01
			2	7	<0.01
			2	10	<0.01

- 注) ・EC：乳剤（有効成分50%）を用いた。
 ・ND：検出せず。
 ・通常の収穫時期以前に採取された試験条件に*を付した。

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績>

乳汁中及び組織中残留量 (µg/g)

試料	投与期間 (日)	0 mg/頭/日		13.5 mg/頭/日		45 mg/頭/日		450 mg/頭/日	
		プロフェノホス*	プロフェノホス+代謝物 E**	プロフェノホス	プロフェノホス+代謝物 E	プロフェノホス	プロフェノホス+代謝物 E	プロフェノホス	プロフェノホス+代謝物 E
乳汁	0	<0.01	<0.02	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.01	<0.02	<0.01	<0.02	<0.01	0.02
	28	-	-	<0.01	<0.02	<0.01	<0.02	<0.01	0.02
大腿筋	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
大腰筋	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.07
腎臓	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	14	-	-	-	-	<0.05	0.05	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.53
大網脂肪	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎周囲脂肪	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
血液	0	<0.02	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.02	<0.05	<0.02	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.02	<0.05	<0.02	<0.05	<0.02	0.10

∴ : 該当せず、又は分析せず

* : プロフェノホスとして定量した値

** : 代謝物 E として定量した値を親化合物換算した値

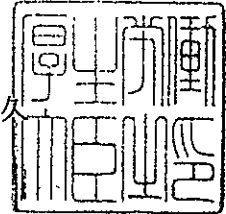
< 参照 >

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 プロフェノホス（殺虫剤）（平成 24 年 6 月 20 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 3 月 12 日付、厚生労働省発食安 0312 第 12 号）
4. 農薬抄録 プロフェノホス（殺虫剤）（平成 27 年 3 月 9 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
5. 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付、厚生労働省発生食 1009 第 7 号）
6. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY: Environmental Health Criteria 104: Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)
7. JMPR : "Profenofos", Pesticide residues in food-2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. P403-443 (2007)
8. JMPR : "Profenofos", Pesticide residues in food-2008. Evaluations Part1 residues. p.1375-1456 (2008)
9. US EPA : Interim Reregistration Eligibility Decision (IRED), Profenofos (2000)
10. プロフェノホスの海外における残留基準値及び適正農業規範：シンジェンタジャパン株式会社、未公表

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づプロマシルに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ブロマシル

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

1. 概要

(1) 品目名：ブロマシル [Bromacil (ISO)]

(2) 用途：除草剤

ウラシル系の除草剤である。光合成のヒル反応を阻害することにより殺草効果を示すと考えられている。

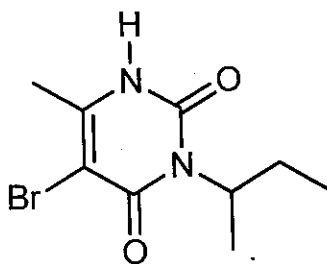
(3) 化学名及びCAS番号

5-Bromo-3-methyl-3-(1-methylpropyl)-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (IUPAC)

2,4(1*H*,3*H*)-Pyrimidinedione, 5-bromo-6-methyl-3-(1-methylpropyl)-

(CAS : No. 314-40-9)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_9H_{13}BrN_2O_2$
分子量	261.11
水溶解度	0.81 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.14 \pm 0.059$ (25°C, pH 6.16)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 80.0%プロマシル水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	プロマシルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
温州みかん	一年生雑草 多年生雑草	雑草発芽前 又は 雑草生育期 (梅雨あけ期、 ただし、収穫 60日前まで)	200～ 300 g/10 a	雑草発生前 70～100 L/10 a 雑草生育期 150～200 L/10 a	1回	雑草茎葉 散布 又は 全面土壌 散布	1回
パイナップル		雑草発芽前 又は 雑草生育期 (梅雨あけ期、 ただし、収穫 90日前まで)	150～ 500 g/10 a		2回 以内		2回以内

② 1.5%プロマシル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	プロマシルを含む農薬の総使用回数
温州みかん	一年生 及び 多年生雑草	雑草生育期 (梅雨あけ期、 ただし、収穫 60日前まで)	10～15 kg/10 a	1回	全面 土壌散布	1回

(2) 海外での使用方法

80.0%ブロマシル水和剤 (米国)

作物名	適用雑草名	1回当たり使用量	本剤の使用回数	ブロマシルの年間総使用量	使用方法
かんきつ類	—	3~4 lb/A (冬~初夏を除く)	2回	8 lb/A 6.4 lb ai/A	散布
	一年生雑草	2~4 lb/A (冬~初夏)	1回		
	多年生雑草	砂土、壤質砂土: 4~5 lb/A 砂壤土: 5~6 lb/A シルト質壤土、埴壤土: 6~8 lb/A (冬~初夏)			
パイナップル	実生雑草	1~6 lb/A	—	10 lb/A 8 lb ai/A	

ai: active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

ブロマシル

② 分析法の概要

【国内】

試料からクロロホルムで抽出し、濃縮乾固した後、1.5%水酸化ナトリウム溶液に溶解し、*n*-ヘキサンで洗浄する。塩酸酸性として酢酸エチルに転溶し、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

または、試料に 2%水酸化ナトリウム溶液を加えてアセトンで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界: 0.001~0.01 ppm

【海外】

試料からクロロホルム又はジクロロメタンで抽出し、濃縮乾固した後、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液に溶解する。C₁₈カラムで精製した後、酢酸エチルに転溶し、GC-ECDで定量する。

または、試料から1%水酸化ナトリウム溶液で抽出し、5 mol/L硫酸を加えて酸性としてクロロホルムに転溶し、濃縮乾固した後、0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解する。*n*-ヘキサンで洗浄し、酢酸エチルに転溶した後、濃縮乾固する。ニトロメタンに溶解し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、GC-ECDで定量する。

定量限界: 0.04 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたブロマシルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：1.96 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.019 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo* の小核試験では陰性の結果が得られたので、ブロマシルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD

無毒性量：20 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.2 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてかんきつ類、パイナップルに、豪州においてアスパラガス、かんきつ類等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ブロマシルとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてブロマシル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	0.3
幼小児 (1~6歳)	1.0
妊婦	0.3
高齢者 (65歳以上)	0.3

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

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

ブロマシル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
温州みかん (果肉)	2	80.0% 水和剤	300 g/10 a 全面土壌散布	1	79, 127	圃場A:<0.001 (1回, 79日)
					92	圃場B:<0.001
	2	80.0% 水和剤	300 g/10 a 雑草茎葉散布	1	59	圃場A:<0.01
					60	圃場B:<0.01
	2	80.0% 水和剤	300 g/10 a スプリンクラー散布	1	97	圃場A:<0.005
					140	圃場B:<0.005
	2	1.5% 粒剤	15 kg/10 a 全面土壌散布	1	100	圃場A:<0.005
					114	圃場B:<0.005
温州みかん (果皮)	2	80.0% 水和剤	300 g/10 a 全面土壌散布	1	79, 127	圃場A:<0.001 (1回, 79日)
					92	圃場B:<0.001
	2	80.0% 水和剤	300 g/10 a 雑草茎葉散布	1	59	圃場A:<0.01
					60	圃場B:<0.01
	2	80.0% 水和剤	300 g/10 a スプリンクラー散布	1	97	圃場A:<0.020
					140	圃場B:<0.01
	2	1.5% 粒剤	15 kg/10 a 全面土壌散布	1	100	圃場A:<0.005
					114	圃場B:<0.005
パイナップル (果実)	2	80.0% 水和剤	500 g/10 a 全面土壌散布	2	81	圃場A:<0.005
					111	圃場B:<0.005
パイナップル (可食部) 注2)	2	80.0% 水和剤	500 g/10 a 全面土壌散布	2	81	圃場A:<0.005
					111	圃場B:<0.005

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

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

注2) 可食部とは、「冠芽を除去し、さらに果皮を除去したもの」をいう。

プロマシル作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
オレンジ (果実)	3	80.0% 水和剤	1.6 lb ai/A 散布	1	28, 90	圃場A:<LOQ
					38, 99	圃場B:<LOQ
					33, 90	圃場C:<LOQ
	1		2.4 lb ai/A 散布	1	58	圃場A:<LOQ
	1		3.0 lb ai/A 散布	1	30, 89	圃場A:<LOQ
	3		4 lb ai/A 散布	1	188	圃場A:<0.04
					234	圃場B:<0.04
					246	圃場C:<0.04
	1		4.8 lb ai/A 散布	1	128	圃場A:<0.04
	1		6.0 lb ai/A 散布	1	30, 89	圃場A:<LOQ
2	8 lb ai/A 散布	1	188, 307	圃場A:<0.04		
			234	圃場B:<0.04		
グレープフルーツ (果実)	1	80.0% 水和剤	4 lb ai/A 散布	1	189	圃場A:<0.04
	1		8 lb ai/A 散布	1	148, 189, 319	圃場A:<0.04
レモン (果実)	1	80.0% 水和剤	1.6 lb ai/A 散布	1	33, 91	圃場A:<LOQ
	1		2.4 lb ai/A 散布	1	31, 89	圃場A:<LOQ
	1		4 lb ai/A 散布	1	246	圃場A:<0.04
パイナップル (果実)	2	80.0% 水和剤	6.0+4.0 lb ai/A 散布 計10.0 lb ai/A	2	125	圃場A:<0.04
					215	圃場B:<0.04
	1		0.8 lb ai/A 散布	1	486	圃場A:<0.04
	1		1 lb ai/A 散布	1	587	圃場A:<0.04
	1		1.6 lb ai/A 散布	1	486	圃場A:<0.04
	2		2 lb ai/A 散布	1	520	圃場A:<0.04
					587	圃場B:<0.04
	1		3.2 lb ai/A 散布	1	517	圃場A:<0.04
	4		4 lb ai/A 散布	1	403, 477	圃場A:<0.04
					514	圃場B:<0.04
518		圃場C:<0.04				
520		圃場D:<0.04				

LOQ：定量限界（オレンジ、レモン：不明）

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

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

農薬名

プロマシル

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
アスパラガス		0.04				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
まくわうり		0.05				
みかん	0.05	0.05	○		0.1 米国	<0.01, <0.01 【米国オレンジ、レモン、グレープフルーツ参照】
なつみかんの果実全体	0.1	0.05				
レモン	0.1	0.07			0.1 米国	【<0.04, <LOQ(n=2)(米国)】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.05			0.1 米国	【<0.04(n=12)(米国)】
グレープフルーツ	0.1	0.07			0.1 米国	【<0.04(n=2)(米国)】
ライム	0.1	0.05			0.1 米国	【米国オレンジ、レモン、グレープフルーツ参照】
その他のかんきつ類果実	0.1	0.05			0.1 米国	【米国オレンジ、レモン、グレープフルーツ参照】
りんご		0.05				
日本なし		0.05				
西洋なし		0.05				
マルメロ		0.05				
びわ		0.05				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アピロットを含む。)		0.05				
すもも(プルーンを含む。)		0.05				
うめ		0.05				
おうとう(チェリーを含む。)		0.05				
いちご		0.05				
ラズベリー		0.05				
ブラックベリー		0.05				
ブルーベリー		0.05				
クランベリー		0.05				
ハuckleベリー		0.05				
その他のベリー類果実		0.05				
ぶどう		0.05				
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		0.05				
パパイヤ		0.05				
アボカド		0.05				
パイナップル	0.1	0.07	○		0.1 米国	【<0.04(n=12)(米国)】
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.05				
その他の果実		0.05				
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				

農薬名

プロマシル

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
その他のスパイス	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01(みかん果皮)
牛の筋肉		0.04				
豚の筋肉		0.04				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.04				
牛の脂肪		0.04				
豚の脂肪		0.04				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.04				
牛の肝臓		0.04				
豚の肝臓		0.04				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.04				
牛の腎臓		0.04				
豚の腎臓		0.04				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.04				
牛の食用部分		0.04				
豚の食用部分		0.04				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.04				
乳		0.04				

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

ブロマシル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
みかん	0.05	0.9	0.8	0.0	1.3
なつみかんの果実全体	0.1	0.1	0.1	0.5	0.2
レモン	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.7	1.5	1.3	0.4
グレープフルーツ	0.1	0.4	0.2	0.9	0.4
ライム	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.1	0.6	0.3	0.3	1.0
パイナップル	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2
その他のスパイス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計		3.0	3.1	3.1	3.5
ADI比 (%)		0.3	1.0	0.3	0.3

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

プロマシル推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
みかん	みかん	0.05	0.05	0.5	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.1	0.1	1.2	1
レモン	レモン	0.1	0.1	0.2	0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.1	0.1	0.9	0
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.0	1
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.1	0.1	1.7	1
	グレープフルーツ	0.1	0.1	0.2	0
その他のかんきつ類果実	きんかん	0.1	0.1	1.1	1
	ぼんかん	0.1	0.1	0.2	0
	ゆず	0.1	0.1	0.2	0
	すだち	0.1	0.1	0.2	0
パイナップル	パイナップル	0.1	0.1	1.5	1

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

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

プロマシル推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
みかん	みかん	0.05	0.05	1.4	1
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.1	0.1	2.7	1
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.8	1
パイナップル	パイナップル	0.1	0.1	3.2	2

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

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

(参考)

これまでの経緯

昭和40年	4月30日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成25年	6月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	5月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	10月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	10月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬学部薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部长
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

プロマシル

食品名	残留基準値 ppm
みかん	0.05
なつみかんの果実全体	0.1
レモン	0.1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1
グレープフルーツ	0.1
ライム	0.1
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	0.1
パイナップル	0.1
その他のスパイス ^{注2)}	0.05

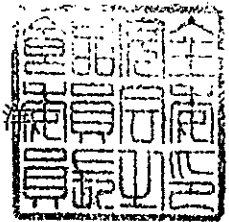
注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
 注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 3 2 1 号
平成 28 年 5 月 17 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 28 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロマシルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロマシルの一日摂取許容量を 0.019 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.2 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

ブロマシル

2016年5月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②<参考資料>	12
2. 植物体内運命試験	12
(1) オレンジ	12
(2) パイナップル	14
(3) オレンジ<参考資料>	15
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験	16
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	17
(3) 土壌中運命試験<参考資料>	17
(4) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験	18
(3) 水中光分解試験(非滅菌自然水)	19
(4) 水中光分解試験(滅菌蒸留水)	19
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)(製剤)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)(製剤)	23
(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)(製剤)	24
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	24
(5) 18か月間発がん性試験(マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	27
13. 遺伝毒性試験	28
III. 食品健康影響評価	30
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	36
▪ 別紙2: 検査値等略称	37
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	38
▪ 参照	39

<審議の経緯>

- 1965年 4月 30日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安0611第28号）
2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照2～4）
2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 8月 27日 第37回農薬専門調査会評価第三部会
2016年 2月 26日 追加資料受理（参照5～6）
2016年 3月 9日 第53回農薬専門調査会評価第三部会
2016年 3月 24日 第134回農薬専門調査会幹事会
2016年 4月 5日 第601回食品安全委員会（報告）
2016年 4月 6日 から5月5日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 5月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年 5月 17日 第606回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長) | 佐藤 洋 (委員長) |
| 佐藤 洋 (委員長代理) | 山添 康 (委員長代理) |
| 山添 康 (委員長代理) | 熊谷 進 |
| 三森国敏 (委員長代理) | 吉田 緑 |
| 石井克枝 | 石井克枝 |
| 上安平冽子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

- | | | |
|---------------|------|--------|
| ・ 幹事会 | | |
| 納屋聖人 (座長) | 上路雅子 | 松本清司 |
| 西川秋佳* (座長代理) | 永田 清 | 山手丈至** |
| 三枝順三 (座長代理**) | 長野嘉介 | 吉田 緑 |
| 赤池昭紀 | 本間正充 | |
| ・ 評価第一部会 | | |
| 上路雅子 (座長) | 津田修治 | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 福井義浩 | 義澤克彦 |
| 相磯成敏 | 堀本政夫 | 若栗 忍 |
| ・ 評価第二部会 | | |

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)*	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原敦美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至

加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

ウラシル系除草剤である「プロマシル」(CAS No.314-40-9)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(オレンジ及びパイナップル)、作物残留、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロマシルの投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び精巣(精巣萎縮、精母細胞壊死等:マウス)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロマシル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.96 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロマシルの単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は、ラットを用いた発生毒性試験で得られた20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ブロマシル

英名：bromacil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：5-ブロモ-3-*sec*-ブチル-6-メチルウラシル

英名：5-bromo-3-*sec*-butyl-6-methylurachil

CAS (No.314-40-9)

和名：5-ブロモ-6-メチル-3-(1-メチルプロピル)-2,4(1*H*,3*H*)-ピリミジンジオン

英名：5-bromo-6-methyl-3-(1-methylpropyl)-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione

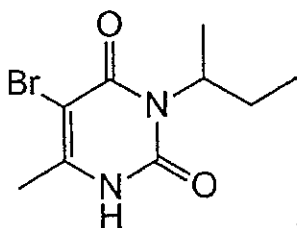
4. 分子式



5. 分子量

261.11

6. 構造式



7. 開発の経緯

ブロマシルはデュポン社（米国）により開発されたウラシル系の除草剤であり、光合成のヒル反応を阻害し、枯死に至らしめる。

日本では、1965年4月に初回農薬登録されており、海外では、米国、カナダ、北中南米諸国、EU諸国等で農薬登録がなされている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ブロマシルのピリミジン環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -ブロマシル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からブロマシルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に、 ^{14}C -ブロマシルを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与し血中濃度推移について検討された。

血漿及び血液中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 3）

表 1 血漿及び血液中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		10		1,000	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	T_{\max} (hr)	1	2	12	12
	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	4.23	4.51	116	106
	$T_{1/2}$ (hr)	7.4	7.8	8.5	13.0
	AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	25.4	54.0	3,050	4,360
血液	T_{\max} (hr)	1	2	12	24
	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	4.96	5.30	139	134
	$T_{1/2}$ (hr)	12.7	12.9	18.6	26.6
	AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	47.1	83.7	5,240	7,740

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] で得られた単回投与後 120 時間の尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカス¹における残留放射能の合計から、吸収率は低用量群で少なくとも 54.5%、高用量群で少なくとも 60.0%と算出された。（参照 3）

② 分布

SDラット（一群雌雄各5匹）に、 ^{14}C -ブロマシルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で 14 日間非標識体を反復投与後に低用量で ^{14}C -ブロマシルを単回経口投与（以下 [1.] において「反復経口投与」という。）し、体内分

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量投与群では放射能は投与 1～2 時間後に組織及び臓器中に 27.8～44.8%TAR 認められ、消化管、肝臓、腎臓、甲状腺及び副腎に高い分布が認められた。高用量投与群では放射能は投与 12 時間後に組織及び臓器中に約 7%TAR 認められ、約 90%TAR は消化管内容物に認められた。(参照 3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g 又はµg/mL)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	120 時間後
単回経口	10	雄	消化管(23.1)、腎臓(19.7)、副腎(19.6)、肝臓(14.6)、甲状腺(13.6)、脂肪(8.2)、心臓(5.1)、肺(4.7)、全血(4.3)、脾臓(4.2)、血漿(3.7)	腎臓(0.122)、全血(0.111)、全血球(0.098)、肝臓(0.068)、肺(0.030)、カーカス(0.030)、心臓(0.026)、脾臓(0.024)、皮膚(0.020)
		雌	消化管(14.8)、副腎(12.1)、甲状腺(8.9)、肝臓(7.1)、腎臓(5.6)、脂肪(4.8)、卵巣・子宮(3.9)、心臓(3.8)、肺(3.5)、脾臓(3.1)、全血(2.8)、骨髄(2.5)、血漿(2.5)	全血(0.208)、全血球(0.193)、腎臓(0.128)、甲状腺(0.106)、肝臓(0.084)、脾臓(0.072)、肺(0.070)、皮膚(0.070)、副腎(0.066)、カーカス(0.045)、心臓(0.044)
	1,000	雄	消化管(1,020)、副腎(210)、腎臓(124)、肝臓(115)、甲状腺(114)、脂肪(62.2)、全血(48.2)、肺(41.7)、心臓(40.4)、血漿(34.7)	甲状腺(17.5)、全血(13.7)、全血球(13.4)、腎臓(6.3)、肝臓(4.8)、脾臓(3.7)、心臓(3.6)、カーカス(3.6)、肺(3.5)
		雌	消化管(678)、副腎(195)、甲状腺(171)、肝臓(132)、腎臓(91.3)、肺(78.3)、脂肪(68.8)、脾臓(68.1)、心臓(66.4)、卵巣・子宮(66.1)、全血(60.0)、血漿(48.2)	全血(22.7)、全血球(21.2)、カーカス(12.4)、脾臓(10.7)、甲状腺(9.3)、腎臓(8.7)、骨髄(7.9)、肺(6.9)、肝臓(6.9)、皮膚(6.0)
反復経口	10	雄		腎臓(0.150)、全血(0.120)、肝臓(0.111)、全血球(0.104)、カーカス(0.090)、皮膚(0.089)、消化管(0.044)、肺(0.037)、脾臓(0.037)
		雌		全血(0.227)、全血球(0.210)、腎臓(0.151)、肝臓(0.076)、脾臓(0.076)、皮膚(0.073)、肺(0.069)、心臓(0.056)、カーカス(0.051)

^a: 低用量群では雄では投与 1 時間後、雌では投与 2 時間後、高用量群では投与 12 時間後

③ 代謝

分布試験 [1. (1)②] 及び排泄試験 [1. (1)④] の低用量投与群、高用量投与群及び反復経口投与群から採取した尿、糞、肝臓、腎臓及び血漿を用いた代謝物同定試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表 3 に、血漿及び組織中における代謝物は表 4 に

示されている。

各投与群において尿中の主要成分は代謝物[H]であり、未変化のプロマシルは最大で0.4% TARと微量であった。その他の代謝物として、[A]、[C]、[D]、[I]、[J]、[K]、[L]、[M]、[N]及び[O]が認められた。糞中においても尿中と同様の代謝物が認められ、未変化のプロマシルは1.0~1.8% TAR認められた。

血漿、肝臓及び腎臓における主要成分は未変化のプロマシル又は代謝物[A]であった。

主要代謝経路は、ピリミジン環6位のメチル基及び *sec* ブチル側鎖の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合であると推定された。(参照3)

表3 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料 (採取時間)	プロマシル	代謝物
単回	10	雄	尿 (0-48h)	0.1	[H](16.1)、[J](6.7)、[K](5.0)、[N](4.0)、[D](3.8)、[L](3.3)、[C](2.7)、[O](2.3)、[A](2.1)、[I](2.1)、[M](0.7)
			糞 (0-36h)	1.8	[D](5.6)、[K](5.3)、[A](4.4)、[H](2.7)、[J](2.7)、[C](2.6)、[L](2.5)、[I](2.3)
		雌	尿 (0-48h)	0.2	[H](16.2)、[D](8.1)、[J](5.7)、[K](5.6)、[N](3.9)、[C](3.1)、[L](3.0)、[O](2.3)、[I](1.8)、[A](1.1)、[M](0.8)
			糞 (0-48h)	1.2	[A](7.0)、[K](5.1)、[D](4.9)、[H](2.0)、[J](2.0)、[L](1.6)、[C](1.5)、[I](1.3)
	1,000	雄	尿 (0-72h)	<0.1	[H](16.5)、[J](7.1)、[K](7.0)、[N](5.1)、[L](4.7)、[A](2.7)、[D](2.4)、[C](2.1)、[I](1.7)、[O](1.7)、[M](0.8)
			糞 (0-72h)	1.0	[A](4.3)、[D](3.4)、[K](3.4)、[J](3.1)、[H](2.7)、[L](1.3)、[C](0.7)、[M](0.6)
		雌	尿 (0-72h)	<0.1	[H](17.6)、[J](6.6)、[L](5.9)、[K](5.5)、[N](5.0)、[D](4.0)、[O](2.1)、[I](1.6)、[C](1.5)、[M](1.2)、[A](1.2)
			糞 (0-96h)	1.2	[A](5.8)、[D](2.8)、[K](2.8)、[J](2.6)、[H](1.7)、[L](1.2)、[C](1.0)、[M](0.4)
反復経口	10	雄	尿 (0-48h)	0.4	[H](14.1)、[K](5.4)、[J](4.4)、[N](3.3)、[D](3.3)、[L](2.8)、[C](1.9)、[O](1.9)、[I](1.6)、[A](1.0)、[M](0.5)
			糞 (0-48h)	1.2	[K](8.8)、[J](4.3)、[H](3.2)、[A](3.1)、[D](2.9)、[C](2.0)、[L](2.0)
		雌	尿 (0-48h)	0.1	[H](14.6)、[D](7.7)、[K](7.0)、[J](6.2)、[N](5.1)、[C](3.0)、[L](2.8)、[O](2.2)、[I](1.8)、[A](1.4)、[M](0.4)
			糞 (0-48h)	1.2	[K](6.2)、[D](4.4)、[A](4.2)、[J](3.8)、[L](2.4)、[C](1.6)、[H](1.3)

表4 血漿及び組織中における代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	1 時間後/2 時間後 ^a		24 時間後/12 時間後 ^b	
			プロマ シル	代謝物	プロマ シル	代謝物
10	雄	血漿	48.5	[A](20.7)、[H](11.0)、 [D](8.4)、[J](6.8)	/	
		肝臓	78.8	[A](21.2)	15.5	[A](29.0)、[D](14.3)、 [J](9.4)、[I](7.2)
		腎臓	79.4	[A](5.9)、[H](4.5)、[J](3.7)、 [D](3.4)、[K](3.1)	/	
	雌	血漿	39.8	[A](30.7)、[D](11.5)、 [H](10.7)、[J](3.2)	ND	[A](47.6)、[D](27.0)、 [H](24.3)、[J](1.2)
		肝臓	65.1	[A](29.0)、[D](6.0)	16.0	[A](48.8)、[D](15.3)、 [J](11.5)、[H](8.4)
		腎臓	48.6	[A](20.6)、[H](9.7)、 [D](7.4)、[K](7.1)、[J](5.4)、 [C](1.2)	ND	[A](64.9)、[H](35.1)
1,000	雄	血漿	ND	[A](99.2)	ND	[A](67.4)、[H](25.6)、 [D](4.2)
		肝臓	21.2	[A](39.0)、[J](19.6)、 [I](7.5)、[H](7.3)	70.9	[A](29.1)
		腎臓	71.1	[A](13.3)、[J](8.1)、[D](7.5)	53.0	[A](47.0)
	雌	血漿	ND	[A](90.3)、[H](7.9)	ND	[A](94.5)、[H](5.5)
		肝臓	77.2	[A](22.8)	51.6	[A](48.4)
		腎臓	77.8	[A](22.2)	37.0	[A](63.0)

a: 雄では投与 1 時間後、雌では投与 2 時間後

b: 10 mg/kg 体重では投与 24 時間後、1,000 mg/kg 体重では投与 12 時間後

/: 抽出濃度が低いため、データを得ることができなかった。

ND: 検出されず

④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C-プロマシルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 5 に示されている。

投与後 120 時間の尿及び糞への排泄率は 90.6~95.6%TAR となった。投与放射能は、反復経口投与群の雄において尿及び糞で同程度排泄されたが、その他の投与群では主に尿中に排泄された。(参照 3)

表5 投与後120時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	単回経口				反復経口	
	10		1,000 ^a		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	53.7	56.0	57.3	59.5	45.5	57.0
ケージ洗浄液	0.5	0.8	2.2	3.0	0.6	1.4
糞	40.7	36.2	33.5	28.1	45.8	37.2
組織及びカーカス	0.3	0.4	0.5	1.2	0.7	0.5

^a: 雄は投与後168時間、雌は投与後144時間の尿及び糞中排泄率。

(2) ラット②<参考資料²>

SDラット(雄、匹数不明)に、プロマシルを1か月間混餌(1,250 ppm)投与し、投与3~4週間後の尿を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物は表6に示されている。(参照3)

表6 尿中代謝物(µg/g)

投与量	プロマシル	代謝物
1,250 ppm	20 ^a	[A](146 ^a)、[D](7)、[F](4)、[B]/[E](4)、[G](0.3)

^a: 抱合体を含む

2. 植物体内運命試験

(1) オレンジ

オレンジ(品種: Washington Navel orange、樹齢8年)栽培ほ場の土壌に水和剤に調製した¹⁴C-プロマシルを5,400 g ai/haの用量で処理し、処理直後、7、19、34、61及び117日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、処理直後及び117日後に土壌表面から0~10.2、10.2~20.3及び20.3 cm以上の深さの層の土壌を採取した。

各試料における残留放射能濃度は表7に、葉及び果実における代謝物は表8に示されている。

0~10.2 cmの土壌層における残留放射能のうち89.7~96.0%TRRが抽出され、主要成分として未変化のプロマシルが認められた。

土壌中のプロマシルは比較的速やかに根から植物体に取り込まれた。葉及び果実においていずれも残留放射能の94.0~98.0%TRRが抽出され、抽出残渣中の残留放射能は6.0%TRR以下であった。果実において代謝物[R]が最大87.7%TRR(0.062 mg/kg)、代謝物[Q]及び[S]が合計で最大20.1%TRR(0.010 mg/kg)認められた。(参照3)

² 詳細が不明なため参考資料とした。

表7 各試料における残留放射能濃度 (mg/kg)

処理後日数	葉	果実		土壌	
				0~10.2 cm	10.2 cm 以上
処理直後(0)	0.010	0.007		0~10.2 cm	2.62
				10.2 cm 以上	0.48
7	0.45	0.015			
19	2.24	0.042			
34	5.77	0.044			
61	2.55	0.038			
117	2.94	0.039		0~10.2 cm	0.58
		果皮	(76.1)		
		果汁	(5.5)	10.2~20.3 cm	0.58
		パルプ	(18.4)	20.3 cm 以上	0.067

(): 果実中放射能に対する割合 (%TRR)
/: 試料なし

表8 葉及び果実における代謝物 (mg/kg)

試料	処理後日数	総残留放射能	プロマシル	[A]	[R]	[Q]/[S] ^a	未同定代謝物 [§]
葉	7	0.31	0.068 (22.1)	ND	0.14 (43.7)	0.047 (15.1)	0.043 (14.0)
	19	2.48	ND	ND	1.83 (74.0)	0.54 (21.8)	ND
	34	6.07	ND	0.93 (15.4)	3.58 (59.0)	0.34 (5.7)	0.64 (10.5)
	61	2.24	ND	ND	1.60 (71.7)	0.14 (6.1)	0.38 (17.1)
	117	31.2	ND	ND	3.05 (97.8)	ND	ND
果実	7	0.015	ND	ND	0.008 (55.7)	<0.005 (19.8)	<0.005 (3.2)
	19	0.052	ND	ND	0.036 (70.8)	0.010 (20.1)	<0.005 (5.7)
	34	0.084	ND	ND	0.055 (65.7)	0.012 (14.3)	0.011 (12.8)
	61	0.071	ND	ND	0.062 (87.7)	<0.005 (0.8)	<0.005 (2.0)
	117	0.090	ND	ND	0.054 (60.0)	0.012 (13.1)	0.016 (18.2)

(): %TRR

ND: 検出されず

§: 葉においては、3つの成分を含む。果実においては、複数の微量成分からなり、処理34日後の試料ではいずれも0.01 mg/kg未満の少なくとも2つの成分であり、処理117日後では最大0.012 mg/kgの少なくとも2つの成分からなる。

a: 代謝物[S]は、分析操作中に代謝物[R]が分解されて生成した可能性も考えられた。

(2) パイナップル

ポット栽培のパイナップル（品種不明）に、水和剤に調製した¹⁴C-プロマシルを処理して、植物体内運命試験が実施された。試験の概要は表9に示されている。

表9 パイナップルを用いた植物体内運命試験の概要

処理区	処理回数 (回)	処理時期	処理量 (g ai/ha)	処理方法	試料採取時期
土壌処理区	2	植え付け前	5,380	土壌表面 処理	処理当日、処理0.5、 1、2、4、15、15.5、 16、17、19及び22 か月後
		15か月後 (開花直後)	3,590	土壌表面 処理	
土壌及び 茎葉処理区	2	植え付け前	5,380	土壌表面 処理	1回目処理22か月後
		植え付け15か月後 (開花直後)	1,790	茎葉散布	
茎葉処理区	1	植え付け2年後 (開花し始めの植物 体を含む)	1,790	茎葉散布	処理当日、処理0.5、 1、2、4及び6か月 後

各処理区における果実中の総残留放射能及び代謝物は表10に、土壌処理区における葉中の総残留放射能及び代謝物は表11に示されている。

土壌処理区において、プロマシルは根から容易に取り込まれ、葉及び果実に分布した。葉における放射能濃度は1回目の処理2か月後に最大で12.2 mg/kgに達したが、15か月後には2.95 mg/kgに減少した。土壌及び茎葉処理区の収穫期（1回目処理22か月後）の果実における残留放射能の割合は、果皮に55%、果実に45%であった。

処理22か月後の土壌処理区の果実において、β-グルコシダーゼ酵素処理及び酸加水分解後に遊離体のプロマシルが約3%TRR認められ、代謝物[B]、[C]及び[D]が、12.1%TRR、21.5%TRR及び32.8%TRRに増加した。土壌処理区の収穫期の葉においても、酵素処理及び酸加水分解後に代謝物[B]、[C]、[D]及び[T]が、6.8%TRR、18.4%TRR、17.8%TRR及び15.9%TRRに増加した。

土壌処理区における投与放射能の一部は下方に移動しており、2回目処理前の0~10.2 cmの土壌層における主要残留放射能成分は未変化のプロマシルであった。（参照3）

表 10 収穫期の果実中の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

処理	総残留放射能濃度 (mg/kg)	代謝物及び HPLC 分離画分								
		[B]	[C]	[D]	[T]	[B]/[C]/[D] の抱合体	画分 1	画分 2	画分 3	その他
土壌処理区	2.12	6.3	4.5	11.5	6.4	23.6	13.8 ^a	7.9	17.2 ^b	6.5 ^a
土壌及び茎葉処理区	0.32	—	—	72.2 ^c	—	8.6	—	11.5	1.2	6.2

- a : 2つ以上の成分を含む
 b : 抱合体を含む
 c : 少量の代謝物[C]を含む
 — : 分離されなかった。

表 11 土壌処理区における葉中の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

1回目処理後月数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	プロマシル	代謝物及び HPLC 分離画分						
			[C]	[D]	画分 1	画分 2	画分 3	画分 4	その他
2	12.2	6.9	5.2	43.5	6.9	15.2	11.7	7.4	1.4
15	2.79	ND	—	21.6	17.8	11.6	19.0	—	ND
19	7.98	ND	4.2	25.8	28.3 ^a	12.6 ^b	15.0 ^c	8.9 ^d	2.8
22	8.26	ND	8.4	9.5	37.8 ^d	13.1	13.7	9.5	ND

- a : 酵素加水分解により 3~4 成分が生成し、このうちの 1 成分は代謝物[T]と同一とされた。
 b : 代謝物[C]を含む。
 c : 代謝物[B]、[C]及び[D]の抱合体を含む。
 d : 酸加水分解により、極性の低い多数の成分に変換された。
 — : 分離されなかった。
 ND : 検出されず

(3) オレンジ<参考資料³⁾>

2年生のオレンジ苗木(品種: Hamilton)を、ピーカーに移植して数週間栽培後、¹⁴C-プロマシル 10.3 mg/Lの培養液で栽培し、栽培開始4週間後に苗木を採取して、植物体内運命試験が実施された。

苗木に取り込まれた放射能は5%TRR以下であり、根部では約83%TRR(8.5 mg/kg)、幹(上部及び下部)及び葉部には約17%TRR(それぞれ1.0~1.2 mg/kg)検出された。(参照3)

植物体におけるプロマシルの主要代謝経路は、ピリミジン環6位のメチル基の水酸化による代謝物[A]の生成及びその抱合化と推定された。また、*sec*-ブチル側鎖の水酸化による代謝物[B]、[C]及び[D]の生成、代謝物[D]の脱臭素化による代謝物[T]の生成並びにそれらに続くグルコースや他の成分との抱合化が考えられた。(参照3)

³⁾ 詳細が不明なため参考資料とした。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

滅菌及び非滅菌のシルト質埴壤土（米国）の土壌水分をほ場容水量の約 75%に調整し、¹⁴C-プロマシルを 9 mg/kg 乾土（12,330 g ai/ha 相当、推奨最大ほ場施用量の約 90%）となるように処理し、25±1°Cの暗所で最長 1 年間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 12 に示されている。

非滅菌区においてプロマシルは経時的に減少し、主要分解物は CO₂であった。ほかに分解物として[A]、[C]、[D]、[G]及び[U]が認められた。

滅菌区ではプロマシルの分解は僅かであり、CO₂も期間を通して 0.1% TAR であった。

プロマシルの推定半減期は、非滅菌区では 275 日、滅菌区では 1 年以上と算出され、プロマシルの好氣的土壌中での分解は土壌微生物により促進されると考えられた。

プロマシルの好氣的土壌における主要分解経路は、ピリミジン環 6 位のメチル基及び *sec*-ブチル側鎖の水酸化による分解物[A]、[C]及び[D]の生成、さらに分解物[C]及び[D]の脱ブチル化による分解物[U]の生成、また 5 位の臭素の脱離による分解物[G]の生成を経て、最終的に CO₂へと無機化されるものと考えられた。

(参照 3)

表 12 好氣的土壌における放射能分布 (%TAR)

処理区	処理後 日数 (日)	抽出放射能						CO ₂	抽出 残渣
		プロマ シル	[A]	[C]	[D]	[G]	[U]		
非 滅 菌 区	0	98.5	0.2	ND	ND	0.3	0.3	0.1	0.5
	14	85.5	0.3	0.6	0.2	0.4	2.5	0.4	5.6
	28	84.2	0.3	0.8	0.3	0.4	2.9	3.8	2.4
	93	66.5	0.2	1.3	0.4	0.3	2.0	15.3	2.0
	154	58.1	0.2	1.5	0.7	0.4	2.4	19.6	4.6
	184	53.1	0.6	1.5	0.7	0.6	2.4	24.3	4.5
	240	48.6	0.4	1.3	0.7	0.6	2.5	28.2	4.1
	304	40.3	0.5	1.3	0.8	0.7	3.4	36.5	3.8
滅 菌 区	365	38.6	0.4	1.1	0.5	0.6	3.2	40.3	5.8
	0	92.6	ND	0.2	ND	0.3	0.3	0.1	0.7
	14	92.8	0.2	0.2	ND	0.3	0.5	0.1	4.7
	42	87.6	ND	ND	ND	0.2	0.6	0.1	0.9
	92	88.1	ND	ND	ND	0.3	0.8	0.1	2.0
	184	78.4	0.7	0.3	0.4	0.6	1.3	0.1	1.9
	365	87.5	0.4	0.3	0.2	0.5	1.6	0.1	3.8

ND：検出されず

(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

滅菌及び非滅菌の埴壤土（米国）を湛水後、容器内空気を窒素置換し2週間ブレインキュベートした後、 ^{14}C -プロマシルを 9 mg/kg 乾土 (12,300 g ai/ha 相当) となるように処理し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で最長1年間インキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

非滅菌区における土壤及び水層中の放射能分布率は、処理後28日後までは土壤の方が高く、93日以降は水層の方が高くなった。未変化のプロマシルは処理直後から28日後までは土壤及び水層の合計で75.5~83.5% TARであったが、93日後には急速に減少して1.3% TARとなり、その後同程度で推移した。主要分解物は分解物[G]であり、365日後には81.7% TAR認められた。分解物[U]は、240日後に13.2% TARとなったが、他の試料採取時には10% TAR未満であった。微量分解物として、分解物[A]、[C]及び[D]が検出されたが、いずれも5% TAR未満であった。

滅菌区における土壤及び水層の放射能分布率は、試験期間を通して土壤中で高かった。プロマシルの分解は穏やかであり、365日後に土壤及び水層の合計で75.7% TAR認められた。滅菌区においても非滅菌区と同様の分解物が認められたが、分解物[U]が最大で6.3% TAR、そのほかの分解物[A]、[C]、[D]及び[G]がそれぞれ1.5% TAR以下と僅かであった。

$^{14}\text{CO}_2$ 等の揮発性成分は、非滅菌区及び滅菌区ともに、試験期間を通じて検出されなかった。

プロマシルの推定半減期は、非滅菌区では39日、滅菌区では1年以上と算出され、プロマシルの嫌氣的土壤中での分解は土壤微生物により促進されると考えられた。（参照3）

(3) 土壤中運命試験<参考資料⁴>

① 容器内試験

埴壤土（米国）表面に ^{14}C -プロマシルを22,400 g ai/ha相当となるように処理後、土壤水分を湿潤に保ち、水銀灯を9週間照射（弱い紫外線を8時間/日で週5日）して土壤中運命試験が実施された。

CO_2 の発生量は25.3% TAR、土壤中の残留放射能は47.5% TARであった。また土壤抽出液中に未変化のプロマシルは94% TRR以上認められた。（参照3）

② ほ場試験

ほ場にステンレス管（直径10.2 cm、長さ30.5 cm）を埋め込み、 ^{14}C -プロマシルを管内に3.69 mg (4,480 g ai/ha相当) 添加し、処理5、14週間後及び1

⁴ 詳細が不明であるため参考資料とした。

年後に管内の土壌を採取して、土壌中運命試験が実施された。

各土壌層における放射能分布は表 13 に示されている。

処理 1 年後のいずれの土壌層抽出液中においても、未変化のプロマシルが約 90%TRR 認められ、分解物として[A]、[B]及び[D]が僅かに認められた。(参照 3)

表 13 各土壌層における放射能分布 (%TRR)

深度 (cm)	処理時間		
	5 週	14 週	1 年
0~2.54	34.2	25.2	4.3
2.54~7.62	24.0	17.7	7.1
7.62~12.7	9.6	12.5	5.9
12.7~20.3	0.7	5.8	4.6
20.3~30.5	0.3	1.8	1.6
合計	68.8	63.0	23.5

(4) 土壌吸着試験

4 種の土壌 [シルト質埴壤土 (茨城)、軽埴土 (和歌山)、砂質埴壤土 (岡山) 及び軽埴土 (高知)] にプロマシルを添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 0.48~1.34、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 37~73 であった。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に ^{14}C -プロマシルを 20 mg/kg となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ C$ 、暗所条件下で 17 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの pH においてもプロマシルの加水分解は認められなかった。(参照 3)

(2) 水中光分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、 ^{14}C -プロマシルを 20 mg/kg となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ C$ で、キセノン光 ($520 W/m^2$ 、波長範囲: 300~800 nm) 照射し、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は pH 5、pH 7 及び pH 9 の緩衝液中で、それぞれ 326 日、102 日及び 7 日、太陽光 (東京、春期) 換算では、それぞれ 857 日、268 日及び 18 日であった。暗所対照区における分解は認められなかった。

処理 360 時間後の pH 7 緩衝液中において、未変化のプロマシルは 80.8%TRR

認められ、ほかに少なくとも 6~8 種⁵の分解物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であり同定分析はなされなかった。揮発性成分として、処理 360 時間後の pH 9 緩衝液中において、CO₂が 0.5%TAR 認められた。(参照 3)

(3) 水中光分解試験 (非滅菌自然水)

非滅菌自然水 (標準水⁶、河川水及び底質を含む河川水、米国) 及び蒸留水 [脱イオン水 (pH 4.3)、光増感剤リボフラビン添加蒸留水 (pH 3.8)、光増感剤メチレンブルー添加蒸留水 (pH 4.1) 及び光増感剤メチレンブルー添加蒸留水 (pH 9.4)] に ¹⁴C-ブロマシルを 250 mg/kg となるように添加し、18~20℃で、自然光 (1,800 μE/m²/s) を照射し、水中光分解試験が実施された。

各試験溶液中の分解物は表 14 に示されている。

ブロマシルの標準水及び河川水中における推定半減期は約 1 か月及び約 2 か月、リボフラビンを添加した蒸留水及びメチレンブルーを添加した蒸留水 (pH 9.4) における推定半減期は、約 2 か月及び約 1 時間であった。

ブロマシルの自然水中における主要分解経路は、分解物[V]の生成、さらに分解物[Z]を経て、分解物[W]及び[X]が生成すると考えられた。ほかに分解物[G]、[ZA]及び[Y]も生成すると考えられた。(参照 3)

表 14 各試験溶液中の分解物 (%TAR)

供給水		採取時期	ブロマシル	分解物
自然水	標準水	3 か月後	31	[V](35)、[X](14)、[W] ¹⁾ (2.9)、その他 ²⁾ (17)
	河川水	3 か月後	43	[V](20)、[W] ¹⁾ (13)、[X](13)、[G](1.8)、その他 ²⁾ (10)
	河川水+底質	3 か月後	1.1	[X](40)、[G](12)、[V](2.8)、[W] ¹⁾ (1.5)、その他 ²⁾ (1.9)
蒸留水	脱イオン水 (pH 4.3)	3 か月後	93	[X](2.5)、[G](1.7)、[W] ¹⁾ (1.4)、[V](0.4)、その他 ²⁾ (1.3)
	リボフラビン 添加蒸留水 (pH 3.8)	3 か月後	37	[X](34)、[V](5.2)、[W] ¹⁾ (8.9)、[G](3.1)、その他 ²⁾ (11)
	メチレンブルー 添加蒸留水 (pH 4.1)	3 か月後	87	[X](4.7)、[W] ¹⁾ (3.3)、[G](1.6)、[V](0.4)、その他 ²⁾ (2.2)
	メチレンブルー 添加蒸留水 (pH 9.4)	5 時間後	<0.1	[V](77)、[W] ¹⁾ (10)、[Z](10)、[Y](2.0)、[X](1.0)、[G](<0.1)

¹⁾: 非極性物質を含む。

²⁾: 分解物[Y]、[Z]、[ZA]及び極性物質を含む。

(4) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水)

滅菌蒸留水に、ブロマシルを 39.9 mg/L となるように添加し、25±1℃で、キ

⁵ シリカゲル TLC 分析では 6 種、逆相 TLC 分析では 8 種の分解物が認められた。

⁶ 米国の標準的な表層水の無機成分微量を含有。

セノン光 (765 W/m²、波長範囲 : 300~800 nm) を最長 10 時間照射して水中光分解試験が実施された。

光照射区において、プロマシルは経時的に減少し、光照射 10 時間後には 27.7 ~ 28.3 %TAR となった。光照射区における推定半減期は 6.72 時間、太陽光 (東京、春期) に換算した推定半減期は 52.0 時間であった。暗所対照区における分解は認められなかった。(参照 3)

5. 土壌残留試験

火山灰・砂壤土 (東京)、火山灰・埴壤土 (神奈川)、火山灰・埴土 (茨城)、洪積・埴土 (三重)、沖積・埴壤土 (静岡) 及び洪積・壤土 (愛媛) を用いて、プロマシルを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。推定半減期は表 15 に示されている。(参照 3)

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)
容器内試験 ¹⁾	10 mg/kg	火山灰・砂壤土	約 25
		火山灰・埴壤土	約 25
ほ場試験	16 kg ai/ha ^{WP}	火山灰・埴土	約 37.6
		洪積・埴土	約 140
	2.25 kg ai/ha ^{GR}	沖積・埴壤土	約 26.1
		洪積・壤土	約 60.0

¹⁾ : 純品を使用

WP : 水和剤 GR : 粒剤

6. 作物残留試験

温州みかん及びパイナップルを用いてプロマシルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

プロマシルの最大残留値は、処理 97 日後に収穫した温州みかん (果皮) の 0.021 mg/kg であった。(参照 3)

7. 一般薬理試験

プロマシルのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 3)

表 16 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	ヘキソバルピタール睡眠 ICR マウス	雄 10~11	0、60、200、600 (経口)	200	600	600 mg/kg 体重投与群で対照群と比べて3倍の有意な睡眠時間の延長 ⁷
血液系	凝固作用 Wistar ラット	雄 10~11	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注：溶媒として0.5% CMC 溶液が用いられた。

8. 急性毒性試験

プロマシルのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 3)

表 17 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a	701	691	投与量：490、610、770、860、960 mg/kg 体重鎮静及び昏睡 (用量不明) 雌雄：610 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌 6 匹 ^{b,c}	/	550	投与量：175、550、1,750 mg/kg 体重 175 mg/kg 体重以上：嗜眠、運動失調 550 mg/kg 体重：高姿勢歩行 (high carriage)、緩徐呼吸、腹臥位、蒼白、瀕死及び種々の汚れ 550 mg/kg 体重以上：筋緊張低下、流涙、散瞳、歩行異常、振戦 雌：550 mg/kg 体重以上で死亡例 死亡動物で胃の潰瘍/びらん及び皮膚の汚れ
	JCR-JCL マウス 雌雄各 10 匹 ^a		931	860
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a	484	474	苦悶及び昏睡 脾臓の肥大 雌雄：420 mg/kg 体重以上で死亡例

⁷ 予備試験の一般状態観察において 300 mg/kg 体重以上の投与群で自発運動の低下及び歩行異常が、1,200 mg/kg 体重投与群で正向反射の消失 (横臥状態) が認められていることから、中枢神経系の抑制によるものと考えられた。

	JCR-JCLマウス 雌雄各 10 匹 ^a	674	647	苦悶及び昏睡 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a	392	370	苦悶及び昏睡 雄：360 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：330 mg/kg 体重以上で死亡例
	JCR-JCLマウス 雌雄各 10 匹 ^a	440	396	苦悶及び昏睡 脾臓の肥大 雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：300 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		肺雑音及び鼻汁 死亡例なし
	雌雄各 5 匹	>5,600		

a：溶媒として 0.5%トラガント水溶液が用いられた。

b：溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

c：上げ下げ法により評価

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚に対しては刺激性が認められなかったが、眼に対しては軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（改良 Buehler 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（製剤）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（80%水和剤：0、50、500、2,500 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	500	2,500(A)	2,500(B)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.95	38.7	267	281
	雌	4.02	41.8	291	314

2,500 ppm 投与群では 7 週から 5,000 ppm に増量し、11 週の 2 日目に 2 群（雌雄各 5 匹）に分け、2,500 ppm (A) は以降も 5,000 ppm を投与、2,500 ppm (B) は投与量を 6,000 ppm に、12 週から 7,500 ppm へと段階的に増量した。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量⁸増加等が認められたため、無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄:38.7 mg/kg 体重/日、雌:41.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm (B)	・体重増加抑制(投与 11~13 週) ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制(投与 11~13 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大
2,500 ppm (A)	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、150 及び 625 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	150	625
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.826	4.65	17.8
	雌	0.715	4.60	17.3

625 ppm 投与群の雌において、試験期間を通じて体重増加抑制 (投与 0~7 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 7~14 日以降) が認められた。雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は雄で本試験の最高用量 625 ppm (17.8 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (4.60 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) (製剤)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌 (80%水和剤、有効成分: 0、50、250 及び 1,250 ppm⁹: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。なお、試験報告書に剖検結果の記載はなかった。

⁸ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

⁹ 250 ppm から徐々に増量した。

表 21 2年間慢性毒性試験（イヌ）（製剤）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	250	1,250
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.37	8.78	25.5
	雌	1.73	7.36	26.9

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,250 ppm（雄：25.5 mg/kg 体重/日、雌：26.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

（3）2年間慢性毒性試験（ラット）（製剤）

SD ラット（一群雌雄各 36 匹、対照群は 2 群、投与 3、6 及び 12 か月後にそれぞれ 4、2 及び 6 匹をと殺）を用いた混餌（80%水和剤：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 2年間慢性毒性試験（ラット）（製剤）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	250	1,250
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.90	9.6	48.3
	雌	2.27	11.5	61.1

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、甲状腺 C 細胞限局性過形成及び涙腺限局性萎縮が、雌で体重増加抑制、摂餌量減少及び甲状腺限局性ろ胞上皮細胞過形成が認められたため、無毒性量は雌雄で 250 ppm（雄：9.6 mg/kg 体重/日、雌：11.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 3）

（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [主群（一群雌雄各 72 匹）、衛星群（12 か月と殺：雌雄各 10 匹）] を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	250	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.96	9.82	103
	雌	2.64	13.3	144

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：1.96 mg/kg 体重/日、雌：2.64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3、4）

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

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・甲状腺嚢胞状ろ胞 ・副腎皮質球状帯明細胞巢	・摂餌量減少 # ・胸腺上皮過形成
250 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少 #	・体重増加抑制
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,250 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群(ppm)		250	1,250	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	163	719
	雌	52	256	1,030

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に、腫瘍性病変の発生頻度は表 27 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められた。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雄でび慢性肝細胞肥大等が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：34 mg/kg 体重/日、雌：52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 3、4）

表 26 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 変性肝細胞及び単細胞壊死¹⁾ ・ 肝細胞質硝子滴変性 ・ 精巢間細胞セロイド沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ び慢性肝細胞肥大
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 精巢間細胞過形成/肥大 ・ 精巢萎縮[§] ・ 精母細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎乳頭壊死
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

1) : 細胞内に赤血球集積を含む。

表 27 肝腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	250	1,250	5,000	0	250	1,250	5,000
投与量 (ppm)	0	250	1,250	5,000	0	250	1,250	5,000
検査動物数	74	71	71	70	78	76	74	75
肝細胞腺腫	5	7	4	9	0	1	0	0
肝細胞癌	5	4	4	10	1	2	0	1
肝細胞腺腫 +肝細胞癌	8	11	7	17*	1	3	0	1

* : p<0.05 (Fisher の直接確率検定)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	250	2,500	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.94	14.6	145
		雌	3.54	17.6	173
	F ₁ 世代	雄	3.89	19.4	191
		雌	4.55	22.5	217

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 250 ppm (P 雄: 14.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 19.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 22.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~7 日以降) ・過剰反応(56 日以降)の発現頻度減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~7 日以降)及び摂餌量減少(投与 0~7 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§]及び摂餌量減少
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制 [§]
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、20、75、200 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、母動物では 75 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が、胎児では 200 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、4)

表 30 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・肝絶対及び比重量増加	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨格変異(腸骨片側の尾側移動、頭頂間骨・上後頭骨・椎骨・胸骨不完全骨化、椎骨二分、椎骨歪鈴化)
200 mg/kg 体重/日以上	・体重減少	・骨格変異(過剰椎骨、痕跡状腰肋)
75 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6~8 日)及び摂餌量減少 ¹⁾	75 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

¹⁾ : 75 mg/kg 体重/日以上投与群では妊娠 6~8 日、200 mg 体重/日投与群では妊娠 6~8 日以降

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、30、100、

300 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において体重減少（妊娠 7～10 日）及び摂餌量減少（妊娠 7～10 日以降）が、胎児では、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少等が、胎児では吸収胚数増加及び生存胎児数減少が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、4）

1 3. 遺伝毒性試験

プロマシル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が行われた。

結果は表 31 に示されている。

ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下において陽性であったが、*in vivo* 小核試験を含めその他の試験では全て陰性であったことから、プロマシルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 31 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	①20～2,000 µg/7 [°] イク ②2,000～10,000 µg/7 [°] イク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	①10～5,000 µg/7 [°] レト(+/-S9) ②5,000、10,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535 株)	50～5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞由来細胞(CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	① 99～990 µg/mL(-S9) (18～19 時間処理) ②248～1,188 µg/mL(+S9) (5 時間処理)	陰性

	染色体異常 試験	ヒト末梢血リンパ球 培養細胞	500~1,250 µg/mL(+/-S9)	+S9 で 陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5~6 匹)	5、75、500 mg/kg 体重 (24、48、72 時間) (単回経口投与)	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「プロマシル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したプロマシルの動物体内運命試験の結果、単回経口投与後120時間の吸収率は、低用量投与群で少なくとも54.5%、高用量投与群で少なくとも60.0%と算出された。投与後120時間の尿及び糞への排泄率は90.6~95.6%TARであり、主に尿中に排泄された。

尿中の主要成分は代謝物[H]であり、未変化のプロマシルは最大で0.4%TARと微量であった。その他の代謝物として、[A]、[C]、[D]、[I]、[J]、[K]、[L]、[M]、[N]及び[O]が認められた。糞中においても未変化のプロマシルは1.0~1.8%TAR認められ、尿中と同様の代謝物が認められた。血漿、肝臓及び腎臓における主要成分は未変化のプロマシル及び代謝物[A]であった。

¹⁴Cで標識したプロマシルの植物体内運命試験の結果、プロマシルは植物体中では速やかに代謝され、果実において代謝物[D]並びに代謝物[A]の抱合体である[Q]/[S]及び[R]が10%TRRを超えて認められた。

プロマシルを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロマシルの最大残留値は、温州みかん（果皮）の0.021 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、プロマシルの投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び精巣（精巣萎縮、精母細胞壊死等：マウス）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として[D]並びに代謝物[A]の抱合体である[Q]/[S]及び[R]が認められたが、代謝物[A]及び[D]はラットでも検出されることから、農産物中の暴露評価対象物質をプロマシル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表32に、単回経口投与等により惹起される可能性のある毒性影響等は表33にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.96 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロマシルの単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は、ラットを用いた発生毒性試験で得られた20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重を急性参照用量（ARFD）と設定した。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.96 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<EPA> (1996 年)

cRfD	0.1 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	9.82 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

aRfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 4)

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

表 32 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性毒性 試験(製剤)	0、50、500、 2,500 ²⁾ ppm	/	雄：38.7 雌：41.8	雄：38.7 雌：41.8
		雄：0、3.95、 38.7、267、 281 雌：0、4.02、 41.8、314		雌雄：肝絶対及 び比重量増加等	雌雄：肝絶対及 び比重量増加等
	2年間 慢性毒性 試験(製剤)	0、50、250、 1,250 ppm	/	雄：9.6 雌：11.5	雄：9.6 雌：11.5
		雄：0、1.90、 9.6、48.3 雌：0、2.27、 11.5、61.1		雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：体重増加抑 制等	雄：甲状腺過形 成等 雌：体重増加抑 制等
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、250、 2,500 ppm	雄：9.82 雌：13.3	雄：1.96 雌：2.64	雄：1.96 雌：2.64	
	雄：0、1.96、 9.82、103 雌：0、2.64、 13.3、144	雌雄：体重増加 抑制 (雄で甲状腺C細 胞腺腫及びろ胞 細胞腺腫/癌発現 率に用量依存性 あり)	雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認め られない)	雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認め られない)	
2世代 繁殖試験	0、50、250、 2,500 ppm	親動物：12.5 親動物： 水腎症増加	親動物及び児動 物 P雄：14.6 P雌：17.6 F ₁ 雄：19.4 F ₁ 雌：22.5	親動物及び児動 物 P雄：14.6 P雌：17.6 F ₁ 雄：19.4 F ₁ 雌：22.5	
	P雄：0、 2.94、14.6、 145 P雌：0、 3.54、17.6、 173 F ₁ 雄：0、 3.89、19.4、 191 F ₁ 雌：0、 4.55、22.5、 217	(繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動 物 雌雄：体重増加 抑制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動 物 雌雄：体重増加 抑制 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	

	発生毒性試験	0、20、75、200、500	母動物：≥20 母動物：体重増加抑制等 発生毒性：75 (痕跡状腰肋、胸椎過剰)	母動物：20 胎児：75 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異 (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：75 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異 (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間発がん性試験	0、250、1,250、5,000 ppm 雄：0、34、163、719 雌：0、52、256、1,030	雌雄：- 雄：小葉中心性肝細胞空胞化等 (雄における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率増加)	雄：34 雌：52 雄：び慢性肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等 (雄における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率増加)	雄：34 雌：52 雄：肝細胞肥大等 雌：体重増加抑制等 (雄における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、100、300、500	母動物：100 発生毒性：100 母動物：体重減少等 (後期吸収胚数増加等)	母動物及び胎児：100 母動物：体重減少等 胎児：吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：100 母動物：体重減少等 胎児：吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、25、150、625 ppm 雄：0、0.826、4.65、17.8 雌：0、0.715、4.60、17.3	雄：4.65 雌：4.6 雌雄：体重増加抑制	雄：17.8 雌：4.6 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：17.8 雌：17.3 雌雄：毒性所見なし
	2年間慢性毒性試験(製剤)	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、1.37、8.78、25.5 雌：0、1.73、7.36、26.9		雄：25.5 雌：26.9 雌雄：毒性所見なし	雄：25.5 雌：26.9 雌雄：毒性所見なし

ADI	NOAEL : 9.82 SF : 100 cRfD : 0.1	NOAEL : 1.96 SF : 100 ADI : 0.019	NOAEL : 1.96 SF : 100 ADI : 0.019
ADI 設定根拠資料	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾ : 7週から5,000 ppmに増量し、11週の2日目に2群(雌雄各5匹)に分け、半数は以降も5,000 ppmを投与、残り半数は投与量を6,000 ppmに、12週から7,500 ppmへと段階的に増量した。

- : 無毒性量は設定できなかった。

表 33 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	490、610、770、860、960	— 雌雄：鎮静及び昏睡(用量不明)
		175、550、1,750	— 雌：嗜眠及び運動失調
	発生毒性試験	0、20、75、200、500	母動物：20 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少(妊娠 6~8 日)
マウス	急性毒性試験	600、720、860、1,040、1,250	— 雌雄：苦悶及び昏睡(用量不明)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、100、300、500	母動物：100 母動物：体重減少(妊娠 7~10 日) 及び摂餌量減少(妊娠 7~10 日以降)
ARfD			NOAEL : 20 SF:100 ARfD : 0.2
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD : 急性参照用量 SF : 安全係数 NOAEL : 無毒性量

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

— : 無毒性量は設定できない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称、化学名
[A]	5-プロモ-3-セコンダリーブチル-6-ヒドロキシメチルウラシル
[B]	5-プロモ-3-(3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)-6-メチルウラシル
[C]	5-プロモ-3-(1-ヒドロキシメチルプロピル)-6-メチルウラシル
[D]	5-プロモ-3-(2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)-6-メチルウラシル
[E]	5-プロモ-3-(2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)-6-ヒドロキシメチルウラシル
[F]	3-セコンダリーブチル-6-ヒドロキシメチルウラシル
[G]	3-セコンダリーブチル-6-メチルウラシル
[H]	代謝物[A]のグルクロン酸抱合体
[I]	代謝物[C]のグルクロン酸抱合体
[J]	代謝物[D]のグルクロン酸抱合体
[K]	代謝物[F]のメルカプツール酸抱合体
[L]	3-セコンダリーブチル-6-ヒドロキシメチル-5-メチルスルフィニルウラシル
[M]	3-セコンダリーブチル-6-カルボキシル-5-メチルスルホニルウラシル
[N]	5-プロモ-3-セコンダリーブチルウラシル
[O]	5-プロモ-3-セコンダリーブチル-6-メチルスルフィニルメチルウラシル
[Q]	代謝物[A]のグルコース抱合体
[R]	代謝物[A]のマロニルグルコース抱合体
[S]	代謝物[A]のアセチルグルコース抱合体
[T]	3-(2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)-6-メチルウラシル
[U]	5-プロモ-6-メチルウラシル
[V]	3-セコンダリーブチル-5-アセチル-5-ヒドロキシヒダントイン
[W]	3-セコンダリーブチル-5-ケトヒダントイン
[X]	セコンダリーブチルウレア
[Y]	3-セコンダリーブチル-3H-イミダゾール-2,4-ジオン
[Z]	3-セコンダリーブチル-5-ヒドロキシヒダントイン
[ZA]	5-プロモ-3-セコンダリーブチル-5,6-エポキシ-6-メチルウラシル

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	血中薬物曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理)放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)							
					公的分析機関		社内分析機関					
					最高値	平均値	最高値	平均値				
温州みかん [果肉] 昭和 46 年	2,400 ^{WP}	1	1	79	<0.001	<0.001	/					
			1	127	<0.001	<0.001						
		1	1	92	<0.001	<0.001			/			
			1	79	<0.001	<0.001						
		1	1	92	<0.001	<0.001					/	
			1	127	<0.001	<0.001						
温州みかん [果皮] 昭和 47 年	2,250 ^G	1	1	100	<0.005	<0.005	/					
			1	114	<0.005	<0.005						
		1	1	100	<0.005	<0.005			/			
			1	114	<0.005	<0.005						
		1	1	100	<0.005	<0.005					/	
			1	114	<0.005	<0.005						
温州みかん (無袋) [果肉] 昭和 49 年	2,400 ^{WP}	1	1	97	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003				
			1	140	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003				
		1	1	97	0.01	0.01	0.021	0.020				
			1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005				
パイナップル [果実] 昭和 49 年	4,000 ^{WP}	1	2	81	<0.005	<0.005	/					
			2	111	<0.005	<0.005						
パイナップル [可食部] 昭和 49 年	4,000 ^{WP}	1	2	81	/		<0.005	<0.005				
			2	111			<0.005	<0.005				

G : 粒剤 WP : 水和剤

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

< 参照 >

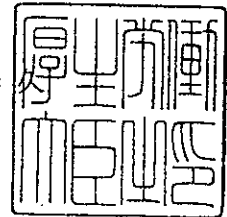
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 28 号）
3. 農薬抄録 ブロマシル（除草剤）（平成 24 年 12 月 14 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
4. US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Bromacil (1998)
5. ブロマシル食品健康影響評価に係る追加資料要求事項に対する回答書：丸和バイオケミカル株式会社、未公表
6. 農薬抄録 ブロマシル（除草剤）（平成 28 年 1 月 22 日改訂）：丸和バイオケミカル株式会社、一部公表



厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロメトリンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロメトリン

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

1. 概要

(1) 品目名：プロメトリン[Prometryn (ISO)]

(2) 用途：除草剤

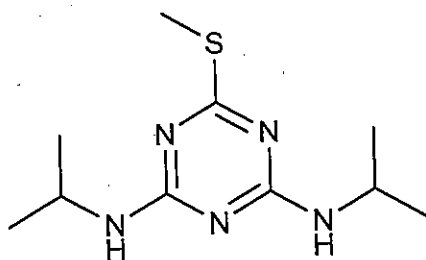
s-トリアジン系（メチルチオ型）除草剤であり、植物の光合成電子伝達系を阻害し、炭水化物の生合成・蓄積を阻害することによって殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

2,4-Bis(isopropylamino)-6-methylthio-1,3,5-triazine (IUPAC)

N,N'-Bis(1-methylethyl)-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式
分子量
水溶解度
分配係数

$C_{10}H_{19}N_5S$
241.36
32.9 mg/L (22°C, pH 6.7)
 $\log_{10}Pow = 3.1$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 50.0%プロメトリン水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	プロメトリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
だいず らっかせい とうもろこし いんげんまめ あずき	畑地 一年生 雑草	は種直後	砂壤土 ～ 埴土	100～200 g/10 a	50～ 100 L/10 a	1回	全面 土壌 散布	1回
キャベツ (春～夏播 移植栽培)		定植活着直 後		100～200 g/10 a			うね間 土壌 散布	
麦類		は種直後	150～200 g/10 a	全面 土壌 散布			2回以内	
にんじん			100～200 g/10 a					

② 5.0%プロメトリン・50.0%ベンチオカーブ乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	プロメトリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
直播水稻	水田 一年生 雑草 及び マツバイ	は種直後～ 稲出芽前(ノ ビエの1葉期 まで)ただし、収穫90 日前まで(入 水15日前ま で)	砂壤土 ～ 埴土	600～ 800 mL/10 a	70～ 100 L/10 a	1回	乾田・落 水状態 で全面 土壌散 布	全域	2回 以内
はとむぎ	水田 一年生 雑草	は種直後 (雑草発生 前)	壤土 ～ 埴土	500 mL/10 a			全面土 壌散布	全域 (北海 道を除 く)	1回
にんじん	一年生 雑草			600～ 1000 mL/10 a					2回 以内
とうも ろこし		は種後 発芽前	全土壌	800～ 1000 mL/10 a			北海道	1回	

② 5.0%プロメトリン・50.0%ベンチオカーブ乳剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	プロメトリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
らっかせい	一年生雑草	は種後発芽前	全土壌	600～800 mL/10 a	70～100 L/10 a	1回	全面土壌散布	関東以西の地域	2回以内
いんげんまめ				800～1000 mL/10 a				東北、北陸	1回
だいず				600～800 mL/10 a				北海道	
			800～1000 mL/10 a	全域(北海道を除く)					
麦類		は種直後～麦出芽前	壤土～埴土	500～750 mL/10 a				関東以西の地域	2回以内

③ 0.80%プロメトリン・8.0%ベンチオカーブ粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	プロメトリンを含む農薬の総使用回数
小麦	一年生雑草	は種後～発芽前 (雑草発生前)	壤土～埴土	4～6 kg/10 a	1回	全面土壌散布	関東以西	2回以内
			砂壤土	3～4 kg/10 a				
			全土壌(砂土を除く)	5 kg/10 a			東北	
		生育初期 (小麦の4葉期まで、 スマリテッポウ1.5葉期まで)	壤土～埴土	3～5 kg/10 a			関東以西	
			砂壤土	3～4 kg/10 a				

③ 0.80%プロメトリン・8.0%ベンチオカーブ粒剤 (つづき)

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	プロトリンを 含む 農薬の総 使用回数	
				kg/10 a	kg/10 a					
大麦	一年生 雑草	は種後～ 発芽前 (雑草発生前)	壤土～ 埴土	4～5	3	1回	全面 土壌 散布	北陸、 関東 以西	2回以内	
			砂壤土	kg/10 a				関東 以西		
		生育初期(大麦の 4葉期まで、 スズメノテッポウ 1.5葉期まで)	壤土～ 埴土	3～5	3～4			近畿 以西		
			砂壤土	kg/10 a						
とうもろこし		は種直後	全土壌	4～6 kg /10 a	1回			全面 土壌 散布	北海道 を除く 全域	1回
だいず		は種後～ 発芽前 (雑草発生前)							全域	
らっかせい		は種直後 (雑草発生前)	壤土～ 埴土	4～5 kg /10 a	1回			全面 土壌 散布	北海道 を除く 全域	2回以内
にんじん		定植直後 (雑草発生始期ま で)								1回
たまねぎ										
ねぎ										
直播水稻	水田 一年生 雑草 及び マツバ イ	は種直後～稲出芽 前(ノビエ 発生始期まで) ただし、収穫90日 前まで(入水15日 前まで)	砂壤土 ～埴土	4～6 kg /10 a			乾田・ 落水状 態で全 面土壌 散布	全域	2回以内	

④ 20.0%プロメトリン・30.0%メトラクロール水和剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	プロトリンを 含む農 薬の総使 用回数
				薬量 g/10 a	希釈 水量 L/10 a				
とうもろこし	一年生 雑草	は種後発 芽前(雑草 発生前)	砂壤土 ～埴土	300～	70～	1回	全面 土壌 散布	北海道	1回
えだまめ だいず				400	100 L/ 10 a			全域	

④ 20.0%プロメトリン・30.0%メトラクロール水和剤 (つづき)

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	プロメトリン を含む農 薬の総使 用回数
				薬量	希釈 水量				
さやいんげん いんげんまめ べにばないん げん	一年生 雑草	は種後発 芽前(雑草 発生前)	砂壤土 ～埴土	300～	70～	1回	全面 土壌 散布	北海道	1回
らっかせい				400	100 L/ 10 a			関東 以西	2回以内
にんじん		は種後発 芽前(雑草 発生前)		200	100 L/ 10 a			全域	2回 以内
たまねぎ		定植活着 15日後ま で(雑草発 生前)又は 中耕除草 後 ただ し、収穫90 日前まで (雑草発生 前)		200～	70～			北海道	1回
		植付後萌 芽前(雑草 発生前)		300～	100 L				
やまのいも		萌芽後 (イネ科雑 草2葉期ま で)		400 g /10 a	100 L /10 a			うね 間 土壌 散布	全域

⑤ 26.6%プロメトリン・24.8%S-メトラクロール水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	プロメトリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
たまねぎ	一年生雑草	定植活着 15日後まで(雑草発生前)又は 中耕除草後、ただし、収穫90 日前まで(雑草発生前)	全土壌 (砂土を除く)	150～ 225 g /10 a	70～100 L/10 a	1回	全面土壌 散布	北海道	1回
だいず えだまめ いんげん まめ さやいん げん べにばな いんげん		は種後 発芽前 (雑草発生前)		225～ 300 g /10 a				全域	
にんじん				150 g /10 a	100 L /10 a			2回 以内	
やまのいも		植付後萌芽前 (雑草発生前)		225～ 300 g /10 a				1回	

⑥ 15.0%プロメトリン・25.0%IPC乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	プロメトリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
あずき いんげんまめ だいず	畑地一 年生広 葉雑草	は種後 2～5日	砂壤土 ～埴土	330～400 mL/10 a	100 L/10 a	1回	全面土壌 散布	北海道	1回

(2) 海外での使用方法

44. 4%(w/w) プロメトリンフロアブル (米国)

作物名	1回当たりの 使用量	年間 総使用量	使用方法	使用時期	使用 回数
にんじん	1~2 lb ai/A	4 lb ai/A	全面散布(1回) 散布	出芽前及び出芽後 収穫30日前まで	3回*
パセリ	0.5 lb ai/A	1.5 lb ai/A	全面散布(1回) 散布	全面散布は植え付け 後、出芽前 2回目の散布は収穫 30日前まで 3回目の散布も行う 場合、収穫後の再生 期に使用(2回目の収 穫の30日前まで)	3回
	0.5~2 lb ai/A	2 lb ai/A	全面散布	植え付け後、出芽前 収穫30日前まで	1回
根セロリ	0.8~2 lb ai/A	2 lb ai/A	全面散布	6~8葉期 収穫60日前まで	1回
オクラ	1.5 lb ai/A	1.5 lb ai/A	全面散布	植え付け後、出芽前 収穫14日前まで	1回
	0.75 lb ai/A	1.5 lb ai/A	全面散布 散布	全面散布は植え付け 後、出芽前 散布は7~9葉期 収穫14日前まで	2回
コリアンダー	1~1.6 lb ai/A	1.6 lb ai/A	散布	植え付け後、出芽前 収穫30日前まで	1回

ai : active ingredient (有効成分)

*出芽前の使用は1回まで。出芽後の使用は1 lb ai/Aで散布した場合、2回まで。2 lb ai/Aで散布した場合、1回まで。

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象の化合物

・プロメトリン

② 分析法の概要

試料からアセトン又はアセトニトリルで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配又

はヘキサンに転溶した後アセトニトリル/ヘキサン分配する。中性アルミナカラム、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラム、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム及びシリカゲルカラム、フロリジルカラム及び中性アルミナカラム又はNH₂・シリカゲル連結カラムで精製し、アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FTD)、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) 又は蛍光光度型検出器 (硫黄用干渉フィルター) 付きガスクロマトグラフ (GC-FPD(S)) で定量する。

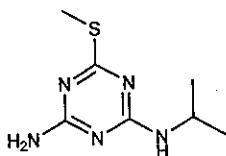
または、試料からアセトン・水 (4:1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配した後フロリジルカラムで精製、又は凝固法で精製した後ジクロロメタンに転溶し、フロリジルカラムで精製し、GC-NPD又はGC-FTDで定量する。

定量限界 : 0.002~0.02 ppm

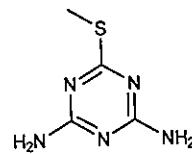
【海外】

① 分析対象の化合物

- ・プロメトリン
- ・*N*-イソプロピル-6-メチルスルファニル-[1, 3, 5]トリアジン-2, 4-ジアミン (以下、代謝物Bという)
- ・6-メチルスルファニル-[1, 3, 5]トリアジン-2, 4-ジアミン (以下、代謝物Cという)



代謝物B



代謝物C

② 分析法の概要

試料からメタノール・水 (9:1) 混液で還流抽出し、1 mol/L塩酸を加えて酸性とした後、メタノールを留去する。リン酸水素二ナトリウムを添加し、水酸化ナトリウム溶液でpHを9.5~10に調整する。酢酸エチルに転溶し、GC-FPD(S)で定量する。

または、試料からメタノール・水 (9:1) 混液で還流抽出し、濃縮した後、1 mol/L塩酸を加えて酸性としてヘキサン洗浄する。リン酸水素二ナトリウムを添加し、水酸化ナトリウム溶液でpHを9.5~10に調整する。多孔性ケイソウ土カラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：0.02～0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロメトリンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：3 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 2 年間

安全係数：100

ADI：0.03 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：150 mg/kg 体重
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：1.5 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、豪州、カナダ、EU 及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてパセリ、オクラ等に、豪州においてらっかせい、綿実等に、カナダにおいてセロリに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロメトリンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてプロメトリン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	2.6
幼小児 (1～6歳)	5.1
妊婦	2.0
高齢者 (65歳以上)	2.7

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

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

プロメトリン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	圃場A:<0.005 (#) 注2)	圃場B:<0.005 (#)
水稻 (玄米)	2	2.5%粒剤	4 kg/10 a 湛水散布	2	41	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
	2	1.5%粒剤		1	88	圃場A:<0.02 (#)	圃場B:<0.02 (#)
小麦 (玄麦)	2	50.0%水和剤	200 g/100 L/10 a 土壌散布	1	94	圃場A:<0.01	圃場B:<0.02
大麦 (脱穀種子)	2	50.0%水和剤	200 g/50 L/10 a 土壌散布	2	170	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
裸麦 (玄麦)	1	5.0%乳剤	1700 mL/120 L/10 a 土壌散布	1	82	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
ほとむぎ (脱穀種子)	2	5.0%乳剤	70倍 70 L/10 a 土壌散布	1	159	圃場A:<0.05 (#)	圃場B:<0.05 (#)
			100倍 100 L/10 a 土壌散布		110	圃場A:<0.005	圃場B:<0.005
未成熟とうもろこし (子実)	2	50.0%水和剤	200 g/100 L/10 a 土壌散布	1	98	圃場A:<0.005	圃場B:<0.005
とうもろこし (乾燥子実)	2	50.0%水和剤	200 g/100 L/10 a 土壌散布	1	118	圃場A:<0.005	圃場B:<0.005
だいず (乾燥子実)	2	5.0%乳剤	800 ml/100 L/10 a 土壌散布	1	122	圃場A:<0.02	圃場B:<0.02
	2	50.0%水和剤	200 g/100 L/10 a 土壌散布	1	131	圃場A:<0.02	圃場B:<0.02
	2		300 g/100 L/10 a 土壌散布	1	142	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
	2	20.0%水和剤	400 g/100 L/10 a 土壌散布	1	115	圃場A:<0.005	圃場B:<0.005
あずき (乾燥子実)	2	20.0%水和剤	400 g/100 L/10 a 土壌散布	1	126	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
	2	50.0%水和剤	200 g/50 L/10 a 土壌散布	1	133	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
いんげんまめ (乾燥子実)	2	50.0%水和剤	200 g/100-120 L/10 a 土壌散布	1	113	圃場A:<0.005	圃場B:<0.005
べにばないんげん (乾燥子実)	2	20.0%水和剤	250倍 100 L/10 a 土壌散布	1	122	圃場A:<0.01	圃場B:<0.01
らっかせい (子実)	2	2.5%粒剤	4 kg/10 a 土壌散布	2	106	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
らっかせい (乾燥子実)	2	50.0%水和剤	200 g/100 L/10 a 土壌散布	1	123	圃場A:<0.005	圃場B:<0.005
やまのいも (塊茎)	2	0.8%粒剤	6 kg/10 a 土壌散布	1	145	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
	2	20.0%水和剤	400 g/100 L/10 a 土壌散布	1	202	圃場A:<0.005 (1回, 112日)	圃場B:<0.005
キャベツ (葉球)	2	50.0%水和剤	200 g/10 a 100-500倍 土壌散布	1	112, 120	圃場A:<0.01	圃場B:<0.01
たまねぎ (鱗茎)	1	50.0%水和剤	100 g/100 L/10 a 土壌散布	1	65	圃場A:<0.01	圃場B:<0.01
	1		200 g/100 L/10 a 土壌散布		85	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
ねぎ (茎葉)	2	50.0%水和剤	100 g/100 L/10 a 土壌散布	1	127	圃場A:<0.005 (1回, 102日) (#)	圃場B:<0.005 (1回, 110日) (#)
					225	圃場A:<0.01 (1回, 126日) (#)	圃場B:<0.01 (1回, 149日) (#)
にんじん (可食部)	2	50.0%水和剤	200 g/100 L/10 a 土壌散布	2	85, 102	圃場A:<0.005 (#)	圃場B:<0.005 (#)
さやいんげん (さやを含む)	2	50.0%水和剤	200 g/100-120 L/10 a 土壌散布	1	86, 110	圃場A:<0.01 (1回, 126日) (#)	圃場B:<0.01 (1回, 149日) (#)

プロメトリン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
えだまめ (子実)	2	5.0%乳剤	800 ml/100 L/10 a 土壌散布	1	102	圃場A:<0.02 (#)
					91	圃場B:<0.02 (#)
えだまめ (枝豆さや)	2	5.0%乳剤	800 ml/100 L/10 a 土壌散布	1	102	圃場A:<0.04 (#)
					91	圃場B:<0.04 (#)
えだまめ (乾燥子実、さやを 含む)	2	50.0%水和剤	300 g/100 L/10 a 土壌散布	1	99	圃場A:<0.005 (#)
					77	圃場B:<0.005 (#)
えだまめ (未成熟、さやを含 む)	2	20.0%水和剤	400 g/100 L/10 a 土壌散布	1	109	圃場A:<0.005
					96	圃場B:<0.005

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

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

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

プロメトリン海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【プロメトリン/代謝物B/代謝物C】
にんじん (根)	6	44.4% フロアブル	2 lb ai/A 全面土壌散布(1回) + 2 lb ai/A 茎葉散布(2回)	3	29	圃場A:0.14/<0.05/<0.05
					29	圃場B:0.17/<0.05/<0.05
					30	圃場C:0.19/<0.05/<0.05
					32	圃場D:0.25/<0.05/<0.05
					33	圃場E:0.16/<0.05/<0.05
					31	圃場F:0.07/<0.05/<0.05
にんじん (根)	3	44.4% フロアブル	2 lb ai/A 全面土壌散布(1回) + 2 lb ai/A 茎葉散布(2回)	3	33	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05
					29	圃場B:0.06/<0.05/<0.05
					22, 28, 35, 42	圃場C:0.15/<0.05/<0.05 (3回, 35日)
パセリ (茎葉)	2	44.4% フロアブル	0.5 lb ai/A 散布	2	30	圃場A:0.33/<0.05/<0.05 圃場B:0.24/<0.05/<0.05
					32	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05
	2	44.4% フロアブル	0.5 lb ai/A 散布 (3回目の散布は1回目の収穫後の再生育期に実施)	3	31	圃場B:0.26/<0.05/<0.05
					28	圃場A:0.04/<0.05/<0.05
	1	44.4% フロアブル	0.5 lb ai/A 散布 (3回目の散布は1回目の収穫後の再生育期に実施)	3	29	圃場A:0.22/<0.05/<0.05
根セロリ (地上部)	3	44.4% フロアブル	4 lb ai/A 茎葉散布	1	61	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05 (#)注2)
					59	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05 (#)
					61	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05 (#)
根セロリ (根部)	3	44.4% フロアブル	4 lb ai/A 茎葉散布	1	61	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05 (#)
					59	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05 (#)
					61	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05 (#)
オクラ (さや)	5	44.4% フロアブル	0.75 lb ai/A 全面土壌表面散布 + 0.75 lb ai/A 茎葉散布	2	18	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05
					12	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05
					39	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05
					15	圃場D:<0.05/<0.05/<0.05
					21	圃場E:<0.05/<0.05/<0.05
	3	44.4% フロアブル	1.5 lb ai/A 全面土壌表面散布	1	49	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05
					79	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05
					77	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05
2	44.4% フロアブル	1.5 lb ai/A 全面土壌表面散布 + 1.5 lb ai/A 茎葉散布	2	15	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05 (#)	
				21	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05 (#)	
コリアンダー (茎葉)	5	44.4% フロアブル	1.6 lb ai/A 全面土壌散布	1	30	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02
					33	圃場B:2.1/0.22/<0.02
					33	圃場C:0.04/<0.02/<0.02
					33	圃場D:0.85/0.11/<0.02
					33	圃場E:<0.02/<0.02/<0.02

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

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

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

農薬名

プロメトリン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	0.05	○			<0.02(#), <0.02(#)
小麦	0.1	0.05	○			<0.01, <0.02
大麦	0.02	0.05	○			<0.005(#), <0.005(#)
ライ麦	0.1	0.05	○			小麦参照
とうもろこし	0.02	0.2	○			<0.005, <0.005
そば		0.05				
その他の穀類	0.2	0.05	○			<0.05(#), <0.05(#)(はとむぎ)
大豆	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
小豆類	0.05	0.1	○			<0.01, <0.01(いんげんまめ)
えんどう		0.05				
そら豆		0.05				
らっかせい	0.02	0.05	○			<0.005, <0.005
その他の豆類		0.05				
ばれいしょ		0.05				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)	0.02	0.05	○			<0.005, <0.005
こんにゃくも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.05				
その他のきく科野菜		0.05				
たまねぎ	0.02	0.05	○			<0.005(#), <0.005(#)
ねぎ(リーキを含む。)	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん	0.5	0.05	○		0.45 米国	【<0.05-0.25(n=9)(米国)】
パースニップ		0.05				
パセリ	0.6	0.05			0.60 米国	【<0.05-0.33(n=6)(米国)】
セロリ		0.05				

農薬名

プロメトリン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
みつば		0.05				
その他のせり科野菜	0.2	0.05			0.2 米国	【<0.05(#)(n=3)(根セロリ)(米 国)】
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.1				
しるり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ	0.05	0.1			0.05 米国	【<0.05(#)(n=10)(米国)】
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.05				<0.01, <0.01
未成熟いんげん	0.05	0.05	○			<0.005, <0.005
えだまめ	0.02	0.05	○			
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.05				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子		0.1				
綿実		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ	4	0.15			3.5 米国	【<0.02-2.1(n=5)(コリアン ダー)(米国)】
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

プロメトリン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.1	16.4	8.6	10.5	18.0
小麦	0.1	6.0	4.4	6.9	5.0
大麦	0.02	0.1	0.1	0.2	0.1
ライ麦	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の穀類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
大豆	0.1	3.9	2.0	3.1	4.6
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
やまいも (長いものをいう。)	0.02	0.1	0.0	0.0	0.1
キャベツ	0.05	1.2	0.6	1.0	1.2
たまねぎ	0.02	0.6	0.5	0.7	0.6
ねぎ (リーキを含む。)	0.05	0.5	0.2	0.3	0.5
にんじん	0.5	9.4	7.1	11.3	9.4
パセリ	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のせり科野菜	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1
オクラ	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
未成熟いんげん	0.05	0.1	0.1	0.0	0.2
えだまめ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のハーブ	4	3.6	1.2	0.4	5.6
計		42.4	25.0	34.9	45.9
ADI比 (%)		2.6	5.1	2.0	2.7

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

プロメトリン推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	0.1	0.1	0.6	0
小麦	小麦	0.1	0.1	0.1	0
大麦	大麦	0.02	0.02	0.0	0
	麦茶	0.02	0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.02	0.02	0.2	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
小豆類	いんげん	0.05	0.05	0.1	0
らっかせい	らっかせい	0.02	0.02	0.0	0
やまいも(長いもをいう。)	やまいも	0.02	0.02	0.2	0
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.5	0
たまねぎ	たまねぎ	0.02	0.02	0.2	0
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.05	0.05	0.2	0
にんじん	にんじん	0.5	0.5	2.2	0
	にんじんジュース	0.5	0.5	3.4	0
パセリ	パセリ(生)	0.6	0.6	0.1	0
	パセリ(乾燥)	0.6	0.6	0.5	0
その他のせり科野菜	せり	0.2	0.2	0.3	0
オクラ	オクラ	0.05	0.05	0.1	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.05	0.05	0.1	0
えだまめ	えだまめ	0.02	0.02	0.1	0

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

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

プロメトリン推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (ppm)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	0.1	0.1	1.1	0
小麦	小麦	0.1	0.1	0.3	0
大麦	大麦	0.02	0.02	0.0	0
	麦茶	0.02	0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.02	0.02	0.5	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
らっかせい	らっかせい	0.02	0.02	0.0	0
やまいも(長いものをいう。)	やまいも	0.02	0.02	0.3	0
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.8	0
たまねぎ	たまねぎ	0.02	0.02	0.4	0
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.05	0.05	0.3	0
にんじん	にんじん	0.5	0.5	5.2	0
パセリ	パセリ(生)	0.6	0.6	0.1	0
オクラ	オクラ	0.05	0.05	0.2	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.05	0.05	0.2	0
えだまめ	えだまめ	0.02	0.02	0.1	0

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成25年1月30日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年9月8日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年9月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年9月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

稲山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

プロモリン

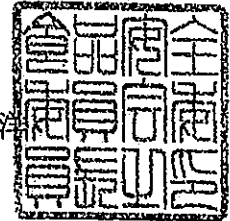
食品名	残留基準値	
	ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	
小麦	0.1	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
大麦	0.02	
ライ麦	0.1	
とうもろこし	0.02	
その他の穀類 ^{注1)}	0.2	
大豆	0.1	注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
小豆類 ^{注2)}	0.05	
らっかせい	0.02	
やまいも(長いもをいう。)	0.02	
キャベツ	0.05	注3)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
たまねぎ	0.02	
ねぎ(リーキを含む。)	0.05	
にんじん	0.5	
パセリ	0.6	
その他のせり科野菜 ^{注3)}	0.2	注4)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
オクラ	0.05	
未成熟いんげん	0.05	
えだまめ	0.02	
その他のハーブ ^{注4)}	4	



府食第 719 号
平成 27 年 9 月 8 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 11 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロメトリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロメトリンの一日摂取許容量を 0.03 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1.5 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

プロメトリン

2015年9月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	10
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 水稻.....	14
(2) セルリー.....	15
(3) わた①.....	16
(4) わた②.....	17
(5) わた③.....	18
(6) わた及びだいず.....	18
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	19
(2) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	21
(3) 好氣的、好氣的/嫌氣的湛水及び滅菌好氣的土壌中運命試験.....	23
(4) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水/自然水).....	25
(3) 水中光分解試験 (緩衝液).....	25

(4) 水中光分解試験 (自然水)	25
5. 土壌残留試験	26
6. 作物残留試験	26
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	28
(1) 急性毒性試験	28
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
(3) 28日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	31
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	31
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 2年間慢性毒性試験 (ラット) (製剤)	32
(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) (製剤)	33
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	33
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	34
(5) 2年間発がん性試験 (マウス)	34
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	35
(2) 3世代繁殖試験 (ラット) (製剤) <参考資料>	36
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	36
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	36
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
13. 遺伝毒性試験	37
14. その他の試験	39
(1) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	39
Ⅲ. 食品健康影響評価	40
・別紙1: 代謝物/分解物略称	48
・別紙2: 検査値等略称	50
・別紙3: 作物残留試験成績	51
・参照	54

<審議の経緯>

- 1963年 6月 22日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0130第11号）、関係書類の接受（参照2～5）
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 6月 7日 第27回農薬専門調査会評価第一部会
- 2015年 2月 3日 追加資料受理（参照7、8）
- 2015年 5月 28日 第46回農薬専門調査会評価第一部会
- 2015年 7月 8日 第125回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 7月 28日 第571回食品安全委員会（報告）
- 2015年 7月 29日 から2015年8月27日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 9月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 9月 8日 第576回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長) | 佐藤 洋 (委員長) |
| 佐藤 洋 (委員長代理) | 山添 康 (委員長代理) |
| 山添 康 (委員長代理) | 熊谷 進 |
| 三森国敏 (委員長代理) | 吉田 緑 |
| 石井克枝 | 石井克枝 |
| 上安平浏子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

- ・ 幹事会
 - 納屋聖人 (座長) 上路雅子 松本清司
 - 西川秋佳* (座長代理) 永田 清 山手丈至**
 - 三枝順三 (座長代理**) 長野嘉介 吉田 緑
 - 赤池昭紀 本間正充
- ・ 評価第一部会
 - 上路雅子 (座長) 津田修治 山崎浩史

赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

佐々木有
代田真理子
玉井郁巳
中塚敏夫

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

<第27回農業専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

平塚 明

林 真

要 約

s-トリアジン系(メチルチオ型)除草剤である「プロメトリン」(CAS No.7287-19-6)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

各種毒性試験の結果、プロメトリン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)、腎臓(重量増加等)及び肝臓(重量増加等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロメトリン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロメトリンの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の150 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.5 mg/kg 体重を急性参照用量(ARFD)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロメトリン

英名：prometryn (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2,4-ビス(イソプロピルアミノ)-6-メチルチオ-1,3,5-トリアジン

英名：2,4-bis(isopropylamino)-6-methylthio-1,3,5-triazine

CAS (No.7287-19-6)

和名：N,N'-ビス(1-メチルエチル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン
-2,4-ジアミン

英名：N,N'-bis(1-methylethyl)-6-(methylthio)-1,3,5-triazine
-2,4-diamine

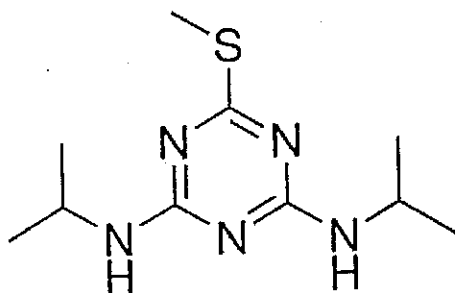
4. 分子式

C₁₀H₁₉N₅S

5. 分子量

241.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロメトリンは、ガイギー社によって開発された s-トリアジン系(メチルチオ型)除草剤であり、植物の光合成電子伝達系を阻害し、炭水化物の生合成・蓄積を阻害することによって除草効果を示すと考えられている。米国、豪州等において登録さ

れている。

国内では 1963 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、プロメトリンのトリアジン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ プロメトリン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロメトリンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

動物体内運命試験が実施された。試験群は表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験における試験群

試験群	標識体	投与経路・回数	用量 (mg/kg)	種類 (動物数)
I	$[\text{tri-}^{14}\text{C}]$	単回経口	雌: 0.5	血中濃度、分布、胆汁排泄 (n= 3~5)
II	$[\text{tri-}^{14}\text{C}]$	単回経口	雄:0.46、雌:0.47 (低用量群) 雄: 494、雌: 440 (高用量群)	分布、排泄、代謝 (n=5)
III	$[\text{tri-}^{14}\text{C}]$	非標識体を 0.5 mg/kg 体重で 14 日間経口投 与 + 標識体を 0.46 mg/kg 体重で単回経 口投与	雌雄: 0.46	分布、排泄、代謝 (n=5)
IV	$[\text{tri-}^{14}\text{C}]$	単回経口	雄: 575 雌: 509	代謝 (n=5)

注) : I群は Tif: RAIf ラット、II群~IV群は SD ラットが用いられた。

(1) 吸収

① 血中濃度推移

試験群 I により、血中濃度推移が検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。(参照 2、7)

表 2 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	0.5
性別	雌
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.25
T_{max} (hr)	8
$T_{1/2}$ (日)	13
AUC_{inf} (hr \cdot $\mu\text{g/mL}$)	56.5

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]における尿中、胆汁中及びケージ洗浄液の放射能の合計から、プロメトリンの吸収率は少なくとも 91.6%と算出された。(参照 2、7)

(2) 分布

試験群 I、II 及び III により体内分布が検討された。

各試験群における主要臓器及び組織における残留放射エネルギーは表 3 に示されている。

試験群 I において、投与 11 日後には赤血球に 0.37 µg/g の残留放射エネルギーが認められた以外は 0.05 µg/g 以下であった。

試験群 II 及び III において、いずれの用量群においても性差は認められず、分布パターンに用量差は認められなかった。反復投与群の分布結果が低用量群の結果と同様であることから、赤血球を除く組織への残留性及び蓄積性はないと考えられた。

各試験群における赤血球濃度はいずれも血漿濃度に比べ高いことから、プロメトリン又は代謝物が赤血球と特異的に結合していると考えられた。なお、赤血球における半減期は 9 日であった。(参照 2、7)

表3 主要臓器及び組織における残留放射能 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	8 時間後	48 時間後	168 時間後
0.5 (試験群 I)	雌	赤血球(0.726)、カーカス ¹ (0.316)、肝臓(0.241)、腎臓(0.213)、肺(0.125)、脾臓(0.119)、心臓(0.0675)、卵巣(0.0651)、子宮(0.0485)、骨(0.0449)、脂肪(0.0328)、血漿(0.0290)	赤血球(0.785)、肺(0.107)、肝臓(0.0975)、脾臓(0.0937)、腎臓(0.0663)、心臓(0.0427)、卵巣(0.0293)、カーカス(0.0161)、骨(0.0145)、子宮(0.0118)、筋肉(0.0103)、脂肪(0.0098)、脳(0.0076)、血漿(0.0053)	/
0.46 (試験群 II)	雄	/	/	赤血球(0.196)、脾臓(0.035)、肺(0.026)、心臓(0.024)、肝臓(0.021)、腎臓(0.011)、血漿(0.006)
0.47 (試験群 III)	雌	/	/	赤血球(0.227)、脾臓(0.043)、肺(0.033)、心臓(0.029)、肝臓(0.025)、腎臓(0.015)、血漿(0.009)
494 (試験群 II)	雄	/	/	赤血球(242)、肺(35.4)、脾臓(25.4)、心臓(24.8)、肝臓(21.0)、腎臓(10.9)、血漿(7.48)
440 (試験群 II)	雌	/	/	赤血球(316)、肺(53.9)、脾臓(50.2)、心臓(34.3)、肝臓(33.8)、卵巣(30.2)、腎臓(20.3)、血漿(10.6)
0.5 mg/kg 体重 で 14 日間経口 投与 + 0.46 mg/kg 体重 (試 験群 III)	雄	/	/	赤血球(0.260)、肺(0.042)、脾臓(0.031)、心臓(0.029)、肝臓(0.028)、腎臓(0.014)、血漿(0.006)
	雌	/	/	赤血球(0.271)、肺(0.042)、脾臓(0.040)、肝臓(0.037)、心臓(0.037)、腎臓(0.016)、卵巣(0.014)、血漿(0.006)

/ : 測定せず

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

(3) 代謝

尿、糞中及び胆汁中排泄試験[1. (4)]における尿、糞及び胆汁及び試験群IVにおける尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

試験群 I において、尿中及び胆汁中には未変化のプロメトリンは認められず、糞中に 0.9% TAR 認められた。

試験群 II、III 及び IV における糞中の代謝物はいずれも 10% TRR 以下であった。

プロメトリンのラットにおける主要代謝経路は、メチルチオ基の硫黄酸化（代謝物 F の生成）、メチルスルフィニル基の加水分解（代謝物 H の生成）、脱アルキル化によるイソプロピル基の消失（代謝物 B、C 及び I の生成）、アミノ基の水酸基への置換（代謝物 J の生成）、S-S 二量体の形成（代謝物 S 及び T の生成）並びにプロメトリン、代謝物 B 及び C の抱合化であると考えられた。（参照 2、7）

表4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重) (試験群)	性別	試料	プロメトリン	代謝物
0.5 (試験群 I)	雌	尿	—	An(3.9)、B(0.5)
		糞	0.9	—
		胆汁	—	Ag(10.3)、B(6.2)、C(4.6)
雄：494 雌：509 (試験群 II 高用量 投与群雄+試験群 IV 雌合算) *	雌雄	尿	1.86	Bn(6.48)、T(3.56)、An(3.24)、O(2.57)、 K(2.37)、S(2.37)、I(1.46)、U(1.38)、B(1.38)、 M(1.34)、C(1.22)、Ag(1.07)、D(0.99)、 Ac(0.75)、R(0.71)、G(0.59)、F(0.55)、 L(0.47)、Bc(0.43)、Asg(0.36)、E(0.32)、 Q(0.32)、J(0.24)、Cg(0.20)、P(0.08)、 V(0.04)、N(0.04)
0.46 (試験群 II)	雄	糞	0.17	J(2.09)、K(1.44)、I(0.92)、P(0.83)、 H(0.74)、B(0.61)、G(0.61)、Cg(0.57)、 F(0.09)、C(0.04)
0.47 (試験群 II)	雌		0.20	J(2.22)、K(1.83)、I(1.59)、Cg(1.23)、 H(1.03)、P(0.87)、B(0.75)、G(0.71)、 F(0.20)、C(0.20)
494 (試験群 II)	雄		1.96	B(3.03)、P(1.74)、K(1.38)、H(1.38)、 J(1.07)、F(0.76)、I(0.62)、C(0.49)、 Cg(0.49)、G(0.36)
440 (試験群 II)	雌		1.16	B(4.01)、P(2.09)、K(1.22)、J(0.99)、F(0.73)、 H(0.66)、C(0.40)、Cg(0.40)、I(10.33)、 G(0.23)
非標識体 0.5 mg/kg 体重で 14 日間経口投与+標 識体 0.46 mg/kg 体重で単回経口 (試験群 III)	雄		0.44	I(2.08)、H(1.59)、J(1.15)、K(0.84)、 Cg(0.80)、P(0.66)、G(0.57)、B(0.35)、 F(0.35)、C(0.18)
	雌		0.18	I(3.23)、H(2.23)、Cg(2.00)、J(1.46)、 K(1.18)、P(0.96)、G(0.68)、B(0.55)、 F(0.46)、C(0.18)
575 (試験群 IV)	雄		1.42	B(3.06)、I(2.26)、K(2.26)、P(1.51)、H(1.47)、 J(0.93)、Cg(0.71)、F(0.62)、C(0.53)、 G(0.31)
509 (試験群 IV)	雌		1.82	B(3.09)、K(2.14)、I(1.98)、H(1.54)、P(1.35)、 F(0.95)、J(0.87)、Cg(0.63)、C(0.55)、 G(0.28)

—：検出されず

試料採取時間：試験群 I 尿及び糞：48 時間、試験群 I 胆汁：41 時間、試験群 I~III：168 時間、試験群 IV：72 時間

※：第 I 群、第 III 群及び第 IV 群の MeOH/H₂O 抽出でのプロファイルの結果、尿中代謝物のプロファイルは第 II 群雄と第 IV 群雌と同等であると考えられることから、尿中代謝物のプロファイルは、第 II 群雄と第 IV 群雌の合算値として示されている。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

試験群 II 及び III により、尿及び糞中排泄が検討された。

各試験群における投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

試験群 II 及び III において、投与後 168 時間に尿及び糞中に合計で 86～98%TAR が排泄され、尿及び糞へ排泄された放射能濃度はほぼ同程度であった。

(参照 2、7)

表 5 投与後 168 時間の試験群 II 及び III における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	II				III	
	雄 : 0.46 雌 : 0.47 (mg/kg 体重)		雄 : 494 雌 : 440 (mg/kg 体重)		非標識体 0.5 mg/kg 体重で 14 日間経口投与 + 標識体 0.46 mg/kg 体重で単回経口投与	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	47.1	49.6	46.5	52.7	53.3	51.8
糞	43.6	41.6	44.6	33.1	44.2	45.5
組織中残留	0.35	0.37	0.55	0.63	0.53	0.38
血液中残留	1.20	1.31	1.52	1.89	1.48	1.46
ケージ洗浄液	0.97	0.54	0.82	1.05	0.43	0.97

② 胆汁中排泄

試験群 I において胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

プロメトリンは主に胆汁中に排泄された。

表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	雌
尿	23.7
糞	3.88
胆汁	66.6
ケージ洗浄液	1.34

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

栽培容器に播種された水稻 (品種: きらら 397) に [tri-¹⁴C]プロメトリンを 480 g ai/ha の用量で播種直後の土壌表面に単回散布し、処理 30 日後及び 61 日後に青刈り茎葉、処理 132 日後に玄米及びもみ殻と合わせた稲わらを採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

処理30日及び61日後の青刈り茎葉における主要代謝物はIで6.4~14.0%TRRであった。抽出残渣のマイクロ波抽出により、残渣中の残留放射能の80%以上が抽出され、代謝物Hが1.7~4.4%TRR (0.0084~0.041 mg/kg)、Mが1.4~3.8%TRR (0.0063~0.036 mg/kg)、Iが1.3~3.0%TRR (0.0061~0.026 mg/kg)及びNが1.0~2.1%TRR (0.0066~0.10 mg/kg)認められた。

玄米にはプロメトリンは認められず、代謝物Iが0.1%TRR (0.0001 mg/kg)認められた。玄米の抽出残渣のマイクロ波抽出により糖類が認められ、41.6%TRR (0.034 mg/kg)がデンプンに取り込まれたと考えられた。(参照2、7)

表7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	抽出 画分	代謝物									アセト ン+抽 出残渣
		プロメ トリン	B	F	H	J	I	C	M	N	
青刈り茎葉 (30日後)	65.1 (0.6)	6.2 (0.057)	1.3 (0.012)	1.0 (0.009)	3.2 (0.030)	0.2 (0.002)	14.0 (0.129)	ND	2.7 (0.025)	1.2 (0.011)	34.9 (0.322)
青刈り茎葉 (61日後)	59.3 (0.179)	3.7 (0.011)	3.6 (0.011)	0.5 (0.02)	1.1 (0.03)	2.0 (0.006)	6.4 (0.020)	0.1 (0.003)	5.1 (0.015)	2.3 (0.007)	40.7 (0.123)
もみ殻+稲 わら (132日後)	63.2 (0.535)	ND	0.8 (0.007)	ND	0.5 (0.004)	ND	6.0 (0.050)	ND	5.3 (0.045)	4.4 (0.037)	36.7 (0.310)
玄米 (132日後)	17.3 (0.014)	ND	ND	ND	ND	ND	0.1 (0.0001)	ND	ND	ND	82.7 (0.067)

ND: 検出せず

抽出画分: アセトニトリル、アセトニトリル/水 (80:20)、アセトニトリル/水 (70:30) 及び水面分の合計値

(): 残留放射能濃度 (mg/kg)

(2) セルリー

ほ場で20日間生育されたセルリー(品種: Utah5270)に[tri-¹⁴C]プロメトリンを1.79 kg ai/ha (以下、II.2.(2)において「1倍処理区」という。)又は3.58 kg ai/ha (以下、II.2.(2)において「2倍処理区」という。)の用量で単回茎葉散布し、処理119日後に2倍処理区50%成熟試料、処理158日後に1倍処理区50%成熟及び2倍処理区成熟試料並びに処理175日後に1倍処理区成熟試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。散布直後及び成熟試料採取時に土壌を採取し、2倍処理区成熟試料についてはさらに代謝物について補足試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

有機相における主要成分は、代謝物Cで15~20%TRR認められたほか、未変化のプロメトリン、代謝物D、E、F、G、H、I及びJが認められた。補足試験

では代謝物 B 及び I が認められた。

水相における主要代謝物は I の側鎖アルコールの構造異性体 (P2/P4) であり、ほかに C 及び J が認められた。補足試験において、代謝物 C が 7.9%TRR (0.026 mg/kg)、X が 7.7%TRR (0.025 mg/kg)、J/X が 7.4%TRR (0.024 mg/kg)、P2 が 6.6%TRR (0.021 mg/kg)、I が 5.1%TRR (0.017 mg/kg) 認められたほか、代謝物 D、C/P2、H の側鎖アルコールの構造異性体 P1/P3、J 及び J/P6 が認められた。

土壌中の残留放射能濃度は、散布直後には 1 倍処理区で 0.943 mg/kg、2 倍処理区で 2.40 mg/kg であり、ほとんどの残留放射能は 0~7.62 cm の深さに認められた。

散布直後の土壌中には未変化のプロメトリンが 66~70%TRR (0.58~1.36 mg/kg)、分解物 B が 24~25%TRR (0.20~0.52 mg/kg)、分解物 H が 5~8%TRR (0.04~0.16 mg/kg) 認められ、成熟時には未変化のプロメトリンが 32~37%TRR (0.10~0.27 mg/kg)、分解物 B が 16%TRR (0.05~0.12 mg/kg)、分解物 H が 43~46%TRR (0.15~0.32 mg/kg) 認められた。(参照 2、7)

表 8 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	有機相抽出	水相抽出			抽出残渣	総残留放射能 (mg/kg)	
		C	J	P2/P4#			
1 倍処理区 50%成熟	7.0	71.8	8.3	5.6	25.0	10.0	0.347
1 倍処理区 成熟	5.3	84.8	7.2	8.2	26.5	10.3	0.484
2 倍処理区 50%成熟	9.7	62.0	18.9	1.4	16.2	13.3	0.734
2 倍処理区 成熟	5.9	71.5	7.2	4.6	23.5	10.8	0.345
2 倍処理区 成熟*	19.4	68.6				11.9	0.331

*: 補足試験

#: I の側鎖アルコール及びその構造異性体が含まれる。

(3) わた①

ほ場で栽培のわた (品種: Stoneville 506) に [tri-¹⁴C] プロメトリンを発芽前に 3.14 kg ai/ha、発芽後 (播種 33 日後) に 0.73 kg ai/ha 及び播種 61 日後に 1.68 kg ai/ha の用量で散布し、50%成熟時及び成熟時に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。成熟時の試料は茎、種子、さや外被及びわた繊維に分類して採取され、散布直後及び成熟時に土壌が採取された。

各試料の残留放射能分布は表 9 に示されている。

50%成熟試料の有機相における主要成分は未変化のプロメトリンで 40%TRR

であり、ほかに代謝物として少量の F が認められた。水相においては代謝物 I の側鎖アルコールの構造異性体 (P2/P4) が 1.53%TRR、H が 0.83%TRR、J が 0.64%TRR 及び I が 0.61%TRR 認められた。

成熟試料の茎及び種子の有機相においては、大部分は未変化のプロメトリンで、水相では、50%成熟試料と比べ非常に極性の高い分画の割合が増加した。種子の非抽出残渣を酵素処理又は酸加水分解処理することにより、50%成熟試料の水相と同様の分画が認められた。

土壌中のほとんどの残留放射能は、0~7.62 cm の深さに 0.69~3.59 mg/kg 認められた。播種直後の土壌中には未変化のプロメトリンが 82.2~82.6%TRR (0.96~1.01 mg/kg) 認められたが、播種 138 日後には 25.2~26.0%TRR (0.79~0.81 mg/kg) に減少した。土壌中の分解物は、B が 0.96~1.32%TRR (0.01~0.03 mg/kg)、C が 0.38~0.74%TRR (0.004~0.02 mg/kg)、H が 1.36~11.9%TRR (0.02~0.34 mg/kg)、I が 0.00~3.40%TRR (0.00~0.06 mg/kg)、J が 0.00~1.63%TRR (0.00~0.02 mg/kg) 認められた。(参照 2、7)

表 9 各試料の残留放射能分布 (%TRR)

試料	有機相抽出	水相抽出	抽出残渣	総残留放射能 (mg/kg)
茎 (50%成熟)	41.9	39.4	22.4	0.71
茎 (100%成熟)	10.9	11.1	72.7	0.38
さや外被 (100%成熟)	6.87	8.81	80.9	0.29
わた繊維 (100%成熟)	16.3	5.16	74.6	0.27
わた種子 (100%成熟)	13.7	8.97	69.2	0.34

(4) わた②

温室内のポットにわた (品種: Stoneville213) を播種し、[tri-¹⁴C]プロメトリンを播種 1 日後に 6.3 kg ai/ha、播種 35 日後に 1.5 kg ai/ha 及び播種 63 日後に 4.5 kg ai/ha の用量で散布し、未成熟時及び成熟時に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。成熟時には茎、種子及びわた繊維に分類して採取し、散布直後及び成熟試料採取時に土壌が採取された。

各試料の残留放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

クロロホルム相の主要成分は未変化のプロメトリンであった。

水相の主要成分は代謝物 I で最大 3.6%TRR であり、ほかに代謝物 D、H、J 及び P5 が認められた。また、成熟茎部にはプロメトリン又はその代謝物のグルタチオン抱合体が存在すると推定された。

オートクレーブ加水分解によって未成熟茎部、成熟茎部及び種子からそれぞれ 94.6%TRR (2.49 mg/kg)、78.1%TRR (1.00 mg/kg) 及び 48.3%TRR (0.057 mg/kg) がメタノール/水抽出法より抽出された。代謝物として、未成熟茎部には

Hが54.3%TRR (1.43 mg/kg)、Iが9.4%TRR (0.248 mg/kg)、P5が25.9%TRR (0.682 mg/kg)、成熟茎部にHが32.2%TRR (0.412 mg/kg)、Iが12.1%TRR (0.155 mg/kg)、P5が30.8%TRR (0.394 mg/kg)、種子にIが3.4%TRR (0.004 mg/kg)、P5が20.3%TRR (0.024 mg/kg)認められた。

土壌中のほとんどの残留放射能は0~7.62 cmの深さに2.71~7.64 mg/kg認められた。土壌中には未変化のプロメトリンが0.978~4.02 mg/kg認められた。

(参照2、7)

表10 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	クロロホルム抽出					水相抽出	代謝物					抽出残渣
	ホルム抽出	プロメトリン	B	C	I		D	H	I	J	P5	
未成熟茎部	51.0 (1.34)	38.8 (1.02)	8.1 (0.213)	0.9 (0.024)	1.0 (0.026)	20.0 (0.526)	—	0.2 (0.006)	2.2 (0.060)	—	0.5 (0.012)	26.5 (0.697)
成熟茎部	22.9 (0.293)	11.7 (0.150)	1.9 (0.024)	0.8 (0.010)	0.7 (0.009)	22.5 (0.288)	<0.1 (<0.001)	0.1 (0.001)	3.6 (0.046)	0.8 (0.010)	1.1 (0.014)	42.7 (0.547)
成熟種子	1.7 (0.002)	/	/	/	/	11.0 (0.013)	—	—	0.8 (0.001)	—	—	72.0 (0.085)

/ : 代謝物同定せず () : mg/kg

— : 該当なし

(5) わた③

ポットに[tri-¹⁴C]プロメトリンを0、6.9及び13.8 mg/ポットの用量で土壌に均一に混和し、わた(品種名:Coker100A)を播種し、播種1、3、6、10及び23週後に葉部、茎部、丸さやに分離して採取又は1週間栽培されたわたの苗をホーグランド液で4日間栽培し、[tri-¹⁴C]プロメトリンを0.25 mg/L含む水耕液に移植し、移植後2及び4週間後に植物体を採取し、また、移植後1及び4週間後にCO₂を捕集し、植物体内運命試験が実施された。

土壌処理区においては、処理23週間後に未変化のプロメトリンが葉部及び茎部に16%TRR及び34%TRR、代謝物として微量のHが認められた。種子には残留放射能は認められなかった。

水耕処理区においては、土壌処理区と概ね同様の結果であったが、代謝物Hは認められなかった。また、¹⁴CO₂も認められなかった。(参照2、7)

(6) わた及びだいず

播種17日後のわた(品種名:DPL smoothleaf)又はだいず(品種名:Lee)の苗を[tri-¹⁴C]プロメトリンを0.5 mg/L含む水耕液に移植し、光度30,100ルクス、29.4℃で14時間の明条件下及び23.9℃で10時間の暗条件下に移植後、12、24、36及び48時間後に茎葉及び根部を採取し、加えて代謝物の検討のためわた

では移植 2 日及び 7 日後、だいずでは移植後 2 日後に茎葉と根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

わた及びだいずにおいて、最初の 12 時間で¹⁴C-プロメトリンの吸収量が多かったが、36 時間後にはほとんど停止した。

処理 2 日後の茎葉及び根部における残留放射能の分布は、わたで 37%TRR 及び 63%TRR、だいずで 77%TRR 及び 23%TRR であった。わた及びだいずとも、茎葉部及び根の主要成分は未変化のプロメトリン（わた茎葉：18~24%TRR、わた根部：34~47%TRR、だいず茎葉：53%TRR、だいず根：15%TRR）で、代謝物 H がわたの茎葉に 10~21%TRR、だいずの茎葉に 13%TRR 認められた。わた及びだいずとも根部には代謝物 H は認められなかった。（参照 2、7）

植物におけるプロメトリンの主要代謝経路は、①メチルチオ基の硫黄酸化によるメチルスルフィニル誘導体（スルホキシド）への代謝による代謝物 F の生成、②メチルスルフィニル基の加水分解による代謝物 H（ヒドロキシトリアジン）の生成、③イソプロピル基（1 個または双方）の消失による代謝物 B、C 及び I の生成、④代謝物 I のアミノ基の水酸基への置換による J の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

壤土に池水（pH 7.4）又はシルト質壤土に河川水（pH 8.1）（土壌及び自然水はいずれもスイス）を添加し、 $19.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の暗所で加湿空気を通してプレインキュベートし、[tri-¹⁴C]プロメトリンを約 397 μg /実験ユニットとなるように添加後、 20°C の暗所で加湿空気を通して、最長 268 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試験区における水層中及び土壌中の残留放射能濃度及び分解物は表 11、プロメトリンの水層、底質土壌及び処理区全体の推定半減期は表 12 に示されている。

池水処理区において、水層における主要分解物は H で最大 7.6%TAR であり、ほかに B、F 及び I が 0.3~3.8%TAR 認められた。土壌中における主要分解物は H で最大 10.5%TAR であり、ほかに B、F 及び I が 0.3~2.3%TAR 認められた。

河川水処理区において、水層における主要分解物は H で最大 11.1%TAR であり、ほかに F が最大 5.9%TAR、B 及び I が 0.3~3.4%TAR 認められた。土壌中における主要分解物は H で 6.8%TAR であり、ほかに B、F 及び I が 0.2~1.4%TAR 認められた。

底質土壌/水系におけるプロメトリンの無機化率は低く、処理 268 日後の池水処理区で 0.4%TAR 及び河川水処理区で 0.5%TAR であった。

プロメトリンは水層では速やかに、土壌中では緩やかに分解された。

プロメトリンの推定分解経路は、メチルスルファニル基が水酸基に置換されることによる分解物 H の生成、メチルスルファニル基の酸化及びスルホキシド化された分解物 F の生成、脱アルキル化された分解物 B の生成であり、最終的に CO₂ に分解されると考えられた。(参照 2、7)

表 11 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

土壌 (水層)	処理後 日数(日)	試料	抽出性	プロメ トリン	F	B	H	I	CO ₂	非抽出性	
池水 (壤土)	0	水層	91.4	91.4	LOD	LOD	LOD	LOD	ND	1.2	
		土壌	8.3	8.3	LOD	LOD	LOD	LOD			
	7	水層	50.6	50.6	LOD	LOD	LOD	LOD	<0.05	4.4	
		土壌	45.8	44.6	0.6	0.6	LOD	LOD			
	35	水層	49.5	44.1	2.6	1.3	1.3	LOD	<0.05	5.1	
		土壌	40.0	37.9	1.4	0.8	LOD	LOD			
	58	水層	29.8	21.5	3.8	1.0	2.9	0.6	0.2	15.3	
		土壌	50.5	44.7	2.3	1.3	2.2	LOD			
	149	水層	19.9	15.6	2.2	0.4	1.5	0.3	0.2	12.9	
		土壌	40.1	35.7	1.6	0.8	2.0	LOD			
	268	水層	16.6	3.2	1.9	LOD	7.6	3.6	0.4	34.9	
		土壌	39.2	25.6	0.9	0.6	10.5	1.7			
	河川水 (シルト 質壤土)	0	水層	95.9	95.9	LOD	LOD	LOD	LOD	ND	0.5
			土壌	4.3	4.3	LOD	LOD	LOD	LOD		
7		水層	59.7	59.7	LOD	LOD	LOD	LOD	<0.05	2.3	
		土壌	38.9	38.9	LOD	LOD	LOD	LOD			
30		水層	41.4	39.3	1.2	0.6	LOD	LOD	<0.05	5.0	
		土壌	50.6	49.3	0.6	0.7	LOD	LOD			
58		水層	34.4	25.3	5.9	1.9	1.6	0.4	0.1	7.4	
		土壌	51.4	48.3	1.4	0.7	0.9	LOD			
149		水層	32.2	25.7	4.0	0.9	1.6	LOD	0.4	16.4	
		土壌	45.2	42.4	1.2	0.8	0.5	LOD			
268		水層	29.8	10.2	4.4	0.4	11.1	3.4	0.5	26.0	
		土壌	47.2	37.6	1.3	0.9	6.8	0.6			

ND : 検出されず、LOD : 検出限界未満

表 12 プロメトリンの水層、底質土壌及び処理区全体の推定半減期 (日)

試験区	水層	底質土壌	処理区全体
池水処理区	5.3	177	110
河川水処理区	10.9	381	236

(2) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験

シルト質壤土 (pH 7.25、スイス)、2種類の壤質砂土[① (pH 7.60、スイス) 及び② (pH 5.65、ドイツ)]及び砂壤土 (pH 7.50、スイス) を暗所、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ でプレインキュベートした土壌に[tri- ^{14}C]プロメトリンを $3.84 \sim 4.92 \mu\text{g/g}$ 乾土となるように添加し、加湿空気の通気下に暗所、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で最長 168 日間 (シルト質壤土は最長 351 日間) インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

また、シルト質壤土 (pH 7.25、スイス) を暗所、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ でプレインキュベートした土壌を湛水し、1日2回窒素通気し、 20°C で30日間平衡化した後、[tri- ^{14}C]プロメトリンを $4.86 \sim 4.92 \mu\text{g/g}$ 乾土を添加し、暗所、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で1日2回窒素通気し、最長120日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的条件下及び嫌氣的湛水条件下における各試料中の残留放射能分布及び分解物は表13及び表14、プロメトリン及び分解物の推定半減期は表15に示されている。

好氣的条件下において、主要分解物として F が最大 22.6% TAR、H が最大 31.1% TAR 及び S1 が最大 20.6% TAR 認められ、そのほか I が最大 9.0% TAR 認められた。

嫌氣的湛水条件下においては、主要成分は未変化のプロメトリンで、ほかに分解物 F が最大 2.1% TAR 認められた。

プロメトリンの推定半減期は好氣的条件下で 20.6~121 日、嫌氣的湛水条件下で 1,040~1,070 日であった。

プロメトリンの好氣的条件下における推定代謝経路は、硫黄の酸化による分解物 F を経由した分解物 S1 の生成、スルフィニル及びスルホン酸の水酸基への置換による分解物 H の生成及び脱アルキル化による分解物 I の生成であり、最終的に CO_2 に分解されると考えられた。(参照 2、7)

表 13 好氣的条件下における各試料中の残留放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌	処理後 日数(日)	抽出性	プロメ トリン	I	S1	H	F	CO ₂ + 揮発性	非抽出性
シルト 質壤土	0	94.2	94.2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	/	0.6
	14	86.8	67.8	2.5	<LOD	3.0	13.6	0.2	10.5
	28	74.6	40.8	1.5	7.7	8.4	14.9	0.8	20.1
	56	58.5	16.3	2.2	13.3	15.9	9.4	2.4	34.5
	98	51.0	10.0	3.5	12.8	19.7	4.0	5.2	43.6
	168	33.8	1.1	5.6	12.7	13.7	<LOD	17.0	44.8
	351	12.0	0.2	4.4	5.5	0.8	0.5	30.9	46.3
壤質砂 土①	0	98.3	98.3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	/	0.1
	14	88.9	66.3	2.2	<LOD	3.0	17.3	0.2	9.5
	28	87.2	55.9	<LOD	4.3	6.6	19.2	0.7	16.4
	56	64.9	19.9	2.5	12.5	13.3	14.9	2.0	33.4
	98	58.1	17.2	3.6	10.1	16.7	9.0	5.4	41.7
	168	41.7	1.3	7.7	14.3	17.4	<LOD	12.0	47.5
壤質砂 土②	0	96.9	96.9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	/	<LOQ
	14	96.4	91.7	<LOD	<LOD	<LOD	4.7	0.1	2.9
	28	97.0	88.3	<LOD	<LOD	3.8	4.2	0.1	6.0
	56	90.7	75.4	<LOD	<LOD	10.4	3.8	0.7	14.8
	98	80.7	55.6	<LOD	<LOD	20.2	3.8	0.8	26.6
	168	75.9	39.0	1.8	<LOD	31.1	3.0	0.9	28.4
砂壤土	0	101	101	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	/	0.1
	14	92.5	63.0	5.4	<LOD	1.5	22.6	0.1	12.5
	28	85.7	45.3	2.1	10.0	7.1	20.3	0.6	21.8
	56	63.6	13.8	3.9	19.0	15.3	10.5	1.5	38.0
	98	53.3	4.5	7.2	20.6	18.5	1.7	4.0	48.8
	168	40.7	1.1	9.0	14.7	15.3	<LOD	9.3	43.3

<LOD : 検出限界未満、<LOQ : 定量限界未満、/ : 該当なし

表 14 嫌氣的湛水条件下における各試料中の残留放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌	処理後 日数(日)	試料	抽出性	プロメ トリン	I	S1	H	F	CO ₂ + 揮発性	土壌 非抽出性	
シルト質 壤土	0	水層	95.8	107	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	/	/	
		土壌	11.2								0.4
	14	水層	28.5	99.4	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	ND	/	
		土壌	71.9								0.7
	42	水層	14.4	101	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	ND	/	
		土壌	88.4								1.4
	70	水層	11.2	98.4	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	ND	/	
		土壌	89.4								1.7
	120	水層	9.6	96.8	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	ND	/	
		土壌	89.9								2.0
	シルト質 壤土 (再試験*)	0	水層	99.7	96.4	<LOD	<LOD	<LOD	2.1	/	/
			土壌	<LOD							
58		水層	20.1	95.4	<LOD	<LOD	<LOD	0.2	ND	/	
		土壌	76.0								2.8
120		水層	19.3	88.8	<LOD	<LOD	<LOD	0.4	ND	/	
		土壌	70.1								2.5

注：プロメトリン、I、S1、H及びFの放射能は土壌中の放射能。

<LOD：検出限界未満、/：該当なし

*：水の酸化還元電位が正になったので再試験を実施した。

表 15 好氣的及び嫌氣的湛水条件下におけるプロメトリン及び分解物の推定半減期
(日)

試験条件	土壌	プロメトリン	F	H	S1
好氣的	シルト質壤土	26.4	14.1	74.8	141
	壤質砂土①	26.5	19.3	70.7	114
	壤質砂土②	121	11.9	/	/
	砂壤土	20.6	13.8	142	100
嫌氣的湛水	シルト質壤土	1,070	/	/	/
嫌氣的湛水 (再試験*)	シルト質壤土	1,040	/	/	/

/：参照資料に記載なし。

*：水の酸化還元電位が正になったので再試験を実施した。

(3) 好氣的、好氣的/嫌氣的湛水及び滅菌好氣的土壌中運命試験

砂壤土 (pH 6.5、ドイツ) に[tri-¹⁴C]プロメトリンを 10 mg/kg 乾土となるように土壌処理し、好氣的条件下で暗所 25°C、最長 360 日間インキュベート、好氣的条件下で暗所 25°C、30 日間インキュベートした後に湛水し窒素通気して暗所 25°Cで最長 90 日間インキュベート、又は土壌を滅菌した後に好氣的条件下で

暗所 25℃、最長 90 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

好氣的、好氣的/嫌氣的湛水及び滅菌好氣的土壌の放射能分布及び分解物は表 16 に示されている。

好氣的条件下における主要分解物は H で最大 26.2% TAR であった。ほかに B が最大 4.5% TAR 認められた。好氣的/嫌氣的湛水条件下及び滅菌好氣的条件下では、プロメトリンの分解は僅かであり、分解物として H 及び B が認められた。

プロメトリンは緩慢に分解され、好氣的条件下ではメチルチオ基の加水分解物が生成され、脱アルキル化されると考えられた。

好氣的条件下におけるプロメトリンの推定半減期は 286 日であった。(参照 2、7)

表 16 好氣的、好氣的/嫌氣的湛水及び滅菌好氣的土壌の放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験条件	処理後 日数(日)	抽出性	プロメト リン	B	H	CO ₂ + 揮発性	非抽出性
非滅菌/ 好氣的	0	97.0	97.0	ND	ND	ND	0.3
	30	97.8	92.5	3.4	1.9	0.1	2.1
	60	95.4	86.4	4.5	4.5	0.2	6.2
	90	100	91.1	3.9	5.1	0.2	2.4
	180	77.8	64.6	0.8	12.4	0.3	14.8
	360	66.4	37.3	1.1	26.2	0.5	30.8
好氣的/ 嫌氣的湛水	60	91.9	83.7	4.2	4.0	<0.1	3.3
	90	87.2	81.1	3.9	2.2	<0.1	3.7
滅菌/ 好氣的	30	96.8	92.2	3.3	1.3	ND	1.7
	60	96.0	89.0	4.7	2.3	<0.1	2.0
	90	96.8	91.0	3.7	2.1	<0.1	3.4

ND: 検出されず

(4) 土壌吸着試験

6 種類の国内土壌 [軽埴土 (宮城、新潟、茨城、和歌山)、シルト質埴壤土 (茨城) 及び砂質埴壤土 (愛知)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 3.67~228 であり、有機炭素含有量により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 171~13,400 であった。(参照 2、7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌各緩衝液に [tri-¹⁴C]プロメトリンを 1.5 mg/L となるように添加し、25℃で最長

30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

処理7日後を除き試験期間を通じて90%以上がプロメトリンであり、プロメトリンはいずれのpHにおいても25℃、30日間のインキュベートで安定であると考えられた。処理7日後に分解物Zが0.5~17.9%TRR認められたが、汚染によるものと考えられた。(参照2、7)

(2) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水/自然水)

滅菌蒸留水及び滅菌自然水[河川水(茨城)、pH 7.3]にプロメトリンを5 mg/Lとなるように添加し、キセノン光(光強度: 36.7~38.9 W/m²、波長: 300~400 nm)を照射し、25℃で最長14日間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

プロメトリンの推定半減期は、滅菌蒸留水で3.9日(東京春季太陽光換算値: 18.4日)、滅菌自然水で5.3日(東京春季太陽光換算値: 26.5日)であった。暗所対照区では、14日を超えた。(参照2、7)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

リン酸緩衝液(pH 7)に[tri-¹⁴C]プロメトリンを約5 mg/Lとなるように添加し、キセノン光(光強度: 58.0±4.01 W/m²、波長: 300~400 nm)を照射し、25±1℃で最長36日間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

プロメトリンの推定半減期は59日(東京春季太陽光換算値: 440日)であった。暗所対照区においてはプロメトリンの分解は認められなかった。

光照射区において、未変化のプロメトリンは処理36日後に64.0%TARであり、ほかに分解物としてHが最大9.08%TAR、Q/Zが最大7.44%TAR及びBが最大6.79%TAR認められた。

緩衝液中でのプロメトリンの推定分解経路は、メチルチオ基の硫黄の酸素置換による分解物Qの生成、イソプロピル基の消失による分解物Bの生成、メチルチオ基の水酸化による分解物Hの生成及びメチルチオ基の消失による分解物Zの生成であると考えられた。(参照2、7)

(4) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌自然水[池水(英国)、pH 7.37]に[tri-¹⁴C]プロメトリンを約5 mg/Lとなるように添加し、キセノン光(光強度: 38.5 W/m²、波長: 300~400 nm)を照射し、25±2℃で最長8日間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

プロメトリンの推定半減期は7.1日(北緯35度の春季太陽光換算値: 35.0日)であった。

自然水中での未変化のプロメトリンは処理8日後に48.8%TARであり、暗所対照区では93.4%TARであった。分解物としてBが最大19.0%TAR、Hが最大

8.66%TAR、I が最大 7.41%TAR、W2+C が最大 4.88%TAR、Z+W1 が最大 7.12%TAR 認められた。

自然水におけるプロメトリンの推定分解経路は、イソプロピル基の水酸化による分解物 W1 の生成、イソプロピル基の消失による分解物 B 及び C の生成、メチルチオ基の水酸化による分解物 H の生成及び H のイソプロピル基の消失による分解物 I の生成、分解物 H 及び I の水酸基の消失による分解物 W2 及び Z の生成であると考えられた。(参照 2、7)

5. 土壌残留試験

砂壤土(佐賀)、壤土(愛知)、火山灰土・壤土(神奈川、鹿児島及び岩手)、沖積土・壤土(神奈川)、洪積火山灰土・壤土(埼玉)、鉍質土(静岡)、沖積土・埴壤土(埼玉)及び火山灰土(茨城)を用いて、プロメトリンを分析対象とした土壌残留試験(ほ場又は容器内)が実施された。

結果は表 17 に示されている。(参照 2、7)

表 17 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期(日)
				プロメトリン
ほ場試験	畑地	3,600 g ai/ha ¹⁾ (1回)	砂壤土	5.5
			壤土	27.9
		1,000 g ai/ha ²⁾ (1回)	火山灰土・壤土	19.9
			火山灰土・壤土	3.8
	水田	1,000 g ai/ha ²⁾ (2回)	沖積土・壤土	11.7
			火山灰土・壤土	28.4
容器内試験	畑地条件	5 mg/kg ³⁾ (1回)	洪積火山灰土・壤土	31.2
			鉍質土	113
	水田条件	4 mg/kg ³⁾ (1回)	沖積土・埴壤土	97.6
			火山灰土	75.5

1)水和剤、2)粒剤、3)純品を使用。

6. 作物残留試験

水稻、野菜等を用いて、プロメトリンを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。プロメトリンの最大残留値は、最終散布 41 日後に収穫した稲わらの 0.24 mg/kg であった。また、可食部では全て定量限界未満であった。(参照 2、7)

7. 一般薬理試験

プロメトリンのマウス、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 2、7)

表 18 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	筋弛緩作用及び運動協調性	ローターロッド法	ICR マウス	雄 12	0、200、600、 2,000 (経口)	200	600	落下例の増加
		斜板法	ICR マウス	雄 11	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
		ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 10 ~11	0、200、600、 2,000 (経口)	200	600	睡眠時間延長
呼吸循環器系	呼吸、血圧、心電図、心拍数及び血流量 (麻酔下)	雑種 イヌ	雌雄 各 3	0、600 (腹腔内)	—	600	呼吸数及び心拍数の増加、血圧の下降、血流量減少、P-Q、QRS 及び QT 時間の短縮傾向	
自律神経系	一般作用 (麻酔下)				—	2,000	血圧の下降	
	上頸交感神経節前線維刺激 (麻酔下)				2,000	—	影響なし	
	上頸交感神経節後線維刺激 (麻酔下)				2,000	—	影響なし	
	ノルアドレナリンの作用に対する影響 (麻酔下)	雑種 ネコ	雌雄 各 4~5	2,000 (腹腔内)	2,000	—	影響なし	
	迷走神経刺激による降圧及び心拍数減少に対する影響 (麻酔下)				2,000	—	影響なし	
	アセチルコリンによる降圧作用に対する影響 (麻酔下)				—	2,000	降圧作用抑制	
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 10 ~12	0、60、200、 600、2,000 (経口)	60	200	腸管輸送能の亢進	

溶媒；経口投与：0.5% CMC 溶液、腹腔内投与：0.5% CMC 添加生理食塩液
—：最小作用量又は最大無作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロメトリン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。
(参照 2、7)

表 19 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^{a)}	SD ラット 雌 5 匹	/	>2,000	2,000 mg/kg 体重/日：顔面汚れ、立毛及び糞便量減少 (3 例) 死亡例なし
経口 ^{b)}	ラット (系統不明) 5 匹 (雌雄匹数不明)	3,750		2,500 mg/kg 体重以上：腹臥、昏睡及び不規則性呼吸 2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^{c)}	Donryu ラット 雄 6 匹	3,750	/	2,670 mg/kg 体重/日以上：不安状態及びうずくまり 2,670 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^{d)}	SD ラット 雌雄各 10 匹	3,350	3,100	2,100 mg/kg 体重以上：嘔吐、流涎及び運動機能低下 2,100 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^{e)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,450	1,440	839 mg/kg 体重以上：鎮静、運動失調、昏睡、流涎、尿失禁及び下痢 1,049 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^{e)}	ddy マウス 雌雄各 10 匹	2,200	2,690	1,470 mg/kg 体重以上：鎮静、運動失調、痙攣様発作、脱力、昏睡、流涎、流涙及び立毛 雌雄：1,843 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内 ^{e)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	382	397	210 mg/kg 体重(雄)、262 mg/kg 体重以上：鎮静、昏睡、運動失調、流涎、尿失禁及び下痢 雄：262 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：328 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内 ^{e)}	ddy マウス 雌雄各 10 匹	394	402	289 mg/kg 体重以上：鎮静、運動失調、昏睡、流涎、尿失禁、下痢 雌雄：347 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 ^{e)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>4,000	>4,000	4,000 mg/kg 体重：軽微な立毛及び鎮静 雌雄：4,000 mg/kg 体重で死亡例
皮下 ^{e)}	ddy マウス 雌雄各 10 匹	>4,000	>4,000	4,000 mg/kg 体重：軽微な鎮静及び立毛 雌雄：4,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮 ^{d)}	Wistar ラット 雄 10 匹	>2,500	/	症状及び死亡例なし
経皮 ^{d)}	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

経皮 ^{e)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^{e)}	ddy マウス 雄 10 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		2.17 mg/L : 呼吸数減少、呼吸深度増加、音反応減退、活動低下、流涎、後肢撤去反射低下 死亡例なし
		>2,170	>2,170	
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,260	>2,260	2.26 mg/L : 呼吸運動異常、流涎、半閉眼、呼吸異常、鼻口部及び顎周辺被毛褐色汚染 死亡例なし

溶媒 ; a) : 1%CMC、b) : 20%アラビアゴム溶液、c) : 10%アラビアゴム溶液、d) : プロピレングリコール、e) : コーンオイル、f) : エタノール及び g) : 蒸留水

プロメトリンの代謝物 H を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 2、7)

表 20 急性毒性試験概要 (代謝物 H)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	呼吸困難、立毛及び屈曲位 死亡例なし

溶媒 : 0.1%ポリソルベート含有 0.5%CMC

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与当日~1 日後以降) が認められた。

500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で歩行運動量が低下 (投与当日) し、同投与群の雌及び 1,500 mg/kg 体重投与群の雄で総運動量の低下 (投与当日) が認められた。

詳細な機能検査 (FOB) 及び神経病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重以上の雌雄で歩行運動量の低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 7)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ及びヒマラヤウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して弱い刺激性が認められ

た。

Hartley モルモット及び Pirbright White モルモットを用いた Buehler 法及び Optimaization test 法による皮膚感作性試験が実施され、経皮投与による感作性は認められなかったが、皮内投与による惹起において感作性が認められた。(参照 2、7)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500、1,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.2	32.3	64.0	340
	雌	4.0	40.0	80.8	367

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄で体重増加抑制等、雌で RBC 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 32.3 mg/kg 体重/日、雌: 40.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、7)

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 増加 ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ Hb 減少 ・ ALP 及び Chol 増加 ・ 限局性尿細管拡張
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Ht 減少 ・ PLT 及び Ret 増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.81	8.26	70.6
	雌	0.89	8.13	82.8

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量²増加、Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：8.26 mg/kg 体重/日、雌：8.13 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ フィブリノーゲン減少 ・ 血小板増加 ・ 心拍数増加 ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 線維化を伴う限局性肝細胞壊死[§] ・ 肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht 及び PTT 減少 ・ ALT、GGT 増加 ・ TG 減少 ・ 尿ケトン体増加 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 肝顆粒球浸潤
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料³＞

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（0、30、100、300、600、1,000、3,000、10,000 及び 30,000 ppm、検体摂取量（計算値）：0、4.5、15、45、90、150、450、1,500 及び 4,500 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

30,000 ppm 投与群の動物は 2 週間後までに全例死亡し、毒性所見は胃腸管粘膜の赤色化や胃潰瘍等消化管に限定されていた。10,000 ppm 投与群で小腸粘膜の暗桃赤色化が認められたが、病理組織学的な影響は認められなかった。

3,000 ppm 以下の投与群において毒性所見は認められなかった。（参照 2、3、7）

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体、雄：0、500、1,000 及び 2,000 ppm、雌：0、250、500 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

³ 検体の純度等詳細が不明なため参考資料とした。

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄		33	67	135
	雌	19	40	79	

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 2 週以降）が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm（33 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,000 ppm（79 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 7）

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）＜参考資料 4＞

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、3、7）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

本剤においては、慢性毒性試験[11. (1) 及び 11. (2)]が製剤を用いて行われた。食品安全委員会はこれらの試験について、以下の理由により評価可能な試験であると判断した。

- 1) 製剤に含まれる他の成分による影響は認められていない。
- 2) EPA において製剤を用いた試験を評価資料として用いている。

なお、この判断については、今後の評価の前例とはせず、その都度判断するものとする。

(1) 2 年間慢性毒性試験（ラット）（製剤）

ラット（系統不明、一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（50%水和剤、有効成分：0、50、250 及び 1,250 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	9.1	46.3
	雌	2.5	12.6	62.5

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,250 ppm（雄：46.3 mg/kg 体重/日、雌：62.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7）

4 感染症が各群でみられていることから、参考資料とした。

(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) (製剤)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌 (80%水和剤、有効成分: 0、15、150 及び 1,500 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で慢性肝細胞色素沈着、腎臓尿細管変性、同投与群の雌雄で骨髄萎縮が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm であると考えられた。

なお、本試験においては、摂餌量に関する情報が不十分であったことから、食品安全委員会において IPCS の換算係数 (参照 6) を基に検討した結果、無毒性量に相当する検体摂取量は 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 2、3、7)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Fischer ラット [発がん群: 一群雌雄各 40 匹、慢性毒性群: 一群雌雄各 16 匹 (12 か月及び 18 か月に各 8 匹と殺)] を用いた混餌 (原体: 0、30、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	11.1	38.0	119
	雌	1.3	12.6	45.4	140

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、同投与群の雌で肝壊死巣が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 11.1 mg/kg 体重/日、雌: 12.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、7)

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・LDH 減少 ・尿蛋白及び尿比重増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・腎コロイド変性* 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・RBC、WBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・LDH 減少 ・尿蛋白、尿中赤血球及び円柱増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・腎細胞浸潤及びコロイド変性*
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・尿 pH、ウロビリノーゲン及び尿中結晶増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝壊死巣
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：硝子円柱に相当する所見。

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SD ラット [発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹及び中間と殺群：一群雌雄各 10 匹（52 週後にと殺）] を用いた混餌（原体：0、10、100、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	750 ppm	1,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.38	3.90	29.5	40.9
	雌	0.49	4.91	37.3	80.6

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm（雄：29.5 mg/kg 体重/日、雌：37.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、7）

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 12 週以降）及び摂餌量（投与 1 週）減少 ・腎盂の結石 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 12 週以降）及び摂餌量（投与 1 週）減少 ・Hb 及び Ht 減少 ・腎絶対及び比重量増加
750 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、1,000 及び 3,000

ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 31 2 年間発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	145	475
	雌	1.5	164	530

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、非腫瘍性病変として、3,000 ppm 投与群の雄で脾臓髓外造血亢進、腸間膜リンパ節過形成及びアミロイド沈着 (盲腸)、雌で体重増加抑制、アミロイド沈着 (肺) 等が認められた。なお、1,000 ppm 以下では病理組織学的検査は実施されていない。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、7)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	750 ppm	1,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.63	47.5	93.1
		雌	0.70	52.8	102
	F ₁ 世代	雄	0.65	48.2	100
		雌	0.72	54.6	109

各投与群における毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物で、750 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 10 ppm (P 雄: 0.63 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.70 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.65 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 0.72 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3、7)

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 7 日以降）	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 7 日以降）	
	750 ppm 以上	750 ppm 以下 毒性所見なし		・体重増加抑制及び摂餌量減少
	10 ppm			毒性所見なし
児動物	1,500 ppm		・低体重及び体重増加抑制	・低体重及び体重増加抑制
	750 ppm 以上	・低体重及び体重増加抑制	・低体重及び体重増加抑制	750 ppm 以下 毒性所見なし
	10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	

(2) 3 世代繁殖試験（ラット）（製剤）〈参考資料⁵⁾〉

ラット（系統不明、一群雄：10 匹、雌：20 匹）を用いた混餌 [50%水和剤：0、50 及び 100 ppm、検体摂取量（計算値⁶⁾）：2.5～5.0 mg/kg 体重/日及び 5～10 mg/kg 体重/日] 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、7）

(3) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6 日～15 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物で、250 mg/kg 体重/日投与群で多尿、体重増加抑制（妊娠 10 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～11 日）が認められた。

胎児で、100 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延（趾骨及び踵骨）の増加が、250 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延（第 5 胸骨分節）が 4 例に認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、7）

(4) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 26 匹）の妊娠 6 日～15 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 含有 3%コーンスターチ液）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 7 及び 8 日）、体重

⁵⁾ 用量設定が 2 用量のみの試験であることから参考資料とした。

⁶⁾ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（以下同じ。）（参照 6）

増加抑制（妊娠 6～16 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～7 日以降）が認められた。胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延（胸骨及び中手骨）が認められた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、7）

（5）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7 日～19 日に強制経口（原体：0、2、12 及び 72 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 含有 3%コーンスターチ液）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物においては、72 mg/kg 体重/日投与群で流産（2 例、妊娠 16 及び 23 日）、体重増加抑制（妊娠 10～14 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 13～14 日以降）が認められた。また、同投与群において、統計学的有意差はないが、後期吸収胚の増加及び平均生存胎児数の減少が認められた。

胎児においては、72 mg/kg 体重/日投与群で前肢近位指節骨の骨化遅延が認められた。

本試験において、72 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、同投与群胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、7）

1 3. 遺伝毒性試験

プロメトリン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウス及び細菌を用いた宿主経路試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロメトリンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、7）

表 34 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 及び M-45 株)	250~10,000 µg/well	陰性
	DNA 修復試験	(菌種・菌株不明)	~1,000 µg/プレート	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	5~2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> -)	50~10,000 µg/プレート (+/-S9)	
	染色体異常試験	ヒトリンパ球由来細胞	7.5~120 µg/mL (-S9) 10~80 µg/mL (+S9)	陰性
UDS 試験	ラット培養肝細胞	~156 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	宿主經由試験 復帰突然変異試験	Swiss Webster マウス (雄) <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1538 株)	<急性暴露法> 930~3,750 mg/kg (単回経口投与) <亜急性暴露法> TA1535 : 500~1,900 mg/kg 体重/日 (5 回経口投与) TA1538 : 465~1,870 mg/kg 体重/日 (5 回経口投与)	陰性
		B6C3F1 マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 8 匹)	①1,920 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 16, 24 及び 48 時間後に採取) ②480~1,920 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間に採取)	陰性

主として動物、植物及び土壤中由来の代謝物 H の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 35 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2、7)

表 35 遺伝毒性試験概要 (代謝物 H)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①156~2,500 µg/プレート(-S9) ②313~5000 µg/プレート(+S9)	陰性

1.4. その他の試験

(1) 28日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量: 0、106、413 及び 1,040 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

5,000 ppm 投与群で体重増加抑制 (投与 0~3 日) が認められた。また、同投与群において脾臓細胞 10⁶ 個当たりの IgM 抗体産生細胞数及び脾臓当たりの IgM 抗体産生細胞数が統計学的に有意に減少した。

本試験において、一般毒性及び免疫毒性に対する無毒性量は 2,000 ppm (413 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロメトリン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたプロメトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、プロメトリンは 8 時間後に C_{max} に達した。プロメトリンの吸収率は少なくとも 91.6% と算出された。プロメトリンは主に胆汁中に排泄された。投与後 168 時間に尿及び糞中に 86~98% が排泄された。

未変化のプロメトリンは尿中には 1.86% TAR、糞中に 1.96% TAR 排泄された。代謝物は尿中に Bn、K、O、S 等、糞中に B、H、I、K、P 等、胆汁中に Ag、B、C 等が認められた。

¹⁴C で標識されたプロメトリンを用いた植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として I (水稻)、C 及び P2/P4 (セルリー) 並びに H (わた及びだいず) が検出された。

プロメトリンを分析対象とした作物残留試験の結果、最大残留値は稲わらの 0.24 mg/kg であった。可食部においては全て定量限界未満であった。

各種毒性試験の結果、プロメトリン投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (貧血)、腎臓 (重量増加等) 及び肝臓 (重量増加等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として、I、C、H 及び P2/P4 が認められたが、代謝物 I、C 及び H はラットにおいて認められる代謝物であり、代謝物 P2/P4 はラットで認められた代謝物 I のアルコール体であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をプロメトリン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 36 に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表 37 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 10 ppm (雄 : 0.63 mg/kg 体重/日、雌 : 0.70 mg/kg 体重/日) であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量は 300 ppm (雄 : 11.1 mg/kg 体重/日、雌 : 12.6 mg/kg 体重/日) であり、2 世代繁殖試験で認められた主な毒性所見 (体重増加抑制) は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①においても認められた。これらの試験における無毒性量の差は用量設定の違いによるものであると考えられることから、ラットにおける無毒性量は 11.1 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。

以上より、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、プロメトリンの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 150 mg/kg 体重であつ

たことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	150 mg/kg 体重
(安全係数)	100

参考

<米国 EPA>

cRfD	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(NOEL)	3.75 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD (13~49 歳女性)	0.12 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	12 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ARfD (一般の集団)	設定の必要なし
--------------	---------

(参照 3、4)

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

表 36 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参 考 (農薬抄録)
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0、50、500、1,000、5,000 ppm	/	雄：32.3 雌：40.0	雄：3.2 雌：4.0
		雄：0、3.2、32.3、64.0、 340 雌：0、4.0、40.0、80.8、 367		雄：体重増加抑 制等 雌：RBC 及び Ht 減少等	雌雄：体重増加 抑制等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：0、500、1,000、2,000 雌：0、250、500、1,000		雄：33 雌：79	雄：33 雌：79
		雄：0、33、67、135 雌：0、19、40、79		雄：体重増加抑 制及び摂餌量減 少 雌：毒性所見な し (亜急性神経毒 性は認められな い)	雄：体重増加抑 制及び摂餌量減 少 雌：毒性所見な し (亜急性神経毒 性は認められな い)
2 年間慢性毒 性試験	0、50、250、1,250 ppm (50%水和剤)	雄：46.3 雌：62.5	雄：9.1 雌：12.6		
	雄：0、1.8、9.1、46.3 雌：0、2.5、12.6、62.5	雌雄：毒性所見 なし	雄：肝臓脂肪変 性 雌：肝体重比増 加		
2 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験①	0、30、300、1,000、3,000 ppm	雄：11.1 雌：12.6	雄：11.1 雌：12.6		
	雄：0、1.1、11.1、38.0、 119 雌：0、1.3、12.6、45.4、 140	雄：体重増加抑 制等 雌：肝壊死巣 (発がん性は認 められない)	雄：体重増加抑 制等 雌：RBC 減少等 (発がん性は認 められない)		

2年間慢性毒性/発がん性併合試験②	0、10、100、750、1,500 ppm	雄：29.5 雌：37.3 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：29.5 雌：37.3 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：29.5 雌：37.3 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	雄：0、0.38、3.90、29.5、40.9 雌：0、0.49、4.91、37.3、80.6			
2世代繁殖試験	0、10、750、1,500 ppm	親動物及び 児動物とも 雄：0.6 雌：0.7 繁殖能 0.65	親動物及び児動物： P雄：0.63 P雌：0.70 F _{1a} 雄：0.65 F _{1a} 雌：0.72 親動物及び児動物の雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物： P雄：0.63 P雌：0.70 F _{1a} 雄：0.65 F _{1a} 雌：0.72 親動物及び児動物の雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	P雄：0、0.63、47.5、93.1 P雌：0、0.70、52.8、102 F ₁ 雄：0、0.65、48.2、100 F ₁ 雌：0、0.72、54.6、109			
発生毒性試験①	0、25、100、250		母動物：100 胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：摂餌量減少 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)

	発生毒性試験 ②	0、10、50、250	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨不完全化骨等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨不完全化骨等 (催奇形性は認められない)
マウス	2年間発がん性試験	0、10、1,000、3,000 雄：0、1.4、145、475 雌：0、1.5、164、530	雄：475 雌：164 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)		雄：1.4 雌：1.5 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、2、12、72	母動物及び胎児：12 母動物：摂餌量減少 胎児：胚吸収	母動物及び胎児：12 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：12 母動物：体重増加抑制等 胎児：不完全骨化 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、0.81、8.26、70.6 雌：0、0.89、8.13、82.8		雄：8.26 雌：8.13 雌雄：肝絶対及び比重量増加、Ht減少等	雄：8.26 雌：8.13 雄：体重増加抑制等 雌：肝顆粒球浸潤等

2年間慢性毒性試験	0、15、150、1,500 ppm (80%水和剤)	3.75	3	3.0
	雌雄：0、0.3、3、30		雌雄：骨髓萎縮等	
ADI (cRfD)		NOAEL : 3.75 UF : 100 cRfD : 0.04	NOAEL : 3 SF : 100 ADI : 0.03	NOAEL : 0.63 SF : 100 ADI : 0.0063
ADI 設定根拠資料		イヌ2年間慢性毒性試験	イヌ2年間慢性毒性試験	ラット2世代繁殖試験

NOAEL：無毒性量 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

1)：無毒性量の欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

／：資料なし

表 37 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	2,000	雌：－ 雌：顔面の汚れ、立毛及び糞便量減少
	急性毒性試験	2,500、5,000	雌雄：－ 雌雄：腹臥、昏睡及び不規則呼吸
	急性毒性試験	1,780、2,670、 4,000、6,000	雌雄：1,780 雌雄：不安状態及びうずくまり
	急性毒性試験	0、2,100、2,500、 3,600、4,300、5,200	雌雄：－ 雌雄：嘔吐、流涎及び運動機能低下
	急性毒性試験	0、839、1,050、 1,310、1,640、 2,050、2,540	雌雄：－ 雌雄：鎮静、運動失調、昏睡、流涎、尿失禁及び下痢
	急性神経毒性 試験	0、150、500、1,500	雌雄：150 雌雄：歩行運動量の低下
マウス	急性毒性試験	0、1,470、1,840、 2,300、2,880、 3,600、4,500 (雄の み)、5,630(雌のみ)	雌雄：－ 雌雄：鎮静、運動失調、痙攣様発作、脱力、昏睡、流涎、流涙 及び立毛
ARfD			NOAEL：150 SF：100 ARfD：1.5
ARfD 設定根拠資料			急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できない
1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	GS11354	<i>N</i> -イソプロピル-6-メチルスルファニル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
C	GS26831	6-メチルスルファニル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
D	GS17791 (ammeline)	4,6-ジアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-オール
E	GS35713 (ammelide)	6-アミノ-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジオール
F	GS16141 SYN501306	<i>N,N'</i> -ジイソプロピル-6-メタンスルフィニル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
G	GS16158	<i>N,N'</i> -ジイソプロピル-6-メタンスルホニル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
H	GS11526 ヒドロキシプロメトリン、 ヒドロキシプロパジン	4,6-ビス-イソプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-オール
I	GS17794	4-アミノ-6-イソプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-オール
J	GS11957	6-イソプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジオール
K	CGA10582	2-アセチルアミノ-3-(4,6-ジアミノ[1,3,5]トリアジン-2-イルスルファニル)-プロピオン酸
L	GS14129	<i>N</i> -イソプロピル-6-メタンスルフィニル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
M	CSA A084330	<i>N,N'</i> -ジイソプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4,6-トリアミン
N	CSA A090893	<i>N</i> -イソプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4,6-トリアミン
O	メラミン	2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジン
P	GS11955	4,6-ビス-イソプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-チオール
Q	G31435 プロメトン GS12756	<i>N,N'</i> -ジイソプロピル-6-メトキシ-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
R	GS14626	<i>N</i> -イソプロピル-6-メトキシ-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
S	プロメトリン S-S 二量体	1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン,6,6'-ジチオビス[<i>N,N'</i> -ビス(1-メチルエチル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン]
T	代謝物[B]S-S 二量体	1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン,6,6'-ジチオビス[<i>N</i> -(1-メチルエチル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン]
U	S-S 二量体(プロメトリン と代謝物[B])	1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン,6-[[4-アミノ-6-[(1-メチルエチル)アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル] <i>N,N'</i> -ビス(1-メチルエチル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン]
V	CGA229247	6-メタンスルフィニル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン

X	MCO-IV-34	6-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジオール
Z	—	<i>N,N'</i> -ジイソプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
P1	代謝物[H]の側鎖アルコール	4-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミノ)-6-イソプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-オール
P2	代謝物[I]の側鎖アルコール体 MCO-III-25	4-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-オール
P3	代謝物[H]の側鎖アルコール体	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミノ)-6-イソプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-オール
P4	代謝物[I]の側鎖アルコール体	4-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-オール
P5	シアヌル酸	[1,3,5]トリアジン-2,4,6-トリオール
P6	CGA236433 thiodiaminotriazine	4,6-ジアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-チオール
S1	UK2	4,6-ビス-イソプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-スルホン酸
W1	—	2-(4-イソプロピルアミノ-6-メチルスルファニル-[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オール
W2	GS28304	<i>N</i> -イソプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン
Ag	—	プロメトリンの脱チオメチル体のグルタチオン抱合体
Ac	—	プロメトリンの脱チオメチル体のシステイン抱合体
Asg	—	プロメトリンの <i>S</i> -グルクロン酸抱合体
An	—	プロメトリンの脱チオメチル体の <i>N</i> -アセチルシステイン抱合体
Bn	—	代謝物 B の脱チオメチル体の <i>N</i> -アセチルシステイン抱合体
Bc	—	代謝物 B の脱チオメチル体のシステイン抱合体
Cg	—	代謝物 C の脱チオメチル体のグルタチオン抱合体

— : 略称なし

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
IgM	免疫グロブリンM
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
CMC	カルボキシメチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1973年度	1	1,000G 湛水散布	2	41			<0.005	<0.005
	1		2	69			<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1973年度	1		2	41			0.24	0.17
	1		2	69			<0.01	<0.01
水稻 (玄米) 1972年度	1	600G 湛水散布	1	88	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
	1		1	123	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
小麦 (種子) 1974年度	1	1,000WP 土壌散布	1	94	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	68	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
小麦 (種子) 1974年度	1	1,000WP 土壌散布	1	170	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
			2	87	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
小麦 (わら) 1974年度			1	170	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	87	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
小麦 (青刈) 1974年度			1	127	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			2	44	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
大麦 ^{a)} (種子) 1974年度	1	850EC 土壌散布	1	149	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
大麦 ^{a)} (麦わら) 1974年度			1	149	<0.003	<0.003	<0.02	<0.02
大麦 (種子) 2011年度	1	1,000WP 土壌散布	2	82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		2	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
とうもろこし (生食用子実) 1977年度	1	1,000WP 土壌散布	1	105	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	98	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
とうもろこし (乾燥子実) 1977年度	1		1	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
とうもろこし (青刈) 1985年度	1	800WP 土壌散布	1	60	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				70	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	53	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				63	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
はとむぎ (種子) 1980年度	1	500EC	1	159	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05
	1	土壌散布	1	110	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05
はとむぎ (青刈) 1980年度	1	500EC 土壌散布	1	91			<0.04	<0.04
だいず (乾燥子実) 1974年度	1	400EC	1	122	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
	1	土壌散布	1	131	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
だいず (乾燥子実) 1984年度	1	1,000WP	1	142	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
	1	土壌散布	1	115	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
だいず (乾燥子実) 1984年度	1	1,500WP	1	126	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	土壌散布	1	116	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいず (乾燥子実) 1986年度	1	800WP	1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	土壌散布	1	153	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
あずき (乾燥子実) 1986年度	1	800WP	1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	土壌散布	1	133	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
あずき (乾燥子実) 2010年度	1	1,000WP	1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	土壌散布	1	122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
べにばないんげん (乾燥子実) 2005年度	1	800WP	1	132			<0.01	<0.01
	1	土壌散布	1	123			<0.01	<0.01
らっかせい (子実) 1973年度	1	1,000G	2	102	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
	1	土壌散布	2	123	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
らっかせい (乾燥子実) 1990年度	1	1,000WP	1	145	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	土壌散布	1	137	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
菜豆 (乾燥子実) 1986年度	1	1,000WP	1	108	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	土壌散布	1	106	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
やまのいも (塊茎) 1983年度	1	480G	1	154	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1	土壌散布	1	202	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
やまのいも (塊茎) 1996年度	1	800WP (散布法記 載なし)	1	112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	180	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	180	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (葉球) 1972年度	1	1,000WP 土壌散布	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	85	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (鱗茎) 1981年度	1	500WP 土壌散布	1	127	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,000WP 土壌散布	1	225	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 1986年度	1	800WP 土壌散布	1	85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				102	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		86	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			110	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
ねぎ (茎葉) 1977年度	1	500WP 土壌散布	1	64	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				126	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		72	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
			149	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
にんじん (可食部) 1979、 1980年度	1	1,000WP 土壌散布	2	65	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
	1		2	40	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
菜豆 (さやいんげん) 1986年度	1	1,000WP 土壌散布	1	71	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	72	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
だいず (えだまめ) 1974年度	1	400EC 土壌散布	1	102	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
	1		1	91	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
だいず (えだまめさや) 1974年度	1		1	102	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
	1		1	91	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
だいず (えだまめ) 1984年度	1	1,500WP 土壌散布	1	99	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいず (えだまめ) 1986年度	1	800WP 土壌散布	1	109	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	96	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

a) : はだかむぎ

G : 粒剤、WP : 水和剤、EC : 乳剤

/ : 該当なし

<参照>

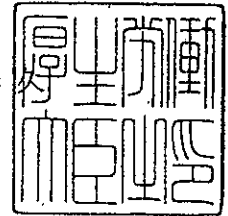
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 プロメトリン（除草剤）（平成 24 年 4 月 25 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 3 U.S. EPA : Reregistration Eligibility Decision(RED) : Prometryn (1996)
- 4 U.S. EPA : R.E.D.Facts : PROMETRYN (1996)
- 5 食品健康影響評価について（平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省発令食安 0130 第 7 号）
- 6 IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE
- 7 農薬抄録 プロメトリン（除草剤）（平成 26 年 8 月 12 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 8 プロメトリンの食品健康影響評価に係る追加資料要求事項回答書：シンジェンタジャパン株式会社、2014 年、未公表



厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくヘキサコナゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ヘキサコナゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：ヘキサコナゾール[Hexaconazole (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

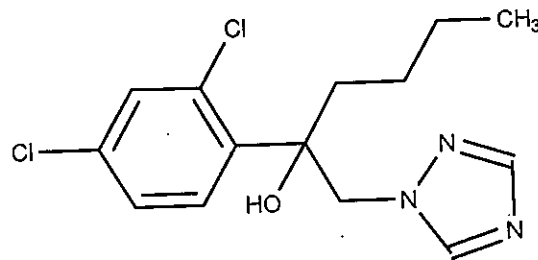
トリアゾール系の殺菌剤である。糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により、殺菌作用を示すものと考えられている。

(3) 化学名

(*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)hexan-2-ol (IUPAC)

α -Butyl- α -(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{17}Cl_2N_3O$
分子量	314.21
水溶解度	14 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 3.9$ (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

2.0%ヘキサコナゾールフロアブル

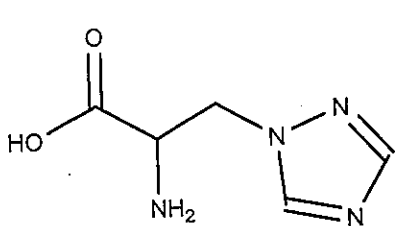
作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ヘキサコナゾールを含 む農薬の 総使用回数	
りんご	斑点落葉病 モニリア病 褐斑病	1000 倍	200~700 L/10 a	収穫 7 日前 まで	3 回以内	散布	3 回以内	
	なし	赤星病 黒星病 うどんこ病						1000~ 2000 倍
もも ネクタリン		灰星病 黒星病						1000 倍
かき	うどんこ病	1000~ 2000 倍		収穫 7 日前 まで	1 回			1 回
おうとう	灰星病	1000 倍		収穫前日 まで	2 回以内			2 回以内
すもも				収穫 7 日前 まで				
あんず				収穫前日 まで				
いちじく	さび病			収穫前日 まで				

3. 作物残留試験

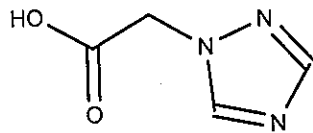
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

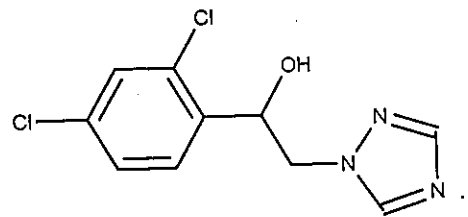
- ・ヘキサコナゾール
- ・2-アミノ-3-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸 (以下、代謝物 J という)
- ・2-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)酢酸 (以下、代謝物 K という)
- ・(RS)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-エタノール (以下、代謝物 I という)
- ・(RS)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキササン-2, 5-ジオール (以下、代謝物 C という)
- ・(RS)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキササン-2, 6-ジオール (以下、代謝物 D という)



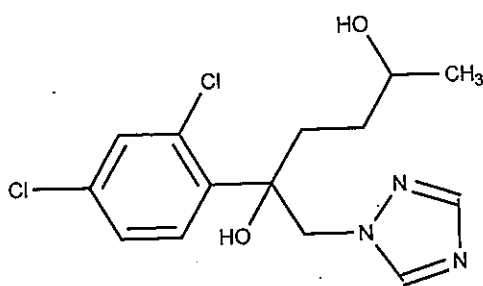
代謝物 J



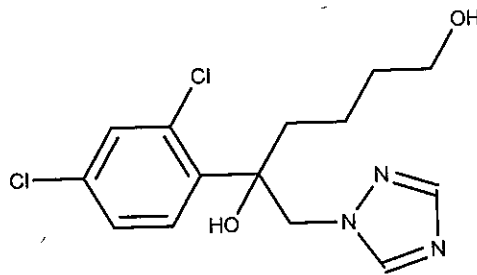
代謝物 K



代謝物 I



代謝物 C



代謝物 D

② 分析法の概要

i) ヘキサコナゾール

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) 又はアルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FTD) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラムで精製した後、GC-NPD 又は GC-FTD で定量する。

あるいは、試料に 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム・メタノール溶液を加え、加熱還流して抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、GC-NPD で定量する。

定量限界：0.005~0.05 ppm

ii) 代謝物 J

試料に水及びジクロロメタンを加えて抽出し、水層を強酸性陽イオン交換樹脂カラムで精製する。塩酸飽和イソブチルアルコールでカルボキシル基をイソブチルエステル化し、ジクロロメタンで洗浄後、アンモニア水を加えてジクロロメタンに転溶する。無水ヘプタフルオロ *n*-酪酸でアミノ基をヘプタフルオロブチリル化する。シリカゲルカラム及びフロリジルカラム、又はシリカゲルカラムで精製した後、GC-NPD 又はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

換算係数 2.01 を用いて、ヘキサコナゾールに換算した値で示す。

定量限界：0.02 ppm

iii) 代謝物 K

試料に水及びジクロロメタンを加えて抽出し、水層を強塩基性陰イオン交換樹脂カラムで精製する。塩酸飽和イソブチルアルコールでカルボキシル基をイソブチルエステル化し、ジクロロメタンに転溶した後、フロリジルカラム又はフロリジルカラム、及びシリカゲルカラムで精製し、GC-NPD で定量する。

換算係数 2.47 を用いて、ヘキサコナゾールに換算した値で示す。

定量限界：0.02 ppm

iv) 代謝物 I

試料からアセトニトリル・水 (1:2) 混液で抽出する。6 mol/L 塩酸を加えて加熱還流し、加水分解する。6 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で pH を約 11 としてジクロロメタンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、GC-NPD で定量する。

定量限界：0.01 ppm

v) 代謝物 C 及び代謝物 D

試料に 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム・メタノール溶液を加え、加熱還流して抽出し、ジクロロメタンに転溶する。陽イオン交換樹脂カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) でそれぞれ定量する。

定量限界：0.04~0.1 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたヘキサコナゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.47 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.0047 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

(2) ARfD

無毒性量：25 mg/kg 体重

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 90日間亜急性毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.25 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

1990年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、豪州においてりんご、なし、ぶどうに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ヘキサコナゾールとする。

作物残留試験において代謝物 J、K、I、C 及び D の分析が行われている。代謝物 J 及び K は一部の農作物で親化合物よりも多く検出されているが、ヘキサコナゾールに特異的な代謝物ではないことから、残留の規制対象には含めないこととする。また、代謝物 I、C 及び D についてはいずれも定量下限値未満であることから、規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてヘキサコナゾール(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	7.1
幼小児 (1~6歳)	23.4
妊婦	5.2
高齢者 (65歳以上)	9.7

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

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

ヘキサコナゾール国内作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量注1、ppm) 【ヘキサコナゾール/代謝物J/代謝物K/代謝物L/ 代謝物C及びDの総量注2】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
りんご (果実)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 400 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.03/-/-/-/- 圃場B: 0.12/-/-/-/-
	2		1000倍散布 400-500 L/10 a	2	30, 44, 89 32, 45, 90	圃場A: *<0.01/**0.02/**0.05/*<0.01/*<0.04 (*2回, 30日, **2回, 44日, ***2回, 89日) 圃場B: 0.02/<0.02/0.04/<0.01/<0.04 (2回, 32日)
日本なし (果実)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 400 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: *0.02/0.14/*0.05/<0.01/<0.1 (*3回, 14日) 圃場B: 0.08/*0.02/**0.07/<0.01/<0.1 (*3回, 14日, **3回, 21日)
もも (果肉)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	1	7, 14	圃場A: 0.014/-/-/-/- 圃場B: 0.012/-/-/-/-
	2		1, 3, 7	圃場A: 0.02/-/-/-/- 圃場B: *0.02/-/-/-/- (*3回, 3日)		
もも (果皮)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	1	7, 14	圃場A: 1.36/-/-/-/- 圃場B: 0.60/-/-/-/-
	2		1, 3, 7	圃場A: 0.68/-/-/-/- 圃場B: 0.69/-/-/-/-		
ネクタリン (果実)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500-600 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.10/-/-/-/- 圃場B: *0.12/-/-/-/- (*3回, 3日)
あんず (果実)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.03/-/-/-/- 圃場B: 0.039/-/-/-/-
すもも (果実)	4	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.13/-/-/-/- 圃場B: <0.05/-/-/-/- 圃場C: *0.025/-/-/-/- (*2回, 3日) 圃場D: 0.021/-/-/-/-
おうとう (果実)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	1	7, 21, 43, 45	圃場A: 0.09/-/-/-/- 圃場B: 0.14/-/-/-/-
かき (果実)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 400 L/10 a	3	6, 13, 20	圃場A: *0.048/**0.04/**0.15/**<0.01/**<0.1 (*3回, 6日, **3回, 13日, ***3回, 20日)
					7, 14, 21	圃場B: 0.06/<0.02/*0.09/<0.01/<0.1 (*3回, 7日)
いちじく (果実)	2	2.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.02/-/-/-/- 圃場B: 0.03/-/-/-/-

注1) 代謝物J及び代謝物Kの残留量は、ヘキサコナゾールに換算したものの。
 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）
 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（）内に記載した。
 注2) 代謝物Iと代謝物C及びDの総量は参考値として示した。

農薬名

ヘキサコナゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.1				
大麦		0.01				
ライ麦		0.01				
とうもろこし		0.02				
そば		0.01				
その他の穀類		0.01				
大豆		0.05				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.05				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにやくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.01				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.01				
かぶ類の根		0.01				
かぶ類の葉		0.01				
西洋わさび		0.01				
クレソン		0.01				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.01				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.1				
にんにく		0.05				
にら		0.02				
アスパラガス		0.01				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.1				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				

農薬名

ヘキサコナゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.02				
トマト		0.1				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しろうり		0.02				
すいか		0.5				
メロン類果実		0.5				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご	0.5	0.5	○			0.03, 0.12(\$)
日本なし	0.3	0.5	○			0.02, 0.08(\$)
西洋なし	0.3	0.5	○			(日本なし参照)
マルメロ		0.5				
びわ		0.3				
もも	0.1	0.1	○			0.02, 0.02
ネクタリン	0.5	0.5	○			0.10, 0.12
あんず(アブリコットを含む。)	0.2	0.5	○			0.03, 0.039
すもも(プルーンを含む。)	0.3	0.5	○			0.021-0.13(\$)(n=4)
うめ		0.5				
おうとう(チェリーを含む。)	0.5	0.5	○			0.09, 0.14
いちご		0.1				
ラズベリー		0.5				
ブラックベリー		0.5				
ブルーベリー		0.5				
クランベリー		0.5				
ハックルベリー		0.5				
その他のベリー類果実		0.5				
ぶどう		0.1				
かき	0.3	0.5	○			0.048, 0.060
バナナ		0.1				
キウイ		0.5				
パパイヤ		0.5				
アボカド		0.5				

農薬名

ヘキサコナゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
パイナップル		0.5				
グアバ		0.5				
マンゴー		0.5				
パッションフルーツ		0.5				
なつめやし		0.5				
その他の果実	0.2	0.5	○			0.02, 0.03(\$)(いちじく)
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.1				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.1				
その他のナッツ類		0.05				
茶		0.05				
コーヒー豆		0.05				
ホップ		0.5				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

ヘキサコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
りんご	0.5	12.1	15.5	9.4	16.2
日本なし	0.3	1.9	1.0	2.7	2.3
西洋なし	0.3	0.2	0.1	0.0	0.2
もも	0.1	0.3	0.4	0.5	0.4
ネクタリン	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず (アブリコットを含む。)	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
すもも (プルーンを含む。)	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3
おうとう (チェリーを含む。)	0.5	0.2	0.4	0.1	0.2
かき	0.3	3.0	0.5	1.2	5.5
その他の果実	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3
計		18.4	18.1	14.3	25.5
ADI比 (%)		7.1	23.4	5.2	9.7

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

ヘキサコナゾール推定摂取量（短期）：一般（1歳以上）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (ppm)	ESTI/ARFD (%)
	りんご	0.5	0.5	7.1	3
りんご	日本なし	0.3	0.3	4.5	2
日本なし	西洋なし	0.3	0.3	4.2	2
西洋なし	もも	0.1	0.1	1.4	1
もも	ブルー	0.3	0.3	1.8	1
すもも（ブルーを含む。）	おうとう	0.5	0.5	1.2	0
おうとう（チェリーを含む。）	かき	0.3	0.3	4.3	2
かき	いちじく	0.2	0.2	1.5	1
その他の果実					

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

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

ヘキサコナゾール推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
りんご	りんご	0.5	0.5	16.0	6
日本なし	日本なし	0.3	0.3	8.6	3
もも	もも	0.1	0.1	4.2	2
かき	かき	0.3	0.3	6.3	3

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

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成24年7月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年10月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年9月5日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年9月7日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

ヘキサコナゾール

食品名	残留基準値
	ppm
りんご	0.5
日本なし	0.3
西洋なし	0.3
もも	0.1
ネクタリン	0.5
あんず(アブリコットを含む。)	0.2
すもも(プルーンを含む。)	0.3
おうとう(チェリーを含む。)	0.5
かき	0.3
その他の果実 ^{注)}	0.2

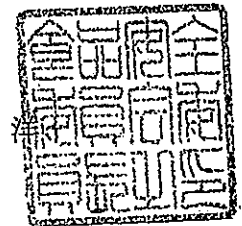
注)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。



府食第 806 号
平成 27 年 10 月 20 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 13 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたヘキサコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ヘキサコナゾールの一日摂取許容量を 0.0047 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.25 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

ヘキサコナゾール

2015年10月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	11
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) りんご①.....	15
(2) りんご②.....	16
(3) ぶどう.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中及び好氣的湛水土壌中運命試験.....	17
(2) 土壌吸着試験①.....	19
(3) 土壌吸着試験②.....	20
(4) 土壌溶脱性試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験①(滅菌緩衝液).....	21
(3) 水中光分解試験②(滅菌自然水①).....	21
(4) 水中光分解試験③(滅菌自然水②).....	21
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	22

(1) 作物残留試験	22
(2) 後作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	25
(1) 急性毒性試験	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	30
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ①)	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ②)	34
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	36
(1) ライディツヒ細胞を用いた <i>in vitro</i> ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験(ラット)	36
(2) ライディツヒ細胞を用いた <i>in vitro</i> ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験(ラット及びヒト)	36
III. 食品健康影響評価	38
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	46
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績	48
・参照	47

<審議の経緯>

1990年	11月	7日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2012年	7月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価 について要請(厚生労働省発食安0718第13号)
2012年	7月	18日	関係書類接受(参照2)
2012年	7月	23日	第440回食品安全委員会(要請事項説明)
2015年	6月	25日	第46回農薬専門調査会評価第三部会
2015年	8月	19日	第126回農薬専門調査会幹事会
2015年	9月	8日	第576回食品安全委員会(報告)
2015年	9月	9日	から10月8日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年	10月	14日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年	10月	20日	第581回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
白井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦

桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根本信雄
八田稔久

吉田 緑
若栗 忍
*: 2011年3月1日まで
**: 2011年3月1日から
***: 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

與語靖洋
*: 2013年9月30日まで
**: 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
細川正清

本間正充
根岸友恵
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
山手丈至
森田 健
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

トリアゾール系殺菌剤「ヘキサコナゾール」(CAS No. 79983-71-4) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(りんご及びぶどう)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ヘキサコナゾール投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞脂肪化等)及び副腎(皮質空胞化:ラット)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.47 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0047 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ヘキサコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.25 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ヘキサコナゾール

英名：hexaconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2-オール

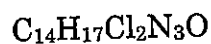
英名：(RS)-2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)hexan-2-ol

CAS (No.79983-71-4)

和名：α-ブチル-α-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：α-butyl-α-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-1-ethanol

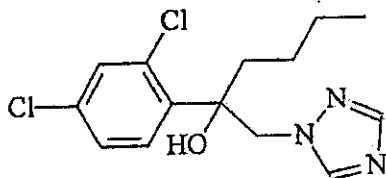
4. 分子式



5. 分子量

314.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

ヘキサコナゾールは、英国 ICI 社 (現シンジェンタ社) により開発されたトリアゾール系の化合物で、幅広い殺菌スペクトラム及び浸透移行性を有する殺菌剤である。糸状菌に対して細胞膜のステロール生合成を阻害して活性を示すと考えられて

いる。国内では1990年に初回農薬登録されており、海外ではインドネシア、マレーシア、パキスタン等で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、ヘキサコナゾールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ヘキサコナゾール」という。）及びトリアゾール環の3位又は5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]ヘキサコナゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からヘキサコナゾールの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各5又は6匹）に、[phe- ^{14}C]ヘキサコナゾールを1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は200 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移試験が実施された。

各投与群の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。（参照2）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1		200	
	雄	雌	雄	雌
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.28	0.17	34.8	31.8
T_{\max} (hr)	10	6	6	2
$T_{1/2}$ (hr)	13	9	19	17
AUC_{0-73} (hr \cdot $\mu\text{g/g}$) ^a	8.86	3.38	1,660	925

^a : 200 mg/kg 体重投与時は AUC_{0-72} 。

② 吸収率

尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (4) ③] で得られた尿及び胆汁の放射能から算出されたヘキサコナゾール高用量投与後72時間の吸収率は、雄で91.2~97.3%、雌で81.2~82.2%であった。（参照2）

(2) 分布

① 体内分布

Wistar ラット（単回投与：一群雌雄各3匹、反復投与：一群雌雄各4匹）に、[phe- ^{14}C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識のヘキサコナゾールを低用量で14日間経口投与後、15日目に[phe- ^{14}C]ヘキサコナゾールを単回経口投与（以下[1.]において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量及び高用量投与群の T_{max} 付近では、雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残留放射能濃度が高かった。投与放射能は速やかに排泄され、投与 95 又は 96 時間後には全ての組織で低用量群で 0.028 $\mu\text{g/g}$ (0.167%TAR)、高用量群で 5.1 $\mu\text{g/g}$ (0.17%TAR) 以下となった。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (4)②] で得られた低用量及び高用量の単回経口投与 7 日後の臓器及び組織中の残留放射能は、全て 0.1%TAR 以下であった。

反復投与群では、最終投与 7 日後に採取された組織において最も残留放射能濃度が高かったのは雄の肝臓で 0.02 $\mu\text{g/g}$ (0.12%TAR) であり、その他の組織における残留放射能は 0.01%TAR 以下であった。

投与放射能の組織への蓄積性はないものと考えられた。(参照 2)

表 2 単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近 ^a	投与 95 時間後又は投与 96 時間後 ^b
1	雄	副腎(3.21)、肝臓(1.71)、血漿(0.527)、腎臓(0.425)、肺(0.391)、血液(0.263)、心臓(0.190)、精巣(0.151)、筋肉(0.114)、脾臓(0.105)、脂肪(0.094)、骨(0.075)、脳(0.055)	肝臓(0.028)、副腎(0.021)、肺(0.010)、腎臓(0.008)、血液(0.004)、筋肉(0.002)
	雌	副腎(4.78)、肝臓(1.36)、腎臓(0.526)、肺(0.305)、卵巣(0.227)、血漿(0.225)、心臓(0.210)、筋肉(0.157)、脾臓(0.142)、血液(0.140)、脂肪(0.109)、脳(0.089)、骨(0.074)	副腎(0.020)、肝臓(0.018)、肺(0.014)、腎臓(0.009)
200	雄	肝臓(139)、副腎(109)、腎臓(81.8)、脂肪(56.1)、心臓(51.5)、血漿(43.5)、脳(42.2)、肺(41.5)、筋肉(35.0)、脾臓(34.0)、精巣(33.6)、骨(20.9)、血液(19.4)	肝臓(5.1)、腎臓(0.9)
	雌	肝臓(90.0)、副腎(79.5)、腎臓(50.0)、脂肪(41.3)、卵巣(33.2)、心臓(27.3)、脳(25.7)、血漿(24.5)、肺(24.1)、筋肉(18.8)、脾臓(18.6)、血液(14.9)、骨(9.1)	肝臓(4.3)、副腎(2.2)、腎臓(1.8)

^a: 1 mg/kg 体重投与では、雄が投与 10 時間後、雌が投与 6 時間後。200 mg/kg 体重投与では、雄が投与 6 時間後、雌が投与 3 時間後。

^b: 1 mg/kg 体重投与では、雄が投与 95 時間後、雌が投与 96 時間後。200 mg/kg 体重投与では、雌雄とも投与 96 時間後。

② 体内分布 (全身オートラジオグラフィ)

Wistar ラット (雌雄各 2 匹) に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを低用量で 14 日間反復経口投与し、オートラジオグラフィによる体内分布試験が実施された。

単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能の相対値は表 3 に示されている。

低用量及び高用量単回投与群の雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残留放射能の相対値が高かった。投与放射能は速やかに排泄され、投与 72 時間後には多くの臓器組織で検出限界未満となった。

反復投与群における残留放射能は、最終投与 24 時間後には小腸及び大腸の内容物に大部分が認められ、副腎でも高値であった。肝臓、腎臓、肺等では微量であった。最終投与 48 時間後には大部分の残留放射能が腸管内に認められたが、他の組織では極めて微量であった。

雌雄で組織における残留放射能の分布に顕著な差は認められなかった。また、投与放射能の組織への蓄積性はないものと考えられた。(参照 2)

表 3 単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能 (相対値)^a

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 24 時間後	投与 72 時間後
1	雄	副腎皮質(2.62)、肝臓(1.00)、精巣上体(0.48)、腎臓髓放線(0.42)、肺組織 ^b (0.36)、腎臓皮質(0.30)、心臓(0.26)、血液(0.26)、副腎髓質(0.21)、肺(0.21)、ハーダー腺(0.21)、腎臓髓質(0.18)、唾液腺(0.18)、精巣(0.14)、脾臓(0.07)、気道上皮(0.07)、骨格筋(0.06)、胸腺(0.06)	胆管(1.01)、副腎皮質(0.17)、肝臓(0.06)、肺組織 ^b (0.06)
	雌	肝臓(0.24)、腎臓皮質(0.24)、腎臓髓質(0.18)、肺組織 ^b (0.14)、卵巣(0.12)、唾液腺(0.12)、脾臓(0.06)、骨格筋(0.06)	肺組織 ^b (0.12)、副腎皮質(0.06)、肝臓(0.05)
200	雄	副腎(2.03)、肝臓(1.00)、腎臓皮質(0.53)、ハーダー腺(0.53)、膵臓(0.48)、唾液腺(0.47)、心臓(0.36)、脾臓(0.35)、腎臓髓質(0.30)、鼻腔(0.27)、肺(0.25)、筋肉(0.23)、血液(0.21)、精巣(0.11)、脳(0.11)	腹膜脂肪(0.22)、膵臓(0.16)、肝臓(0.15)、腎臓皮質(0.11)、副腎(0.06)
	雌	副腎(2.03)、肝臓(1.38)、ハーダー腺(1.17)、膵臓(0.85)、唾液腺(0.83)、腎臓皮質(0.82)、卵巣(0.63)、腹膜脂肪(0.62)、心臓(0.61)、脾臓(0.58)、腎臓髓質(0.56)、肺(0.52)、筋肉(0.50)、脳(0.39)、血液(0.31)	肝臓(0.04)

a: 投与 24 時間後に残留放射能をデンストメーターで測定し、各投与での雄の肝臓における放射能を 1.00 として、これに対する相対値として示した。

b: 気管及び/又は気管支

(3) 代謝

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4) ①] 並びに尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (4) ③] において採取された尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

未変化のヘキサコナゾールは尿中及び胆汁中で 5%TAR 以下であった。

尿中の代謝物として C のグルクロン酸抱合体、G、H 及び L が認められた。代謝物 C のグルクロン酸抱合体は、雌で 27~34%TAR、雄で 5%TAR であった。ほかに少なくとも 6 種類の未同定代謝物が認められたが、5%TAR を超えるものはなかった。

胆汁中の成分は、90~94%TRR がグルクロン酸抱合体であった。主要代謝物は C (12~24%TAR) 及び G (11~22%TAR) で、ほかに代謝物 F が認められた。未同定代謝物が少なくとも 3 種類認められたが、5%TAR を超えるものはなかった。

TLC 試験の結果、糞中では、胆汁中と同様な代謝物が遊離型及び抱合型で認められた。(参照 2)

表 4 尿及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	ヘキサコ ナゾール	代謝物 ^a
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	雄	尿	4	H(9)、G(6)、C-gluc (5)
		雌	尿	<1	C-gluc (34)、H(10)、G(5)
	200	雄	尿	5	H(11)、G(6)、C-gluc (5)
			胆汁	4	C(24)、G(22)、F(8)
		雌	尿	4	C-gluc (30)、H(12)、G(3)
			胆汁	2	C(12)、G(11)、F(3)
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	雄	尿	<1	L(18)、G(7)、H(7)、C-gluc (5)
		雌	尿	<1	C-gluc (27)、L(13)、H(9)、G(4)

^a: 胆汁中の成分は、グルクロン酸抱合体を加水分解した後の代謝物を示す。

C-gluc: 代謝物 C のグルクロン酸抱合体。

(4) 排泄

① 尿、糞及び呼気中排泄

分布試験 [1. (2)②] における低用量及び高用量投与群において、投与後 24 時間及び 72 時間で得られた尿、糞及び呼気等を用いて、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

投与 72 時間の放射能排泄率は、雄では尿及び糞中でほぼ同等であったが、雌では糞中よりも尿中の方が高かった。投与後 72 時間の尿及び糞中への排泄パターンに投与量の違いによる差は認められなかった。低用量投与群における呼気中への放射能排泄率は、雌雄とも 0.2%TAR 未満であった。(参照 2)

表5 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄		雌	
		投与後試料採取期間 (hr)			
		0~24	0~72	0~24	0~72
1	尿	26.0	39.4	49.2	61.6
	糞	5.21	34.4	2.55	17.3
	ケージ洗浄液	2.30	1.14	2.80	2.54
	呼気溶媒捕集液	—	0.003	—	0.004
	呼気 NaOH 捕集液	—	0.05	—	0.15
	合計	33.6	75.0	54.5	81.6
200	尿	7.3	40.5	30.4	54.4
	糞	1.5	37.3	4.0	29.9
	ケージ洗浄液	0.6	1.4	4.7	2.2
	合計	9.4	79.2	39.1	86.6

— : 試料採取せず。

② 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 又は 5 匹) に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

尿及び糞中への放射能排泄率は、いずれの投与群においても投与 5 日後に 91.8 ~ 96.8%TAR となり、ほぼ定常状態に達した。投与後 5 日間の放射能排泄率は、雄では尿中より糞中の方がやや高かったが、雌では糞中よりも尿中の方が 1.9 ~ 2.3 倍高かった。投与量及び投与回数の違いによる排泄パターンに顕著な差は認められなかった。(参照 2)

表6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄				雌				
		投与後試料採取期間(日)								
		0~1	0~3	0~5	0~7	0~1	0~3	0~5	0~7	
1	単回投与	尿	26.0	39.6	42.0	42.8	51.0	64.3	66.0	66.4
		糞	13.1	48.7	52.1	52.7	11.5	27.0	28.7	29.0
		ケージ洗浄液	—	—	—	0.60	—	—	—	0.64
		組織及びカーカス ¹	—	—	—	0.64	—	—	—	0.36
		合計	39.1	88.3	94.1	96.7	62.5	91.3	94.7	96.4
200	単回投与	尿	11.6	36.6	41.2	42.2	31.0	62.7	64.4	65.0
		糞	1.2	39.8	50.6	51.9	3.4	30.0	31.9	32.4
		ケージ洗浄液	—	—	—	0.8	—	—	—	0.6
		合計	12.8	76.4	91.8	94.9	34.4	92.7	96.3	98.0
1	反復投与	尿	25.8	37.9	40.2	40.9	46.6	61.0	63.2	63.6
		糞	21.3	50.8	55.6	56.9	13.4	32.1	33.6	34.3
		ケージ洗浄液	—	—	—	0.2	—	—	—	0.4
		合計	47.1	88.7	95.8	98.0	60.0	93.1	96.8	98.3

— : 試料採取せず。

③ 尿、糞及び胆汁中排泄

無処置の Wistar ラット (一群雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール若しくは [tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 100 mg/kg 体重で単回経口投与又は胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール若しくは [tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中への放射能排泄率は 89.0~約 100%TAR であった。100 mg/kg 体重投与群における投与後 72 時間の放射能排泄率は、雄では尿中より糞中でやや高かったが、雌では糞中よりも尿中で高かった。200 mg/kg 体重投与群では、胆汁中排泄率は雌で 41.2~46.6%TAR、雄で 74.9~81.2%TAR であり、雌雄ともに腸肝循環が認められた。また、尿中排泄率は雄 (16.1~16.3%TAR) よりも雌 (34.6~41.0%TAR) で高かったことから、投与放射能は雄では主に胆汁を介して糞中へ、雌では胆汁中排泄後、腸管循環により約半分は尿中へ排泄されると考えられた。[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール又は [tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールの違いによる尿、糞及び胆汁中排泄のパターンに差は認められなかった。

(参照 2)

¹ 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表7 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	試料	投与後試料採取時間(hr)					
			雄			雌		
			0~24	0~48	0~72	0~24	0~48	0~72
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	尿	20.2	32.5	35.3	42.8	58.9	62.4
		糞	14.4	45.9	55.2	8.9	28.2	32.5
		合計	34.6	78.4	90.5	51.7	87.1	94.9
	200	尿	1.8	14.2	16.1	5.5	32.3	41.0
		糞	0.1	2.8	9.6	0.1	5.2	13.8
		胆汁	14.1	76.1	81.2	7.2	38.2	41.2
合計	16.0	93.1	106.9	12.8	75.7	96.0		
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	尿	21.2	43.7	48.9	45.3	60.9	63.5
		糞	12.6	37.1	42.5	8.6	25.9	28.4
		合計	33.8	80.8	91.4	53.9	86.8	91.9
	200	尿	2.9	14.3	16.3	5.6	24.9	34.6
		糞	0.2	2.8	4.4	<0.1	4.7	7.8
		胆汁	32.7	74.6	74.9	9.6	33.5	46.6
合計	35.8	91.7	95.6	15.3	63.1	89.0		

2. 植物体内運命試験

(1) りんご①

りんご (品種: Cox's Orange Pippin) に、水和剤に調製した [phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール又は [tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 46 及び 51 日間隔で計 3 回散布 (合計約 243 g ai/ha) 処理し、最終散布 33 日後 (成熟期) にりんご果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中における代謝物は表 8 に示されている。

果皮及び果肉において、主要成分は未変化のヘキサコナゾール (果皮: 44.7~48.7%TRR、果肉: 3.7~3.9%TRR) であった。種子では未変化のヘキサコナゾールは認められなかった。主要代謝物として D (抱合体を含む。) が果皮及び果肉で認められたが、7.5%TRR 未満であった。代謝物 H (抱合体を含む。)、K、J 及び L も認められたが、最大で 1.6%TRR (0.002 mg/kg) であった。ほかに、有機溶媒可溶性未同定代謝物が 14 成分検出されたが、いずれも 2.8%TRR 以下であった。(参照 2)

表 8 リンゴ試料中における代謝物 (%TRR)

標識化合物	試料	残留放射能 (mg/kg)	ヘキサコナゾール	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール	果皮	0.408	48.7	D(<7.1) ^a 、H(1.3)
	果肉	0.025	3.9	D(<2.5) ^a
	種子	0.039	ND	ND
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール	果皮	0.358	44.7	D(<7.5) ^a 、H(1.6)
	果肉	0.028	3.7	D(<2.3) ^a
	種子	0.138	ND	K(0.2)、L(0.1)、J(0.1)

ND：検出されず。

^a：少量の未同定代謝物を含む。

ヘキサコナゾール並びに代謝物 D 及び H は、それぞれの抱合体を含む値。

(2) リンゴ②

りんご① [2. (1)] において最終散布 33 日後に採取し、 $-15 \pm 5^\circ\text{C}$ で最長 36 か月間保存したりんご果実を試料として植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中における代謝物は表 9 に示されている。

主要成分は未変化のヘキサコナゾール (39.8~49.4%TRR) であった。主要代謝物は D で、抱合体との合計で 6.4~10.1%TRR (0.003~0.012 mg/kg) 認められた。その他の代謝物として J、C (抱合体を含む。)、K 及び L が認められたが、いずれも 8.7%TRR 以下であった。(参照 2)

表 9 リンゴ試料中における代謝物 (%TRR)

未変化体及び代謝物	[phe- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール処理	[tri- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール処理
ヘキサコナゾール	49.4 (0.060)	39.8 (0.016)
D	7.6 (0.009)	6.4 (0.003)
D の抱合体	2.5 (0.003)	NA
J	—	8.7 (0.003)
C	5.0 (0.006)	5.3 (0.002)
C の抱合体	2.0 (0.002)	NA
K	—	6.6 (0.003)
L	—	4.4 (0.002)

()内の数値は残留濃度 (mg/kg)。

NA：分析せず。

—：該当せず。

(3) ぶどう

ぶどう (品種: Carignans) 樹の葉、果実及び株元に、水和剤に調製した [phe-¹⁴C] ヘキサコナゾール又は [tri-¹⁴C] ヘキサコナゾールを 27 及び 30 日間隔で計 3 回散布処理し、最終散布 21 日後にぶどう果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。散布量は、本剤の年間最大施用量 (240 g ai/ha) に基づき [phe-¹⁴C] ヘキサコナゾールが 77.9、89.6 及び 87.6 g ai/ha の計 255 g ai/ha、[tri-¹⁴C] ヘキサコナ

ゾールが 61.8、76.5 及び 75.9 g ai/ha の計 214 g ai/ha とされた。

ぶどう試料中における代謝物は表 10 に示されている。

果実における主要成分は未変化のヘキサコナゾール及びその抱合体であり、果実全体で 24.7~30.1%TRR であった。主要代謝物は C 及びその抱合体で、果実全体で 13.2~16.0%TRR 認められた。ほかに代謝物 D 及び B (いずれも抱合体を含む。) 並びに J が認められたが、果実全体で 10%TRR を超えるものは認められなかった。(参照 2)

表 10 ぶどう試料中における代謝物 (%TRR)

標識化合物	試料	残留放射能 (mg/kg)	ヘキサコナゾール ^b	代謝物 ^b
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール	果肉 ^a	0.087	[29.9(16.1)]	C [16.2(8.5)]、D [8.5(8.5)]、 B [7.7(4.2)]
	種子 ^a	0.27	[33.1(23.1)]	C [12.2(4.3)]、D [4.4(4.4)]、 B [2.6(0.3)]
	果実全体	0.094	[30.1(16.4)]	C [16.0(8.3)]、D [8.4(8.4)]、 B [7.6(4.1)]
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール	果肉 ^a	0.096	[24.8(9.1)]	C [13.3(8.0)]、D [8.5(8.5)]、 B [7.0(2.0)]、J [2.8]
	種子 ^a	0.22	[21.7(16.1)]	C [11.3(5.8)]、D [3.0(3.0)]、 B [2.9(0.7)]
	果実全体	0.100	[24.7(9.3)]	C [13.2(7.9)]、D [8.8(8.8)]、 B [6.9(2.0)]、J [2.7]

^a: 果肉又は種子中の総残留放射能に対する割合 (%)。

^b: 非抱合体及び抱合体の合計。()内は抱合体のみを示す。

ヘキサコナゾールの植物体内における主な代謝経路として、アルキル側鎖の水酸化及び/又は酸化によるジオール類 (代謝物 B、C 及び D) と酸 (代謝物 H) の生成、それに続く抱合化及びヘキサコナゾールからトリアゾール部分の離脱による代謝物 L の生成とアミノ酸の結合による代謝物 J 及び K の生成と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中及び好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土、壤質砂土及びシルト質埴壤土 (いずれも英国) に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール又は[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 100 g ai/ha 又は 500 g ai/ha となるように添加し、表 11 に示す条件で好氣的土壌中及び好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液及び表面水中の分解物は表 12 に示されている。

F 区を除き、残留放射能はいずれの土壌抽出液中でも経時的に減少し、土壌残渣では増加した。揮発性成分として ¹⁴CO₂ が認められ、処理 40 週後には 1.4~

39.4%TAR に増加した。

100 g ai/ha 処理 40 週後における未変化のヘキサコナゾールの残留量は、A 区及び B 区で 10.2~13.1%TAR であり、推定半減期は 7 週であった。一方、C 区及び D 区における残留量は 52.4~62.7%TAR で、ヘキサコナゾールの分解は A 区及び B 区に比べて緩やか（推定半減期：20 週）であった。また F 区ではヘキサコナゾールの分解は認められなかった。これらのことから、土壌におけるヘキサコナゾールの分解は、微生物によるものと考えられた。

主要分解物は L 及び I であった。分解物 I は B 区で 5 週後に最大 15.5%TAR、D 区で 8 週後に最大 20.0%TAR 認められた。分解物 L は A 区で 20 週後に最大 30.0%TAR、C 区で 20 週後に最大 15.1%TAR 認められた。ほかに微量分解物として、[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理区のみ分解物 B 及び C が検出された。分解物 B は最大 6.8%TAR 認められ、2%TAR 未満の分解物 K を含む 3 種類以上の成分によって構成されていた。分解物 C は最大 8.4%TAR 認められた。湛水土壌における表面水中の分解物は微量であった。（参照 2）

表 11 好氣的土壌中及び好氣的湛水土壌中運命試験条件

試験区	土壌	標識位置	インキュベーション条件	処理濃度 (g ai/ha)	試料採取時期 (週)
A	砂壤土	[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20°C	100	0、2、5、12、20、40
B		[phe- ¹⁴ C]			
C		[tri- ¹⁴ C]	5 週間好氣的培養後、 湛水条件、20°C		5、8、12、20、40
D		[phe- ¹⁴ C]			5、8、12、20、40
E		[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20°C	500	0、5、20、40
F		[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20°C (滅菌土壌)	100	0、5、12
G		[tri- ¹⁴ C]	好氣的、30°C		0、5、20、40
H	壤質砂土	[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20°C		0、2、5、12、20、40
I	シルト質 埴壤土	[tri- ¹⁴ C]			

表 12 土壤抽出液及び表面水中の分解物

試験区	画分	試料採取時期(週)	残留放射能	ヘキサコナゾール	分解物				ヘキサコナゾールの推定半減期(週)
					L	I	極性成分 B	極性成分 C	
A	土壤抽出液	0	110	109	<0.1	<0.1	ND	ND	7
		20	78.4	20.9	30.0	8.0	6.1	3.2	
		40	56.7	10.2	21.8	4.5	4.4	7.3	
B	土壤抽出液	0	114	114	ND	<0.1	ND	ND	7
		20	31.4	18.7	ND	7.9	ND	ND	
		40	23.2	13.1	ND	6.4	ND	ND	
C	土壤抽出液	0	110	NA	NA	NA	NA	NA	20
		20	100	57.2	13.8	15.7	1.8	1.1	
		40	98.6	62.7	14.4	14.2	1.3	0.4	
	表面水	0	#	NA	NA	NA	NA	NA	
		20	4.8	0.7	1.3	0.4	1.1	<0.1	
		40	3.4	NA	NA	NA	NA	NA	
D	土壤抽出液	0	114	NA	NA	NA	NA	NA	20
		20	75.1	54.1	NA	12.5	ND	ND	
		40	73.3	52.4	NA	16.4	ND	ND	
	表面水	0	#	NA	NA	NA	NA	NA	
		20	3.0	NA	NA	NA	NA	NA	
		40	1.3	NA	NA	NA	NA	NA	
E	土壤抽出液	0	113	112	<0.1	<0.1	ND	ND	10
		20	74.5	20.0	12.3	12.6	5.6	8.4	
		40	65.2	18.9	24.8	9.0	1.6	3.5	
F	土壤抽出液	0	104	102	<0.1	<0.1	ND	ND	-
		12	103	99.8	<0.1	<0.1	NA	NA	
		40	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
G	土壤抽出液	0	110	109	<0.1	<0.1	ND	ND	20
		20	95.6	55.0	10.9	14.4	3.8	3.7	
		40	86.1	55.3	8.7	9.0	1.6	0.8	
H	土壤抽出液	0	110	108	<0.1	<0.1	ND	ND	34
		20	90.5	68.1	9.9	4.9	1.2	0.6	
		40	79.7	48.9	14.4	3.6	1.6	0.3	
I	土壤抽出液	0	110	108	<0.1	<0.1	ND	ND	12
		20	69.8	36.1	5.9	12.1	5.0	3.3	
		40	37.2	13.9	5.0	10.0	3.2	2.0	

ND: 検出されず。 NA: 分析せず。 #: 灌水前のため表面水が存在しない。

-: 算出せず。

極性成分 B は 3 種類以上の化合物から成り、分解物 K を含む。

(2) 土壤吸着試験①

砂土、壤質砂土、砂壤土及び埴土（いずれも英国）を用いて、ヘキサコナゾールを分析対象化合物とした土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 13（砂土、壤質砂土）～44（埴土）、有機炭

素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 684 (壤質砂土) ~1,630 (砂土) であった。(参照 2)

(3) 土壤吸着試験②

埴壤土 (福島)、シルト質埴壤土 (茨城)、軽埴土 (和歌山) 及び砂質埴壤土 (岡山) を用いて、ヘキサコナゾールを分析対象化合物とした土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 9.16 (埴壤土) ~28.2 (軽埴土) で、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 557 (シルト質埴壤土) ~1,610 (軽埴土) であった。(参照 2)

(4) 土壤溶脱性試験

砂土、壤質砂土、砂壤土及び埴壤土 (いずれも英国) を幅 5 cm、厚さ 0.5 cm、長さ 30 cm のアルミニウム板に載せて土壤厚層プレートを作製した。厚層プレートの上端から 2~3 cm の土壤を 1 cm 幅で吸引してビーカー内に入れ、[tri- ^{14}C]ヘキサコナゾール 100 g ai/ha を処理し、一晚室温で静置後、それぞれ元のプレート的位置に戻し、0.01M 塩化カルシウム溶液 80 mL (降雨量 32 cm に相当) を流下させて下降法で展開し、溶出液をプレートの下端で回収して土壤溶脱性試験が実施された。なお、対照区としてエチル側鎖 ^{14}C で標識したアトラジン (600 g ai/ha) が用いられた。

溶脱性試験の結果は表 13 に示されている。(参照 2)

表 13 溶脱性試験結果

処理化合物	土壤	ピーク溶脱距離 (cm)	クロマトグラム 上部 4 cm の 放射能 (%TAR)	溶出液中の放射能	
				%TAR	µg/mL
[tri- ^{14}C]ヘキサコナゾール	砂土	1	87	<0.1	<0.0001
	壤質砂土	1	86	<0.1	<0.0001
	砂壤土	1	93	<0.1	<0.0001
	埴壤土	1	90	<0.1	<0.0001
エチル側鎖- ^{14}C 標識アトラジン	砂土	11	14	3.9	0.014
	壤質砂土	8	12	16.4	0.057
	砂壤土	6	31	0.6	0.003
	埴壤土	6	31	1.0	0.006

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (市販の緩衝剤粉末を用いて調製) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe- ^{14}C]ヘキサコナゾールを 10 mg/L と

なるように添加し、25°C、暗条件下で30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ヘキサコナゾールはいずれのpHの緩衝液中においても安定で、分解物は検出されなかった。(参照2)

(2) 水中光分解試験①(滅菌緩衝液)

pH 7(市販の緩衝剤粉末を用いて調製)の滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを10 mg/Lとなるように添加し、50°Cで10日間、キセノン光[光強度20 W/m²:英国(北緯51度23分)の9月、真昼の自然太陽光の光強度の3.3倍に相当、波長:295 nm以下をカット]を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

ヘキサコナゾールは、pH 7滅菌緩衝液中で人工太陽光を照射しても分解されなかった。(参照2)

(3) 水中光分解試験②(滅菌自然水①)

滅菌自然水[河川水(pH 7.5)、英国]に、ヘキサコナゾールを2 mg/Lとなるように添加し、25±2°Cで7日間、キセノン光[光強度:40.2 W/m²、波長:290 nm以下をカット]を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

ヘキサコナゾールは、光照射前に比べて照射7日後には61.4%の濃度に減少したが、暗所対照区では試験期間中96.5~109%の範囲内であった。ヘキサコナゾールの半減期は10.4日と推定され、自然太陽光[東京(北緯35度)、春]換算で53.9日と考えられた。(参照2)

(4) 水中光分解試験③(滅菌自然水②)

滅菌自然水[湖水(pH 6.5)、英国]に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを4.06 mg/L又は[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを3.90 mg/Lとなるように添加し、25±2°Cで28日間、キセノン光[光強度26.9~27.3 W/m²:28日間の照射は東京(北緯35度)、春期自然太陽光の約116日に相当、波長:290 nm以下をカット]を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

いずれの標識化合物処理においても、未変化のヘキサコナゾールは経時的に減少し、光照射28日後に34.7~55.5% TARとなった。暗所対照区では、ヘキサコナゾールは安定であった。揮発性成分として¹⁴CO₂が[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理で照射28日後に最大11.4% TAR認められたが、[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理では0.2% TARしか検出されなかった。

主要分解物は、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理ではE、[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理ではE及びLであった。分解物Eは最大9.9~11.1% TAR(光照射14又は18日後)認められ、光照射28日後には6.9~7.2% TARに減少した。分解

物 L は光照射 14 日後に最大 19.7%TAR に達したのち減少した。ほかに [tri-¹⁴C] ヘキサコナゾール処理で分解物 K 及び M が認められたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

ヘキサコナゾールの半減期は、東京 (北緯 35 度) の春期自然太陽光換算で 89.3 日と推定された。

以上の水中光分解試験の結果から、ヘキサコナゾールはフェニル環の離脱によるトリアゾール環を含む分解物 L、K 及び M の生成並びにアルキル側鎖が酸化した分解物 C 及び E を経て最終的に無機化されると考えられた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土 (茨城)、沖積土・埴壤土 (埼玉)、沖積土・砂質埴壤土 (岐阜) 及び洪積土・埴土 (奈良) を用いて、ヘキサコナゾール及び分解物 I を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。(参照 2)

表 14 土壌残留試験成績

試験	処理濃度	土壌	推定半減期 (日)	
			ヘキサコナゾール	ヘキサコナゾール + 分解物 I
ほ場試験 (畑地状態)	60 g ai/ha ^a	火山灰土・埴壤土	約 97	75.9
		沖積土・埴壤土	約 130	149
容器内試験 (畑地状態)	0.1 mg/kg ^b	火山灰土・埴壤土	約 120	—
		沖積土・砂質埴壤土	約 38	—
		洪積土・埴土	約 24	—

a: 2.0%水和剤を使用。

b: 純品を使用。

—: 算出せず。

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、りんご、なし、もも等を用いてヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、I、J 及び K を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

ヘキサコナゾールの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したもも (果皮) における 1.37 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、散布 7 日後に収穫したおうとう (果実) における 0.15 mg/kg であった。代謝物 J 及び K の最大残留値は、それぞれ散布 7 日後及び 21 日後に収穫したなし (果実) における 0.14 mg/kg 並びに散布 20 日後に収穫したかき (果実) における 0.16 mg/kg であった。代謝物 C、D 及び I は全て定量限界未満であった。(参照 2)

(2) 後作物残留試験

きくにヘキサコナゾールを 60 g ai/ha 散布して収穫後、最終散布 7 日後にほうれんそう及びかぶを播種し、その 44 日後に収穫して後作物残留試験が実施された。

その結果、ヘキサコナゾールはほうれんそう（茎葉部）及びかぶ（根部及び葉部）において定量限界未満であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット等を用いたヘキサコナゾールの一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 2）

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	Wistar ラット	雄 2	0、1,000、 2,000、5,000 (経口)	—	1,000	1,000 mg/kg 体重以上投与群：活動性低下、立毛、腹側部陥凹、鼻周囲の汚れ、脊柱の上方彎曲及び尿失禁の徴候 2,000 mg/kg 体重以上投与群：体温低下及び脱水症状 5,000 mg/kg 体重投与群：2 匹中 1 匹で死亡。死亡例では眼瞼下垂、紅涙、呼吸深度低下及び呼吸数減少
	筋弛緩作用 (Pull-up 試験)	Wistar ラット	雄 10	0、100、250、 2,000、5,000 (経口)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重以上投与群で筋弛緩
	睡眠増強 作用	Wistar ラット	雌 5	0、100、250、 500、1,000、 5,000 (経口)	250	500	500 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長
循環器系	血圧、心拍数、 心拍出力、呼 吸数、心電図	Wistar ラット (麻酔下)	雄 3	0、5,000 (経 口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	摘出気管	Hartley モルモット	雌 1 (対照 群 2 標本、 検体処理 群 4 標本)	0、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ M	—	カルバコールによる摘出気管の収縮反応に対するイソプレナリンの弛緩反応に影響なし

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
摘出輸精管	Wistar ラット	雄 3 (対照 群 2 標本、 検体処理 群 4 標本)	0、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ M	—	メトキサミンによる摘出輸精管の収縮反応に影響なし	
	Wistar ラット	雄 3 (対照 群 2 標本、 検体処理 群 4 標本)	0、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ M	—	直接作用：フィールド刺激による摘出輸精管の収縮反応に対して影響なし 相互作用：フィールド刺激による摘出輸精管の収縮反応に対するクロニジンの抑制反応に影響なし	
	Hartley モルモット	性別不明 4 (対照群 8 標本、検 体処理群 8 標本)	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	アセチルコリン及びヒスタミンによる摘出回腸の収縮反応を 10 ⁻⁵ M で抑制	
	Hartley モルモット	雌 1 (対照 群 2 標本、 検体処理 群 4 標本)	0、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ M	—	直接作用：フィールド刺激による摘出回腸の収縮反応に影響なし 相互作用：フィールド刺激による摘出回腸の収縮反応に対するアトロピンの抑制反応に影響なし	
消化器系	腸管輸送能	Alpk:AP マウス	雄 10	0、500、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
骨格筋系	神経筋接合部 (摘出横隔膜 及び横隔神経 刺激)	Wistar ラット	雄 (匹数 不明)(対 照群 2 標 本、検体処 理群 4 標 本)	0、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ M	—	直接作用：横隔膜及び横隔神経刺激による摘出横隔膜の収縮反応に影響なし 相互作用：横隔膜及び横隔神経刺激による摘出横隔膜の収縮反応に対するツボクラリンの抑制反応に影響なし
血液系	溶血作用	NZW ウサギ	雌雄 (匹 数不明)	0、0.001、 0.003、0.01、 0.03、0.1%w/v (<i>in vitro</i>)	0.01% w/v	0.03% w/v	0.03 及び 0.1%w/v で溶血作用

*：経口投与はコーン油、経口投与以外は DMSO を含有する蒸留水を溶媒として用いた。
—：最大無作用量又は最小作用量は設定できず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ラットを用いたヘキサコナゾール（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 2）

表 16 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 一群雌雄各 5 匹	4,010 ^a	— ^b	1,000～5,000 mg/kg 体重で実施 【症状】 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上：立毛、脱水及び尿失禁の徴候 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上：脊椎の上方湾曲及び呼吸異常 【死亡例】 雄：1,000 mg/kg 体重(なし)、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重(各 1 例)、4,000 及び 5,000 mg/kg 体重(各 3 例) 雌：1,000 及び 2,000 mg/kg 体重(なし)、3,000 mg/kg 体重(3 例)、4,000 mg/kg(なし)、5,000 mg/kg 体重(1 例)
	Wistar(Alpk 系) ラット 一群雌雄各 5 匹	2,190	6,070	510～5,456 mg/kg 体重で実施 【症状】 雄：510 mg/kg 体重以上：活動性低下、脱水及び脊椎の上方湾曲 1,093 mg/kg 体重以上：安定性の欠如、体温低下、立毛、尿失禁の徴候、正向反射低下及び呼吸数減少及び昏睡 3,311 mg/kg 体重以上：尿失禁 雌：510 mg/kg 体重以上：活動性低下及び脱水 1,093 mg/kg 体重以上：安定性の欠如、体温低下、立毛、尿失禁及びその徴候、正向反射低下及び呼吸数減少及び昏睡 【死亡例】 雄：510 mg/kg 体重(なし)、1,093 mg/kg 体重(1 例)、3,311 mg/kg 体重(3 例)、5,456 mg/kg 体重(5 例) 雌：510 mg/kg 体重(なし)、1,093 mg/kg 体重(1 例)、3,311 mg/kg 体重(2 例)、5,456 mg/kg 体重(2 例)
	Alpk:AP マウス 一群雌雄各 5 匹	612	918	500～1,000 mg/kg 体重で実施 【症状】 雄：500 mg/kg 体重以上：立毛及び脊椎の上方湾曲 625 mg/kg 体重以上：活動性低下、体温

				低下、安定性の欠如、尿失禁、脱水及び呼吸異常 【死亡例】 雄：500 mg/kg 体重(1例)、625 mg/kg 体重(2例)、750、875 mg/kg 体重(各5例)、1,000 mg/kg 体重(4例) 雌：500、625 mg/kg 体重(なし)、750、875 mg/kg 体重(各1例)、1,000 mg/kg 体重(4例)
経皮	Wistar(Alpk系) ラット 一群雌雄各5匹	>2,000	>2,000	尿失禁、脊椎の上方湾曲、鼻及び口周囲の汚れ、紅涙及び腹側部陥凹
吸入 (ダスト)	Wistar(Alpk:AP) ラット 一群雌雄各5匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		呼吸異常、流涙、がに股歩行、尿失禁の徴候及び毛づくろいの欠如
		>5,900	>5,900	

- a: 投与10日後に事故死(ケージに挟まれた)した1,000 mg/kg 体重投与群の雄1匹は除外。
b: 5,000 mg/kg 体重投与群の死亡数が3,000 mg/kg 体重投与群より少なく、4,000 mg/kg 体重投与群で死亡例がなかったため、算出不能。

ヘキサコナゾールの代謝物I及びL並びに原体混在物Rを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表17に示されている。(参照2)

表17 急性毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物I	経口	Wistarラット 一群雌雄各5匹	1,080	1,500	鎮静、安定性の欠如、正向反射の減少、筋弛緩、脱水、立毛、腹側部陥凹、脊椎の上方湾曲及び呼吸異常
代謝物L	経口	SDラット 一群雄3匹	500~ 5,000	/	5,000 mg/kg 体重投与群：全例死亡 500 mg/kg 体重投与群：症状及び死亡例なし
	経皮	NZWウサギ 一群雄2匹	200~ 2,000		2,000及び5,000 mg/kg 体重投与群：全例死亡 200 mg/kg 体重投与群：症状及び死亡例なし
原体混在物R	経口	Wistarラット 一群雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

/: 適用なし。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

① 原体

NZW ウサギを用いたヘキサコナゾール（原体）の眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施された。その結果、軽度又は中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 2）

② 代謝物 L

NZW ウサギを用いた代謝物 L の眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して中等度～強度、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm；平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.03	41.0	420
	雌	4.57	44.8	433

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝臓の APDM 活性の増加がみられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（雄：4.03 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（44.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1~4 週) ・ RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 ・ WBC 及び Lym 増加 ・ ALT、TP 及び Alb 増加 ・ Glu 及び Chol 減少 ・ 尿量及び尿蛋白減少 ・ 尿ケトン体増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ MCV 及び MCH 減少 ・ TP、Alb 及び Chol 増加 ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び補正重量²増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・ 副腎皮質空胞化[§]
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・ 副腎皮質空胞化[§] 	500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、25、75/50 及び 125 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。最高用量群は当初、125 mg/kg 体重/日に設定されたが、嘔吐、摂餌量減少、活動性低下（鎮静状態含む）、跛行及び死亡（雌 1 匹）がみられたため、8 日後に投与を打ち切った。その後、新たに 75 mg/kg 体重/日投与群が設定されたが、重篤な毒性を示唆する症状がみられたため、投与 11 日後から 50 mg/kg 体重/日に用量を下げた。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

² 最終体重を共変量とし、共分散分析した臓器重量を補正重量という（以下同じ。）。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75/50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、歩行異常又は行動異常^a(投与 13 日まで) ・体重減少(投与 1~2 週)及び増加抑制(投与 3 週以降) ・摂餌量減少(投与 1~2 週) ・PLT 増加 ・Alb 及び TG 減少 ・肝絶対及び比重量^{3, b}増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、歩行異常及び行動異常^a(投与 10 日まで) ・体重減少(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1~2 週) ・PLT 増加 ・ALT 増加 ・Chol 減少 ・肝絶対及び比重量^b増加
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び ALP 増加 ・Chol 減少 ・肝細胞脂肪化^c 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(25 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降、75/50 mg/kg 体重/日投与群：投与 2 週以降) ・ALP 増加 ・Alb 及び TG 減少 ・肝細胞脂肪化^c
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

- ^a：歩行異常：失調性歩行、不安定歩行及び跛行。行動異常：鼻を床に幾度もこすり付ける動作。
^b：統計学的解析が行われていないが、検体投与の影響と判断した。
^c：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口(原体：0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、投与 5 日目に 50 mg/kg 投与群の雄 1 頭で死亡が認められたため、6 日目に 1 頭が追加された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、ALP 増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 21 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・PLT 増加 ・ALT 増加 ・TP、Alb、Chol、TG、BUN 及び Ca 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化(び漫性)及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着^a ・肝中心静脈周囲線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週以降)^a ・ALT 増加 ・TP、Alb、Chol、TG、BUN 及び Ca 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化(び漫性)及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着^a
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^b ・肝絶対及び比重量増加^c ・肝細胞脂肪化(限局性・門脈周囲) 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・ALP 増加^b ・肝絶対及び比重量増加^c
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^b : 10 mg/kg 体重投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^c : 10 mg/kg 体重投与群では、雄で絶対重量、雌で比重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹、1 年間中間と殺群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.47	4.58	47.0
	雌	0.61	6.09	60.5

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 23、精巣ライディッヒ細胞腫の発生率は表 24 に示されている。

100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓の APDM 活性の増加がみられた。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において精巣ライディッヒ細胞腫の発生率の有意な増加が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm（雄：0.47 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（6.09 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) ・ALT及びAST増加 ・TG減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化及び肝海綿状変性 ・副腎皮質脂肪空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a(投与2週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) ・Chol増加 ・肝補正重量及び比重量増加 ・肝細胞肥大、空胞化及び小葉中心性肝細胞脂肪化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞空胞化 ・び慢性/散在性肝細胞脂肪化^b 	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

a : 統計学的検定が行われていないが、検体投与の影響と判断した。

b : 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 24 精巣ライディツヒ細胞腫の発生率

投与群	0 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
検査動物数	64	64	64	64
発生数	2	2	4	8
発生率 (%)	3.1	3.1	6.3	12.5*

* : $p < 0.05$ (Fisher の直接確率検定法 (片側))

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

C57BL/10JfCD-1/Alpk マウス（対照群：雌雄各 100 匹、5 ppm 投与群：雌雄各 50 匹、40 及び 200 ppm 投与群：雄 48 匹、雌 50 匹）を用いた混餌（原体：0、5、40 及び 200 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	40 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.57	4.66	23.5
	雌	0.74	5.94	29.0

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：4.66 mg/kg 体重/日、雌：5.94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 26 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 18 週以降)及び摂餌効率減少 (投与 1~12 週) ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 2 週以降) ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化
40 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.21	11.2	111
		雌	2.36	11.8	116
	F ₁ 世代	雄	2.03	10.2	105
		雌	3.72	10.5	108

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び補正重量の増加、肝細胞空胞化等、児動物では同用量投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 100 ppm（P 雄：11.2 mg/kg 体重/日、P 雌：11.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：10.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1~12 週)及び摂餌量減少(投与 1~5 週) ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎皮質脂肪空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 5~12 週)及び摂餌量減少(投与 3~12 週) ・肝絶対及び補正重量増加 ・副腎皮質脂肪空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1~2 週) ・肝絶対[§]及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎皮質脂肪空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・副腎皮質脂肪空胞化[§]
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日 (膈垢中に精子が認められた日を妊娠 1 日とした) に強制経口 (原体 : 0、2.5、25 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹が妊娠 21 日に異常分娩の徴候を示し、切迫と殺された。同用量投与群では妊娠 7~22 日に体重増加抑制及び摂餌量減少、妊娠 8~10 日に被毛の汚れ (毛づくろいの低下)、後期胚死亡による着床後損失率の増加が認められた。

胎児では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で第 14 肋骨の発現率が胎児及び腹単位の両方で試験実施施設における背景データ範囲の上限を超えて認められたことから、検体投与による影響と考えられた。また、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重、片側尿管の中等度拡張及び蛇行、頸肋、第 4 及び第 6 胸骨分節部分骨化、第 1 頸椎未骨化、第 7 頸椎横突起両側部分骨化、第 7 頸椎横突起片側部分骨化並びに前肢及び後肢の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、母動物に毒性の認められない用量で第 14 肋骨の発現率の増加が認められたが、器官形成期後期における変化であり、単回投与に

よる影響ではないと考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ①)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日 (人工授精日を妊娠 1 日とした) に強制経口 (原体 : 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠 7~10 日以降投与期間を通して体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重、100 mg/kg 体重/日投与群で第 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 の発現頻度の増加が認められた。

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

(4) 発生毒性試験 (ウサギ②) <参考資料>⁴

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日 (人工授精日を妊娠 1 日とした) に強制経口 (原体 : 0、2.5、12.5 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。(参照 2)

1 3. 遺伝毒性試験

ヘキサコナゾール(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ヘキサコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

⁴ 最高用量の設定濃度が低く母動物、胎児とも影響が認められていないことから参考資料とした。

表 29 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1~200 µg/7 ⁺ イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	1.6~5,000 µg/7 ⁺ ヲト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2uvzA pKM101 株)	1.6~5,000 µg/7 ⁺ ヲト (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Alpk:AP ラット初代培養肝細胞	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y TK ⁺)	① 7.8~125 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、72 時間後標本作製) ② 53~125 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、72 時間後標本作製) ③ 40~94 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、48 時間後標本作製) ④ 30~70 µg/mL (-S9、2 時間処理、48 時間後標本作製) 40~94 µg/mL (+S9、2 時間処理、48 時間後標本作製)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	15~150 µg/mL (-S9、3 時間処理、72 時間後標本作製) 20~250 µg/mL (+S9、3 時間処理、72 時間後標本作製)	陰性
in vivo	小核試験	C57/BL/6J マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髓細胞)	75 及び 120 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24、48 及び 72 時間後に大腿骨骨髓を採取)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス (一群雄 15 匹、雌 30 匹)	10、30 及び 100 mg/kg 体重 (5 日間強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ヘキサコナゾールの分解物 I (土壌由来)、代謝物 L (動物、植物等由来) 及び原体混在物 R について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 30 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 30 遺伝毒性試験概要 (分解物 I 及び L 並びに原体混在物 R)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	分解物 I	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA pKM101 株)	① 1.6~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9) ② 1.6~5,000 µg/7 ^レ ト (-S9) 1.6~5,000 µg/7 ^レ ト (+S9 : TA100, WP2uvrA pKM101 株) 0.32~1,000 µg/7 ^レ ト (+S9 : TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株) ③ 1.6~5,000 µg/7 ^レ ト (+S9 : TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株)	陰性
	代謝物 L	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	① 100~7,500 µg/7 ^レ ト (+/-S9) ② 500~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
	原体混在物 R	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA pKM101 株)	① 1.6~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9) ② 0.32~1,000 µg/7 ^レ ト (-S9 : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 1.6~5,000 µg/7 ^レ ト (-S9 : WP2uvrA pKM101 株) 1.6~5,000 µg/7 ^レ ト (+S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ライディッヒ細胞を用いた in vitro ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験 (ラット)

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)]において、ライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたことから、Wistar ラットの精巣からライディッヒ細胞を分離し、ヘキサコナゾールのステロイド合成能に対する影響が検討された。陽性対照として、イミダゾール系抗真菌薬であるケトコナゾールが用いられた。

ヘキサコナゾール処理により、テストステロンの産生が濃度依存的に減少し、一方、プロゲステロン及び17αヒドロキシプロゲステロンの増加が認められた。陽性対照のケトコナゾールでも、ヘキサコナゾールと同様の反応がみられた。

ヘキサコナゾールのテストステロン産生に対するIC₅₀値は7~20 µMであり、ケトコナゾールのIC₅₀値(0.1~0.2 µM)と比べて高値を示した。(参照2)

(2) ライディッヒ細胞を用いた in vitro ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験 (ラット及びヒト)

Wistar ラットの精巣及び前立腺癌の患者から摘出した精巣のライディッヒ細胞を用いて、ヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、H 及び L のテストステロン

産生能阻害作用が検討された。陽性対照として、ケトコナゾールが用いられた。

ラットのライディッヒ細胞では、ヘキサコナゾールは2~10 μM の濃度でテストステロン及びアンドロステンジオン産生を濃度依存的に減少させ、プロゲステロン及び17 α ヒドロキシプロゲステロンを増加させた。

代謝物 C はヘキサコナゾールとほぼ同等のテストステロン産生阻害活性 (IC_{50} : 10 μM) を示したが、代謝物 D 及び H はヘキサコナゾールと比べて阻害活性が小さく (IC_{50} 値: 30 及び 500 μM)、代謝物 L はテストステロン産生に影響を及ぼさなかった。ヒトのライディッヒ細胞においても、ヘキサコナゾールはテストステロン産生を減少させた (IC_{50} 値: 7 μM)。

また、ラット精巣ミクロソーム分画を用いてチトクローム P450 への結合性について検討したところ、ヘキサコナゾールは23 μM でII型スペクトルを示した。

更に、ステロイド生合成の各段階に関与する酵素への作用についてラットのライディッヒ細胞を用いて検討され、ヘキサコナゾールは、17 α ヒドロキシプロゲステロンからアンドロステンジオンに変換する C17, 20 リアーゼ活性を阻害 (IC_{50} 値: 3 μM) したが、3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ、17 α ヒドロキシラーゼ、17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ及びアロマターゼ活性には影響を及ぼさなかった。

一方、陽性対照のケトコナゾールは、テストステロン及びアンドロステンジオン産生に対する作用並びにステロイド生合成に関与する酵素への作用がヘキサコナゾールと同様であったが、その程度はヘキサコナゾールに比べ高かった。

以上のことから、ヘキサコナゾールはラット及びヒト精巣ライディッヒ細胞において、C17,20 リアーゼ活性を阻害することによりテストステロン産生能を低下させると考えられた。

In vitro 試験の結果から、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において認められたライディッヒ細胞腫の発生率の増加は、ヘキサコナゾールがライディッヒ細胞においてチトクローム P450 依存性酵素である C17,20 リアーゼ活性を阻害してテストステロン産生を減少させ、それによってテストステロンを機能的なレベルに維持するためにライディッヒ細胞の機能が代償的に増大したことによると考えられた。(参照 2、5、6)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ヘキサコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したヘキサコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたヘキサコナゾールの投与 72 時間後の体内吸収率は、雄で 91.2~97.3%、雌で 81.2~82.2% と算出された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では肝臓、副腎及び腎臓で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留は認められなかった。投与後 72 時間の胆汁中への排泄率は、雄で 74.9~81.2%、雌で 41.2~46.6% であり、ヘキサコナゾールは雄では主に胆汁を介して糞中へ排泄され、雌では胆汁中排泄後、腸管循環により約半分は尿中へ排泄されると考えられた。尿及び胆汁中における主要成分は代謝物 C、G、H、L 等で、雌の尿中では代謝物 C の抱合体が多く認められた。

^{14}C で標識されたヘキサコナゾールの植物体内運命試験の結果、りんご及びぶどうにおける主要成分は未変化のヘキサコナゾールであった。10%TRR を超える代謝物として C 及び D (抱合体を含む) が認められ、代謝物 C (抱合体を含む) はぶどうの果実に最大 16.0%TRR、代謝物 D (抱合体を含む) はりんご果実に最大 10.1%TRR 認められた。

ヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、I、J 及び K を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるヘキサコナゾールの最大残留値は、おうとう (果実) における 0.15 mg/kg であった。代謝物 J 及び K の最大残留値は、それぞれなし (果実) における 0.14 mg/kg 及びかき (果実) における 0.16 mg/kg であった。代謝物 C、D 及び I は全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ヘキサコナゾール投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、肝臓 (重量増加、肝細胞脂肪化等) 及び副腎 (皮質空胞化：ラット) に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として C 及び D (抱合体を含む) が認められた。しかし、代謝物 C はラットにおいても検出される代謝物であったこと、代謝物 D はラットで認められていないが、ラットにおけるヘキサコナゾールの代謝物 H への代謝過程で生成する中間代謝物と考えられることから、農産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 31 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 32 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.47 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数 100 で除した場合、一日摂取許容量 (ADI) として 0.0047 mg/kg 体重/日が算出される。仮に

ウサギを用いた発生毒性試験①における最小毒性量である 25 mg/kg 体重/日に所見 (低体重) の重篤度を考慮して追加の安全係数 3 を適用してもラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした 0.0047 mg/kg 体重/日を下回ることはないと考えられた。

したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0047 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、ヘキサコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0047 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.47 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR> (1990 年)

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国> (1999年)

cRfD

(cRfD 設定根拠資料)

(動物種)

(期間)

(投与方法)

(無毒性量)

(不確実係数)

0.02 mg/kg 体重/日

慢性毒性試験

イヌ

1年間

混餌

2 mg/kg 体重/日

100

ARfD

(ARfD 設定根拠資料)

(動物種)

(期間)

(投与方法)

(無毒性量)

(不確実係数)

0.025 mg/kg 体重/日

発生毒性試験

ラット

10日間

強制経口

2.5 mg/kg 体重/日

100

(参照 3~4)

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

表 31 各試験における無毒性量等

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 重急性毒性 試験	0、50、500、5,000、 ppm	2.5		雄：4.03 雌：4.57
		雄：0、4.03、41.0、 420 雌：0、4.57、44.8、 433			雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 雌：摂餌量減少及び肝の 体重補正重量増加
ラット	2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0、10、100、1,000 ppm		雄：4.7 雌：6.1 雌雄：小葉中心性肝細胞脂 肪化、副腎皮質細胞空胞 化等 雌：体重増加抑制	雄：0.47 雌：0.61
		雄：0、0.47、4.58、 47.0 雌：0、0.61、6.09、 60.5			雌雄：肝脂肪化（肝細胞空 胞化、び慢性/散在性肝細 胞脂肪増加）等 雌：体重増加抑制、肝重 量増加、肝細胞空胞化等 （1,000 ppm 投与群で精 巢ライディッツヒ細胞腫 の発生頻度増加）
ラット	2世代 繁殖試験	0、20、100、1,000 ppm		P：1 F ₁ ：5 （高用量投与群で精巣ラ イディッツヒ細胞腫の発 生頻度増加）	P雄：2.21 P雌：2.36 F ₁ 雄：2.03 F ₁ 雌：3.72
		P雄：0、2.21、11.2、 111 P雌：0、2.36、11.8、 116 F ₁ 雄：0、2.03、 F ₁ 雌：0、2.03、 116			（雄：1,000 ppm 投与群 で、精巣ライディッツヒ細 胞腫の発生率増加） P雄：11.2 P雌：11.8 F ₁ 雄：10.2 F ₁ 雌：10.5 親動物 雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		10.2、105 F ₁ 雌：0、3.72、 10.5、108			餌量減少、肝絶対及び体 重補正重量増加、肝細胞 空胞化等 児動物 雌雄：体重増加抑制、肝 細胞空胞化等	細胞内脂肪増加、副腎皮 質細胞空胞化等 児動物 雌雄：肝細胞内脂肪増加
		0、2.5、25、250		母動物：25 胎児：2.5 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少 胎児：第7頸椎横突起骨 化遅延、第14肋骨	(繁殖能に対する影響 は認められない) 母動物：25 胎児：25	(繁殖能に対する影響 は認められない) 母動物：25 胎児：25
	発生毒性 試験				母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少等 胎児：第14肋骨	母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少、着床後損失 率増加等 胎児：低体重、片側尿管 の中等度拡張及び蛇行、 頸肋等
		0、5、40、200 ppm 雄：0、0.57、4.66、 23.5 雌：0、0.74、5.94、 29.0		4.66 雌雄：体重増加抑制、食 餌効率減少 (発がん性は認められな い)	(催奇形性は認められな い) 雄：4.66 雌：5.94 雌雄：小葉中心性肝細胞 脂肪化等	(催奇形性は認められな い) 雄：4.66 雌：5.94 雌雄：体重増加抑制、肝重 量増加、小葉中心性肝脂 肪化等 雌：摂餌量減少、肝重量
マウス	2年間発が ん性試験					

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、25、50、100			母動物：25 胎児：— 母動物：体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：第13肋骨正常長及び仙椎前椎骨数27の発現頻度の増加	増加、小葉中心性肝脂肪化等 (発がん性は認められない)
					(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性毒性 試験	0、5、25、50/75 ²⁾		5	雌雄：5 雌雄：肝細胞脂肪化等	雌雄：5 雌雄：肝重量増加傾向、肝細胞質内脂肪蓄積等
				2	雌雄：2 雌雄：肝絶対及び比重量増加、ALP増加等	雌雄：2 雌雄：体重増加抑制、ALP及び肝重量増加等 雌雄：肝重量増加、ALP及びPLT増加
ADI			NOAEL：0.5 SF：100	NOAEL：2 UF：100	NOAEL：0.47 SF：100	NOAEL：0.47 SF：100

動物種		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	食品安全委員会
		ADI : 0.005	cRED : 0.02	ADI : 0.0047
ADI 設定根拠資料		ラット1年間慢性経口投与/発がん性併合試験	イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験
				ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験
				参考 (農薬抄録) ADI : 0.0047

ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数 UF : 不確か係数 NOAEL : 無毒性量 cRED : 慢性参照用量

1 : 無毒性量は設定できなかった。

2) : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

3) : 投与開始から10日後まで75 mg/kg 体重/日で投与したが、重篤な毒性を示唆する症状がみられたため、11日後から50 mg/kg 体重/日に用量を下げた。

表 32 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0、5、25、75/50	雄：25 雄：歩行異常、行動異常及び体重減少/増加抑制
ARfD			NOAEL: 25 SF: 100 ARfD: 0.25
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	ヘキサコナゾール-2,4	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,4-ジオール
C	ヘキサコナゾール-2,5	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,5-ジオール
D	ヘキサコナゾール-2,6	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,6-ジオール
E	4-ケト-ヘキサコナゾール	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-4-ケト-2-オール
F	5-ケト-ヘキサコナゾール	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-5-ケト-2-オール
G	ヒドロキシ-ケト-ヘキサコナゾール	(ヒドロキシル基及びケトン基の位置は未確定)
H	ヘキサコナゾール酸	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-ヘキサノイック酸
I	脱ブチルヘキサコナゾール	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-エタノール
J	トリアゾールアラニン	2-アミノ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
K	トリアゾール酢酸	2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
L	1,2,4-トリアゾール	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
M	—	(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-メタン
R	原体混在物	

—：一般名なし。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APDM	アミノピリン <i>N</i> デメチラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
IC ₅₀	50%阻害濃度
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>
(ヘキサコナゾール)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1987年度	1	80WP 散布	3	7	0.03	0.03	0.024	0.024
			3	14	0.02	0.02	0.014	0.014
			3	21	0.01	0.01	0.012	0.012
	1	80WP 散布	3	7	0.12	0.12	0.082	0.082
			3	14	0.07	0.07	0.060	0.060
			3	21	0.07	0.06	0.049	0.047
りんご (果実) 1988年度	1	80WP 散布	2	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	44	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	89	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	100WP 散布	2	32	0.02	0.02	0.014	0.014
			2	45	0.01	0.01	0.008	0.008
			2	90	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
なし (果実) 1987年度	1	80WP 散布	3	7	<0.01	<0.01	0.005	0.005
			3	14	0.02	0.02	0.012	0.012
			3	21	0.02	0.02	0.011	0.011
	1	80WP 散布	3	7	0.08	0.08	0.052	0.051
			3	14	0.06	0.06	0.035	0.034
			3	21	0.03	0.02	0.018	0.018
もも (果肉) 1990年度	1	100WP 散布	1	1	<0.01	<0.01	0.015	0.014
			1	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
			1	14	<0.01	<0.01	0.006	0.006
	1	100WP 散布	1	1	<0.01	<0.01	0.013	0.012
			1	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
			1	14	<0.01	<0.01	0.006	0.006
もも (果皮) 1990年度	1	100WP 散布	1	1	1.37	1.36	0.95	0.93
			1	7	0.40	0.38	0.47	0.47
			1	14	0.19	0.19	0.22	0.22
	1	100WP 散布	1	1	0.62	0.60	0.45	0.44
			1	7	0.25	0.25	0.20	0.20
			1	14	0.13	0.12	0.09	0.08
もも (果肉) 1993年度	1	100WP 散布	3	1	0.02	0.02	0.014	0.014
			3	3	0.02	0.02	0.016	0.016
			3	7	<0.01	<0.01	0.010	0.010
	1	100WP 散布	3	1	0.01	0.01	0.016	0.016
			3	3	0.02	0.02	0.015	0.014
			3	7	<0.01	<0.01	0.007	0.007

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果皮) 1993年度	1	100WP 散布	3	1	0.69	0.66	0.69	0.68
			3	3	0.26	0.25	0.62	0.61
			3	7	0.23	0.22	0.24	0.24
	1	100WP 散布	3	1	0.70	0.69	0.51	0.50
			3	3	0.60	0.59	0.26	0.25
			3	7	0.13	0.12	0.10	0.10
ネクタリン (果実) 2003年度	1	100~120WP 散布	3	1	/	/	0.10	0.10
			3	3	/	/	0.06	0.06
			3	7	/	/	0.07	0.07
	1	100~120WP 散布	3	1	/	/	0.08	0.08
			3	3	/	/	0.12	0.12
			3	7	/	/	0.09	0.09
あんず (果実) 1996年度	1	100WP 散布	2	1 ^a	0.07	0.06	0.094	0.091
			2	3 ^a	0.04	0.04	0.050	0.049
			2	7	0.03	0.03	0.031	0.029
			2	14	<0.03	<0.03	0.022	0.020
	1	100WP 散布	2	1 ^a	0.25	0.24	0.260	0.248
			2	3 ^a	0.20	0.19	0.214	0.214
			2	7	0.03	0.03	0.040	0.039
			2	14	<0.03	<0.03	0.022	0.020
すもも (果実) 1995年度	1	100WP 散布	2	1	0.13	0.13	/	/
			2	3	<0.05	<0.05	/	/
			2	7	<0.05	<0.05	/	/
	1	100WP 散布	2	1	<0.05	<0.05	/	/
			2	3	<0.05	<0.05	/	/
			2	7	<0.05	<0.05	/	/
すもも (果実) 1996年度	1	100WP 散布	2	1	0.022	0.022	0.018	0.018
			2	3	0.023	0.022	0.026	0.025
			2	7	0.011	0.011	0.011	0.010
	1	100WP 散布	2	1	0.012	0.012	0.022	0.021
			2	3	0.019	0.018	0.014	0.014
			2	7	0.014	0.014	0.012	0.012
おうとう (果実) 1990年度	1	100WP 散布	1	7	0.10	0.09	0.082	0.081
			1	21	0.02	0.02	0.020	0.020
			1	45	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	100WP 散布	1	7	0.15	0.14	0.116	0.115
			1	21	<0.01	<0.01	0.012	0.011
			1	43	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
かき (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	0.04	0.04	0.049	0.048
			3	13	0.03	0.03	0.030	0.029
			3	21	0.02	0.02	0.017	0.016
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.06	0.06	0.054	0.054
			3	14	0.06	0.06	0.052	0.050
			3	21	0.06	0.06	0.047	0.045
いちじく (果実) 1997年度	1	40 ^{WP} 散布	2	1	0.03	0.02	0.015	0.015
			2	3	0.02	0.02	0.010	0.010
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	40 ^{WP} 散布	2	1	0.03	0.03	0.019	0.019
			2	3	0.01	0.01	0.008	0.008
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

WP : 水和剤。

/ : 分析せず。

注) 農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

(代謝物 J)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 J			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988年度	1	80 ^{WP} 散布	2	30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	44	0.03	0.02	<0.02	<0.02
			2	89	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	100 ^{WP} 散布	2	32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	45	<0.02	0.02	<0.02	<0.02
			2	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なし (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.14	0.14		
			3	14	0.13	0.12		
			3	21	0.14	0.14		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	0.03	0.02		
			3	21	<0.02	<0.02		
かき (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	0.03	0.03		
			3	13	0.04	0.04		
			3	20	0.03	0.04		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	<0.02	<0.02		
			3	21	<0.02	<0.02		

WP : 水和剤。

/ : 分析せず。

注) ・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

(代謝物 K)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 K			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988年度	1	80 ^{WP} 散布	2	30	0.04	0.04	<0.02	<0.02
			2	44	0.03	0.03	<0.02	<0.02
			2	89	0.06	0.05	<0.02	<0.02
	1	100 ^{WP} 散布	2	32	0.04	0.04	<0.02	<0.02
			2	45	0.03	0.02	<0.02	<0.02
			2	90	0.04	0.04	<0.02	<0.02
なし (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.03	0.02		
			3	14	0.05	0.05		
			3	21	0.03	0.02		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.05	0.04		
			3	14	0.03	0.02		
			3	21	0.08	0.07		
かき (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	<0.02	<0.02		
			3	13	0.06	0.05		
			3	20	0.16	0.15		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	0.04	0.04		
			3	21	0.10	0.09		

WP : 水和剤。

/: 分析せず。

注) ・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

(代謝物 I)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 I			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988年度	1	80 ^{WP} 散布	2	30	/	/	<0.01	<0.01
			2	44			<0.01	<0.01
			2	89			<0.01	<0.01
	1	100 ^{WP} 散布	2	32			<0.01	<0.01
			2	45			<0.01	<0.01
			2	90			<0.01	<0.01
なし (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	7	/	/	<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
			3	21			<0.01	<0.01
	1	80 ^{WP} 散布	3	7			<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
			3	21			<0.01	<0.01
かき (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	/	/	<0.01	<0.01
			3	13			<0.01	<0.01
			3	20			<0.01	<0.01
	1	80 ^{WP} 散布	3	7			<0.01	<0.01
			3	14			<0.01	<0.01
			3	21			<0.01	<0.01

WP : 水和剤。

/: 分析せず。

注) ・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

(代謝物 C 及び D)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 C 及び D			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988年度	1	80WP 散布	2	30	/	/	<0.04	<0.04
			2	44			<0.04	<0.04
			2	89			<0.04	<0.04
	1	100WP 散布	2	32	/	/	<0.04	<0.04
			2	45			<0.04	<0.04
			2	90			<0.04	<0.04
なし (果実) 1987年度	1	80WP 散布	3	7	/	/	<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1
	1	80WP 散布	3	7	/	/	<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1
かき (果実) 1987年度	1	80WP 散布	3	6 ^a	/	/	<0.1	<0.1
			3	13			<0.1	<0.1
			3	20			<0.1	<0.1
	1	80WP 散布	3	7	/	/	<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1

WP : 水和剤。

/: 分析せず。

注) ・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

< 参照 >

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ヘキサコナゾール（平成 2 年 3 月 15 日作成）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
3. JMPR : Hexaconazole: Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology.
4. US EPA: PP#0E03853. Hexaconazole (ANVIL 25 SC; ANVIL 25EC/OL) in or on imported Bananas. HED RISK Assessment. DP Barcode: D252487. PC Code: 128925. Submission #: S544138. Case#: 194111. 1999.
5. Ayub, M. and Levell, M. J.: Inhibition of testicular 17 alpha-hydroxylase and 17, 20-lyase but not 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase or 17beta-hydroxysteroid oxidoreductase by ketoconazole and other imidazole drugs. *J. Steroid Biochem.* 28: 521-531, 1987.
6. Cook, J. C., Klinefelter, G. R., Hardisty, J. F. and Sharpe, R. M.: Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. *Crit. Rev. Toxicol.*, 29: 169-261, 1987.

トリアゾール 共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討において参考資料として利用するため、現時点で得られている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	5
I. 検討対象物質の概要	6
1. 一般名	6
2. 化学名	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 構造式	7
6. 経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	8
(3) ラット③	9
2. 急性毒性試験	9
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
4. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)	11
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	12
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	12
5. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 発生毒性試験(ラット)	15
(3) 発生毒性試験(ラット)	15
(4) 発生毒性試験(ラット)	15
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	15
6. 遺伝毒性試験	16
7. その他の試験	16
(1) エストロゲン生合成	16
(2) ラット培養胎児を用いた <i>in vitro</i> 試験	16

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験	17
3. 亜急性毒性試験	18
(1) 14日間亜急性毒性試験 (ラット)	18
4. 遺伝毒性試験	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験	19
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 2週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	21
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
4. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	21
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	21
(3) 発生毒性試験 (ラット)	22
5. 遺伝毒性試験	22
III. 【トリアゾール系化合物】	23
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	23
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用	24
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用	24
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路	25
IV. まとめ	26
・別紙1: 検査値等略称	31
・参照	32

<審議の経緯>

2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 3月 7日 第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 8月 24日 第85回農薬専門調査会幹事会
2012年 9月 3日 第445回食品安全委員会（報告）
2012年 9月 4日 から10月3日まで 国民からのご意見・情報の募集
2012年 10月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会
2013年 7月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田真理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第93回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(イヌ、ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣(アポトーシス小体、絶対重量減少)、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた90日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

英名：1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール： $C_2H_3N_3$

トリアゾール酢酸： $C_4H_5N_3O_2$

トリアゾールアラニン： $C_5H_8N_4O_3$

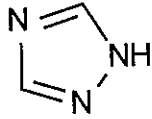
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

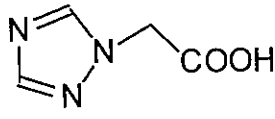
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

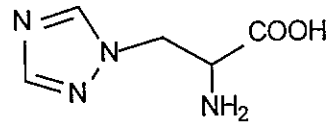
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは1989年にJMPRにおいて評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008年にJMPRで評価されADIが設定された。

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料 (2008 年) 及び米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 1、2)

各種運命試験 [II-1.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -トリアゾール」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80% と推定された。(参照 1)

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

(2) ラット②

SD ラット (一群雄各 5 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く (1.2 $\mu\text{g/g}$)、腎脂肪で最も低かつた (0.48 $\mu\text{g/g}$)。

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路	静脈内投与				経口投与
	0.1	1	10	100	1
投与量 (mg/kg 体重)					
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄各 4 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60~65%TAR 及び糞中に 3.5~4%TAR が排泄された。また組織に 14~18%TAR、消化管に 6~9%TAR の残留が認められた。(参照 1)

(3) ラット③

SD ラット (一群雄 10 匹) に ^{14}C -トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3% は 1,2,4-トリアゾールであった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。(参照 1、2)

表3 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD ₅₀ <5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で 全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の 悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与 群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5~20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の 悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群 で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD ₅₀ <5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色 い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕 死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全 例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³) 2,050 mg/m ³		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m ³		参照した資料に記載なし

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Magnusson&Kligman 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 1)

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (1,2,4-トリアゾール: 0、100、500 及び 2,500 ppm: 検体摂取量は表 4 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T₃及び T₄に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

¹ 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表6 90日間亜急性毒性/神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm 3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TG及び尿酸減少 ・網膜変性 ・脳絶対重量減少 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性(坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根) ・小脳組織の変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞^{§1} ・脳絶対重量減少^{§2} ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性(坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根)^{§1} ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1: 有意差はないが投与の影響と判断した。

§2: 1,000/4,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各15匹)を用いた混餌(1,2,4-トリアゾール: 0、50、250、500及び2,000 ppm: 検体摂取量は表7参照)投与による28日間亜急性毒性試験が実施された。

表7 28日間亜急性毒性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で500 ppm (90 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量2,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照1)

(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各20匹)を用いた混餌(1,2,4-トリアゾール: 0、500、1,000、3,000及び6,000 ppm: 検体摂取量は表8参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (161 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (663 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮 	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

² 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F ₁ 世代	雄	16.0	32.0	/
		雌	18.9	37.5	/

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満 (P 雄: 15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌: 17.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄: 16.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌: 18.9 mg/kg 体重/日未満)、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm (P 雄: 30.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 37.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膣開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm (P 雄: 15.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 18.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張 	/	/
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・異常精子増加 ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	/		/	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

/: F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (100 mg/kg 体重/日では有意差なし) が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 1)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16~24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形 (腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損) が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 1)

6. 遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hgp*rt 遺伝子)、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgp</i> rt 遺伝子)	43.2~691 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 µg/mL	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、37°C で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。(参照 1)

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 µmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭腎長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 µmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭腎長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 µmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。(参照 1)

II-2. 【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料 (2008 年) 及び米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2)

各種運命試験 [II-2.] は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -トリアゾール酢酸」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3~103.7% TAR、糞中に 1.2~7.4% TAR が排泄され、組織中に 0.8~3.1% TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。(参照 1)

(2) ラット②

ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し (詳細不明)、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 1)

表 13 急性毒性試験概要 (トリアゾール酢酸)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、 背彎姿勢 死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/プレート	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験 [II-3.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの（以下「¹⁴C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど(雄: 96.1~97.7%TAR、雌: 92.0~99.0%TAR)が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3~7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 $\mu\text{g/g}$ 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72~86 及び 8~19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69~89%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

(2) ラット②

SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82~93%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13~30%TAR はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (トリアゾールアラニン: 0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量³増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm: 検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものだったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm

³ 体重比重量を比重量という。

(370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

Bor:WISW 系ラット (一群雄 10 匹) を用いた飲水 (トリアゾールアラニン: 0、3,000 及び 10,000 ppm: それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm: 検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄各 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、500、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたため、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (929 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁵>

Wistar ラット (一群雄各 6 匹、雌 12 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニ

⁴ 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日⁶)、児動物で 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対して 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

5. 遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ , pol A ₁ ⁻)	62.5~1,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~1,000 µg/7 [°] イスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株, TA1538 株)	20~12,500 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)
CBC F1 マウス (匹数不明)			2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
チャイニーズハムスター (匹数不明)			5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4~7)

1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 µM 若しくはシトラールを 200 µM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄囊の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。(参照 4)

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール (CYP26 阻害剤) を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚 (9.5 日齢) を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚 (9.5~10.5 日齢) を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24~48 時間培養されたニワトリ胚 (ステージ 10 又は 14) では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。(参照 5)

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酸を強制経口 (0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日; それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当) 投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。(参照 6)

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。

(参照 7)

IV. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80%TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2	雌雄：38	雄：37.9 雌：54.2
		雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41	雌雄：16	雄：33 雌：41
		雄：0、16、33、 183、210 雌：0、19、41、 234、276	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：TSH 減少等	雌雄：体重増加抑制 等
2世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm*	親動物 P雄：－ P雌：－	親動物 雌雄：－	親動物 P雄：－ P雌：－	
	P雄：0、15.4、 30.9、 189 P雌：0、17.5、 36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、 32.0 F ₁ 雌：0、18.9、 37.5	F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等 児動物：体重減少、 脾臓重量 減少等 繁殖能：異常精子	F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	
発生毒 性試験	0、25、100	母動物、胎児：100		母動物、胎児：100	
		母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm	雄：90 雌：479	雌雄：90	雄：90 雌：479
		雄：0、9、47、 90、356 雌：0、12、60、 120、479	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：精巣変性	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm	雄：161 雌：633	雌雄：80	雄：161 雌：663
		雄：0、80、161、 487、988 雌：0、105、 215、663、 1,350	雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄： 精巣重量減少等	雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床 症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20 各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール アラニ ン	ラット	28日間 亜急性 毒性試 験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90日間 亜急性 毒性試 験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC減少 雌TG減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
			雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680			
	2世代 繁殖試 験	0、500、2,000 10,000 ppm	親動物：929 児動物：192	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199	
		F0 雄：0、50、 213、1,100 F0 雌：0、51、 223、1,110 F1 雄：0、47、 192、929 F1 雌：0、49、 199、988	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試 験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	
		0、3,200、 8,000、20,000、 ppm 雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14日間 亜急性 毒性試 験	0、100、1,000 8,000 ppm	雌雄：703.5	雄：788.3 雌：703.5	雄：788 雌：704
			雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし

- 1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
 -：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP・グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

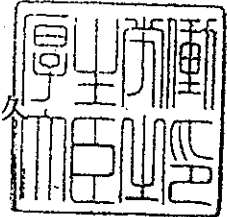
<参照>

- 1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML, Citral, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくヘキシチアゾクスに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ヘキシチアゾクス

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

1. 概要

(1) 品目名：ヘキシチアゾクス [Hexythiazox (ISO)]

(2) 用途：殺ダニ剤

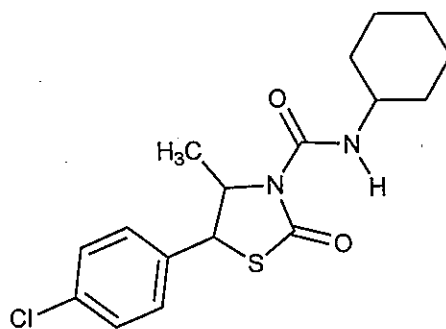
チアゾリジン骨格を有する殺ダニ剤である。作用機構については不明であるが、脱皮阻害作用と雌成虫の不妊により卵・幼虫及び若虫に対して殺虫効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

(4*RS*, 5*RS*)-5-(4-Chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-4-methyl-2-oxo-1,3-thiazolidine-3-carboxamide (IUPAC)

3-Thiazolidinecarboxamide, 5-(4-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-4-methyl-2-oxo-, (4*R*, 5*R*)-*rel*- (CAS : No. 78587-05-0)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S
分子量	352.88
水溶解度	0.41 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 2.74 (25°C, pH 5.2)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 10.0%ヘキシチアゾクス水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ヘキシチアゾクスを含む農薬の総使用回数																																							
かんきつ	ミカンハダニ	2000~4000倍	200~700 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内																																							
りんご	リンゴハダニ ナシハダニ	2000~3000倍						100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																																			
なし	ダニ類											2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																														
ぶどう																	2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																									
もも																						2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																				
おうとう																											2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内															
かき																																2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内										
うめ																																					2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内					
びわ																																										2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内
いちじく																																														
いちご			2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																																							
なす		2000~3000倍						100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																																			
きゅうり	2000~3000倍											100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																															
にがうり																2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																										
ピーマン																					2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																					
さやえんどう																										2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																
実えんどう																															2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内											
さやいんげん																																				2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内						
あずき																																									2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内	
だいず																																														2000~3000倍
てんさい			2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																																							
ホップ		2000~3000倍						100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																																			
しそ	2000~3000倍											100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																															
しそ(花穂)																2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																										
食用ぎく																					2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																					
未成熟ふじまめ																										2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																
未成熟ささげ																															2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内											
ししとう																																				2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内						
えだまめ																																									2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内	
さんしょう(葉)																																														2000~3000倍
かんしょ			2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																																							
メロン		2000~3000倍						100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																																			
すいか	2000~3000倍											100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																															
かぼちゃ																2000~3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内																										

(2) 海外での使用方法

11.8%ヘキシチアゾクス乳剤 (米国)

作物名	適用病害虫名	薬量 oz/acre	使用 液量	使用 時期	使用 回数
ピント豆 ライマ豆	ナミハダニ Pacific spider mite (ハダニの一種) Strawberry spider mite (ハダニの一種)	10-24	地上散布 1b ai/A 空中散布 1b ai/A 化学溶液灌漑	収穫 14日前 まで	1回以内

ai : active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

- ① 分析対象の化合物
ヘキシチアゾクス

② 分析法の概要

試料からアセトン又はメタノールで抽出し、ヘキサンに転溶する。必要に応じて、ヘキサン/アセトニトリル分配した後フロリジルカラムを用いて精製、さらに、シリカゲルカラム又はC₁₈カラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

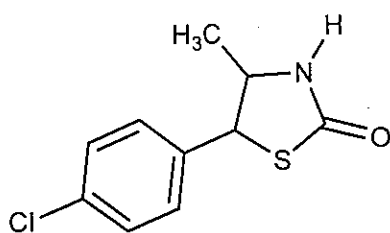
または、試料からアセトンで抽出し、C₁₈カラム、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界 : 0.02~0.1 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

- ・ヘキシチアゾクス
- ・塩基性条件下での加水分解で *trans*-5-(4-クロロフェニル)-4-メチルチアゾリジン-2-オン (以下、PT-1-3 という) に変換される代謝物



PT-1-3

② 分析法の概要

試料からメタノール・水 (4:1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配した後、水酸化ナトリウム溶液を加えて加水分解し、ヘキシチアゾクス及び代謝物をPT-1-3に変換する。C₁₈カラムを用いて精製し、必要に応じてセライト/活性炭カラムを用いて精製した後、HPLC-UVで定量する。

または、試料からメタノール・水 (7:3) 混液で抽出し、ヘキサン/アセトニトリル分配した後、水酸化ナトリウム溶液を加えて加水分解し、ヘキシチアゾクス及び代謝物をPT-1-3に変換する。HLBカラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

以下、定量限界及び残留量については、換算係数1.55を用いてPT-1-3をヘキシチアゾクスに換算した値を示す。

定量限界 : 0.01 ppm

(3) 作物残留試験結果

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

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ヘキシチアゾクス
- ・塩基性条件下での加水分解でPT-1-3に変換される代謝物

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。水酸化ナトリウム溶液を加えて加水分解し、ヘキシチアゾクス及び代謝物をPT-1-3に変換する。ヘキサン/アセトニトリル分配又はアルミナカラムで精製し、HPLC-UVで定量する。

以下、定量限界及び残留量については、換算係数 1.55 を用いてPT-1-3をヘキシチアゾクスに換算した値を示す。

定量限界：0.01 ppm

(2) 家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛における残留試験

乳牛（ガーンジー種、雌3頭/群）に対して、ヘキシチアゾクスが0、5、15及び50 ppm含有する飼料を、1日2回28日間にわたり摂食させ、骨格筋、腎脂肪、腹腔内脂肪、皮下脂肪、肝臓、腎臓及び血液に含まれるヘキシチアゾクスと塩基性条件下でPT-1-3に変換される代謝物との含量を測定した。また、乳については、投与2～7日後に1日2回乳汁を採取し、午前及び午後に搾乳した乳汁の混合乳に含まれるヘキシチアゾクスと塩基性条件下でPT-1-3に変換される代謝物との含量を測定した。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の残留量(ppm)

組織	5 ppm 投与群	15 ppm 投与群	50 ppm 投与群
骨格筋	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)
	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)
腎脂肪	<0.010 (最大)	0.010 (最大)	0.030 (最大)
	<0.010 (平均)	0.010 (平均)	0.021 (平均)
腹腔内脂肪	<0.010 (最大)	0.010 (最大)	0.030 (最大)
	<0.010 (平均)	0.010 (平均)	0.022 (平均)
皮下脂肪	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)
	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)
肝臓	<0.010 (最大)	0.090 (最大)	0.186 (最大)
	<0.010 (平均)	0.060 (平均)	0.119 (平均)
腎臓	0.020 (最大)	0.020 (最大)	0.025 (最大)
	0.013 (平均)	0.013 (平均)	0.019 (平均)
血液	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)
	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)
乳	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)	0.011 (平均)

定量限界：0.01 ppm

上記の結果に関連して、米国では乳牛及び肉牛におけるMDB^{注)}はそれぞれ2.2 ppm及び1.7 ppmと評価している。

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

②産卵鶏における残留試験

ニワトリ（白色レグホン種、雌 20 羽/群）に対して、ヘキシチアゾクスが 5、15 及び 50 ppm 含有する飼料を、1 日 1 回 28 日間にわたり摂食させ、卵、胸部筋肉、腿部筋肉、肝臓、脂肪及び腎臓に含まれるヘキシチアゾクスと塩基性条件下で PT-1-3 に変換される代謝物との含量を測定した。結果については表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の残留量(ppm)

組織	5 ppm 投与群	15 ppm 投与群	50 ppm 投与群
卵	0.058 (最大)	0.16 (最大)	0.036 (最大)
	0.035 (平均)	0.11 (平均)	0.027 (平均)
胸部筋肉	<0.010 (最大)	0.010 (最大)	0.030 (最大)
	<0.010 (平均)	0.010 (平均)	0.022 (平均)
腿部筋肉	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)	<0.010 (最大)
	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)	<0.010 (平均)
肝臓	0.029 (最大)	0.069 (最大)	0.12 (最大)
	0.024 (平均)	0.049 (平均)	0.11 (平均)
脂肪	0.053 (最大)	0.080 (最大)	0.17 (最大)
	0.051 (平均)	0.071 (平均)	0.16 (平均)
腎臓	<0.010 (最大)	0.015 (最大)	0.035 (最大)
	<0.010 (平均)	0.012 (平均)	0.024 (平均)

定量限界：0.01 ppm

上記の結果に関連して、米国では産卵鶏及び肉用鶏における MDB^{註)} はともに 0ppm と評価している。

③ 推定残留量

JMPR においては、MDB と投与試験結果より、畜産物中には定量下限の 0.05mg/kg を超えて残留しないとしており、分析法の定量下限（ほ乳類の肉及び可食部位、乳、卵、家きんの筋肉及び可食部位：0.05ppm）が国際基準として設定されている。

5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたヘキシチアゾクスに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：2.87 mg/kg 体重/day

(動物種)	雄イヌ
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1 年間

安全係数：100

ADI：0.028 mg/kg 体重/day

2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、マウスの雌で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計の発生頻度が増加し、雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計に増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、遺伝毒性試験結果は全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) ARfD 設定の必要なし

ヘキシチアゾクスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の720 mg/kg 体重/日であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

6. 諸外国における状況

2009年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定され、ARfDは設定の必要なしとされている。国際基準はりんご、いちご等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国、EU及び豪州においてりんご、いちご等、ニュージーランドにおいても、マンダリンに基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつては、ヘキシチアゾクスのみとし、畜産物にあつてはヘキシチアゾクス及び塩基性条件下の加水分解によりPT-1-3に変換される代謝物とする。

植物代謝試験において、主要残留物は未変化体のヘキシチアゾクスであることから、農産物は規制対象は親化合物のみとし、畜産物にあつては国際基準のみを参照することから、規制対象を合致させることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてヘキシチアゾクスを、畜産物中の暴露評価対象物質としてヘキシチアゾクス及びPT-1-3の構造を持つ代謝物を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	19.5
幼小児 (1~6歳)	40.9
妊婦	16.7
高齢者 (65歳以上)	23.9

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

TMDI 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

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

ヘキシチアゾクス作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ⁽¹⁾ (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	
あずき (乾燥子実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 200L/10a	2	14, 21, 28 圃場A: <0.02
					14, 21, 28 圃場B: 0.05(2回, 21日)
かんしょ (塊根)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 150, 200L/10a	2	7, 14, 21 圃場A: <0.05
					7, 14, 21 圃場B: <0.05
てんさい (根)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	2	7, 14, 21 圃場A: <0.02
					7, 14, 21 圃場B: 0.02(2回, 14日)
てんさい (葉部)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	2	7, 14, 21 圃場A: 2.60
					7, 14, 21 圃場B: 2.51
食用ぎく (花部)	2	10.0%水和剤	3000倍 散布 200L/10a	1	14, 21, 30 圃場A: 0.10
					14, 21, 30 圃場B: 0.10
ピーマン (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 250, 200L/10a	2	1, 3, 7 圃場A: 0.34
					1, 3, 7 圃場B: 0.42
なす (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	2	1, 3, 7 圃場A: 0.08
					1, 3, 7 圃場B: 0.27
ししとう (果実)	2	10.0%水和剤	3000倍 散布 300, 250L/10a	2	1, 3, 7 圃場A: 0.28
					1, 3, 7 圃場B: 0.24
きゅうり (果実)	2	10.0%乳剤	2000倍 散布 300, 350L/10a	2	1, 3, 7 圃場A: 0.06
					1, 3, 7 圃場B: 0.06
かぼちゃ (果実)	3	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	2	1, 3, 7 圃場A: 0.06(2回, 3日)
					1, 3, 7 圃場B: 0.17(2回, 7日)
					1, 3, 7, 14 圃場C: 0.06
さやえんどう (さや)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 250L/10a	2	1, 3, 7, 14 圃場A: 0.74
					1, 3, 7, 14 圃場B: 0.20
さやいんげん (さや)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 250, 400L/10a	2	1, 3, 7 圃場A: 0.40
					1, 3, 7 圃場B: 0.42(＃) ⁽²⁾
えだまめ (さや)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 200, 210L/10a	2	7, 14, 21 圃場A: 0.18
					7, 14, 21 圃場B: 0.10
未成熟ささげ (可食部)	2	10.0%水和剤	3000倍 散布 200L/10a	2	1, 3, 7 圃場A: 0.30
					1, 3, 7 圃場B: 0.18
未成熟ふじまめ (さや)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 200L/10a	2	1, 7, 14 圃場A: 0.04
					1, 7, 14 圃場B: 0.08
温州みかん (果肉)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 700, 500L/10a	1	7, 14, 30 圃場A: <0.02
					7, 14, 30 圃場B: <0.02
温州みかん (果皮)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 700, 500L/10a	1	7, 14, 30 圃場A: 1.78
					7, 14, 30 圃場B: 1.21
温州みかん (果肉)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	2	7, 14, 28 圃場A: <0.02
					7, 14, 28 圃場B: <0.02
温州みかん (果皮)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	2	7, 14, 28 圃場A: 1.08(2回, 28日)
					7, 14, 28 圃場B: 0.76(2回, 28日)
なつみかん (果肉)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 700, 500L/10a	1	7, 13, 31 圃場A: <0.02(＃)
					7, 14, 30 圃場B: <0.02(＃)
なつみかん (果皮)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 700, 500L/10a	1	7, 13, 31 圃場A: 0.46(1回, 31日)(＃)
					7, 14, 30 圃場B: 0.36(＃)
なつみかん (果実全体)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 507, 606L/10a	2	7, 14, 28 圃場A: 0.26(2回, 14日)
					7, 14, 28 圃場B: 0.16
小粒柑橘 (果実全体)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 500, 617L/10a	2	7, 14, 28 圃場A: 0.46
					7, 14, 28 圃場B: 0.20
りんご (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 600L/10a	1	7, 14, 30 圃場A: 0.12(＃)
					7, 14, 30 圃場B: 0.22(＃)
りんご (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	2	7, 14, 44 圃場A: 0.20
					7, 14, 28 圃場B: 0.22(2回, 14日)
なし (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	1	7, 14, 28 圃場A: 0.18(1回, 14日)
					7, 14, 28 圃場B: 0.15(1回, 14日)
びわ (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 10L/樹, 500 L/10a	2	1, 6, 13 圃場A: <0.02
					1, 3, 7 圃場B: 0.02(2回, 3日)
びわ (果肉)	1	10.0%水和剤	2000倍 散布 10L/樹	2	1, 6, 13 圃場A: <0.02
					1, 6, 13 圃場A: <0.04
もも (果肉)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300, 600L/10a	1	1, 7, 14 圃場A: <0.02
					1, 7, 14 圃場B: <0.02
もも (果皮)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300, 600L/10a	1	1, 7, 14 圃場A: 1.73(1回, 14日)
					1, 7, 14 圃場B: 0.94(1回, 14日)
もも (果肉)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	2	1, 7, 14 圃場A: <0.02
					1, 7, 14 圃場B: <0.02
もも (果皮)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	2	1, 7, 14 圃場A: 1.52
					1, 7, 14 圃場B: 2.24(2回, 14日)
おうとう (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	1	1, 6, 13 圃場A: 0.36(1回)
					1, 7, 14 圃場B: 0.29
おうとう (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	2	1, 7, 15 圃場A: 0.20
					1, 7, 14 圃場B: 0.35

ヘキシチアゾクス作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ぶどう (果実:小粒)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	1	1, 7, 14	圃場A: 0.18(1回, 14日)
					1, 7, 14	圃場B: 0.54
ぶどう (果実:大粒)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300-303, 300L/10a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.24(1回, 14日)
					1, 3, 7, 14	圃場B: 0.18(1回, 14日)
かき (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 400, 500L/10a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.08
					7, 14, 21	圃場B: 0.11(2回, 21日)
いちじく (果実)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	2	1, 7, 14	圃場A: 0.28
					1, 7, 14	圃場B: 0.24
ホップ (乾穂花)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 700, 500L/10a	2	7, 14, 21	圃場A: 13.6(2回, 14日)
					7, 14, 21	圃場B: 17.4
さんしょう (薬部)	2	10.0%水和剤	2000倍 散布 150L/10a	2	30, 45, 60	圃場A: 0.06
					30, 45, 60, 90	圃場B: <0.05
しそ (薬)	2	10.0%水和剤	3000倍 散布 250, 200L/10a	1	7, 10, 14	圃場A: 0.12
					7, 10, 14	圃場B: 0.14
しそ (花)	2	10.0%水和剤	3000倍 散布 200L/10a	2	3, 7, 14	圃場A: <0.10
					3, 7, 14	圃場B: 0.36

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

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

注2) (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

ヘキシチアゾクス作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	
ビント豆	5	11.8%乳剤	0.1854~0.1902 lb ai/A	1	7, 14, 21, 28 圃場A : 0.003
					14 圃場B : <0.007
					14 圃場C : 0.315
					14 圃場D : 0.034
					14 圃場E : <0.02
ライマ豆	4	11.8%乳剤	0.1859~0.1888 lb ai/A	1	14 圃場A : <0.02
					14 圃場B : <0.007
					14 圃場C : 0.056
					14 圃場D : <0.02

ND : Not Detected (検出限界0.007 ppm)

注) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、ヘキシチアゾクス本体及び塩基性条件下で加水分解でPT-1-3に変換される代謝物をPT-1-3に変換して測定し、ヘキシチアゾクスに換算したものの総量。各化合物の残留量については測定していない。

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし		0.05				
大豆	0.5	0.5	○			【0.003-0.315 (n=5) (ピント豆) (米国)】 【<0.007-0.056 (n=4) (ライマ 豆) (米国)】 【米国小豆類参照】 【米国小豆類参照】
小豆類	0.4	0.5	○			
えんどう	0.4	0.2				【米国小豆類参照】 【米国小豆類参照】 【米国小豆類参照】
そら豆	0.4	0.2				
らっかせい		0.2				
その他の豆類	0.4	0.2				
ばれいしょ		0.2				<0.05, <0.05
さといも類(やつがしらを含む。)		0.5				
かんしょ	0.2	0.2	○			
やまいも(長いもをいう。)		0.5				
こんにやくいも		0.2				
その他のいも類		0.2				
てんさい	0.1	0.2	○			<0.02, 0.02
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.5				0.10, 0.10(食用ぎく)
かぶ類の葉		0.5				
クレソン		0.5				
芽キャベツ		0.5				
ケール		0.5				
こまつな		0.5				
きょうな		0.5				
チンゲンサイ		0.5				
カリフラワー		0.5				
ブロッコリー		0.5				
その他のあぶらな科野菜		0.5				
アーティチョーク		0.5				
チコリ		0.5				
エンダイブ		0.5				
しゅんぎく		0.5				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.5				
その他のきく科野菜	0.3	0.5	○			
ねぎ(リーキを含む。)		0.5				0.10, 0.10(食用ぎく)
にら		0.5				
アスパラガス		0.5				
わけぎ		0.5				
その他のゆり科野菜		0.5				
パセリ		0.5				0.10, 0.10(食用ぎく)
セロリ		0.5				
みつば		0.5				
その他のせり科野菜		0.5				
トマト	0.1	0.1		0.1		0.34, 0.42 0.08, 0.27(\$) 0.24, 0.28(ししとう)
ピーマン	1	2	○			
なす	0.7	2	○	0.1		
その他のなす科野菜	0.7	2	○			
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	1	○	0.05		0.06, 0.06 0.06, 0.06, 0.17(\$)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	1	○	0.05		
しろうり		1	○	0.05		
すいか	0.5	0.5	○			
メロン類果実	0.5	0.5	○	0.05		
まくわり		0.2				

農薬名

ヘキシンチアゾクス

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のうり科野菜	0.7	1	○	0.05		きゅうりの残留値の5倍にて緊急登録 (農林水産省からの理由書による要請)
ほうれんそう		0.5				
たけのこ		2				
オクラ		2				
未成熟えんどう	2	2	○			0.20,0.74(\$)
未成熟いんげん	1	2	○			0.40,0.42(#)
えだまめ	0.5	2	○			0.1,0.18
その他の野菜	0.7	2	○			0.18,0.3(未成熟ささげ)
みかん	0.1	0.5	○			<0.02,<0.02
なつみかんの果実全体	0.7	2	○	0.5		0.16,0.26
レモン	1	2	○	0.5		小粒かんきつ参照
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	2	○	0.5		小粒かんきつ参照
グレープフルーツ	1	2	○	0.5		小粒かんきつ参照
ライム	1	2	○	0.5		小粒かんきつ参照
その他のかんきつ類果実	1	2	○	0.5		0.2,0.46(小粒かんきつ)
りんご	0.7	1	○	0.4		0.20,0.22
日本なし	0.5	1	○	0.4		0.15,0.18
西洋なし	0.5	1	○	0.4		(日本なし参照)
マルメロ	0.4	1		0.4		
びわ	0.1	1	○	0.4		<0.02,0.02
もも	0.1	1	○	0.3		<0.02,<0.02
ネクタリン	0.3	1		0.3		
あんず(アプレコットを含む。)	0.3	1		0.3		
すもも(プルーンを含む。)	1	1		1		
うめ	2	2	○	0.3		
おうとう(チェリーを含む。)	1	2	○	0.3		0.29,0.36
いちご	6	2	○	6		
ラズベリー		1				
ブラックベリー		1				
ブルーベリー		1				
クランベリー		1				
ハックルベリー		1				
その他のベリー類果実		1				
ぶどう	2	2	○	1		0.18,0.54(\$)
かき	0.5	1	○			0.08,0.11(\$)
バナナ		0.2				
キウイ		0.2				
パパイヤ		0.2				
アボカド		0.2				
パイナップル		0.2				
グアバ		0.2				
マンゴー		0.2				
パッションフルーツ		0.2				
なつめやし	2			2		
その他の果実	0.7	2	○	0.05		0.24,0.28(いちじく)
ぎんなん	0.05			0.05		
くり	0.05	0.3		0.05		
ペカン	0.05	0.3		0.05		
アーモンド	0.05	0.3		0.05		
くるみ	0.05	0.3		0.05		
その他のナッツ類	0.05	0.3		0.05		

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
茶	15	35		15		13.6,17.4
ホップ	25	30	○	3		
その他のスパイス	5	2	○	0.5		1.21,1.78(\$)(みかんの果皮)
その他のハーブ	1	2	○			<0.10, 0.36(\$)(しそ(花))
牛の筋肉	0.05	0.02		0.05		
豚の筋肉	0.05	0.02		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.02		0.05		
牛の脂肪	0.05	0.02		0.05		
豚の脂肪	0.05	0.02		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.02		0.05		
牛の肝臓	0.05	0.02		0.05		
豚の肝臓	0.05	0.02		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.02		0.05		
牛の腎臓	0.05	0.02		0.05		
豚の腎臓	0.05	0.02		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.02		0.05		
牛の食用部分	0.05	0.02		0.05		
豚の食用部分	0.05	0.02		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.02		0.05		
乳	0.05	0.02		0.05		
鶏の筋肉	0.05			0.05		
その他の家きんの筋肉	0.05			0.05		
鶏の脂肪	0.05			0.05		
その他の家きんの脂肪	0.05			0.05		
鶏の肝臓	0.05			0.05		
その他の家きんの肝臓	0.05			0.05		
鶏の腎臓	0.05			0.05		
その他の家きんの腎臓	0.05			0.05		
鶏の食用部分	0.05			0.05		
その他の家きんの食用部分	0.05			0.05		
鶏の卵	0.05			0.05		
その他の家きんの卵	0.05			0.05		

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

申請(国内における登録、承認等の申請、インポート・トランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

ヘキシチアゾクス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.5	19.5	10.2	15.7	23.1
小豆類	0.4	1.0	0.3	0.3	1.6
かんしょ	0.2	1.4	1.3	2.4	2.0
てんさい	0.1	3.3	2.8	4.1	3.3
その他のきく科野菜	0.3	0.5	0.0	0.2	0.8
トマト	0.1	3.2	1.9	3.2	3.7
ピーマン	1	4.8	2.2	7.6	4.9
なす	0.7	8.4	1.5	7.0	12.0
その他のなす科野菜	0.7	0.8	0.1	0.8	0.8
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.3	6.2	2.9	4.3	7.7
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.5	4.7	1.9	4.0	6.5
すいか	0.5	3.8	2.8	7.2	5.7
メロン類果実	0.5	1.8	1.4	2.2	2.1
その他のうり科野菜	0.7	1.9	0.8	0.4	2.4
未成熟えんどう	2	3.2	1.0	0.4	4.8
未成熟いんげん	1	2.4	1.1	0.1	3.2
えだまめ	0.5	0.9	0.5	0.3	1.4
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	0.7	0.9	0.5	3.4	1.5
レモン	1	0.5	0.1	0.2	0.6
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	1	7.0	14.6	12.5	4.2
グレープフルーツ	1	4.2	2.3	8.9	3.5
ライム	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	1	5.9	2.7	2.5	9.5
りんご	0.7	16.9	21.6	13.2	22.7
日本なし	0.5	3.2	1.7	4.6	3.9
西洋なし	0.5	0.3	0.1	0.1	0.3
マルメロ	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0
もも	0.1	0.3	0.4	0.5	0.4
ネクタリン	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず (アブリコットを含む。)	0.3	0.1	0.0	0.0	0.1
すもも (プルーンを含む。)	1	1.1	0.7	0.6	1.1
うめ	2	2.8	0.6	1.2	3.6
おうとう (チェリーを含む。)	1	0.4	0.7	0.1	0.3
いちご	6	32.4	46.8	31.2	35.4
ぶどう	2	17.4	16.4	40.4	18.0
かき	0.5	5.0	0.9	2.0	9.1
なつめやし	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他の果実	0.7	0.8	0.3	0.6	1.2
ぎんなん	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	15	99.0	15.0	55.5	141.0
ホップ	25	2.5	2.5	2.5	2.5
その他のスパイス	5	0.5	0.5	0.5	1.0

ヘキシチアゾクス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他のハーブ	1	0.9	0.3	0.1	1.4
陸棲哺乳類の肉類	0.05	2.9	2.2	3.2	2.1
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	0.05	0.1	0.0	0.2	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.05	13.2	16.6	18.2	10.8
家さんの肉類	0.05	1.1	0.8	1.1	0.8
家さんの卵類	0.05	2.1	1.7	2.4	1.9
計		300.9	189.0	274.0	375.9
ADI比 (%)		19.5	40.9	16.7	23.9

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

(参考)

これまでの経緯

昭和60年	9月24日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留基準告示
平成23年	11月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年	3月24日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	8月17日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	8月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	10月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	10月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

ヘキシチアゾクス

食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.5	※今回基準値を設定するヘキシチアゾクスとは、農産物にあつてはヘキシチアゾクスのみとし、畜産物にあつてはヘキシチアゾクス及び塩基性条件下の加水分解でPT-1-3【trans-5-(4-クロロフェニル)-4-メチルチアゾリジン-2-オン】に変換される代謝物をヘキシチアゾクス含量に換算したものの和をいう。
小豆類 ^{注1)}	0.4	
えんどう	0.4	
そら豆	0.4	
その他の豆類 ^{注2)}	0.4	
かんしょ	0.2	
てんさい	0.1	
その他のきく科野菜 ^{注3)}	0.3	
トマト	0.1	
ピーマン	1	
なす	0.7	注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
その他のなす科野菜 ^{注4)}	0.7	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	注3)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	
すいか	0.5	
メロン類果実	0.5	注4)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びびなす以外のものをいう。
その他のうり科野菜 ^{注5)}	0.7	
未成熟えんどう	2	注5)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
未成熟いんげん	1	
えだまめ	0.5	
その他の野菜 ^{注6)}	0.7	注6)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
みかん	0.1	
なつみかんの果実全体	0.7	
レモン	1	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	
グレープフルーツ	1	
ライム	1	
その他のかんきつ類果実 ^{注7)}	1	
りんご	0.7	注7)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
日本なし	0.5	
西洋なし	0.5	
マルメロ	0.4	
びわ	0.1	
もも	0.1	注7)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
ネクタリン	0.3	
あんず(アブリコットを含む。)	0.3	
すもも(プルーンを含む。)	1	
うめ	2	
おうとう(チェリーを含む。)	1	
いちご	6	
ぶどう	2	
かき	0.5	
なつめやし	2	

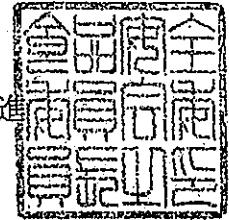
食品名	残留基準値	
	ppm	
その他の果実 ^{注8)}	0.7	注8)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
ぎんなん	0.05	
くり	0.05	
ペカン	0.05	
アーモンド	0.05	
くるみ	0.05	
その他のナッツ類 ^{注9)}	0.05	
茶	15	注9)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
ホップ	25	
その他のスパイス ^{注10)}	5	注10)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
その他のハーブ ^{注11)}	1	
牛の筋肉	0.05	
豚の筋肉	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注12)} の筋肉	0.05	
牛の脂肪	0.05	
豚の脂肪	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	注11)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソ、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
牛の肝臓	0.05	
豚の肝臓	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	注12)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の腎臓	0.05	
豚の腎臓	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	注13)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
牛の食用部分 ^{注13)}	0.05	
豚の食用部分	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	
乳	0.05	注14)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
鶏の筋肉	0.05	
その他の家きん ^{注14)} の筋肉	0.05	
鶏の脂肪	0.05	
その他の家きんの脂肪	0.05	
鶏の肝臓	0.05	
その他の家きんの肝臓	0.05	
鶏の腎臓	0.05	
その他の家きんの腎臓	0.05	
鶏の食用部分	0.05	
その他の家きんの食用部分	0.05	
鶏の卵	0.05	
その他の家きんの卵	0.05	



府食第 243 号
平成 27 年 3 月 24 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 12 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたヘキシチアゾクスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ヘキシチアゾクスの一日内摂取許容量を 0.028 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

農薬評価書

ヘキシチアゾクス

2015年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット①	9
(2) ラット②	12
(3) ラット③	14
(4) ヤギ	15
(5) ニワトリ	16
2. 植物体内運命試験	17
(1) みかん	17
(2) みかん	18
(3) なし	19
(4) りんご	20
(5) ぶどう①	21
(6) ぶどう②	22
(7) 茶	22
3. 土壌中運命試験	23
(1) 好氣的土壌中運命試験①	23
(2) 好氣的土壌中運命試験② (海外)	24
(3) 土壌吸着試験	25
(4) 土壌カラムリーチング試験	25
(5) 土壌微生物に対する影響検討試験	25
4. 水中運命試験	26

(1) 加水分解試験①	26
(2) 水中光分解試験①	27
(3) 水中光分解試験②<参考資料>	27
(4) 加水分解試験②<参考資料>	26
5. 土壌残留試験	27
6. 作物等残留試験	28
(1) 作物残留試験	28
(2) 後作物残留試験(海外)	28
(3) 畜産物残留試験	28
7. 一般薬理試験	29
8. 急性毒性試験	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
10. 亜急性毒性試験	34
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	34
(2) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	35
(3) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	36
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	36
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	37
12. 生殖発生毒性試験	38
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	38
(2) 発生毒性試験(ラット)	39
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	40
13. 遺伝毒性試験	40
14. その他の試験	42
(1) マウスを用いた肝発がんプロモーション作用検討試験	42
(2) ラットを用いた肝発がんプロモーション作用検討試験	43
Ⅲ. 食品健康影響評価	44
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	50
・別紙2: 検査値等略称	51
・別紙3: 作物残留試験成績	53
・別紙4: 畜産物等残留試験	64
・参照	74

<審議の経緯>

- 1985年 9月 24日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2011年 11月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安1115第12号）
2011年 11月 18日 関係書類の接受（参照2～9）
2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 11月 26日 第40回農薬専門調査会評価第三部会
2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
2015年 2月 4日 から3月5日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 3月 12日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- | (2012年3月31日まで) | | |
|----------------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田真理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 永田 清 | 柳井徳磨 |
| 太田敏博 | 長野嘉介* | 山崎浩史 |
| 小澤正吾 | 西川秋佳 | 山手丈至 |

川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

清家伸康

藤本成明

赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

林 真
平塚 明
福井義浩

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

要 約

殺ダニ剤である「ヘキシチアゾクス」(CAS No.78587-05-0)について、農薬抄録及び各種資料(JMPR、米国及びEU)を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

各種毒性試験結果から、ヘキシチアゾクス投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び副腎(重量増加、副腎皮質空胞化等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、マウスの雌で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計の発生頻度が増加し、雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計に増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をヘキシチアゾクス(親化合物のみ)、畜産物中の暴露評価対象物質をヘキシチアゾクス及び代謝物[II]の構造を持つ代謝物と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の2.87 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ヘキシチアゾクスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の720 mg/kg 体重/日であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺ダニ剤

2. 有効成分の一般名

和名：ヘキシチアゾクス

英名：hexythiazox (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(4-*RS*, 5*RS*)-5-(4-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソ
-1,3-チアゾリジン-3-カルボキサミド

英名：(4-*RS*, 5*RS*)-5-(4-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-4-methyl-2-oxo
-1,3-thiazolidine-3-carboxamide

CAS (No.78587-05-0)

和名：*trans*-5-(4-クロロフェニル)-*N*-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソ-3-
チアゾリジンカルボキサミド

英名：*trans*-5-(4-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-4-methyl-2-oxo-3-
thiazolidinecarboxamide

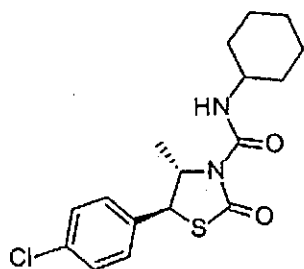
4. 分子式

C₁₇H₂₁ClN₂O₂S

5. 分子量

352.89

6. 構造式



7. 開発の経緯

ヘキシチアゾクスは、日本曹達株式会社により開発された殺ダニ剤である。

日本では、1985年9月に初回農薬登録されており、海外では、欧州、米国、豪州、

韓国、台湾等で農薬登録がなされている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2011年）、米国資料（1988年及び2007年）及びJMPR資料（1991年、2008年及び2009年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～11）

各種運命試験[II.1～4]は、ヘキシチアゾクスのチアゾリジン環5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-ヘキシチアゾクス」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からヘキシチアゾクスに換算した値（mg/kg又はµg/g）を示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に、¹⁴C-ヘキシチアゾクスを10 mg/kg 体重（以下[1.(1)～(2)]において「低用量」という。）若しくは880 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量で14日間非標識体を反復投与後、15日目に¹⁴C-ヘキシチアゾクスを単回経口投与（以下[1.(1)]において「反復経口投与」という。）し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。（参照3）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	単回経口投与				反復経口投与	
	10		880		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	3.97	5.00	13.8	13.9	3.68	4.93
C _{max} (µg/g)	2.14	2.46	33.0	26.8	1.72	2.27
T _{1/2} (hr)	7.53	8.51	9.52	11.7	6.20	4.10
AUC _{0-∞} (hr·µg/g)	33.5	45.3	1,240	1,030	23.2	30.9

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験[1.(1)④]で得られた単回経口投与後72時間の尿、カーカス¹及び組織の残留放射能の合計から推定した吸収率は、低用量投与群で少なくとも33.5%、高用量投与群で少なくとも10.7%と算出された。（参照3）

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 72 又は 96 時間後の組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても脂肪において高く、単回投与群の脂肪における残留放射能の 83.3~99.4%TRR がクロロホルムにより抽出され、低用量投与群においては、脂肪中残留放射能のほとんどが未変化のヘキシチアゾクスであった。(参照 3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	性別	72/96 時間後 ^a
単回経口	10	雄	脂肪(2.31)、副腎(1.44)、胃腸管(内容物を含む)(1.03)、肝臓(0.77)、脾臓(0.46)、カーカス(0.31)、肺(0.19)、腎臓(0.19)、大腿筋(0.08)、心臓(0.08)、大腿骨(0.07)、血漿(0.07)
		雌	脂肪(5.35)、胃腸管(内容物を含む)(4.68)、副腎(2.61)、肝臓(1.22)、卵巣(1.19)、子宮(0.78)、脾臓(0.69)、カーカス(0.64)、肺(0.42)、腎臓(0.37)、大腿筋(0.21)、心臓(0.19)、大腿骨(0.17)、脾臓(0.15)、血漿(0.15)
	880	雄	脂肪(75.8)、胃腸管(内容物を含む)(19.5)、肝臓(16.2)、副腎(16.1)、カーカス(7.48)、脾臓(5.78)、腎臓(3.72)、肺(3.04)、大腿筋(1.82)、心臓(1.72)、精巣(1.62)、大腿骨(1.58)、血漿(1.52)
		雌	脂肪(129)、胃腸管(内容物を含む)(29.1)、副腎(22.5)、肝臓(17.2)、卵巣(12.4)、カーカス(11.6)、脾臓(5.18)、子宮(4.40)、肺(4.30)、腎臓(4.14)、心臓(2.44)、血漿(2.10)
反復経口	10	雄	脂肪(1.20)、肝臓(0.47)、副腎(0.47)、胃腸(内容物を含む)(0.39)、カーカス(0.16)、脾臓(0.13)、肺(0.10)、腎臓(0.10)、心臓(0.04)、大腿骨(0.04)、血漿(0.04)
		雌	脂肪(3.33)、副腎(0.81)、胃腸管(内容物を含む)(0.65)、肝臓(0.55)、卵巣(0.45)、カーカス(0.34)、脾臓(0.19)、肺(0.17)、子宮(0.16)、腎臓(0.13)、心臓(0.07)、大腿筋(0.07)、大腿骨(0.07)、血漿(0.06)

a: 低用量単回経口投与群では投与 72 時間後、高用量単回経口投与群及び反復経口投与群では投与 96 時間後。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④]で得られた投与後 48 時間の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

主要代謝物として[E]cis が低用量単回投与群及び反復経口投与群においては 7.88~12.5%TAR、高用量群においては 2.08~4.04%TAR 認められたほか、代謝物[B]trans-1、[B]trans-2、[E]trans、[F]、[G]-1、[G]-2、[H]、[I]及び [J]が 1.4%TAR 未満認められた。

主要な代謝経路はシクロヘキサン環の酸化と考えられた。(参照 3)

表3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	ヘキシチ アゾクス	代謝物
単回経口 投与	10	雄	尿	0.61	[E] <i>cis</i> (0.63)、[G]-2 (0.45)、[I](0.45)、 [E] <i>trans</i> (0.44)、[H](0.39)、[B] <i>trans</i> -1(0.39)、 [G]-1(0.38)、[F](0.35)、[B] <i>trans</i> -2(0.16)、 [J](0.07)、未同定代謝物(23.2)
			糞	19.5	[E] <i>cis</i> (9.59)、[E] <i>trans</i> (0.95)、 [B] <i>trans</i> -1(0.75)、[F](0.70)、[H](0.68) [I](0.65)、[G]-1(0.64)、[G]-2 (0.57)、 [B] <i>trans</i> -2(0.45)、[J](0.30)、未同定代謝物 (27.1)
		雌	尿	0.36	[G]-2 (0.37)、[E] <i>cis</i> (0.36)、[H](0.31)、 [E] <i>trans</i> (0.31)、[B] <i>trans</i> -1(0.30)、[I](0.27)、 [F](0.26)、[G](0.26)、[J](0.10)、[B] <i>trans</i> -2(0.05)、未同定代謝物(25.3)
			糞	17.9	[E] <i>cis</i> (7.52)、[E] <i>trans</i> (0.96)、[B] <i>trans</i> -2 (0.91)、[F](0.86)、[B] <i>trans</i> -1(0.78)、 [H](0.65)、[G]-2 (0.56)、[I](0.50)、[G]-1 (0.38)、[J](0.13)、未同定代謝物(26.1)
	880	雄	尿	1.59	[J](0.25)、[G]-1(0.11)、[E] <i>cis</i> (0.10)、 [E] <i>trans</i> (0.10)、[G]-2 (0.08)、 [B] <i>trans</i> -2(0.07)、[I](0.04)、[F](0.03)、[H](0.02)、 [B] <i>trans</i> -1(0.01)、未同定代謝物(6.90)
			糞	63.2	[E] <i>cis</i> (3.94)、[E] <i>trans</i> (0.38)、[G]-2 (0.31)、 [B] <i>trans</i> -2(0.28)、[J](0.25)、[G]-1(0.24)、 [H](0.21)、[B] <i>trans</i> -1 (0.17)、[F](0.07)、 [I](0.06)、未同定代謝物(17.9)
		雌	尿	0.75	[J](0.19)、[E] <i>cis</i> (0.08)、[G]-1(0.08)、[G]-2 (0.06)、[I](0.04)、[E] <i>trans</i> (0.04)、[B] <i>trans</i> -1 (0.02)、[H](0.01)、未同定代謝物(6.43)
			糞	68.5	[E] <i>cis</i> (2.00)、[G]-2 (0.28)、[B] <i>trans</i> -2 (0.25)、 [B] <i>trans</i> -1(0.17)、[E] <i>trans</i> (0.16)、[G]-1 (0.15)、[H](0.14)、[J](0.14)、[F](0.10)、 [I](0.09)、未同定代謝物(14.7)
反復経口 投与	10	雄	尿	0.76	[J](1.22)、[G]-2 (0.51)、[G]-1 (0.29)、 [E] <i>cis</i> (0.18)、[I](0.14)、[E] <i>trans</i> (0.13)、 [B] <i>trans</i> -1(0.12)、[H](0.08)、 [B] <i>trans</i> -2(0.06)、[F](0.03)、未同定代謝物 (20.1)
			糞	15.8	[E] <i>cis</i> (12.3)、[B] <i>trans</i> -2(0.86)、[J](0.80)、 [G]-2 (0.79)、[E] <i>trans</i> (0.75)、 [G]-1 (0.71)、 [H](0.50)、[F](0.41)、[B] <i>trans</i> -1(0.39)、 [I](0.26)、未同定代謝物(36.6)
		雌	尿	0.80	[J](1.09)、[G]-2 (0.30)、[B] <i>trans</i> -2(0.16)、

				[G]-1(0.14)、[I](0.11)、[H](0.10)、 [E]trans(0.09)、[E]cis(0.08)、[B]trans-1 (0.04)、[F](0.04)、未同定代謝物(24.1)
		糞	10.1	[E]cis(9.90)、[B]trans-2(1.22)、[J](0.91)、 [G]-2(0.83)、[H](0.60)、[G]-1(0.57)、 [E]trans(0.44)、[I](0.30)、[B]trans-1(0.26)、 [F](0.25)、未同定代謝物(37.1)

④ 排泄

投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。
投与放射能は主に糞中に排泄された。(参照 3)

表 4 投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	単回経口投与				反復経口投与	
	10		880		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	29.5	30.1	10.0	8.9	24.5	29.0
糞	66.5	59.8	88.9	89.3	73.4	67.0
合計	96.0	89.9	98.9	98.2	97.9	96.0
カーカス+組織	4.0	10.1	1.1	1.8	2.0	4.0

(2) ラット②

Fischer ラット (一群雌各 3 匹) に、¹⁴C-ヘキシチアゾクスを低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験について検討された。

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。(参照 3)

表 5 血漿中薬物動態学的パラメータ

T _{max} (hr)	4.47
C _{max} (µg/g)	2.21
T _{1/2} (hr)	9.60
AUC _{0-∞} (hr·µg/g)	42.4

② 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

残留放射能は、T_{max}付近では、胃腸管(内容物を含む。)以外では、副腎、脂肪及び肝臓で高かった。(参照 3)

表6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

時間 (採取時)	放射能濃度
T _{max} 付近 ^a	胃腸管(内容物を含む。)(78.7)、副腎(18.7)、脂肪(16.5)、肝臓(13.8)、卵巣(9.57)、 膵臓(6.63)、腎臓(6.01)、心臓(4.43)、肺(4.31)、子宮(2.77)、脾臓(2.91)、大腿 骨(2.35)、大腿筋(2.20)、カーカス(2.20)、血漿(2.13)
投与 48時間後	脂肪(7.07)、胃腸管(内容物を含む。)(2.90)、副腎(2.90)、肝臓(1.15)、卵巣(1.10)、 子宮(0.42)、膵臓(0.40)、肺(0.40)、カーカス(0.39)、腎臓(0.39)、心臓(0.21)、 大腿筋(0.17)、大腿骨(0.17)、膵臓(0.15)、血漿(0.14)
投与 168時間後	脂肪(1.53)、副腎(0.79)、卵巣(0.22)、胃腸管(内容物を含む。)(0.19)、肝臓(0.19)、 子宮(0.13)、カーカス(0.12)、膵臓(0.10)、肺(0.08)、腎臓(0.06)、大腿骨(0.04)、 大腿筋(0.04)、心臓(0.03)、脾臓(0.02)、血漿(0.02)

^a: 投与4時間後。

③ 代謝

分布試験[1. (2) ②]で得られた肝臓、腎臓、血漿及び脂肪を試料として、代謝物
同定試験が実施された。

肝臓、腎臓、血漿及び脂肪中から同定された代謝物は表7に示されている。

組織中の残留成分として未変化のヘキシチアゾクスのほか、代謝物[B] *trans*-2、
[E] *trans*等が認められた。(参照3)

表7 肝臓、腎臓、血漿及び脂肪中から同定された代謝物 (%TRR)

試料	時間 (採取時)	ヘキシ チアゾクス	代謝物
肝臓	T _{max} 付近 ^a	1.93	[B] <i>trans</i> -2(1.30)、[E] <i>trans</i> (0.89)、[E] <i>cis</i> (0.69)、[J](0.55)、 [G]-2(0.39)、[H](0.27)、[I](0.22)、[F](0.18)、[G]-1(0.18)、 [B] <i>trans</i> -1(0.11)
	投与12時 間後	0.24	[B] <i>trans</i> -2(0.53)、[G]-2(0.48)、[E] <i>trans</i> (0.33)、[J](0.21)、 [E] <i>cis</i> (0.42)、[G]-1(0.14)、[H](0.17)、[I](0.12)、[F](0.06)、 [B] <i>trans</i> -1(0.04)
	投与48時 間後	0.03	[E] <i>cis</i> (0.05)、[G]-2(0.04)、[J](0.03)、[B] <i>trans</i> -2(0.03)、 [H](0.02)、[I](0.02)、[E] <i>trans</i> (0.02)、[F](0.01)、 [B] <i>trans</i> -1(0.01)、[G]-1(0.01)
腎臓	T _{max} 付近 ^a	0.44	[B] <i>trans</i> -2(0.64)、[E] <i>cis</i> (0.41)、[E] <i>trans</i> (0.22)、[G]-2(0.20)、 [J](0.19)、[H](0.12)、[G]-1(0.09)、[F](0.08)、[B] <i>trans</i> -1(0.06)、[I](0.04)
	投与12時 間後	0.15	[E] <i>cis</i> (0.24)、[B] <i>trans</i> -2(0.22)、[G]-2(0.22)、[J](0.11)、 [E] <i>trans</i> (0.09)、[H](0.09)、[G]-1(0.08)、[I](0.04)、[F](0.03)、 [B] <i>trans</i> -1(0.03)
	投与48時 間後	0.02	[E] <i>cis</i> (0.02)、[J](0.02)、[G]-2(0.02)、[F](0.01)、[H](0.01)、 [I](0.01)、[B] <i>trans</i> -2(0.01)、[E] <i>trans</i> (0.01)、[G]-1(0.01)
血漿	T _{max} 付近 ^a	0.06	[I](0.3)、[E] <i>cis</i> (0.15)、[B] <i>trans</i> -2(0.15)、[J](0.11)、 [E] <i>trans</i> (0.09)、[G]-2(0.07)、[G]-1(0.06)、[B] <i>trans</i> -1(0.03)、 [F](0.02)、[H](0.02)

	投与 12 時間後	0.01	[I](0.18)、[E]cis(0.06)、[G]-2(0.05)、[B]trans-2(0.04)、[J](0.03)、[E]trans(0.02)、[G]-1(0.02)、[B]trans-1(0.01)
脂肪	T _{max} 付近 ^a	2.47	[B]trans-2(1.49)、[E]cis(1.23)、[H](0.49)、[E]trans(0.45)、[F](0.45)、[B]trans-1(0.21)、[I](0.17)、[G]-2(0.12)、[J](0.10)、[G]-1(0.08)
	投与 48 時間後	1.59	[E]cis(0.16)、[F](0.07)、[B]trans-2(0.05)、[E]trans(0.05)、[J](0.05)、[H](0.05)、[G]-2(0.03)、[G]-1(0.02)、[I](0.02)、[B]trans-1(0.01)
	投与 168 時間後	0.25	[E]cis(0.05)、[B]trans-2(0.02)、[F](0.02)、[H](0.01)、[I](0.01)、[B]trans-1(0.01)、[E]trans(0.01)、[G]-1(0.01)、[G]-2(0.01)

^a: 投与 4 時間後。

④ 排泄

投与後 48 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。(参照 3)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与後時間 (hr)	48	168
尿	33.6	34.0
糞	55.5	63.8
合計	89.1	97.8

(3) ラット③

Fischer ラット (一群雌各 3 匹) に、¹⁴C-ヘキシチアゾクスを 9.96 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 5、12、24、48 及び 96 時間後にと殺して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

残留放射能濃度は T_{max}付近では、消化管 (内容物を含む。) のほか、肝臓、骨髓、副腎、膀胱、膵臓及び脂肪で高かった。投与 96 時間後においては、脂肪及び副腎中の放射能濃度が高かった。(参照 3)

表9 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

時間 (採取時)	放射能濃度
T _{max} 付近 ^a	消化管(内容物を含む。)(60.7)、肝臓(19.9)、骨髄(19.7)、副腎(18.6)、膀胱(16.2)、膵臓(13.5)、脂肪(13.1)、腎臓(8.39)、卵巣(7.65)、甲状腺(6.20)、心臓(5.42)、肺(5.41)、皮膚(4.95)、胸腺(4.38)、カーカス(3.91)、脳下垂体(3.89)、子宮(3.48)、骨(3.41)、脾臓(3.17)、筋肉(3.02)、脳(2.23)、血漿(2.08)、全血(1.65)、血球(1.08)
投与 48時間後	消化管(内容物を含む。)(8.20)、脂肪(5.95)、副腎(3.55)、肝臓(2.39)、骨髄(1.36)、卵巣(1.17)、膀胱(1.08)、甲状腺(0.91)、皮膚(0.85)、肺(0.77)、カーカス(0.74)、膵臓(0.59)、腎臓(0.59)、脳下垂体(0.48)、心臓(0.33)、胸腺(0.29)、血漿(0.26)、骨(0.23)、子宮(0.23)、脾臓(0.21)、全血(0.21)
投与 96時間後	脂肪(3.22)、副腎(1.55)、消化管(内容物を含む。)(1.15)、肝臓(0.75)、骨髄(0.54)、膀胱(0.52)、卵巣(0.42)、皮膚(0.34)、カーカス(0.30)、肺(0.27)、腎臓(0.18)、膵臓(0.15)、胸腺(0.12)、子宮(0.10)、血漿(0.10)、骨(0.09)、心臓(0.08)、甲状腺(0.08)、全血(0.08)

^a: 投与5時間後とした。

(4) ヤギ

泌乳期ヤギ(品種不明、雌1匹)に、¹⁴C-ヘキシチアゾクスを46.2 mg/kg体重/日(飼料中濃度26 mg/kg相当)で1日2回7日間反復カプセル経口投与し、最終投与14時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁、尿、糞及び組織中の残留放射能は表10に示されている。

乳汁及び尿中排泄率は投与5日後、糞中排泄率は投与7日後に最高値(乳汁: 0.4% TAR、0.13 µg/g、尿: 23.8% TAR、11.2 µg/g、糞: 77.1% TAR、17.8 µg/g)に達した。尿及び糞中の平均²排泄率は74.3% TARであり、56.2% TAR²以上が糞中に排泄された。乳汁への移行は0.2~0.4% TARと僅かであった。

組織における残留放射能は、胆嚢で3.5 µg/g、肝臓で2.2 µg/g、脂肪(腎脂肪、大網脂肪、末梢脂肪及び背部脂肪)で0.24~0.55 µg/g、腎臓で0.44 µg/gであり、脳、筋肉、血液、心臓、脾臓及び膵臓においては0.20 µg/g以下であった。

乳汁及び脂肪中の主要成分は未変化のヘキシチアゾクスであり、筋肉中の主要成分は代謝物[B]cis、肝臓、腎臓及び尿中の主要成分は代謝物[G]であった。代謝物[B]cis、[B]trans、[E]及び[G]の最大値は、代謝物[B]cisが筋肉中で23% TRR、[B]transが乳汁中で11% TRR、[E]が糞中で26% TRR、[G]が肝臓中で31% TRRであった。(参照3)

² 投与1日当たりの投与量を総放射能としたときの投与7日間の平均。

表 10 乳汁、尿、糞及び組織中の残留放射能 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	ヘキシチアゾクス		[B] <i>cis</i>	[B] <i>trans</i>	[E]	[G]	未知成分 1~6 ¹⁾	極性物質	結合残渣
		µg/g	%TRR							
乳汁 ²⁾	0.12	0.04	31	5	11	6	7	13 (9)	17	
尿 ²⁾	7.3	ND	ND	0.02	—	1	17	48 (39)	32	
糞 ³⁾	17.8	2.4	14	15	6	26	8	25 (18)	—	4
肝臓	2.2	0.17	8	15	3	6	31	15 (12)	—	13
腎臓	0.44	0.004	1	14	2	5	26	36 (23)	—	4
筋肉	0.10	0.01	10	23	5	9	16	23 (9)	—	3
脂肪	0.42	0.26	61	22	1	7	5	3 (—)	—	<1

ND: 検出されず —: 測定されず /: 該当なし

1): 6種の未知成分の合計値であり、()内に未知成分中最大である未知成分1の値を示した。未知成分1は少なくとも肝臓では22、腎臓では2、尿では15種の代謝物を含む。

2): 投与4、5、6及び7日後に採取され、同量混合された試料の測定値。

3): 投与7日後の試料の測定値。

(5) ニワトリ

産卵鶏 (白色レグホン種、対照群及び6.0 mg/羽/日投与群は一群5羽、0.6 mg/羽/日投与群は一群15羽) に¹⁴C-ヘキシチアゾクスを0.6 mg/羽/日及び6.0 mg/羽/日で6日間カプセル経口投与し、投与期間中に卵及び排泄物を、最終投与21~23時間後にと殺し組織及び卵をそれぞれ採取して、動物体内運命試験が実施された。

卵、肝臓及び脂肪中の残留放射能は表11に示されている。

投与放射能は最終投与までに88.8~91.5% TAR 排泄された。排泄物中における残留放射能の成分として、未変化のヘキシチアゾクスが9.2~13% TAR、代謝物[B]*trans*-2及び代謝物[E]*cis*の合計が1.8~2.0% TAR、代謝物[E]*trans*が1.2~1.5% TAR、代謝物[I]が1.0~1.1% TAR認められ、ほかに少なくとも10種の未知成分が合計32.4~32.6% TAR認められた。

最終投与21~23時間後の卵及び組織における残留放射能濃度は、いずれの投与群でも卵で最も高く(最大2.1 µg/g)、次いで肝臓(最大1.6 µg/g)、脂肪(最大0.50 µg/g)、腎臓(最大0.50 µg/g)、筋肉(最大0.08 µg/g)であった。脂肪中における主成分は未変化のヘキシチアゾクス(48% TRR)であり、代謝物として、[E]*trans*(26% TRR)及び[E]*cis*(20% TRR)が認められた。卵及び肝臓中の主要代謝物として、[G]がいずれも14% TRR認められ、未変化のヘキシチアゾクスは4.4% TRR及び0.01% TRR未満であり、非抽出性物質が53% TRR及び50% TRR認められた。(参照3)

表 11 卵、肝臓及び脂肪中の残留放射能(%TRR)

試料	総残留放射能 ($\mu\text{g/g}$)	ヘキシチアゾクス	[E] <i>cis</i>	[E] <i>trans</i>	[G]	蛋白結合	非抽出
卵	2.1	4.4	3.7	4.7	14	5	53
肝臓	1.6	<0.01	6.0	4.8	14	5	50
脂肪	0.50	48	20	26	<0.01	<0.01	6

—: 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) みかん①

5年生の温室栽培の温州みかん(品種: 杉山温州)の葉及び果実に、水和剤に調製した ^{14}C -ヘキシチアゾクスを53 mg ai/Lの濃度(最大慣行使用濃度に相当)で葉の表面(上面)には0.8 mL、果実には0.4 mL滴下処理し、処理7、14、30、62及び90日後に葉、枝及び果実を、処理0、7、14、30、60及び91日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉では処理90日後に79.1%TRRが葉表面(洗浄液)に分布し、内部への移行は僅かであった。果実では処理91日後に放射能の99.9%TRRが果皮に分布し、果肉への移行は僅かであった。

処理葉では、未変化のヘキシチアゾクスは処理7日後には96.1%TRRであったが、処理90日後には73.1%TRRとなった。葉において同定された代謝物(抱合体を含む。)は、代謝物[B] *trans*-2、[C]、[D]、[E] *cis*、[E] *trans*及び[H]であり、いずれの時期においても10%TRR未満であった。

果実処理区における総残留放射能及び代謝物は表12に示されている。

処理果実では、未変化のヘキシチアゾクスは処理0日後には98.9%TRRであったが、処理91日後には39.5%TRRとなった。果実において、同定された代謝物(抱合体を含む。)は、代謝物[B] *trans*-2、[C]、[D]、[E] *cis*、[E] *trans*、[F]及び[H]であり、代謝物[E] *trans*(抱合体を含む。)で処理91日後に最高値17.7%TRRが認められた。他の代謝物はいずれも10%TRR未満であった。(参照3)

表 12 果実処理区における総残留放射能及び代謝物(%TRR^s)

採取時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ヘキシチアゾクス	[B] <i>trans-2^a</i>	[C]	[D] ^a	[E] <i>cis^a</i>	[E] <i>trans^a</i>	[F]	[H]
処理直後	1.52	98.9	—	<0.1	—	—	—	<0.1	0.4
処理7日後	1.90	92.9	0.1 (0.1)	0.7	0.9 (0.7)	0.2 (0.2)	0.9 (0.7)	0.4	1.2
処理14日後	1.52	86.9	0.5 (0.5)	0.8	2.3 (1.8)	0.4 (0.4)	2.4 (1.9)	0.4	1.8
処理30日後	1.09	78.1	1.0 (0.9)	0.7	4.4 (3.4)	0.8 (0.7)	4.4 (3.4)	0.3	2.5
処理60日後	0.89	50.5	1.7 (1.4)	0.6	7.7 (5.9)	3.9 (3.4)	14.2 (11.4)	0.2	4.5
処理91日後	0.57	39.5	1.9 (1.8)	0.4	9.1 (6.5)	5.6 (5.1)	17.7 (14.0)	0.1	5.2

^s: 果実洗浄液及び果皮の抽出液中残留放射能の合計。

^a: 抱合体を含む。()は各代謝物に含まれる抱合体の%TRRを示した。

—: 測定せず。

(2) みかん②

ポット栽培の樹齢3年の温州みかん(品種:不明)に、水和剤に調製した¹⁴C-ヘキシチアゾクスを200 g ai/haの用量で散布処理後、77日後に100 g ai/haの用量で2回目散布処理し、最終処理14及び28日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表13に示されている。

主要残留成分は未変化のヘキシチアゾクスであり、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。(参照3)

表 13 各試料中の放射能分布及び代謝物(%TRR)

採取時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ヘキシチアゾクス		[E] <i>trans</i>	[D]	未知代謝物 1~6 ^a
			mg/kg	%TRR			
処理14日後	表面洗浄液	0.028	0.028	29.6	—	—	0.3
	果皮	0.065	0.032	34.8	5.5	4.5	23.3 ^b
	果肉	<0.001	—	—	—	—	—
	合計	0.093	0.060	64.4	5.5	4.5	23.6 ^b
処理28日後	表面洗浄液	0.022	0.021	28.2	—	—	0.3
	果皮	0.054	0.021	28.1	4.1	3.2	28.4 ^b

	果肉	0.001	—	—	—	—	—
	合計	0.076	0.043	56.3	4.1	3.2	28.7 ^b

a: 表面洗浄液においては1種、果皮においては5種の未知代謝物が認められた。

b: 未知代謝物の主要成分は最大9.2%TRR認められた。そのうち4種の未知極性代謝物(主要成分を含む。)からβ-グリコシダーゼ又は及びセルラーゼ処理により代謝物[B]trans-2、[D]及び[E]transが認められた。

—: 実施せず。

(3) なし

4年生の温室栽培のなし幼木(品種:長十郎)の葉及び果実に水和剤に調製した¹⁴C-ヘキシチアゾクスを53 mg ai/Lの濃度(最大慣行使用濃度に相当)で葉の表面(上面)には2.0 mL、果実には1.0 mL滴下処理し、処理0、5、10、20、30、60及び90日後に葉、枝及び果実を、処理0、5、10、20、30及び60日後に果実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉の表面(洗浄液)における放射能濃度は、経時的に減少した。一方、葉抽出液中の放射能濃度は経時的に増加し、葉内部への移行が認められた。

果実では処理60日後に放射能の96.2%TRRは表面洗浄液及び果皮に分布し、果肉への移行は僅かであった。

処理葉では、未変化のヘキシチアゾクスは処理0日後には94.2%TRRであったが、処理90日後には58.1%TRRとなった。葉において同定された代謝物(抱合体を含む。)は、代謝物[B]trans-2、[C]、[D]、[E]cis、[E]trans、[F]、[H]及び[I]であり、代謝物[E]trans(抱合体を含む。)は処理90日後に最高値12.0%TRR認められた。他の代謝物はいずれも10%TRR未満であった。

果実処理区における総残留放射能及び代謝物は表14に示されている。

処理果実では、未変化のヘキシチアゾクスは処理0日後には95.5%TRRであったが、処理60日後には71.4%TRRとなった。果実において、同定された代謝物(抱合体を含む。)は、代謝物[B]trans-2、[C]、[E]cis、[E]trans、[F]、[H]及び[I]であり、いずれも10%TRR未満であった。(参照3)

表14 果実処理区における総残留放射能及び代謝物(%TRR⁵)

採取時期	総残留放射能濃度(mg/kg)	ヘキシチアゾクス	[B]trans-2 ^a	[C]	[F]	[E]cis ^a	[E]trans ^a	[H]	[I]
処理直後	0.82	95.5	—	0.3		0.2	0.2	0.8	0.1
処理5日後	0.47	92.6	<0.1	0.3		0.6	0.8	0.9	0.1
処理10日後	0.40	87.4	0.1	0.3		1.2	1.7	0.9	0.1

処理 20日後	0.28	83.7	<0.1	0.3		1.2	1.7	1.0	0.1
処理 30日後	0.19	80.7	0.1	0.3	0.2	1.1	1.4	1.7	0.1
処理 60日後	0.11	71.4	0.1	0.3	0.3	1.1	1.4	3.1	0.1

§: 果実洗浄液及び果皮の抽出液中残留放射能の合計。

a: 抱合体を含む。

—: 測定せず。

(4) りんご

5年生の温室栽培のりんご幼木(品種: スターキングデリシャス)の葉及び果実に水中和剤に調製した¹⁴C-ヘキシチアゾクスを53 mg ai/Lの濃度(最大慣行使用濃度に相当)で葉の表面(上面)には1.2 mL、果実には1.0 mL滴下処理し、処理0、10、21、30、60及び91日後に葉を、処理10、20、30及び59日後に果実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉の表面(洗浄液)における放射能濃度は、経時的に減少した。一方、葉抽出液中の放射能濃度は経時的に増加し、内部への移行が認められた。

果実では処理59日後に放射能の98.7%TRRは表面洗浄液及び果皮に分布し、果肉への移行は僅かであった。

処理葉では、未変化のヘキシチアゾクスは処理10日後には92.8%TRRであったが、処理91日後には77.8%TRRとなった。同定された代謝物は、代謝物[E] *cis*、[E] *trans* 及び[H]であり、いずれも10%TRR未満であった。

果実処理区における総残留放射能及び代謝物は表15に示されている。

処理果実では、未変化のヘキシチアゾクスは処理10日後には95.4%TRRであったが、処理59日後には90.5%TRRとなった。同定された代謝物は、代謝物[C]、[E] *trans*、[F]及び[H]であり、いずれも10%TRR未満であった。(参照3)

表15 果実処理区における総残留放射能及び代謝物(%TRR[§])

採取 時期	総残留放射能 濃度 (mg/kg)	ヘキシチアゾ クス	[C]	[E] <i>trans</i>	[F]	[H]
処理 10日後	1.01	95.4	0.3	0.5	0.2	1.1
処理 20日後	0.54	94.2	0.4	0.6	0.3	1.1
処理 30日後	0.44	92.5	0.3	0.7	0.2	1.2

処理 59日後	0.20	90.5	0.4	1.1	0.2	1.3
------------	------	------	-----	-----	-----	-----

§：果実洗浄液及び果皮の抽出液中残留放射能の合計。

(5) ぶどう①

4年生の温室栽培のぶどう幼木（品種：巨峰）の葉及び果実に水和剤に調製した¹⁴C-ヘキシチアゾクスを53~56 mg ai/Lの濃度（最大慣行使用濃度に相当）で葉の表面（上面）には5.2 mL、果実には5.44 mL滴下処理し、処理0、14、28、42及び56日後に葉を、処理0、7、14、21及び42日後に果実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉では処理56日後に93.4%TRRが表面（洗浄液）に分布し、内部への移行は僅かであった。また、果実では処理42日後に放射能の90.4%TRRが表面洗浄液に分布した。

処理葉では、未変化のヘキシチアゾクスは処理0日後には98.3%TRRであったが、処理56日後には91.7%TRRになった。同定された代謝物（抱合体を含む。）は、代謝物[B]、[C]、[E]cis、[E]trans、[F]、[H]及び[I]であり、いずれも10%TRR未満であった。

果実処理区における総残留放射能及び代謝物は表16に示されている。

処理果実では、未変化のヘキシチアゾクスは処理0日後には98.7%TRRであったが、処理42日後には89.7%TRRとなった。同定された代謝物（抱合体を含む。）は、代謝物[B]、[C]、[D]、[E]cis、[E]trans、[F]、[H]及び[I]であり、いずれも10%TRR未満であった。（参照3）

表16 果房処理区における総残留放射能及び代謝物（%TRR[§]）

採取 時期	総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	ヘキ シチ アゾ クス	[B]	[C]	[D] ^a	[E] trans ^a	[E] cis ^a	[F]	[H]	[I]
処理 直後	1.23	98.7	—	—	—	—	—	—	—	—
処理 7日 後	1.42	96.6	0.02	0.04	0.03	0.13	0.10	0.03	0.04	0.02
処理 14 日後	1.66	94.1	0.03	0.07	0.05	0.36	0.16	0.05	0.06	0.05
処理 21 日後	0.82	92.7	<0.01	0.08	0.05	0.66	0.26	0.07	0.08	0.11

処理 42 日後	0.63	89.7	0.07	0.09	0.04	0.59	0.24	0.07	0.08	0.05
----------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

[§]：果房洗浄液及び果房の抽出液中残留放射能の合計。

^a：抱合体を含む。

—：測定せず。

(6) ぶどう②

ぶどう（品種：Thompson Seedless）に、水和剤に調製した ¹⁴C-ヘキシチアゾクスを 100 g ai/ha の用量で収穫 51 及び 21 日前に 2 回散布処理し、収穫期に果実及び処理葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。なお、未処理果実を採取して、移行性が検討された。

処理果実における総残留放射能は 0.233 mg/kg であり、このうち表面洗浄液中に 62.9%TRR、果実抽出液及び残渣に 31.4%TRR 及び 5.7%TRR 認められた。未処理果実中の総残留放射能は 0.010 mg/kg と僅かであった。

処理果実における表面洗浄液中の主な放射能の成分は、未変化のヘキシチアゾクスであり、0.146 mg/kg (62.5%TRR) 認められた。果実抽出液中においては、ヘキシチアゾクスが 5.0~6.3%TRR (0.012~0.015 mg/kg) 認められたほか、6 種の未同定代謝物が最大 6.2%TRR 認められた。これらの未同定代謝物は代謝物[I]の抱合体と考えられた。（参照 3）

(7) 茶

茶（品種：さやまかおり）の新葉成長時に、水和剤に調製した ¹⁴C-ヘキシチアゾクスを 202 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 0、7、14 及び 21 日後に新葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉における総残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

表面（洗浄液）における放射能濃度は、経時的に減少した一方、抽出液中の放射能濃度は経時的に増加し、内部への移行が認められた。

処理葉では、未変化のヘキシチアゾクスは処理 0 日後には 97.9%TRR であったが、処理 21 日後には 84.5%TRR となった。同定された代謝物は、代謝物[E] *trans* 及び[H]であり、いずれにおいても 10%TRR 未満であった。（参照 3）

表 17 葉における総残留放射能及び代謝物 (%TRR[§])

採取 時期	総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	ヘキシ チアゾクス		[E] <i>trans</i>	[H]	未知 代謝物 ^a	非抽出性 残渣
		mg/kg	%TRR				
処理直後	8.68	8.50	97.9	ND	ND	1.1	1.0
処理 7 日後	9.03	8.42	93.3	0.1	0.1	2.2	4.3

処理 14 日後	8.65	7.45	86.2	0.2	0.2	6.5	7.0
処理 21 日後	8.17	6.90	84.5	0.2	0.3	5.6	5.0

§ : 処理葉の葉面洗浄液及び抽出液中残留放射能の合計。

▲ : 処理直後、7、14 及び 21 日でそれぞれ 2、6、7 及び 8 種の未知代謝物が認められた。

ND : 検出限界未満

植物におけるヘキシチアゾクスの主要代謝経路は、シクロヘキサン環の酸化及びそれらの抱合化又はヘキシチアゾクス及び代謝物[E]からのシクロヘキシル環の脱離による代謝物[H]の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

埴壤土及び軽埴土（神奈川）の水分含量を最大容水量の 50%に調整し、15 又は 25°Cで 14 日間プレインキュベートした後、¹⁴C-ヘキシチアゾクスを 0.33 mg/kg 乾土となるように添加し、15 又は 25°Cの暗所で、15°Cにおいては最長 112 日間、25°Cにおいては最長 84 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。また、同様の条件でプレインキュベートした土壤に 1 mg/kg 乾土となるように分解物[H]及び[I]を添加し、15 又は 25°Cの暗所で最長 84 日間インキュベートしてこれらの分解物の半減期が検討された。

各土壤における放射能回収率及び抽出放射能の主要成分は表 18、各土壤におけるヘキシチアゾクス並びに分解物[H]及び[I]の推定半減期は表 19 に示されている。

未変化のヘキシチアゾクスは経時的に減少し、処理 84 日後で 2.6~16.5% TAR であった。残留成分として、分解物[H]が最大 22.2% TAR、分解物[I]が最大 7.5% TAR 認められたほか、ヘキシチアゾクスのシクロヘキサン環の水酸化体である分解物[B]及び[E]並びに酸化体である分解物[C]及び[F]がそれぞれ最大 11.4% TAR 及び 16.8% TAR 認められた。土壤からの揮発成分は¹⁴CO₂で、いずれの土壤においても経時的に増加し、処理 84 日後に 3.9~18.9% TAR であった。（参照 3）

表 18 各土壤における放射能回収率及び抽出放射能の主要成分 (%TAR)

土壤	温度 (°C)	経過日数 (日)	抽出物放射能					¹⁴ CO ₂	土壤残渣
			ヘキシチアゾクス	[H]	[I]	[B]及び[E]	[C]及び[F]		
埴壤土	15	0	93.0	ND	ND	ND	ND	—	5.3
		7	61.1	2.5	0.8	11.4	13.5	0.7	10.5
		28	18.9	11.8	7.5	1.8	13.5	2.2	38.3
		56	8.7	17.7	5.5	1.1	8.9	4.7	44.9
		84	7.3	12.9	6.7	0.6	5.7	7.0	47.8

		112	5.4	13.7	5.6	1.3	3.3	9.3	50.0
	25	0	93.0	ND	ND	ND	ND	—	5.3
		7	44.6	8.0	2.0	4.1	16.2	1.7	18.3
		28	9.3	22.2	5.8	1.1	5.8	7.0	40.2
		56	4.5	18.1	4.9	0.8	3.7	13.4	48.0
		84	2.6	18.6	3.7	0.4	1.3	18.9	48.2
軽埴土	15	0	95.0	ND	ND	ND	ND	—	5.0
		7	90.5	0.4	0.1	1.6	3.6	0.3	6.8
		28	45.9	4.4	1.9	1.8	15.0	1.3	27.2
		56	30.2	6.2	3.0	3.7	17.5	2.7	30.6
		84	16.5	13.6	5.5	1.5	14.8	3.9	36.4
		112	11.0	15.1	6.8	1.1	10.8	4.9	34.1
	25	0	95.0	ND	ND	ND	ND	—	5.0
		7	61.6	1.4	0.4	1.8	8.3	0.9	19.8
		28	26.4	8.3	3.8	1.9	16.8	3.8	32.8
		56	12.0	8.7	4.8	1.5	10.6	6.6	43.7
84		4.8	14.9	5.4	0.9	7.1	8.6	41.9	

— : 分析せず。
ND : 検出されず。

表 19 各土壌におけるヘキシチアゾクス並びに分解物[H]及び[I]の推定半減期

検体	土壌	温度 (°C)	推定半減期 (日)
ヘキシチアゾクス	埴壤土	15	8
		25	6
	軽埴土	15	25
		25	14
[H]	埴壤土	15	18
		25	12
	軽埴土	15	28
		25	14
[I]	埴壤土	15	18
		25	12
	軽埴土	15	26
		25	16

(2) 好氣的土壌中運命試験 ② (海外)

2種類の外洋土壌 [砂土及び砂壤土 (英国)] に ^{14}C -ヘキシチアゾクスを 400 g ai/ha の用量で処理し、17~22°Cで最長 153 日間インキュベートして土壌中運命

試験が実施された。

20℃条件下、好氣的土壤においてヘキシアゾクスの半減期は32.1~35.2日であった。主要分解物は[F] (最大14.4% TAR)、[H] (最大39.5% TAR) 及び[I] (最大9.2% TAR) であり、処理153日後には微量分解物が10~12.2% TAR、非抽出性放射能が19.7~23% TAR 認められた。

好氣的土壤中におけるヘキシチアゾクスの主要分解経路は、シクロヘキサン環の水酸化後の酸化、さらには分解物[H]、[I]及び[J]への分解を経たCO₂への無機化であると考えられた。(参照9)

(3) 土壤吸着試験

ヘキシチアゾクスを用いて、4種類の土壤 [壤土(埼玉、茨城及び福島) 及び砂壤土(青森)] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{Fads} は61~416、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{Fads_{oc}}$ は6,880~10,700 であった。(参照3)

(4) 土壤カラムリーチング試験

4種類の国内土壤 [埴壤土、軽埴土及び微砂質埴壤土(神奈川) 並びに砂土(静岡)] に¹⁴C-ヘキシチアゾクスを処理(処理量不明)し、カラム(内径5 cm)に充填した同種類の土壤層(30 cm 長)の上部に充填した。このカラムの上部から蒸留水を流速8~12 mL/時間で96時間流して、カラムリーチング試験が実施された。埴壤土及び軽埴土については、処理後に25℃、暗所条件下で10日間エージングされた試験も実施された。

ヘキシチアゾクスは砂土を用いたカラムのみから溶出された。エージングされた埴壤土及び軽埴土を用いたカラムでは、エージングしなかった土壤に比べて放射能は下部に移動していたことから、エージングによって生成される分解物はヘキシチアゾクスと比較して溶脱しやすいものと考えられた。(参照3)

(5) 土壤微生物に対する影響検討試験

埴壤土及び軽埴土(神奈川)の土壤水分を最大容水量の50%に調整し、20℃の暗所で14日間プレインキュベートした後、水和剤を0.17及び1.7 mg ai/kg 乾土となるように処理し、土壤を3等分にした後、6,060 mg/kg グルコース及び1,360 mg/kg 硫酸アンモニウム若しくは16,700 mg/kg 稲わら添加区又は無添加区を設定し、最大容水量の60%に調整した後、無添加及び稲わら添加区は14日間、グルコース及び硫酸アンモニウム添加区は2日間暗所でインキュベートし、土壤微生物の呼吸及び硝化作用が検討された。

ヘキシチアゾクスは実用濃度よりも高い濃度においても土壤微生物の呼吸作用及び硝化作用に影響を及ぼさなかった。(参照3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に ^{14}C -ヘキシチアゾクスを 0.25 及び 0.025 mg/L となるように加えた後、22、50 及び 70°C、最長 124 日間暗所条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

各試料中におけるヘキシチアゾクスの推定半減期は表 20 に示されている。

ヘキシチアゾクスの加水分解は、pH 5 及び pH 7 条件下に比べ pH 9 条件下で速かった。主要分解物は [I] であり、いずれの条件下においても、未変化のヘキシチアゾクスと代謝物 [I] の合計は 95% TAR 以上であった。(参照 3)

表 20 各試料中におけるヘキシチアゾクスの推定半減期

pH	濃度(mg/L)	温度(°C)	推定半減期(日)
5	0.025	22	>2,900
		50	>1,700
		70	194
	0.25	22	>2,900
		50	>2,600
		70	315
7	0.025	22	>2900
		50	179
		70	12
	0.25	22	>2,900
		50	203
		70	12
9	0.025	22	370
		50	3.4
		70	0.192
	0.25	22	504
		50	3.3
		70	0.204

(2) 加水分解試験②<参考資料³⁾>

pH 4、pH 5 及び pH 6 の各緩衝液 (詳細不明) に ^{14}C -ヘキシチアゾクスを 0.4 mg/L となるように加えた後、90~120°C、最長 60 分間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ヘキシチアゾクスは、pH 4 及び pH 5 条件下において 1~10% TAR、pH 6 条件

³⁾ 詳細が不明であるため参考資料とした。

下において約49% TARが分解し、主要分解物として[I]がpH 6条件下で48.4% TAR認められた。(参照 9)

(3) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水 (pH 6.0) 及び滅菌自然水 (河川水、神奈川、pH 8.1) に¹⁴C-ヘキシチアゾクスを 0.054 及び 0.053 mg/L となるように添加し、24.8~25.3°Cで 35 日間、キセノン光 (光強度: 710 W/m²、波長範囲 290~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

未変化のヘキシチアゾクスは自然水及び蒸留水中で処理 35 日後に 87.7~87.8% TAR となった。推定半減期は滅菌自然水で 147 日、滅菌蒸留水で 168 日であり、東京春期自然太陽光換算では、滅菌自然水で 1,060 日及び滅菌蒸留水で 1,210 日相当であると推定された。

分解物[J] (最大 4.3% TAR)、[I] (最大 1.8% TAR) 及び少なくとも 5 種の未知分解物 (最大 4.0% TAR) が認められた。暗所対照区では、試験終了時に 99.4% TAR 以上が未変化のヘキシチアゾクスとして残存し、未知成分が微量 (2.5% TAR 以下) 検出されたほかに分解物は検出されなかった。(参照 3)

(4) 水中光分解試験②<参考資料⁴>

蒸留水 (pH 5.5) に、¹⁴C-ヘキシチアゾクスを 0.25 mg/L となるように添加し、20°Cで 300 分間、水銀ランプ光 [400W (光強度不明)、波長範囲: 280 nm 以下フィルターでカット] を照射して水中光分解試験が実施された。

照射区においてヘキシチアゾクスの半減期は約 150 分であったが、暗所対照区において分解はほとんど認められなかった。¹⁴CO₂は照射区で 300 分後に 2.3% TAR 検出された。主要分解物として、[K] が最大で 14.3% TAR 認められ、微量成分として、シクロヘキサン環の水酸化体 (分解物[B]又は/及び[E])、シクロヘキサン環の酸化体 (分解物[C]又は/及び[F])、分解物 [H]、[I]及び[J]並びに少なくとも 2 種の未知分解物が検出された。

ヘキシチアゾクスは水中における照射により、シクロヘキサン環の水酸化体及び酸化体を生成した後、分解物[H]、[I]、[J]、[K]と順次分解され、CO₂に無機化されると考えられた。(参照 3)

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土 (長野) 及び沖積土・砂壤土 (富山) を用いて、ヘキシチアゾクス並びに分解物[B]、[C]、[E]、[F]、[H]及び[I]を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。推定半減期は表 21 に示されている。(参照

⁴ 詳細が不明なため参考資料とした。

3)

表 21 土壌残留試験成績*

分析対象化合物	試験	濃度	土壌	推定半減期(日)
ヘキシチアゾクス	容器内試験	0.3 mg/kg	火山灰土・埴壤土	11
			沖積土・砂壤土	10
	ほ場試験	300 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	6
			沖積土・砂壤土	9
ヘキシチアゾクス及び分解物	容器内試験	0.3 mg/kg	火山灰土・埴壤土	19
			沖積土・砂壤土	24
	ほ場試験	300 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	8
			沖積土・砂壤土	12

*：容器内試験で純品、ほ場試験で水和剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果実、野菜等を用いてヘキシチアゾクスを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

ヘキシチアゾクスの最大残留値は、散布 7 日後に収穫したホップ（乾毬花）の 18.4 mg/kg であった。（参照 3）

(2) 後作物残留試験（海外）

ヘキシチアゾクスを 210 g ai/ha の用量で処理されたほ場において、処理 30、120 及び 240/270 日後にレタス、マスタード、ラディッシュ、ソルガム及び小麦を播種し、ヘキシチアゾクス及び代謝物⁵を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

後作物における残留値は、前作収穫後 30 日のラディッシュ（上部）及びソルガム（茎）においてそれぞれ平均 0.0425 及び平均 0.013 mg/kg であったほかは、いずれの試料においても 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 9）

(3) 畜産物残留試験

① 泌乳牛①

ホルスタイン種泌乳牛（一群雌 1 頭）にヘキシチアゾクスを 12 及び 120 mg/頭/日の用量で 14 日間カプセル経口投与し、投与前に 1 日 1 回、投与後に 1 日 2 回乳汁を搾取し、最終投与 8 日後にと殺して、各組織（脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓）を採取し、ヘキシチアゾクス及び代謝物⁵を分析対象とした畜産物残留試験が

⁵ 代謝物[I]の骨格構造を有する代謝物全般。

実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ヘキシチアゾクス及び代謝物⁵の合計の残留量は、いずれの試料においても検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。(参照 3)

② 泌乳牛②

ガンジー種泌乳牛 (一群雌 3 頭) にヘキシチアゾクスを 5、15 及び 50 mg/kg 飼料/回相当の用量で 1 日 2 回 28 日間カプセル経口投与し、投与 1~7、14、21 及び 28 日後並びに最終投与 1、3、5 及び 7 日後に 1 日 2 回乳汁を搾取し、投与 5、6、12、13、19、20、26 及び 27 日後並びに最終投与 7 日後の乳汁からスキムミルク及びクリームを調製した。また、最終投与後に 2 頭、7 日後に 1 頭をと殺し、組織 (腎臓、肝臓、腎脂肪、腹腔内脂肪、皮下脂肪、血液及び骨格筋) を採取して、ヘキシチアゾクス及び代謝物⁵を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ヘキシチアゾクス及び代謝物⁵の最大残留値は、全乳においては投与 14 日後の 0.030 µg/g、スキムミルクにおいては、いずれの試料においても検出限界 (0.010 µg/g) 未満、クリームにおいては、投与 5 日後の 0.100 µg/g であった。

組織におけるヘキシチアゾクス及び代謝物の最大残留値は最終投与後に採取された肝臓の 0.186 µg/g であった。(参照 3)

③ 産卵鶏

白色レグホン種ニワトリ (一群 20 羽) にヘキシチアゾクスを 5、15 及び 50 mg/kg 飼料/回相当の用量で 1 日 1 回 28 日間カプセル経口投与し、投与開始 1 日前、投与 1、2、4、7、14、20、21 及び 28 日後並びに最終投与 1、2、4 及び 7 日後に 1 日 2 回卵を採取した。また投与 20 日後の卵は卵黄及び卵白に分割して分析された。さらに最終投与後 24 時間に 15 羽、最終投与 7 日後に 5 羽をと殺し、組織 (腎臓、腹部筋肉、肝臓、腹腔内脂肪及び腿部筋) を採取し、ヘキシチアゾクス及び代謝物⁵を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ヘキシチアゾクス及び代謝物⁵の全卵における最大残留値は、投与 28 日後の 0.36 µg/g であった。卵白及び卵黄中の残留値はそれぞれ 0.18 µg/g 及び 0.46 µg/g であった。

臓器及び組織におけるヘキシチアゾクス及び代謝物の最大残留値は、最終投与後 24 時間に採取された脂肪の 0.17 µg/g であった。(参照 3)

7. 一般薬理試験

ヘキシチアゾクスのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 3)

表 22 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無 作用量 (mg/kg 体重)	最小作 用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	ddY マウス	雄 3	0、200、 1,000、5,000 (腹腔内 ^a)	—	200	200 mg/kg 体重以上 で反応性低下、苦悶反 応、呼吸数低下、立毛 等 1,000 mg/kg 体重以 上で自発運動低下 5,000 mg/kg 体重で 受動性亢進及び痛覚 反応鈍化
	睡眠延長 (ペントバ ルビタル 睡眠)	ddY マウス	雄 6~ 7	0、200、 1,000、5,000 (腹腔内 ^a)	200	1,000	1,000 mg/kg 体重以上 で睡眠時間延長
	痙攣誘発 及び抑制 作用 (ペンテト ラゾール 誘発痙攣)	ddY マウス	雄 6 (対照 群 12)	0、30、45、 60、120 (腹腔内 ^a)	—	30	検体投与群全例で痙 攣発現潜時の延長 45 mg/kg 体重以上で 死亡例減少
	痙攣誘発 及び抑制 作用 (ストリキ ニーネ誘 発痙攣)	ddY マウス	雄 6 (対照 群 12)	0、29、42、 57、114、228 (腹腔内 ^a)	29	42	42 及び 57 mg/kg 体 重で痙攣発現潜時の 短縮 114 及び 228 mg/kg 体重では弱い痙攣抑 制作用
	体温 (直腸温)	NZW ウサギ	雄 5	0、30、60 (静脈内 ^a)	60	—	投与による影響なし
		SD ラット	雄 6	0、1,250、 2,500 (腹腔内 ^a)	2,500	—	投与による影響なし
	自発 運動量	ddY マウス	雄 3	0、30、60、 120 (静脈内 ^a)	—	30	30 mg/kg 体重で増加 傾向、120 mg/kg 体重 で減少傾向
	自発脳波	NZW ウサギ	雄 3	0、50 (静脈内 ^a)	50	—	投与による影響なし
呼吸 及び 循環	血圧、心拍 数、呼吸	NZW ウサギ	雄 7	0、25、50 (静脈内 ^a)	—	25	25 mg/kg 体重で軽度 の血圧低下、浅呼吸 50 mg/kg 体重で急速 な血圧低下、投与直後 急速に浅呼吸、数分後 回復し投与前より深

器系							呼吸、心拍数軽度減少
自律神経系	摘出回腸平滑筋	Hartley モルモット	雄 3	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} (g/mL) (<i>in vitro</i> ^a)	—	1×10^{-5} (g/mL)	1×10^{-5} g/mL 塩化バリウム収縮を抑制 1×10^{-4} g/mL 以上で ACh 収縮を抑制 1×10^{-3} g/mL で His 収縮を抑制
	摘出輸精管	Hartley モルモット	雄 5	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} (g/mL) (<i>in vitro</i> ^a)	1×10^{-4} (g/mL)	1×10^{-3} (g/mL)	1×10^{-3} g/mL で ACh 収縮を抑制傾向 エピネフリン収縮には投与による影響なし
	摘出気管	Hartley モルモット	雄 13	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} (g/mL) (<i>in vitro</i> ^a)	1×10^{-5} (g/mL)	1×10^{-4} (g/mL)	His 収縮に 1×10^{-4} g/mL 以上で抑制傾向、ACh 収縮及びβノルエピネフリン弛緩に投与による影響なし
消化器系	炭末輸送能	ddY マウス	雄 10	0、50、100、 150(静脈内 ^a)	150	—	投与による影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 5~ 6	0、300、 1,000、3,000 (経口 ^a)	3,000	—	投与による影響なし
骨格筋	坐骨神経—前脛骨筋	Wistar ラット	雄 13	0、50、100 (静脈内 ^a)	100	—	投与による影響なし
血液系	凝固作用	Wistar ラット	雄 7	0、300、 1,000、3,000 (腹腔内 ^a)	1,000	3,000	3,000 mg/kg 体重で血液凝固時間の短縮傾向
	溶血作用	NZW ウサギ	性別 不明 1	1×10^{-3} 、 1×10^{-2} 、 1×10^{-1} (g/mL) (<i>in vitro</i> ^b)	1×10^{-1} (g/mL)	—	投与による影響なし

- a: 検体を少量の Tween80 を含む生理食塩水に懸濁した。
b: 検体を 0.4%(w/v)Tween20 を含む生理食塩水に溶解した。
—: 最大無作用量又は最小作用量は設定されず

8. 急性毒性試験

ヘキシチアゾクス (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 3)

表 23 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動量低下 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動量低下及び眼瞼下垂 雄：5,000 mg/kg 体重で 1 例死亡 雌：死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ビーグル犬 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	体重及び摂餌量低下 死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動量低下 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌雄：自発運動量低下及び眼瞼下垂 雌：音又は接触に対する反射消失、腹臥位、背位姿勢、体温低下及び流涙 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で 2 例死亡 (投与 4 日後)
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 3 匹	LC ₅₀ (mg/L)		閉眼、自発運動量低下及び体重減少 死亡例なし
		>3.83	>3.83	
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2.0	>2.0	自発運動量低下、体重減少(1 日後) 雌：流涙及び鼻汁(1 例)

代謝物及び原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 3)

表 24 急性経口毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[B]	SD ラット 雄 4 匹 雌 5 匹	>5,000	約 5,000	自発運動量低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調、正向反射低下、呼吸緩除及び流涙 雄：体温低下、閉眼 雌：尿失禁 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
[C]	SD ラット 雄 5 匹 雌 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
[D]	SD ラット 雄 4 匹 雌 5 匹	>5,000	>5,000	雄：自発運動量低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調 雌：自発運動低下、反応性低下 死亡例なし
[E] <i>cis</i>	SD ラット 雄 5 匹	>5,000	/	自発運動量低下、反応性低下、脱力、腹臥位、正向性反射低下、歩行失調、呼吸緩除、下痢、尿失禁 5,000 mg/kg 体重で死亡例
[E] <i>trans</i>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	約 5,000	雄：自発運動量低下、反応性低下、腹臥位、脱力、歩行失調、呼吸緩除、尿失禁 雌：自発運動量低下、反応性低下、腹臥位、脱力、呼吸緩除、流涙、尿失禁、体温低下 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
[F]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雄：自発運動量低下及び反応性低下 雌：自発運動量低下、反応性低下、脱力、歩行失調、尿失禁 死亡例なし
[H]	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,321	1,079	自発運動量低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調、正向反射低下、呼吸緩除、体温低下、尿失禁(雄 808 mg/kg、雌 781 mg/kg 以上で発症) 雌：流涙 雄：1,365 mg/kg 体重で死亡例 雌：全投与群で死亡例
[I]/原体混在物-1	SD ラット 雌雄各 10 匹	494	341	自発運動量低下、反応性低下、脱力、腹臥位、歩行失調、正向反射低下、呼吸緩除、体温低下、尿失禁 (雌雄とも 269 mg/kg 以上で発症) 雌：流涙 雄：455 mg/kg 体重で死亡例 雌：全投与群で死亡例

/ : 該当なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼粘膜に対し

て軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、70、500 及び 3,500 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	70 ppm	500 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	8.1	58.6	398
	雌	0.8	5.4	38.1	258

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量⁶増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 70 ppm (雄: 8.1 mg/kg 体重/日、雌: 5.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少(投与 4 及び 7 週時) ・RBC、Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・T.Chol、Ca 増加 ・尿タンパク増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与 4、5、8 及び 11 週時) ・T.Chol、TP、Alb、Ca 増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大^a
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb 及び TP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質束状帯脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^b(投与 11 週以降) ・血漿 ChE 活性低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質束状帯脂肪変性^c
70 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a: PAS 染色陰性。

b: 3,500 ppm 投与群では投与 1 週時及び 4 週以降。

c: 500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

⁶体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

(2) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、300、1,800 及び 10,800 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	1,800 ppm	10,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.9	55.1	319	1,910
	雌	13.2	62.9	388	2,050

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 55.1 mg/kg 体重/日、雌: 62.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,800 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol 減少
1,800 ppm 以上	・T.Chol 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [§]
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 1,800 ppm 投与群では統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(3) 28日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (0、100、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.8	88.7	868
	雌	9.5	90.1	893

本試験において 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (試験終了時) 及び摂餌量減少並びに自発運動量の低下 (投与 4 週後) が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 88.7 mg/kg 体重/日、雌: 90.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 3)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.87	13.1	153
	雌	3.17	13.9	148

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 2.87 mg/kg 体重/日、雌: 3.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 31 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 副腎絶対及び比重量増加 肝絶対[§]及び比重量増加 肝細胞肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 及び ALT 増加 TP 及びリン減少 副腎絶対及び比重量増加 肝細胞肥大^a
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> TP 減少 副腎皮質肥大^{a, b} 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質肥大^{a, b}
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

^a: 統計処理は行われていない。

^b: 脂肪空胞化を伴う皮質細胞の軽度な肥大。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 30 匹 (うち 10 匹を投与 52 週後に中間と殺)] を用いた混餌 (原体: 0、60、430 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	430 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.20	23.1	163
	雌	4.02	29.3	207

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雄で乳腺線維腺腫の発生頻度が増加したが、背景データの

範囲内であり検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 430 ppm (雄：23.1 mg/kg 体重/日、雌：29.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

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

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝、脾及び副腎絶対及び比重量増加 副腎皮質空胞化 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> PLT 減少(26 及び 52 週時) Chol 増加(78 週) カリウム減少 肝及び腎絶対及び比重量増加 体重増加抑制
430 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F1 マウス [主群一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 30 匹 (投与 26、52 及び 78 週時に一群雌雄各 9~10 匹を中間と殺)] を用いた混餌 (原体：0、40、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 34 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.72	41.6	267
	雌	8.38	51.2	318

各投与群における毒性所見は表 35 に、肝臓の腫瘍発生頻度は表 36 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計の発生頻度が増加し、同投与群雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計に有意差はないが増加傾向が認められた。

本試験において、250 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、同投与群の雌で卵巣萎縮等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄：6.72 mg/kg 体重/日、雌：8.38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6、7)

表 35 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び RBC 減少 ・ MCH、MCHC 及び Ret 増加 ・ ALT 増加 ・ Alb 及び TP 減少 (52 週時) ・ 尿酸減少(52 週時) ・ 肝及び副腎絶対及び比重量増加 (104 週時) ・ 肝細胞核大小不同 ・ 肝結節^a ・ 中枢神経硝子体^b ・ 骨髄色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 及び WBC 増加 ・ 無機リン増加 ・ 肝(78 及び 104 週時)及び脾(78 週時)絶対及び比重量増加 ・ 卵巣絶対及び比重量減少(26 週時) ・ 肝結節^a
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^c(投与 28 週以降) ・ WBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 ・ 尿酸減少 ・ 血糖増加 ・ 卵巣色素沈着 ・ 卵巣萎縮^d
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 変異肝細胞巣を含む所見。 ^b : 延髄背部の後索核部の軸索膨化。

^c : 1,500 ppm 投与群では投与 20 週以降。

^d : 104 週計画と殺群において統計学的有意差が認められた。

表 36 肝臓の腫瘍発生頻度

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	40	250	1,500	0	40	250	1,500
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
肝細胞腺腫	20	23	17	27	7	1*	5	16*
肝細胞癌	11	9	10	14	0	3	3	3
肝芽腫	0	0	0	3	0	0	0	1
合計 ^a	29	30	25	37	7	4	8	20**

Fisher 検定 : * <0.05 、** <0.01

^a : 肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計動物数。多発性腫瘍の動物は、0、40、250 及び 1,500 ppm 投与群の雄でそれぞれ 2、2、2 及び 7 匹であった。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、60、400 及び 2,400 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。また、F₁ 及び F₂ 世代の 2 産目において、一群各 5 匹の母動物を妊娠 20 日に帝王切開して胎児に及ぼす影響が検討され、F₂ 世代の 2 産児のうち一群雌雄各 20 匹は離乳から 13 週間検体投与して飼育が継続され、病理組織学的検査が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			60 ppm	400 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.22	28.7	173
		雌	5.21	34.0	206
	F ₁ 世代	雄	4.30	29.0	177
		雌	5.27	35.2	201

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の親動物 F₁雄及び児動物 F₂雌において体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物とも 60 ppm (P 雄 : 4.22 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.21 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 4.30 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 5.27 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査において検体投与による影響は認められなかった。(参照 3)

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F _{1a} 、F _{1b}		親 : F ₁ 、児 : F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加 ・腎蛋白様円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少
	400 ppm 以上 60 ppm	400 ppm 以下 毒性所見なし	400 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 毒性所見なし	400 ppm 以下 毒性所見なし
児動物	2,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腹部被毛発生遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(雄) ・腹部被毛発生遅延 	
	400 ppm 以上	400 ppm 以下 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(雌) 	
	60 ppm			毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7~17 日に強制経口（原体 : 0、240、720、及び 2,160 mg/kg 体重/日、溶媒 : 5%アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、720 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 240 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

表 39 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,160 mg/kg 体重/日	・ 卵巣絶対及び比重量増加	
720 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ^a (妊娠 7~17 日) 及び摂餌量減少	・ 低体重 [§] ・ 骨化遅延(中足骨)
240 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

a: 2,160 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 7~8 日。

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、120、360 及び 1,080 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,080 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

1.3. 遺伝毒性試験

ヘキシチアゾクス（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母を用いた復帰突然変異試験及び遺伝子変換試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgpert* 遺伝子座）、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験並びにチャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験が行われた。

結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ヘキシチアゾクスに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 40 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	400~3,200 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	100~6,400 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	312~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性

	変異試験	(S138、S211株)		
	遺伝子変換試験	<i>S. cerevisiae</i> (D ₄ 株)	1~10,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	初代培養肝細胞(雄 Fischer ラット由来)	2.5~100 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79) (<i>Hgpri</i> 遺伝子座)	9.38~150 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞(CHO)	5.0~50.0 µg/mL (-S9) 35~500 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞(CHO)	20~50 µg/mL (-S9) 40~300 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与後 24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	100、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与後 24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重(単回経口投与) (投与 6、12 及び 24 時間後に標本作製)	陰性

注：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。

動物、植物、土壌、水及び光由来の代謝物[I]/原体混在物-1、動物、植物、土壌及び光由来の代謝物[B]、[E]cis、[E]trans及び[F]並びに植物、土壌及び光由来の代謝物[C]、[D]及び[H]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 3)

表 41 遺伝毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
[B]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~10,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
[C]			10~50,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
[D]			5~10,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
[E]cis			5~10,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
[E]trans			5~10,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
[F]			10~50,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
[H]			1~5,000 µg/7° v-ト (-S9) 0.5~1,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
[I]/原体混在物-1			5~10,000 µg/7° v-ト (-S9) 1~5,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性

注：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。

14. その他の試験

(1) マウスを用いた肝発がんプロモーション作用検討試験

マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、肝細胞腫瘍の発現頻度の増加が認められたため、その機序を明らかにするため、マウスを用いた肝発がんプロモーション試験が検討された。

B6C3F1 マウス (一群雌雄 30 匹) にイニシエーターとして DEN 80 mg/kg 体重を単回腹腔内投与し、その2週間後からヘキシチアゾクス (原体: 0、40、250 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 42 参照) を6か月混餌投与し、投与終了後に肝臓、脾臓、腎臓、精巣及び卵巣の重量測定並びに肝臓、肺及び肝臓の中葉及び左葉における病理組織学的検査 (HE 染色における変異肝細胞細胞巢の単位面積当たりの数及び面積の計測) が実施された。陽性対照群として PB 500 ppm 投与群も設定された。

表 42 肝発がんプロモーション作用検討試験の平均検体摂取量

投与群		検体			
		PB 500 ppm	40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	68.2	5.1	31.7	200
	雌	74	6.1	39.2	235

各投与群で認められた所見は表 43 に示されている。

ヘキシチアゾクス 1,500 ppm 投与群の雌雄で変異肝細胞巢の増加、雌で単位面積当たりの変異細胞巢数の増加等が認められた。ヘキシチアゾクスは、マウスにおいて PB に比べ弱い肝発がんプロモーション作用を有すると考えられた。(参照 3)

表 43 肝発がんプロモーション作用検討試験で認められた所見 (マウス)

試験物質	投与群	雄	雌
ヘキシチアゾクス	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巢 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・空胞性変異肝細胞巢 ・好酸性変異肝細胞巢 ・単位面積当たりの変異肝細胞巢の数増加
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
PB	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巢 ・単位面積当たりの変異肝細胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・空胞性変異肝細胞巢 ・好酸性変異肝細胞巢 ・好塩基性変異肝細胞巢発生

		巣の数及び面積増加	頻度低下 ・肝細胞腺腫 ・単位面積当たりの変異肝細胞巣の数及び面積増加
--	--	-----------	---

(2) ラットを用いた肝発がんプロモーション作用検討試験

Fischer ラット（一群雄 20 匹）にイニシエーターとして DEN 200 mg/kg 体重を単回腹腔内投与し、その 2 週間後からヘキシチアゾクス（原体：0、1,500 ppm：平均検体摂餌量：72.1 mg/kg 体重/日）又は PB（平均検体摂餌量：24.3 mg/kg 体重/日）を 6 か月混餌投与し、投与終了後に肝臓、脾臓、腎臓、副腎、肺及び精巣の重量測定並びに肺及び肝臓の病理組織学的検討（肝臓：HE 染色における変異肝細胞巣の単位面積当たりの数及び面積の計測並びに GST-P 染色における GST-P 陽性巣の単位面積当たりの数及び面積の計測を含む。）が実施された。陽性対照群として PB 500 ppm 投与群も設定された。

各投与群で認められた所見は表 44 に示されている。

ヘキシチアゾクス投与群において GST-P 陽性巣の数・面積の増加は認められなかったが、単位面積当たりの変異細胞巣数の増加が認められた。したがって、本試験条件下で、ヘキシチアゾクスは、ラットにおいて PB に比べて弱い肝発がんプロモーション活性を有すると考えられた。（参照 3）

表 44 肝発がんプロモーション作用検討試験で認められた所見（ラット）

試験物質	投与群	雄
ヘキシチアゾクス	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大(35%)、好酸性変異肝細胞巣(100%)及び空胞性変異肝細胞巣(80%) ・単位面積当たりの変異肝細胞巣の数増加
PB	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、副腎絶対及び比重量増加 ・肝び慢性脂肪変性 ・肝細胞肥大(100%)及び好酸性変異肝細胞巣(100%) ・単位面積当たりの変異肝細胞巣の数及び面積増加 ・単位面積当たりの GST-P 陽性巣の数及び面積増加

() 内は検査動物数に対する発生動物数の割合。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ヘキシチアゾクス」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したヘキシチアゾクスを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに単回経口投与されたヘキシチアゾクスの吸収率は、投与後 72 時間の低用量投与群で少なくとも 33.5%、高用量投与群で少なくとも 10.7%と算出された。投与後 72 時間で尿及び糞中に 89.9%TAR 以上排泄され、主に糞中に排泄された。T_{max} 付近での臓器及び組織中の残留放射能は、骨髄、脂肪及び肝臓等で高かった。組織中の成分として、未変化のヘキシチアゾクスのほか、代謝物として[B]trans、[E]trans 等が認められた。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、未変化のヘキシチアゾクスのほかに、代謝物[B]cis、[B]trans、[E]cis、[E]trans 及び[G]が 10%TRR を超えて認められた。それぞれ最大値は、[B]cis が 23%TRR（ヤギ、筋肉）、[B]trans が 11%TRR（ヤギ、乳汁）、[E]cis が 20%TRR（ニワトリ、脂肪）、[E]trans が 26%TRR（ニワトリ、脂肪）及び[G]が 31%TRR（ヤギ、肝臓）であった。ヤギの乳汁への移行は 0.2~0.4%TAR と僅かであった。

¹⁴C で標識したヘキシチアゾクスを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の主な成分は未変化のヘキシチアゾクスであり、10%TRR を超える代謝物として、代謝物[E]trans（抱合体を含む。）がみかんの果実中に最大で 17.7%TRR が認められた。代謝物[C]及び[D]は、植物体内運命試験においてのみ検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ヘキシチアゾクスを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、最大残留値はホップ（乾蓼花）の 18.4 mg/kg であった。

泌乳牛及び産卵鶏を用いたヘキシチアゾクス及び代謝物（代謝物[I]の骨格構造を有する代謝物全般）を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施され、最大残留値は泌乳牛では肝臓の 0.186 µg/g、産卵鶏では卵黄の 0.46 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、ヘキシチアゾクス投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び副腎（重量増加、副腎皮質空胞化等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、マウスの雌で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計の発生頻度が増加し、雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の合計に増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物[B]cis、[B]trans、[E]cis、[E]trans 及び[G]が、植物体内運命試験において代謝物[E]trans（抱合体を含む。）が 10%TRR を超えて認められたが、代謝物[B]trans、[E]cis、[E]trans 及び[G]は

ラットにおいても検出された代謝物であった。一方、代謝物[B]cisはラットにおいて検出されておらず、畜産物残留試験ではヘキシチアゾクス及び代謝物[I]を骨格構造として持つ代謝物が一括して分析されており、代謝物[B]cisはこの中に含まれる代謝物であることから、農産物中の暴露評価対象物質をヘキシチアゾクス（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をヘキシチアゾクス及び代謝物[I]の構造を持つ代謝物と設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 46 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2.87 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ヘキシチアゾクスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 720 mg/kg 体重/日であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.028 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2.87 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

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

表 45 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	JMPR	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、70、500、 3,500 ppm	雄：8.1 雌：5.4	4.9 体重減少等	雄：8.1 雌：5.4	雄：8.1 雌：5.4
		雄：0、1.2、8.1、 58.6、398 雌：0、0.8、5.4、 38.1、258	雌雄：肝重量 増加等	雌雄：肝絶対 対及び比重量 増加等	雌雄：肝絶対及 び比重量増 加等 雌：体重増加 抑制等	
	28日間 亜急性 神経毒性	0、100、1,000、 10,000 ppm	雄：8.1 雌：5.4	/	雄：88.7 雌：90.1	雄：88.7 雌：9.5
		雄：0、8.8、88.7、 868 雌：0、9.5、90.1、 893	雌雄：肝臓重 量増加等		雄：体重増 加抑制及び 摂餌量減少 等 雌：肝絶対 及び比重量 増加 (亜急性神経 毒性は認め られない)	雌：肝比重量 増加 (亜急性神経 毒性は認め られない)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、60、430、3,000 ppm	雄：23 雌：29	一般毒性： 3.2 発がん性： 23 副腎皮質空 胞変性等 (3,000 ppm 雄で精巣間 細胞腫及び 乳腺線維腺 腫増加)	雄：23.1 雌：29.3	雄：23.1 雌：29.3	
	雄：0、3.20、 23.1、163 雌：0、4.02、 29.3、207	雌雄：肝臓重 量増加等	雌雄：体重増 加抑制等	雌雄：体重増 加抑制等 (発がん性は 認められな い)	雌雄：体重増 加抑制等 (発がん性は 認められな い)	
2世代 繁殖試験	0、60、400、2,400 ppm	親動物及び児 動物：35	親動物及び 児動物：24	親動物及び 児動物 P雄：4.22 P雌：5.21 F ₁ 雄：4.30 F ₁ 雌：5.27	親動物 P雄：4.22 P雌：5.21 F ₁ 雄：4.30 F ₁ 雌：5.27	
		親動物 体重増加抑制 等 児動物 体重増加抑制 等	親動物 肝臓比重量 増加等 児動物： 体重増加抑	親動物 雄：体重増	児動物 F ₁ 雄：4.30 F ₁ 雌：5.27	

		P雄：0、4.22、28.7、173 P雌：0、5.21、34.0、206 F ₁ 雄：0、4.30、29.0、177 F ₁ 雌：0、5.27、35.2、201	繁殖能：200 (繁殖能に対する影響は認められない)	制等 繁殖能：136 (繁殖能に対する影響は認められない)	加抑制等 児動物 雌：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	F ₂ 雄：4.83 F ₂ 雌：5.34 繁殖能 P雄：173 P雌：206 F ₁ 雄：177 F ₁ 雌：201 親動物及び児動物 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、240、720、2,160	母動物及び胎児：240 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延(軽度) 催奇形性：2,160 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：240 母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：240 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：240 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認められない)
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、50、300、1,800、10,800 ppm 雄：0、9.9、55.1、319、1,910 雌：0、13.2、62.9、388、2,050	/	55 体重増加抑制等	雄：55.1 雌：62.9 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：55.1 雌：62.9 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、40、250、1,500 ppm 雄：0、6.72、41.6、267 雌：0、8.38、		一般毒性：37.5 雄：体重増加抑制	一般毒性：6.7 白血球数減少等 発がん性：	雄：6.72 雌：8.38 雄：体重増加抑制等 雌：卵巣萎

		51.2、318		42	縮等	等
				(1,500 ppm 雌で肝細胞腺腫増加、同投与群雄で肝細胞腺腫及び腫瘍増加傾向)	(1,500 ppm 雌で肝細胞腺腫及び肝腫瘍増加、同投与群雄で肝腫瘍増加傾向)	(1,500 ppm 雌で肝細胞腺腫及び肝腫瘍増加、同投与群雄で肝腫瘍増加傾向)
ウサギ	発生毒性試験	0、120、360、1,080	母動物及び発生毒性：1,080 母動物及び発生毒性：毒性所見なし	母動物：1,080 胎児及び胚：360 胎児：椎弓重積（催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1,080 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1,080 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、100、500、5,000 ppm 雄：0、2.87、13.1、153 雌：0、3.17、13.9、148	雌雄：2.5 雌雄：副腎皮質肥大等	雌雄：2.9 副腎皮質肥大等	雄：2.87 雌：3.17 雌雄：副腎皮質肥大等	雄：2.87 雌：3.17 雌雄：副腎皮質肥大等
ADI			NOAEL：2.5 UF：100 cRfD：0.025	NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：2.87 SF：100 ADI：0.028	NOAEL：2.87 SF：100 ADI：0.028
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験、	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

—：無毒性量は設定できず

∩：無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

表 46 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (消化器系、胃液 分泌)	0、300、1,000、3,000	雄：3,000 雄：投与による影響なし
	急性毒性試験	0、2,000	雌雄：2,000 雌雄：投与による影響なし
		0、5,000	雌雄：— 雌雄：自発運動量低下
	発生毒性試験	0、240、720、2,160	雌：720 雌：体重増加抑制(妊娠 7~8 日間)
マウス	急性毒性試験	0、5,000	雌雄：— 雌雄：自発運動量低下
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できず。

ARfD：急性参照用量

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
[B] <i>cis</i> / <i>trans</i> -1,2 ^a	PT-1-4 シス/ トランス	5-(4-クロロフェニル)-N-(3-ヒドロキシ-シス/トランス-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド
[C]	PT-1-5	5-(4-クロロフェニル)-N-(3-シクロヘキサノン-4-メチル-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド
[D]	PT-1-6 トランス	5-(4-クロロフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-トランス-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド
[E] <i>cis</i> / <i>trans</i> -1,2 ^a	PT-1-8 シス/ トランス	5-(4-クロロフェニル)-N-(4-ヒドロキシ-シス/トランス-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド
[F]	PT-1-9	5-(4-クロロフェニル)-N-(4-シクロヘキサノン-4-メチル-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド
[G] -1/-2 ^b	PT-1-10 -1/-2	5-(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジヒドロキシ-トランス-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド
[H]	PT-1-2	5-(4-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキシチアゾリジン-3-カルボキサミド
[I] /原体混在 物-1	—	—
[J]	PC-1-1	4-クロロ安息香酸
[K]	PC-1-2	4-クロロベンズアルデヒド

a：シクロヘキサン環における異性体

b：3-エカトリアル-4-エカトリアル体の異性体

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	血中薬物曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DEN	N-ニトロソジェチルアミン (ジェチルニトロソアミン)
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MIC	最小発育阻害濃度
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T. Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質

略称	名称
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和63年度	1	250 ^{WP}	2	7	0.06	0.06	0.04	0.04	
			2	14	0.10	0.10	0.10	0.08	
			2	21	0.07	0.07	0.05	0.04	
	1		2	7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	
			2	14	0.04	0.04	<0.02	<0.02	
			2	21	0.02	0.02	<0.02	<0.02	
あずき (露地) (乾燥子実) 昭和60年度	1	100 ^{WP}	2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	1		2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	21	<0.02	<0.02	0.05	0.05	
			2	28	0.05	0.05	0.02	0.02	
さといも ^a (露地) (球茎) 昭和61年度	1	100 ^{EC}	2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	14	0.05	0.05	0.05	0.04	
			2	21	<0.02	<0.02	0.04	0.04	
	1		2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
さつまいも ^a (露地) (塊根) 昭和62年度	1	75 ^{EC}	1	33	<0.05	<0.05			
			1	76	<0.05	<0.05			
さつまいも ^a (露地) (塊根) 昭和63年度	1		1	42	<0.05	<0.05			
			1	82	<0.05	<0.05			
かんしょ (露地) (塊根) 平成18年度	1		75、100 ^{WP}	2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				2	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		2		21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
	1	2		7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		2		14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		2		21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
てんさい (露地) (根) 昭和61年度	1	150 ^{WP}	2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	1		2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	14	0.02	0.02	<0.02	<0.02	
			2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
てんさい (露地) (葉部) 昭和61年度	1	150 ^{WP}	2	7	1.31	1.30	2.61	2.60	
			2	14	1.12	1.10	1.60	1.60	
			2	21	0.72	0.68	1.00	0.95	
			2	7	1.71	1.66	2.51	2.51	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
やまのいも ^a (露地) (塊茎) 昭和63年度	1	200 ^{EC}	2	14	1.94	1.90	1.58	1.56	
			2	21	1.21	1.18	1.20	1.19	
			2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	1		2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			2	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
ピーマン (施設) (果実) 昭和59年度	1	150 ^{EC}	2	1	0.55	0.55	0.39	0.38	
			2	3	0.32	0.32	0.34	0.32	
			2	7	0.12	0.12	0.08	0.07	
	1		100 ^{EC}	2	1	0.10	0.10	0.12	0.11
				2	3	0.10	0.10	0.08	0.07
				2	6	0.06	0.06	0.05	0.04
ピーマン (施設) (果実) 昭和63年度	1	125 ^{WP}		2	1	0.32	0.32	0.34	0.34
				2	3	0.28	0.28	0.24	0.24
				2	7	0.11	0.11	0.15	0.15
	1		100 ^{WP}	2	1	0.41	0.40	0.42	0.42
				2	3	0.35	0.34	0.35	0.34
				2	7	0.19	0.19	0.26	0.26
なす (施設) (果実) 昭和60年度	1	150 ^{WP}		2	1	0.08	0.08	0.06	0.06
				2	3	0.05	0.04	0.03	0.03
				2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		2	1	0.27	0.26	0.28	0.27	
			2	3	0.18	0.18	0.13	0.12	
			2	7	0.06	0.06	0.04	0.04	
なす (施設) (果実) 昭和62年度	1	0.5 g ai /100 m ³ くん煙 ^a	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			3	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	1		3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			3	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
ししとう (施設) (果実(へたを 除く)) 平成16年度	1	100 又は 83.3 ^{WP}	2	1	0.29	0.28			
			2	3	0.23	0.22			
			2	7	0.12	0.12			
	1		2	1	0.24	0.24			
			2	3	0.11	0.11			
			2	7	<0.05	<0.05			
きゅうり (施設) (果実) 昭和58年度	1	150 ^{EC}	2	1	0.07	0.06	0.06	0.06	
			2	3	0.06	0.06	0.07	0.06	
			2	7	0.02	0.02	0.02	0.02	
	1		100~175 ^{EC}	2	1	0.06	0.06	0.05	0.05
				2	3	0.03	0.03	0.03	0.03

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
きゅうり (施設) (果実) 昭和 63 年度	1	250 ^{WP}	2	1	0.12	0.12	0.11	0.10
			2	3	0.05	0.04	0.05	0.04
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
	1		2	1	0.10	0.10	0.13	0.12
			2	3	0.03	0.03	0.04	0.04
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
かぼちゃ ^a (施設又は露地) (果実(つるを 除去したも の)) 平成 17、19 年度	1	150 ^{WP}	2	1	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
			2	3	0.06	0.06	< 0.05	< 0.05
			2	7	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	1		2	1	0.15	0.14	0.11	0.10
			2	3	0.13	0.13	0.10	0.10
			2	7	0.17	0.17	0.10	0.10
	1		2	1	0.05	0.05	0.06	0.06
			2	3	0.05	0.05	< 0.05	< 0.05
			2	7	0.07	0.06	< 0.05	< 0.05
2	14	0.07	0.06	< 0.05	< 0.05			
すいか (施設) (果実) 昭和 59 年度	1	100 ^{EC}	2	1	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
	1		2	1	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
すいか (施設) (果実) 昭和 63 年度	1	200 ^{WP, a}	2	1	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
			2	3	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
	1		2	1	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
			2	3	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
すいか (施設) (果実) 昭和 62 年度	1	0.5 g ai/ 100 m ³ くん煙 ^a	3	1	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			3	3	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
	1		3	1	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			3	3	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
メロン (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	150 ^{EC}	2	1 ^a	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	3	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
	1		2	1 ^a	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	3	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
メロン (施設) (果実) 昭和 62 年度	1	0.5 g ai/ 100 m ³ くん煙 ^a	3	1	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			3	3	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
	1		3	1	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (施設) (果実) 昭和 63 年度	1	200 ^{WP, a}	3	3	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	1	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
	1		2	3	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
			2	1	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
セルリー ^a (露地) (茎部) 昭和 62 年度	1	200 ^{EC}	1	7	0.08	0.08		
			1	14	< 0.05	< 0.05		
			1	21	< 0.05	< 0.05		
	1		2	7	0.15	0.14		
			2	14	0.11	0.10		
			2	21	0.08	0.08		
	1		1	7	0.25	0.23		
			1	14	0.11	0.10		
			1	21	0.05	0.05		
	1		2	7	0.48	0.48		
			2	14	0.31	0.30		
			2	21	0.11	0.10		
セルリー ^a (露地) (茎部) 昭和 63 年度	1	200 ^{EC}	1	7	0.18	0.18		
			1	14	0.17	0.17		
			1	21	0.11	0.11		
			1	28	0.10	0.10		
	1		2	7	0.30	0.30		
			2	14	0.19	0.18		
			2	21	0.15	0.14		
			2	28	0.12	0.11		
	1		洗浄	21	0.11	0.11 (76)		
			1	7	0.17	0.16		
			1	14	0.12	0.11		
			1	21	0.10	0.10		
			1	28	0.09	0.08		
			洗浄	7	0.10	0.10 (63)		
			2	7	0.28	0.28		
			2	14	0.17	0.16		
			2	21	0.16	0.16		
			2	28	0.11	0.10		
洗浄	7	0.21	0.21 (75)					
さやえんどう	1	125 ^{WP}	2	1	0.37	0.36	0.76	0.74

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) (さや) 昭和 63 年度	1		2	3	0.27	0.26	0.43	0.43
			2	7	0.14	0.14	0.26	0.26
			2	14	0.04	0.04	0.08	0.08
			2	1	0.13	0.12	0.21	0.20
			2	3	0.09	0.08	0.13	0.12
			2	7	0.05	0.04	0.09	0.08
さやいんげん (露地) (さや) 平成 3 年度	1	125 ^{WP}	2	1	0.40	0.40	0.38	0.38
			2	3	0.14	0.13	0.11	0.11
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
	1	200 ^{WP, a}	2	1	0.43	0.42	0.41	0.40
			2	3	0.18	0.18	0.17	0.16
			2	7	0.06	0.06	0.05	0.05
えだまめ (露地) (さや) 平成 14、15 年度	1	100、105	2	7 ^a	0.35	0.34	0.39	0.38
			2	14 ^a	0.38	0.38	0.35	0.33
			2	21	0.19	0.18	0.17	0.17
	1		2	7 ^a	0.63	0.62	0.35	0.34
			2	14 ^a	0.27	0.27	0.16	0.16
			2	21	0.10	0.10	0.06	0.06
未成熟ささげ (露地) (可食部) 平成 15 年度	1	66.7 ^{WP}	2	1	0.30	0.30		
			2	3	0.07	0.07		
			2	7	< 0.05	< 0.05		
	1		2	1	0.18	0.18		
			2	3	0.06	0.06		
			2	7	< 0.05	< 0.05		
未成熟 ふじまめ (施設) (さや) 平成 16 年度	1	100 ^{WP}	2	1 ^a			0.29	0.28
			2	7 ^a			0.12	0.12
			2	14			0.04	0.04
	1		2	1 ^a			0.68	0.67
			2	7 ^a			0.34	0.33
			2	14			0.08	0.08
温州みかん (施設) (果肉) 昭和 59 年度	1	350 ^{WP}	1	7	0.01	0.01	< 0.02	< 0.02
			1	14	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			1	30	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
	1	250 ^{WP}	1	7	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			1	14	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			1	30	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
温州みかん (施設) (果皮) 昭和 59 年度	1	350 ^{WP}	1	7	0.67	0.65	1.82	1.78
			1	14	0.78	0.76	1.12	1.08
			1	30	0.70	0.70	0.87	0.86
	1	250 ^{WP}	1	7	0.81	0.80	1.23	1.21
			1	14	0.72	0.71	0.83	0.82
			1	30	0.45	0.44	0.64	0.64

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
温州みかん (露地) (果肉) 昭和 60 年度	1	250 ^{WP}	2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	
			2	14	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	
			2	28	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	
	1		2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	
			2	14	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	
			2	28	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	
温州みかん (露地) (果皮) 昭和 60 年度	1	400 ^{EC, a}	2	7	0.68	0.68	0.64	0.64	
			2	14	0.93	0.92	0.68	0.66	
			2	28	1.09	1.08	1.04	1.04	
	1		500 ^{EC, a}	2	7	0.71	0.70	0.69	0.68
				2	14	0.61	0.60	0.61	0.60
				2	28	0.77	0.76	0.74	0.74
温州みかん (露地) (果肉) 昭和 63 年度	1	400 ^{EC, a}		2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
				2	14	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
				2	21	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
	1		500 ^{EC, a}	2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
				2	14	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
				2	21	< 0.02	< 0.02	< 0.05	< 0.05
温州みかん (露地) (果皮) 昭和 63 年度	1	400 ^{EC, a}		2	7	1.38	1.32	1.72	1.68
				2	14	1.58	1.54	1.25	1.16
				2	21	1.42	1.37	1.43	1.40
	1		500 ^{EC, a}	2	7	1.84	1.78	1.91	1.86
				2	14	1.44	1.42	1.56	1.50
				2	21	1.06	1.02	1.06	0.98
なつみかん (露地) (果肉) 昭和 58 年度	1	350 ^{WP}		1	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				1	13	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				1	31	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
	1		250 ^{WP}	1	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				1	14	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				1	30	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
なつみかん (露地) (果皮) 昭和 58 年度	1	350 ^{WP}		1	7	0.32	0.32	0.38	0.36
				1	13	0.32	0.32	0.45	0.42
				1	31	0.42	0.40	0.47	0.46
	1		250 ^{WP}	1	7	0.12	0.12	0.39	0.36
				1	14	0.10	0.10	0.20	0.18
				1	30	0.26	0.25	0.18	0.16
なつみかん (露地) (果実全体) 平成 21 年度	1	254 ^{WP}		2	7	0.19	0.18	0.23	0.23
				2	14	0.19	0.18	0.27	0.26
				2	28	0.15	0.15	0.23	0.23
	1		303 ^{WP}	2	7	0.12	0.12	0.17	0.16
				2	14	0.12	0.12	0.12	0.12
				2	28	0.11	0.11	0.10	0.10

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すだち (露地、無袋) (果実全体) 平成 21 年度	1	250 ^{WP}	2	7	/	/	0.46	0.46
			2	14			0.36	0.34
			2	28			0.19	0.18
かぼす (露地、無袋) (果実全体) 平成 21 年度	1	309 ^{WP}	2	7	/	/	0.20	0.20
			2	14			0.16	0.15
			2	28			0.11	0.11
りんご (露地) (果実) 昭和 58 年度	1	300 ^{WP}	1	7	0.08	0.08	0.13	0.12
			1	14	0.02	0.02	0.06	0.06
			1	30	0.03	0.02	0.02	0.02
	1		1	7	0.17	0.16	0.22	0.22
			1	14	0.09	0.08	0.14	0.13
			1	30	0.08	0.08	0.04	0.04
りんご (露地) (果実) 昭和 60 年度	1	250 ^{WP}	2	7	0.11	0.11	0.21	0.20
			2	14	0.11	0.10	0.14	0.14
			2	44	0.10	0.10	0.15	0.14
	1		2	7	0.16	0.16	0.18	0.16
			2	14	0.22	0.22	0.20	0.18
			2	28	0.05	0.05	0.08	0.08
りんご (露地) (果実) 平成 2 年度	1	250 ^{EC}	2	6	0.22	0.22	0.18	0.18
			2	13	0.18	0.18	0.13	0.12
			2	21	0.12	0.11	0.13	0.12
	1		2	7	0.11	0.10	0.10	0.10
			2	14	0.09	0.08	0.08	0.08
			2	21	0.07	0.06	0.04	0.03
なし (露地) (果実) 昭和 60 年度	1	250 ^{WP}	1	7	0.17	0.16	0.15	0.14
			1	14	0.16	0.15	0.19	0.18
			1	28	0.12	0.12	0.14	0.14
	1		1	7	0.06	0.06	0.12	0.12
			1	14	0.06	0.06	0.15	0.15
			1	28	0.06	0.06	0.12	0.12
なし (露地) (果実) 平成 2 年度	1	250 ^{EC}	2	7	0.12	0.12	0.08	0.08
			2	14	0.07	0.06	0.09	0.08
			2	21	0.05	0.04	0.03	0.03
	1	225 ^{EC}	2	7	0.14	0.14	0.19	0.19
			2	14	0.05	0.04	0.07	0.07
			2	21	0.03	0.03	0.16	0.15
びわ (施設、有袋) (果実) 昭和 61 年度	1	0.5 g ai/樹 ^a	2	1	/	/	< 0.02	< 0.02
			2	6			< 0.02	< 0.02
			2	13			< 0.02	< 0.02
			2	1			< 0.02	< 0.02
びわ	1		2	1	< 0.02	< 0.02	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施設、有袋) (果肉) 昭和61年度			2	6	< 0.02	< 0.02		
			2	13	< 0.02	< 0.02		
びわ (施設、有袋) (果皮) 昭和61年度	1		2	1	< 0.04	< 0.04		
			2	6	< 0.04	< 0.04		
			2	13	< 0.04	< 0.04		
びわ (露地、有袋) (果実) 昭和61年度	1	使用量 記載なし ^a	2	1	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	3	< 0.02	< 0.02	0.02	0.02
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
もも (露地) (果肉) 昭和59年度	1	150 ^{WP}	2	1 ^a	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			2	14	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
	1	300 ^{WP}	2	1 ^a	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
			2	14	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
もも (露地) (果皮) 昭和59年度	1	150 ^{WP}	2	1 ^a	0.79	0.79	1.26	1.23
			2	7	0.83	0.83	1.00	0.94
			2	14	1.76	1.73	0.31	0.30
	1	300 ^{WP}	2	1 ^a	3.18	3.04	3.29	3.24
			2	7	0.89	0.88	0.97	0.93
			2	14	0.95	0.94	0.82	0.80
もも (露地) (果肉) 昭和61年度	1	150 ^{WP}	2	1 ^a	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	14	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
	1		2	1 ^a	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			2	14	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
もも (露地) (果皮) 昭和61年度	1	150 ^{WP}	2	1 ^a	0.37	0.36	1.73	1.73
			2	7	0.39	0.38	1.53	1.52
			2	14	0.34	0.34	1.07	1.06
	1		2	1 ^a	1.99	1.93	3.73	3.69
			2	7	1.80	1.75	2.19	2.17
			2	14	1.07	1.06	2.27	2.24
うめ (露地) (果実) 昭和63年度	1	200 ^{WP}	2	1 ^a	0.40	0.40	0.70	0.70
			2	7	0.25	0.25	0.48	0.48
			2	14	0.48	0.46	0.25	0.24
	1	300 ^{WP}	2	1 ^a	1.06	1.06	1.28	1.25
			2	7	0.65	0.65	0.79	0.78
			2	14	0.64	0.64	0.69	0.67
おうとう	1	250 ^{WP}	1	1 ^a	0.09	0.08	0.41	0.40

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
(露地) (果実) 昭和 60 年度	1		1	6 ^a	0.12	0.12	0.39	0.36	
			1	13	0.14	0.14	0.14	0.14	
			1	1 ^a	0.36	0.36	0.11	0.11	
			1	7	0.30	0.29	0.13	0.12	
			1	14	0.11	0.10	0.18	0.16	
			250 ^{WP}	2	1 ^a	0.34	0.32	0.33	0.32
				2	7	0.20	0.20	0.18	0.17
				2	15	0.21	0.20	0.16	0.16
2	1 ^a	0.47		0.45	0.48	0.48			
おうとう (露地) (果実) 昭和 61 年度	1		2	7	0.35	0.34	0.37	0.35	
			2	14	0.21	0.20	0.25	0.22	
			75 ^{EC}	2	1	0.09	0.08	0.07	0.06
				2	3	0.07	0.07	0.04	0.04
2	7	0.04		0.04	< 0.02	< 0.02			
2	1	0.15		0.15	0.40	0.37			
いちご (施設) (果実) 昭和 59 年度	1		2	3	0.17	0.16	0.45	0.44	
			2	6	0.26	0.26	0.27	0.25	
			150 ^{WP}	2	1	0.45	0.44	0.38	0.38
				2	3	0.21	0.21	0.18	0.18
2	7	0.18		0.18	0.13	0.12			
2	1	0.26		0.26	0.23	0.23			
いちご (施設) (果実) 昭和 63 年度	1		2	3	0.15	0.14	0.14	0.14	
			2	7	0.11	0.11	0.10	0.10	
			150 ^{WP}	1	1 ^a	0.11	0.10	0.16	0.14
				1	7	0.11	0.10	0.08	0.08
1	14	0.18		0.18	0.10	0.10			
1	1 ^a	0.67		0.66	0.36	0.34			
ぶどう (施設) (果実:小粒) 昭和 59 年度	1		1	7	0.54	0.54	0.40	0.36	
			1	14	0.56	0.54	0.24	0.24	
			150 ^{WP} , 152 ^{WP}	1	1 ^a			0.18	0.16
				1	3 ^a			0.15	0.15
1	7				0.22	0.21			
1	14				0.25	0.24			
ぶどう (施設) (果実:大粒) 平成 22 年度	1		1	1 ^a			0.09	0.08	
			1	3 ^a			0.10	0.10	
			1	7			0.12	0.12	
			1	14			0.19	0.18	
かき (露地) (果実) 昭和 61 年度	1		2	7	0.06	0.06	0.09	0.08	
			2	14	0.03	0.03	0.06	0.06	
			2	21	0.02	0.02	< 0.02	< 0.02	
			250 ^{WP}	2	7	0.10	0.10	0.09	0.09
2	14	0.10		0.10	0.06	0.06			
2	21	0.11		0.11	0.07	0.06			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いちじく (露地) (果実) 昭和61年度	1	150 ^{WP}	2	1	0.28	0.28	0.28	0.28
			2	7	0.12	0.12	0.18	0.18
			2	14	0.16	0.16	0.17	0.16
	1		2	1	0.12	0.12	0.25	0.24
			2	7	0.11	0.11	0.14	0.13
			2	14	0.07	0.06	0.08	0.08
茶 ^a (簡易被覆) (荒茶) 昭和59年度	1	200 ^{EC}	1	7	15.6	15.6	11.2	11.2
			1	14	5.30	5.24	4.22	4.22
			1	21	0.92	0.88	0.69	0.68
	1		1	7	27.3	27.0	21.6	21.4
			1	14	6.52	6.28	5.67	5.39
			1	21	2.20	2.18	1.53	1.48
茶 ^a (簡易被覆) (浸出液) 昭和59年度	1	200 ^{EC}	1	7	0.22	0.22	0.20	0.20
			1	14	0.09	0.09	0.08	0.08
			1	21	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05
	1		1	7	0.34	0.34	0.23	0.22
			1	14	0.11	0.10	0.06	0.06
			1	21	0.05	0.05	< 0.05	< 0.05
ホップ (露地) (乾繖花) 昭和60年度	1	250 ^{WP}	2	7	12.0	11.6	15.6	13.5
			2	14	13.2	13.2	14.2	13.6
			2	21	5.7	5.7	5.6	5.4
	1	300 ^{WP}	2	7	18.4	17.4	17.8	16.1
			2	14	7.8	7.5	7.3	6.6
			2	21	13.7	13.6	12.6	12.2
さんしょう (施設) (葉部) 平成16,17 年度	1	75 ^{WP}	2	30 ^a	< 0.05	< 0.05		
			2	45 ^a	< 0.05	< 0.05		
			2	60	0.07	0.06		
	1		2	30 ^a	0.05	0.05		
			2	45 ^a	< 0.05	< 0.05		
			2	60	< 0.05	< 0.05		
しそ (露地) (葉) 平成元年度	1	83.3 ^{WP}	1	7 ^a	1.16	1.15		
			1	10 ^a	0.424	0.365		
			1	14	0.123	0.117		
	1	66.7 ^{WP}	1	7 ^a	0.855	0.843		
			1	10 ^a	0.359	0.320		
			1	14	0.166	0.136		
しそ (施設) (花) 平成21年度	1	66.7 ^{WP}	2	3 ^a	1.50	1.48		
			2	7 ^a	0.66	0.66		
			2	14	< 0.10	< 0.10		
	1		2	3 ^a	4.12	4.08		
			2	7 ^a	1.75	1.74		
			2	14	0.37	0.36		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みょうが (施設) (花穂) 平成 15 年度	1	0.56 g ai/ 100 m ³ 又は	2	1	< 0.01	< 0.01	/	/
			2	3	< 0.01	< 0.01		
			2	7	< 0.01	< 0.01		
	1	0.50 g ai/ 100 m ³ くん煙 ^a	2	1	0.01	0.01	/	/
			2	3	< 0.01	< 0.01		
			2	7	< 0.01	< 0.01		
食用ぎく (施設) (花部) 平成 21 年度	1	66.7 ^{WP}	2	14 ^a	/	/	0.22	0.22
			2	21			0.10	0.10
			2	30			0.04	0.04
	1		2	14 ^a	/	/	0.22	0.22
			2	21			0.11	0.10
			2	30			< 0.02	< 0.02

EC：乳剤 WP：水和剤

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

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均にを付して記載した。

<別紙 4 : 畜産物等残留試験>

泌乳牛①

試料名 (分析部位) 実施年度	投与量 (mg/頭/回)	投与回数 投与期間	投与開始後 経過日数 (日)	分析結果 ($\mu\text{g/g}$)	
				午前	午後
乳牛 (牛乳) 1984 年度	12	1 回/日 14 日間	1	<0.05	<0.05
			3	<0.05	<0.05
			7	<0.05	<0.05
			14	<0.05	<0.05
			17	<0.05	<0.05
	120		1	<0.05	<0.05
			3	<0.05	<0.05
			7	<0.05	<0.05
			14	<0.05	<0.05
			17	<0.05	<0.05
乳牛 (脂肪) 1984 年度	12	1 回/日 14 日間	22	<0.05	
	120		22	<0.05	
乳牛 (筋肉) 1984 年度	12		22	<0.05	
	120		22	<0.05	
乳牛 (腎臓) 1984 年度	12		22	<0.05	
	120		22	<0.05	
乳牛 (肝臓) 1984 年度	12		22	<0.05	
	120		22	<0.05	

泌乳牛②、乳製品

試料名 (分析部位) 年度	投与量 (mg/kg 飼料 /回)	投与回数 投与期間	投与開始後 経過日数 (日)	分析結果 ($\mu\text{g/g}$)	
				午前	午後
乳牛 (牛乳)	5	2 回/日 28 日間	1	<0.010	<0.010
			14	<0.010	<0.010
			21	<0.010	<0.010
			28	<0.010	<0.010
			1	<0.010	<0.010
			14	<0.010	<0.010
			21	<0.010	<0.010
			28	<0.010	<0.010
			1	<0.010	<0.010

			14	<0.010	<0.010
			21	<0.010	<0.010
			28	<0.010	<0.010
			29	<0.010	<0.010
			31	<0.010	<0.010
			33	<0.010	<0.010
			35	<0.010	<0.010
	15		1	<0.010	<0.010
			14	<0.010	<0.010
			21	<0.010	<0.010
			28	<0.010	<0.010
			1	<0.010	<0.010
			14	<0.010	<0.010
			21	<0.010	<0.010
			28	<0.010	<0.010
			1	<0.010	<0.010
			14	<0.010	<0.010
			21	<0.010	<0.010
			28	<0.010	<0.010
	50		1	<0.010	<0.010
			14	<0.010	0.020
			21	0.010	0.010
			28	0.010	0.010
			1	<0.010	<0.010
			14	0.010	0.030
			21	0.020	0.020
			28	0.010	0.010
			1	<0.010	<0.010
			14	<0.010	0.020
			21	<0.010	<0.010
			28	0.010	0.010
		29	0.010	<0.010	
		31	<0.010	<0.010	
		33	<0.010	<0.010	
		35	<0.010	<0.010	
乳牛 (午前と午後の 混合乳)	5	2回/日 28日間	2	<0.010	<0.010
			3	<0.010	<0.010
			4	<0.010	<0.010
			5	<0.010	<0.010
			6	<0.010	<0.010
			7	<0.010	<0.010
			2	<0.010	<0.010
			3	<0.010	<0.010
			4	<0.010	<0.010
			5	<0.010	<0.010

			6	<0.010
			7	<0.010
			2	<0.010
			3	<0.010
			4	<0.010
			5	<0.010
			6	<0.010
			7	<0.010
			2	<0.010
			3	<0.010
			4	<0.010
			5	<0.010
			6	<0.010
			7	<0.010
	15		2	<0.010
			3	<0.010
			4	<0.010
			5	<0.010
			6	<0.010
			7	<0.010
			2	<0.010
			3	<0.010
			4	<0.010
			5	<0.010
			6	<0.010
			7	<0.010
			2	0.020
			3	<0.010
			4	<0.010
			5	0.010
			6	<0.010
			7	0.020
			2	<0.010
			3	<0.010
			4	<0.010
			5	0.010
			6	<0.010
			7	<0.010
			2	<0.010
			3	<0.010
			4	<0.010
			5	0.010
			6	<0.010
			7	<0.010
			5	<0.010
			12	<0.010
			19	<0.010
			26	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
乳牛 (スキムミルク)	5	2回/日 28日間		

			27	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010
			35	<0.010
			5	<0.010
			12	<0.010
			19	<0.010
			26	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
20	<0.010			
27	<0.010			
6	<0.010			
13	<0.010			
20	<0.010			
27	<0.010			
35	<0.010			
5	<0.010			
12	<0.010			
19	<0.010			
26	<0.010			
6	<0.010			
13	<0.010			
20	<0.010			
27	<0.010			
35	<0.010			
乳牛 (クリーム)	5	2回/日 28日間	5	<0.010
			12	<0.010
			19	<0.010
			26	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	0.010
35	<0.010			
5	0.020			
12	0.020			
19	0.010			
26	0.020			
6	0.010			
13	<0.010			
	15		6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010
	50		6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010
			6	<0.010
			13	<0.010
			20	<0.010
			27	<0.010

			20	0.020
			27	<0.010
			6	0.030, 0.020
			13	0.010
			20	<0.010
			27	0.010
			35	<0.010
			5	0.100, 0.100
			12	0.090
			19	0.060
			26	0.030
			6	0.090, 0.090
			13	0.080
			20	<0.010
			27	0.050
6	0.070, 0.060			
13	0.060			
20	<0.010			
27	0.030			
35	<0.010			

泌乳牛②、組織及び臓器

試料名	投与量 (mg/kg 飼料/回)	投与回数 投与期間	分析結果 ($\mu\text{g/g}$)						
			肝臓	腎臓	腎脂肪	腹腔内 脂肪	血液	皮下 脂肪	骨格筋
乳牛	5	2回/日 28日間	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
			<0.010	0.020	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
			<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a
	15		0.080	0.020	0.010	0.010	<0.010	<0.010	<0.010
			0.090	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
			<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a
	50		0.186	0.022	0.030	0.030	<0.010	<0.010	<0.010
			0.141	0.025	0.022	0.025	<0.010	<0.010	<0.010
			0.030 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a	<0.010 ^a

^a: 投与終了7日後

産卵鶏

試料名 (分析部位)	投与量 (mg/kg 飼料/日)	サブグループ : A~P (5羽ずつ)	投与回数 投与期間	投与開始後 経過日数 (日)	分析結果 ($\mu\text{g/g}$)
ニワトリ (全卵)	5	E	1回/日 28日間	1	0.018
				2	0.021

				4	0.024	
				7	0.040	
				14	0.032	
				21	0.024	
				28	0.023	
				29	0.014	
				30	0.011	
				32	<0.01	
				35	<0.01	
		F		1	<0.01	
				2	<0.01	
				4	0.021	
				7	0.042	
		G		14	0.036	
				21	0.026	
				28	0.030	
				1	0.022	
		H		2	0.024	
				4	0.022	
				7	0.058	
				14	0.036	
		I		21	0.035	
				28	0.021	
				1	0.014	
				2	0.019	
	15	I		4	0.012	
					7	0.057
					14	0.045
					21	0.028
			28	0.030		
			1	0.018		
			2	0.063		
			4	0.073		
			7	0.11		
			14	0.13		
			21	0.085		
			28	0.093		

		J	29	0.081
			30	0.058
			32	0.039
			35	0.019
			1	0.020
			2	0.085
			4	0.076
			7	0.080
		14	0.16	
		21	0.13	
		28	0.11	
		K	1	0.054
			2	0.054
			4	0.12
			7	0.083
			14	0.13
			21	0.13
			28	0.15
			L	1
		2		0.051
		4		0.051
		7		0.054
		14		0.092
		21		0.087
		28		0.089
		M		1
			2	0.15
			4	0.19
	7		0.22	
	14		0.31	
	21		0.29	
	28		0.30	
	29		0.16	
	30		0.089	
	32		0.088	
N	35	<0.01		
	1	0.16		

				2	0.15
				4	0.15
				7	0.20
				14	0.32
				21	0.24
				28	0.36
		O		1	0.11
				2	0.15
				4	0.17
				7	0.29
				14	0.27
				21	0.22
				28	0.16
			P		1
				2	0.055
				4	0.17
				7	0.29
				14	0.29
				21	0.19
				28	0.28
				20	0.021
ニワトリ (卵白)	5	E	20	0.034	
		F	20	0.039	
		G	20	0.030	
		H	20	0.092	
	15	I	20	0.13	
		J	20	0.16	
		K	20	0.072	
		L	20	0.18	
	50	M	20	0.17	
		N	20	0.17	
		O	20	0.14	
		P	20	0.038	
ニワトリ (卵黄)	5	E	20	0.052	
		F	20	0.065	
		G	20	0.050	
		H	20	0.18	
	15	I	20	0.18	

	50	J	20	0.19
		K	20	0.22
		L	20	0.15
		M	20	0.46
		N	20	0.46
		O	20	0.40
		P	20	0.35
ニワトリ (胸部筋肉)	5	E	35	<0.01
		F	28	<0.01
		G	28	<0.01
		H	28	<0.01
	15	I	35	<0.01
		J	28	<0.01
		K	28	<0.01
		L	28	<0.01
	50	M	35	<0.01
		N	28	<0.01
		O	28	<0.01
		P	28	<0.01
ニワトリ (腿部筋肉)	5	E	35	<0.01
		F	28	<0.01
		G	28	<0.01
		H	28	<0.01
	15	I	35	<0.01
		J	28	<0.01
		K	28	<0.01
		L	28	<0.01
	50	M	35	<0.01
		N	28	<0.01
		O	28	<0.01
		P	28	<0.01
ニワトリ (肝臓)	5	E	35	<0.01
		F	28	0.023
		G	28	0.029
		H	28	0.021
	15	I	35	<0.01
		J	28	0.069

	50	K	28	0.048
		L	28	0.031
		M	35	<0.01
		N	28	0.10
		O	28	0.12
		P	28	<0.01
ニワトリ (脂肪)	5	E	35	<0.01
		F	28	0.053
		G	28	0.051
		H	28	0.051
	15	I	35	0.011
		J	28	0.080
		K	28	0.057
		L	28	0.077
	50	M	35	0.014
		N	28	0.16
		O	28	0.17
		P	28	0.15
ニワトリ (腎臓)	5	E	35	<0.01
		F	28	<0.01
		G	28	<0.01
		H	28	<0.01
	15	I	35	<0.01
		J	28	0.015
		K	28	0.010
		L	28	0.012
	50	M	35	<0.01
		N	28	0.019
		O	28	0.035
		P	28	0.019

・再分析を実施した場合は再分析値を記載した。

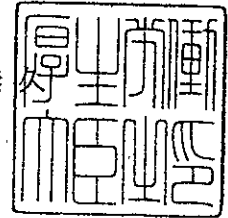
< 参照 >

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 12 号）
3. 農薬抄録 ヘキシチアゾクス（殺ダニ剤）（平成 23 年 9 月 20 日改定）：日本曹達株式会社、一部公表
4. US EPA : Savey (CASRN 78587-05-0), 09/26/1988
5. US EPA : Hexythiazox Summary Document : Registration Review January 2007
6. JMPR, 830 Hexythiazox (Pesticide residues in food : 1991 evaluations Part II Toxicology)
7. JMPR Report (T), 5.15 HEXYTHIAZOX(176), 2008JMPR Tox Monograph: Hexythiazox, 2008
8. JMPR Report (R), 5.14 HEXYTHIAZOX(176), 2009
9. JMPR Evaluation (R), HEXYTHIAZOX(176), 2009

厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくレピメクチンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

レピメクチン

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

1. 概要

(1) 品目名：レピメクチン [Lepimectin (ISO)]

(レピメクチン A3 (以下、L. A3 という) とレピメクチン A4 (以下、L. A4 という) の混合物。ただし、存在比は L. A3 ≤ 20%、L. A4 ≥ 80% である。)

(2) 用途：殺虫剤

マクロライド系殺虫剤である。昆虫等の神経系において抑制性グルタミン酸作動性の塩素イオンチャネルに作用することにより殺虫効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

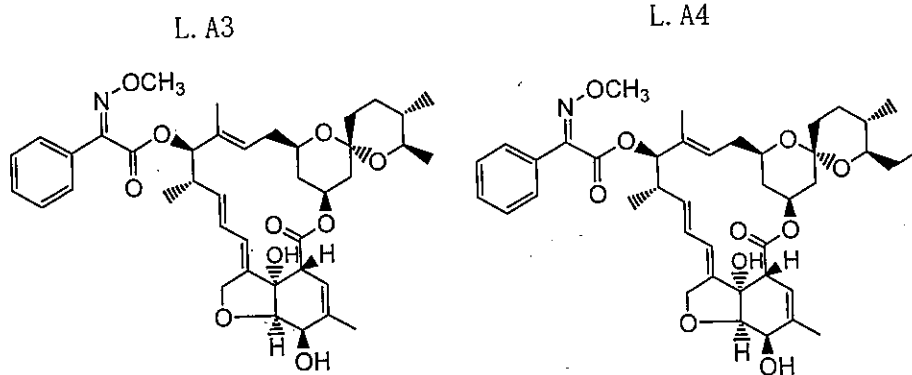
L. A3 :

(10*E*, 14*E*, 16*E*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-
21, 24-Dihydroxy-5', 6', 11, 13, 22-pentamethyl-2-oxo-3, 7, 19-trioxatetra-
cyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacos-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-
2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate (IUPAC)
(6*R*, 13*R*, 25*R*)-5-*O*-Demethyl-28-deoxy-6, 28-epoxy-13-
[[(2*Z*)-2-(methoxyimino)-2-phenylacetyl]oxy]-25-methylmilbemycin B (CAS)

L. A4 :

(10*E*, 14*E*, 16*E*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6'-Ethyl-
21, 24-dihydroxy-5', 11, 13, 22-tetramethyl-2-oxo-3, 7, 19-trioxatetra-
cyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacos-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-
2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate (IUPAC)
(6*R*, 13*R*, 25*R*)-5-*O*-Demethyl-28-deoxy-6, 28-epoxy-25-ethyl-13-
[[(2*Z*)-2-(methoxyimino)-2-phenylacetyl]oxy]milbemycin B (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{40}H_{51}NO_{10}$
 分子量 705.83
 水溶解度 $103.47 \mu\text{g/L}$ ($20 \pm 0.5^\circ\text{C}$)
 分配係数 $\log_{10}Pow = 6.5$ (25°C)

$C_{41}H_{53}NO_{10}$
 719.86
 $46.79 \mu\text{g/L}$ ($20 \pm 0.5^\circ\text{C}$)
 $\log_{10}Pow = 7.0$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

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

国内での使用方法

(1) 1.0%レピメクチン乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	レピメクチンを 含む農薬の 総使用回数
みかん	ミカンハモグリガ	1000～ 2000倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	4回 以内	散布	4回以内
	チャノキイロアザミヤ アゲハ類	1000～ 4000倍					
	ミカンサビダニ	2000～ 4000倍					
	チャノホリダニ	4000倍					
かんきつ (みかんを除く)	ミカンハモグリガ	1000～ 2000倍	200～700 L/10 a	収穫3日 前まで	4回 以内	散布	4回以内
	チャノキイロアザミヤ アゲハ類	1000～ 4000倍					
	ミカンサビダニ	2000～ 4000倍					
	チャノホリダニ	4000倍					

(1) 1.0%レピメクチン乳剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	レピメクチンを 含む農薬の 総使用回数
未成熟 とうもろこし	オオタバコガ	1000倍	100~300 L/10 a	収穫前日 まで	3回 以内	散布	3回以内
だいず	ハスモンヨトウ	2000~ 3000倍					
えだまめ		2000倍					
さやいんげん							
さやえんどう	ハモグリバエ類	1000倍					
豆類 (未成熟、ただし、えだまめ、さやいんげん、さやえんどうを除く)	ハスモンヨトウ	2000倍					
かんしょ	ハスモンヨトウ ナガジロシタバ	2000~ 3000倍		収穫前日 まで			
さといも	ハスモンヨトウ	2000倍					
いちご	オオタバコガ	1000~ 2000倍					
トマト ミニトマト	オオタバコガ ハスモンヨトウ ハモグリバエ類 トマトサビダニ	2000倍		1000~ 2000倍			
	コナジラミ類 シロキイロアザシマ						
ピーマン	コナジラミ類	2000倍					
	ハスモンヨトウ オオタバコガ チャノホコリダニ						
なす	ハスモンヨトウ	1000~ 2000倍					
	コナジラミ類	2000倍					
	オオタバコガ ハモグリバエ類 チャノホコリダニ						

(1) 1.0%レピメクチン乳剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	レピメクチンを 含む農薬の 総使用回数			
きゅうり	コジラミ類	1000倍	100~300 L/10 a	収穫前日 まで	3回 以内	散布	3回以内			
	ハスモンヨトウ	2000倍								
すいか	オオタバコガ	1000倍								
メロン	ハモグリバエ類	2000倍								
ほうれんそう	ハスモンヨトウ	1000~ 2000倍		収穫3日 前まで	3回 以内		3回以内			
キャベツ	コガ アオムシ ハスモンヨトウ ハイタガラノメイガ ウバ類 オオタバコガ									
	キスジノミハムシ							1000倍		
	コガ アオムシ ハスモンヨトウ ハイタガラノメイガ オオタバコガ カブラハバチ	1000~ 2000倍								
ブロッコリー	コガ ハスモンヨトウ アオムシ	2000倍						収穫前日 まで	3回 以内	3回以内
茎ブロッコリー	ハスモンヨトウ									
カリフラワー	コガ ハスモンヨトウ	1000~ 2000倍	収穫前日 まで	3回 以内	3回以内					
非結球あぶら な科葉菜類	コガ ハスモンヨトウ キスジノミハムシ ハモグリバエ類									
	食用ぎく					オオタバコガ ハスモンヨトウ	2000倍	収穫3日 前まで		
きく(葉)										
レタス	1000~ 2000倍	収穫前日 まで								
非結球レタス										
アスパラガス	コジラミ類	1000倍	収穫前日 まで	3回 以内	3回以内					
	ハスモンヨトウ	2000倍								

(1) 1.0%レピメクチン乳剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	レピメクチンを含 む農薬の 総使用回数
たまねぎ	ハスモンヨトウ	2000倍	100~300 L/10 a	収穫前日 まで	3回 以内	散布	3回以内
ねぎ	シロイモシヨトウ	1000~ 2000倍		収穫3日前 まで			
	ネギアザミウマ ハモグリバエ類	1000倍					
だいこん	コカガ アオムシ ハイタガラノメイガ カブラハバチ	1000~ 2000倍		収穫前日 まで			
かぶ	コカガ	1000倍					
茶	チャノコカモンハキ	1000~ 2000倍	200~400 L/10 a	摘採7日 前まで	2回 以内		2回以内

(2) 1.0%レピメクチンフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	レピメクチンを含 む農薬の 総使用回数
りんご	ハマキムシ類	2000~ 4000倍	200~700 L/10 a	収穫前日 まで	3回 以内	散布	3回以内
なし		ニセナシバグニ					
もも	ハマキムシ類	2000~ 4000倍					
おうとう		2000~ 3000倍					
ぶどう	チャノキアザミウマ	1000~ 2000倍					

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・レピメクチン (L. A3 及び L. A4 の含量)
- ・(E)-メトキシイミノレピメクチン ((E)-メトキシイミノレピメクチン A3 及び (E)-メトキシイミノレピメクチン A4 の含量) (以下、代謝物 M2 という)

※(E)-メトキシイミノレピメクチン A3:

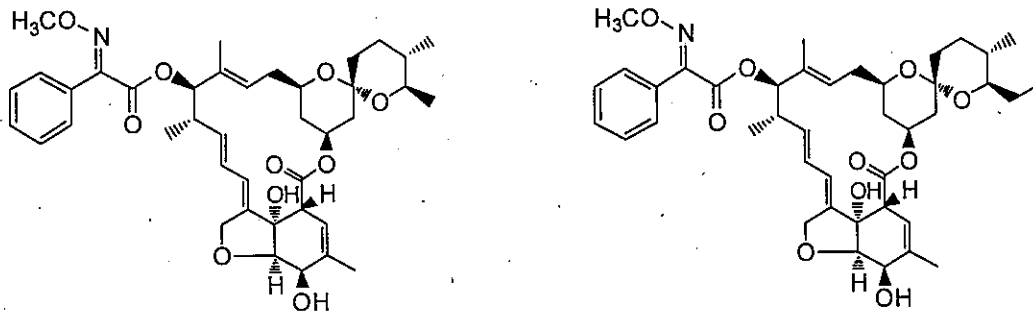
(10E, 14E, 16E, 22Z)-(1R, 4S, 5' S, 6R, 6' R, 8R, 12R, 13S, 20R, 21R, 24S)-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2E)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 6', 11, 13, 22-ペンタメチル-

3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}] ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

※(E)-メトキシイミノレピメクチン A4 :

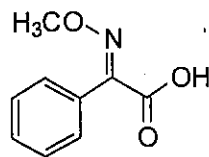
(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6'-エチル-21, 24-ジヒドロキシ-12-[(2*E*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5', 11, 13, 22-テトラメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}] ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

・ (2*E*)-メトキシイミノ-2-フェニル酢酸 (以下、代謝物 M10 という)



代謝物 M2

(左 : (E)-メトキシイミノレピメクチン A3 右 : (E)-メトキシイミノレピメクチン A4)



代謝物 M10

② 分析法の概要

i) レピメクチン及び代謝物 M2

試料からアセトン又はアセトニトリルで抽出し、C₁₈ カラム、グラファイトカーボンカラム又は NH₂ カラム等を用いて精製する。そのまま液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量、又はトリエチルアミン含有ベンゼン及びトリフルオロ酢酸を加えて蛍光誘導体化し、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL) で定量する。

定量限界 : 0.001~0.02 ppm

ii) 代謝物 M10

試料から含水アセトニトリルで抽出した後、多孔性ケイソウ土カラム及び C₁₈ カラ

ムを用いて精製する。メチル化し、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量、又は酸加水分解後、キノキサリノール蛍光誘導化し、HPLC-FLで定量する。

定量限界：0.005 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留量

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

（1）水産動植物被害予測濃度

本剤が非水田においてのみ使用されることから、非水田 PECtier1^{注2)}を算出したところ、非水田 PECtier1は0.0011 ppbとなった。

（2）生物濃縮係数

レピメクチン（第一濃度区：0.05 ppb、第二濃度区：0.2 ppb）を用いた28日間の取込期間及び21日間の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。レピメクチンの分析の結果から、BCF_{ss}^{注3)}は2767（第一濃度区）、2556（第二濃度区）と算出された。

（3）推定残留量

（1）及び（2）の結果から、レピメクチンの水産動植物被害予測濃度：0.0011ppb、BCF：2767とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.0011 \text{ ppb} \times (2767 \times 5) = 15.2185 \text{ ppb} \approx 0.015 \text{ ppm}$$

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

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

注3) BCF_{ss}：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。

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

5. ADI 及び ARfD の評価

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

(1) ADI

無毒性量：2.02mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 2 年間

安全係数：100

ADI：0.02 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：200 mg/kg 体重

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 一般薬理試験

安全係数：100

ARfD：2 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

レピメクチン（L.A3 及び L.A4 の和）とする。

作物残留試験において、レピメクチンのほか、代謝物 M2 及び代謝物 M10 の分析が行われているが、ほとんどの場合、代謝物の分析結果は親化合物に比較して低い残留値であり、また、代謝物の最大残留値が定量限界値未満又はそれに近い値となった場合も多いことから、規制対象化合物としてはレピメクチン本体のみとすることとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の

暴露評価対象物質としてレピメクチン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	8.0
幼小児 (1~6歳)	14.6
妊婦	7.7
高齢者 (65歳以上)	9.8

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

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

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

レピメクチン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				経過日数	最大残留量(ppm)注1) 【レピメクチン/代謝物M2/代謝物M10】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
未成熟とうもろこし (種子)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 190, 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-	
だいず (乾燥子実)	2	1.0%乳剤	2000倍散布 200, 150L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.001/-/- 圃場B:<0.001/-/-	
さといも (塊茎)	2	1.0%乳剤	2000倍散布 194, 182L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-	
かんしょ (塊根)	2	1.0%乳剤	2000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.001/-/- 圃場B:<0.001/-/-	
だいこん (根部)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.002/<0.001/<0.005 圃場B:<0.001/<0.001/0.007	
だいこん (葉部)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.051/0.027/0.009 圃場B:0.030/0.012/0.007	
かぶ (根部)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 150, 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-	
かぶ (葉部)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 150, 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.12/-/- 圃場B:0.18/-/-	
はくさい (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200, 241.9L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.007/0.002/0.005 圃場B:0.010/0.003/<0.005	
キャベツ (葉球)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200, 150L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.004/<0.001/<0.005 圃場B:0.010/0.001/<0.005	
こまつな (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.242/-/- 圃場B:0.420/-/-	
みずな (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.071/-/- 圃場B:0.017/-/-	
カリフラワー (花蕾)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 300, 282L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.032/-/- 圃場B:0.018/-/-	
ブロッコリー (花蕾)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 300, 227.3L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.006/0.002/*0.007 (*3回, 7日) 圃場B:0.012/0.004/0.008	
のびわ (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.022/-/- 圃場B:0.038/-/-	
結球レタス (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.017/0.005/0.005 圃場B:0.019/0.007/*0.006 (*3回, 7日)	
リーフレタス (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.148/-/- 圃場B:0.200/-/-	
サラダ菜 (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.476/-/- 圃場B:0.293/-/-	
ねぎ (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.002/<0.001/<0.005 圃場B:0.002/<0.001/0.005	
トマト (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 250L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.006/0.001/<0.005 圃場B:0.006/0.002/0.006	
ミニトマト (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:0.089/0.012/0.008 圃場B:0.069/*0.011/**0.008 (*3回, 7日、**3回, 14日)	
ピーマン (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200, 193.3L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.012/-/- 圃場B:0.024/-/-	
なす (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200, 210.8L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.006/<0.001/*0.006 (*3回, 3日) 圃場B:0.028/*0.001/**0.01 (*3回, 3日、**3回, 7日)	
きゅうり (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 280, 248L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.02/-/- 圃場B:<0.01/-/-	
メロン (果肉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 300, 265.2L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/- (#) (4回, 1日) 圃場B:<0.001/-/- (#) (4回, 1日)	
ほうれんそう (茎葉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 150L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.683/-/- 圃場B:0.224/-/-	

レピメクチン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量(ppm)注1) 【レピメクチン/代謝物M2/代謝物M10】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
さやいんげん (さや)	2	1.0%乳剤	2000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.02/-/- 圃場B:<0.01/-/-	
さやいんげん (さや)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:0.02/-/-	
さやいんげん (さや)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 197, 221/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-	
えだまめ (さや)	2	1.0%乳剤	2000倍散布 200L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.007/-/- 圃場B:0.014/-/-	
温州みかん (果肉)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 500, 550L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A:0.002/<0.001/<0.005 圃場B:0.002/<0.001/<0.005	
温州みかん (果皮)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 500, 550L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A:0.067/0.022/*0.010 (*4回, 3日) 圃場B:0.044/0.012/*0.008 (*4回, 3日)	
なつみかん (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 297, 1200~1600L/10 a	4	3, 7, 14	圃場A:0.006/0.002/<0.005(4回, 3日) 圃場B:0.005/0.002/<0.005 (#)(4回, 3日)	
すだち (果実)	1	1.0%乳剤	1000倍散布 500L/10 a	4	3, 7, 14	圃場A:0.014/0.007/0.008	
ゆず (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍 散布 670, 500L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:0.004/0.002/<0.005 圃場B:0.009/0.004/<0.005	
	2	1.0%乳剤	1000倍 散布 670, 500L/10 a	4	3, 7, 14	圃場A:0.004/0.002/<0.005 圃場B:0.011/0.006/<0.005	
かぼす (果実)	1	1.0%乳剤	1000倍散布 640L/10 a	4	3, 7, 14	圃場A:0.005/0.003/*0.006 (*4回, 7日)	
りんご (果実)	2	1.0%フロアブル	1000倍散布 500L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.015/0.003/<0.005 (#)(3回, 1日) 圃場B:0.029/0.010/<0.005 (#)(3回, 1日)	
日本なし (果実)	2	1.0%フロアブル	1000倍散布 500, 350L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.029/0.011/<0.005 (#)(3回, 1日) 圃場B:0.021/*0.005/<0.005 (#)(*3回, 7日)	
もも (果肉)	2	1.0%フロアブル	2000倍散布 400L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.001/-/- 圃場B:<0.001/-/-	
もも (果皮)	2	1.0%フロアブル	2000倍散布 400L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.210/-/- 圃場B:0.637/-/-	
おうとう (果実)	2	1.0%フロアブル	2000倍散布 400L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.014/-/- (3回, 3日) 圃場B:0.026/-/- (3回, 3日)	
いちご (果実)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200, 300L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.110/0.010/*0.008 (*3回, 7日) 圃場B:0.116/*0.021/*0.009 (*3回, 7日)	
ぶどう (大粒種 果実)	2	1.0%フロアブル	1000倍散布 300L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.019/0.002/<0.005	
ぶどう (小粒種 果実)						圃場B:0.072/0.014/<0.005	
茶 (荒茶)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.064/0.036/0.018 圃場B:0.018/0.010/0.014	
茶 (浸出液)	2	1.0%乳剤	1000倍散布 200L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:<0.001/<0.001/0.016 圃場B:<0.001/<0.001/0.012	

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

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

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
大豆	0.01	0.01	○			<0.001,<0.001
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
かんしょ	0.01	0.01	○			<0.001,<0.001
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.01	0.01	○			<0.001,0.002
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	0.3	0.3	○			0.030,0.051(\$)
かぶ類の根	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
かぶ類の葉	0.5	0.5	○			0.12,0.18
はくさい	0.05	0.05	○			0.007,0.010
キャベツ	0.05	0.05	○			0.004,0.010(\$)
ケール	1	1	○			(こまつな参照)
こまつな	1	1	○			0.242,0.420
きょうな	0.3	0.3	○			0.017,0.071(\$)
チンゲンサイ	1	1	○			(こまつな参照)
カリフラワー	0.2	0.2	○			0.018,0.032(\$)
ブロッコリー	0.05	0.05	○			0.006,0.012
その他のあぶらな科野菜	1	1	○			(こまつな参照)
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	1	1	○			0.293,0.476(サラダ菜)
その他のきく科野菜	0.7		申			0.20,0.28(食用ぎく)
たまねぎ	0.05		申			<0.01(#),<0.01(#)
ねぎ(リーキを含む。)	0.01	0.01	○			0.002,0.002
アスパラガス	0.2		申			0.004,0.028(\$)
トマト	0.3	0.3	○			0.069,0.089(ミニトマト)
ピーマン	0.1	0.1	○			0.012,0.024
なす	0.2	0.2	○			0.006,0.028(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.1	0.1	○			<0.01,0.02
すいか	0.05		申			<0.01,<0.01
メロン類果実	0.01	0.01	○			<0.001(#),<0.001(#)
ほうれんそう	2	2	○			0.224,0.683(\$)
未成熟えんどう	0.2		申			0.02,0.04
未成熟いんげん	0.1		申			<0.01,0.02
えだまめ	0.1	0.1	○			0.007,0.014(\$)
その他の野菜	0.05		申			<0.01,<0.01(さやえんどう)
みかん	0.01	0.01	○			0.002,0.002
なつみかんの果実全体	0.03	0.03	○			0.005,0.006(#)
レモン	0.1	0.1	○			(すだち参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.1	○			(すだち参照)
グレープフルーツ	0.1	0.1	○			(すだち参照)
ライム	0.1	0.1	○			(すだち参照)
その他のかんきつ類果実	0.1	0.1	○			0.014(\$)(すだち)
りんご	0.2	0.2	○			0.015(#),0.029(#)\$)
日本なし	0.2	0.2	○			0.021(#),0.029(#)\$)
西洋なし	0.2	0.2	○			(日本なし参照)
もも	0.01	0.01	○			<0.001,<0.001
おうとう(チェリーを含む。)	0.2	0.2	○			0.014,0.026(\$)
いちご	0.5	0.5	○			0.110,0.116
ぶどう	0.3	0.3	○			0.019,0.072(\$)
茶	0.3	0.3	○			0.018,0.064(\$)(荒茶)
その他のスパイス	0.3	0.3	○			0.044,0.067(みかん果皮)
その他のハーブ	1	1	○			(こまつな参照)

農薬名

レピメクチン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
魚介類	0.02	0.02				推:0.015

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

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

レピメクチン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
大豆	0.01	0.4	0.2	0.3	0.5
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.05	0.3	0.1	0.1	0.4
かんしょ	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.01	0.3	0.1	0.2	0.5
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.3	0.5	0.2	0.9	0.8
かぶ類の根	0.05	0.1	0.0	0.0	0.3
かぶ類の葉	0.5	0.2	0.1	0.1	0.3
はくさい	0.05	0.9	0.3	0.8	1.1
キャベツ	0.05	1.2	0.6	1.0	1.2
ケール	1	0.2	0.1	0.1	0.2
こまつな	1	5.0	1.8	6.4	6.4
きょうな	0.3	0.7	0.1	0.4	0.8
チンゲンサイ	1	1.8	0.7	1.8	1.9
カリフラワー	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
ブロッコリー	0.05	0.3	0.2	0.3	0.3
その他のあぶらな科野菜	1	3.4	0.6	0.8	4.8
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	1	9.6	4.4	11.4	9.2
その他のきく科野菜	0.7	1.1	0.1	0.4	1.8
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
ねぎ (リーキを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
アスパラガス	0.2	0.3	0.1	0.2	0.5
トマト	0.3	9.6	5.7	9.6	11.0
ピーマン	0.1	0.5	0.2	0.8	0.5
なす	0.2	2.4	0.4	2.0	3.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.1	2.1	1.0	1.4	2.6
すいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
メロン類果実	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ほうれんそう	2	25.6	11.8	28.4	34.8
未成熟えんどう	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
未成熟いんげん	0.1	0.2	0.1	0.0	0.3
えだまめ	0.1	0.2	0.1	0.1	0.3
その他の野菜	0.05	0.7	0.3	0.5	0.7
みかん	0.01	0.2	0.2	0.0	0.3
なつみかんの果実全体	0.03	0.0	0.0	0.1	0.1
レモン	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.7	1.5	1.3	0.4
グレープフルーツ	0.1	0.4	0.2	0.9	0.4
ライム	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.1	0.6	0.3	0.3	1.0
りんご	0.2	4.8	6.2	3.8	6.5
日本なし	0.2	1.3	0.7	1.8	1.6
西洋なし	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
もも	0.01	0.0	0.0	0.1	0.0
おうとう (チェリーを含む。)	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
いちご	0.5	2.7	3.9	2.6	3.0
ぶどう	0.3	2.6	2.5	6.1	2.7
茶	0.3	2.0	0.3	1.1	2.8
その他のスパイス	0.3	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のハーブ	1	0.9	0.3	0.1	1.4

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
魚介類	0.02	1.9	0.8	1.1	2.3
計		88.7	48.2	90.2	110.0
ADI比 (%)		8.0	14.6	7.7	9.8

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

レピメクチン推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (7kg体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
どうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	0.6	0
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.05	0.05	0.3	0
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.1	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.01	0.01	0.1	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの葉	0.3	0.3	2.5	0
かぶ類の根	かぶの根	0.05	0.05	0.4	0
かぶ類の葉	かぶの葉	0.5	0.5	1.3	0
はくさい	はくさい	0.05	0.05	0.6	0
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.5	0
ケール	ケール	1	1	8.0	0
こまつな	こまつな	1	1	4.2	0
きょうな	きょうな	0.3	0.3	1.0	0
チンゲンサイ	チンゲンサイ	1	1	7.4	0
カリフラワー	カリフラワー	0.2	0.2	1.5	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.05	0.05	0.3	0
その他のあぶらな科野菜	たかな	1	1	7.8	0
	菜花	1	1	2.8	0
	レタス類	1	1	5.6	0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	非結球レタス類	1	1	4.0	0
	レタス	1	1	5.7	0
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.4	0
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.01	0.01	0.0	0
アスパラガス	アスパラガス	0.2	0.2	0.4	0
トマト	トマト	0.3	0.3	3.3	0
ピーマン	ピーマン	0.1	0.1	0.3	0
なす	なす	0.2	0.2	1.3	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.1	0.1	0.6	0
すいか	すいか	0.05	0.05	1.6	0
メロン類果実	メロン	0.01	0.01	0.2	0
ほうれんそう	ほうれんそう	2	2	9.7	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	0.2	0.2	0.3	0
	未成熟えんどう (豆)	0.2	0.2	0.3	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.1	0.1	0.2	0
えだまめ	えだまめ	0.1	0.1	0.3	0
	ずいき	0.05	0.05	0.5	0
その他の野菜	もやし	0.05	0.05	0.1	0
	れんこん	0.05	0.05	0.3	0
	そら豆 (生)	0.05	0.05	0.1	0
みかん	みかん	0.01	0.01	0.1	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.03	0.03	0.4	0
レモン	レモン	0.1	0.1	0.2	0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.1	0.1	0.9	0
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.0	0
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.1	0.1	1.7	0
	きんかん	0.1	0.1	0.2	0
その他のかんきつ類果実	ぼんかん	0.1	0.1	1.1	0
	ゆず	0.1	0.1	0.2	0
	すだち	0.1	0.1	0.2	0
	りんご	0.2	0.2	2.9	0
りんご	りんご	0.2	0.2	2.1	0
	りんご果汁	0.2	0.2	2.1	0
日本なし	日本なし	0.2	0.2	3.0	0
西洋なし	西洋なし	0.2	0.2	2.8	0
もも	もも	0.01	0.01	0.1	0
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	0.2	0.2	0.5	0
いちご	いちご	0.5	0.5	1.9	0
ぶどう	ぶどう	0.3	0.3	4.0	0
茶	緑茶類	0.3	0.3	0.2	0

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

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

レビメクチン推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値 (ppm)	評価に用いた 値 (ppm)	ESTI (ppm)	ESTI/ARFD (%)
どうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	1.2	0
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
さといも類（やつがしらを含む。）	さといも	0.05	0.05	0.6	0
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.3	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.01	0.01	0.2	0
はくさい	はくさい	0.05	0.05	0.8	0
キャベツ	キャベツ	0.05	0.05	0.8	0
こまつな	こまつな	1	1	8.9	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.05	0.05	0.7	0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	1	1	9.8	0
	非結球レタス類	1	1	13.9	1
	レタス	1	1	8.8	0
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.9	0
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	0.01	0.01	0.1	0
トマト	トマト	0.3	0.3	8.1	0
ピーマン	ピーマン	0.1	0.1	0.7	0
なす	なす	0.2	0.2	3.1	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.1	0.1	1.5	0
すいか	すいか	0.05	0.05	4.3	0
メロン類果実	メロン	0.01	0.01	0.3	0
ほうれんそう	ほうれんそう	2	2	22.5	1
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	0.2	0.2	0.2	0
	未成熟えんどう（豆）	0.2	0.2	0.4	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.1	0.1	0.4	0
	えだまめ	0.1	0.1	0.3	0
その他の野菜	もやし	0.05	0.05	0.2	0
	れんこん	0.05	0.05	0.5	0
みかん	みかん	0.01	0.01	0.3	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.1	0.1	2.7	0
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.8	0
	りんご	0.2	0.2	6.4	0
りんご	りんご果汁	0.2	0.2	6.7	0
	日本なし	0.2	0.2	5.8	0
もも	もも	0.01	0.01	0.4	0
いちご	いちご	0.5	0.5	5.4	0
ぶどう	ぶどう	0.3	0.3	9.2	0
茶	緑茶類	0.3	0.3	0.3	0

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成19年	2月23日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：かんきつ、いちご、なす等）
平成19年	3月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年	3月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年	5月19日	残留農薬基準告示、初回農薬登録
平成23年	1月25日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：だいず、かんしょ等）並びに基準値設定依頼（魚介類）
平成23年	3月22日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年	2月16日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年	3月12日	残留農薬基準告示
平成25年	10月17日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：未成熟とうもろこし、さといも等）
平成26年	1月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年	4月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	3月26日	残留農薬基準告示
平成27年	6月24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：すいか、たまねぎ等）
平成27年	8月4日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	1月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	9月5日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成28年	9月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |
- (○：部会長)

答申

レピメクチン

食品名	残留基準値	
		ppm
とうもろこし		0.05
大豆		0.01
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05
かんしょ		0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.3
かぶ類の根		0.05
かぶ類の葉		0.5
はくさい		0.05
キャベツ		0.05
ケール		1
こまつな		1
きょうな		0.3
チンゲンサイ		1
カリフラワー		0.2
ブロッコリー		0.05
その他のあぶらな科野菜 ^{注1)}		1
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		1
その他のきく科野菜 ^{注2)}		0.7
たまねぎ		0.05
ねぎ(リーキを含む。)		0.01
アスパラガス		0.2
トマト		0.3
ピーマン		0.1
なす		0.2
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1
すいか		0.05
メロン類果実		0.01
ほうれんそう		2
未成熟えんどう		0.2
未成熟いんげん		0.1
えだまめ		0.1
その他の野菜 ^{注3)}		0.05
みかん		0.01
なつみかんの果実全体		0.03
レモン		0.1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.1
グレープフルーツ		0.1
ライム		0.1
その他のかんきつ類果実 ^{注4)}		0.1
りんご		0.2
日本なし		0.2
西洋なし		0.2
もも		0.01
おうとう(チェリーを含む。)		0.2
いちご		0.5

※今回基準値を設定するレピメクチンとは、レピメクチンA3[(10E,14E,16E)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-21,24-ジ'ハイド'ロキシ-

5',6',11,13,22-ペンタメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-

10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラハイド'ロピラン-12-イル(Z)-2-メキシミノ-2-フェニルアセテート]及びレピメクチンA4[(10E,14E,16E)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-6'-エチル-21,24-

ジ'ハイド'ロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-

10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラハイド'ロピラン-12-イル(Z)-2-メキシミノ-2-フェニルアセテート]の和をいう。

注1)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及び

ハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

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

注4)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

食品名	残留基準値
	ppm
ぶどう	0.3
茶	0.3
その他のスパイス ^{注5)}	0.3
その他のハーブ ^{注6)}	1
魚介類	0.02

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

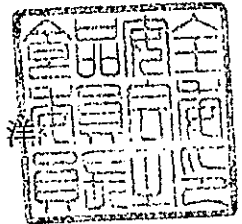
注6)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソ、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府 食 第 31 号
平成 28 年 1 月 26 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたレピメクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

レピメクチンの一日摂取許容量を 0.02 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 2 mg/kg 体重と設定する。

別添

農薬評価書

レピメクチン (第4版)

2016年1月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット.....	13
(2) マウス.....	28
2. 植物体内運命試験.....	32
(1) 茶.....	32
(2) みかん.....	33
(3) だいこん.....	35
(4) はつかだいこん(土壌から植物体への移行試験).....	37
3. 土壌中運命試験.....	37
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	37
(2) 土壌吸着試験.....	38
4. 水中運命試験.....	38
(1) 加水分解試験①(標識体).....	38
(2) 加水分解試験②(非標識体).....	39
(3) 水中光分解試験①(標識体).....	39
(4) 水中光分解試験②(非標識体).....	40
5. 土壌残留試験.....	40
6. 作物等残留試験.....	41
(1) 作物残留試験.....	41
(2) 乳汁移行試験.....	41
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	41

(4) 推定摂取量	41
7. 一般薬理試験	42
8. 急性毒性試験	43
(1) 急性毒性試験 (原体)	43
(2) 急性毒性試験 (L. A3 及び L. A4)	44
(3) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)	44
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	46
10. 亜急性毒性試験	46
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	46
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	47
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	48
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	49
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	50
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	50
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	51
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	51
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	52
12. 生殖発生毒性試験	53
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	53
(2) 発生毒性試験 (ラット)	54
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	54
13. 遺伝毒性試験	55
III. 食品健康影響評価	57
・別紙 1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	62
・別紙 2: 検査値等略称	66
・別紙 3: 作物残留試験成績	67
・別紙 4: 推定摂取量	88
・参照	90

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2007年 2月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：かんきつ、いちご等）
- 2007年 3月 5日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305003号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照1～48）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 5月 16日 第11回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2008年 6月 19日 追加資料受理（参照49）
- 2008年 8月 1日 第23回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2008年 11月 18日 第45回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 2月 12日 第273回食品安全委員会（報告）
- 2009年 2月 12日 から3月13日 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 3月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照50）
- 2010年 5月 19日 残留農薬基準告示（参照51）、初回農薬登録

－第2版関係－

- 2011年 1月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいち、かんしょ等）及び基準値設定依頼（魚介類）
- 2011年 3月 22日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0322第11号）（参照52）
- 2011年 3月 25日 関係書類の接受（参照53～57）
- 2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 16日 第419回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照58）
- 2013年 3月 12日 残留農薬基準告示（参照59）

－第3版関係－

- 2013年 10月 17日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：未成熟とうもろこし、さといも等）
- 2014年 1月 30日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価に

- ついて要請（厚生労働省発食安 0130 第 9 号）（参照 60）
- 2014年 2月 3日 関係書類の接受（参照 61、62）
- 2014年 2月 17日 第 503 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 4月 22日 第 512 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 64）
- 2015年 3月 26日 残留農薬基準告示（参照 65）

—第 4 版関係—

- 2015年 6月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：すいか、たまねぎ等）
- 2015年 8月 4日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0804 第 4 号）（参照 66）
- 2015年 8月 5日 関係書類の接受（参照 67、68）
- 2015年 8月 18日 第 573 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 10月 14日 第 47 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 11月 18日 第 129 回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 12月 8日 第 587 回食品安全委員会（報告）
- 2015年 12月 9日 から 2016 年 1 月 7 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 1月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 1月 26日 第 592 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2007年 2月 1日から

**：2007年 4月 1日から

(2011年 1月 6日まで)	(2012年 6月 30日まで)	(2015年 6月 30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2011年1月13日から

三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

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

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明

上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫

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

津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

佐々木有
代田眞理子

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

本多一郎
森田 健

井上 薫**
加藤美紀

玉井郁巳
中塚敏夫

山手丈至
與語靖洋

*: 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「レピメクチン」[L.A3 (CAS No. 171249-10-8) 及びL.A4 (CAS No. 171249-05-1) の混合物] について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（すいか、たまねぎ等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びマウス）、植物体内運命（茶、みかん等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、レピメクチン投与による影響は主に肝臓（肝細胞脂肪化等）、血液（溶血性貧血等）及び切歯伸長（マウス）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、レピメクチンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をレピメクチン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験の2.02 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会はこれを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、レピメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた一般薬理試験の200 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した2 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：レピメクチン (L.A3 と L.A4 の混合物)

英名：lepimectin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

L.A3

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-2-オキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-5',6',11,13,22-pentamethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

L.A4

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-ethyl-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

CAS

L.A3 (No. 171249-10-8)

和名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-13-[(*Z*)-[(メトキシイミノ)フェニルアセチル]オキシ]-25-メチルミルベマイシン B

英名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-13-[(*Z*)-

[(methoxyimino)phenylacetyl]oxy]-25-methylmilbemycin B

L.A4 (No. 171249-05-1)

和名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-25-エチル-
13-[(*Z*)-[(メトキシイミノ)フェニルアセチル]オキシ]ミルベマイシン B

英名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-25-ethyl-
13-[(*Z*)-[(methoxyimino)phenylacetyl]oxy]milbemycin B

4. 分子式

L.A3 : C₄₀H₅₁NO₁₀

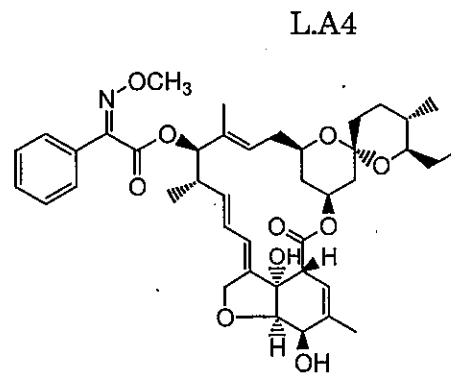
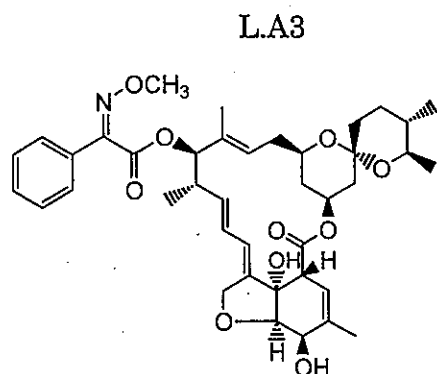
L.A4 : C₄₁H₅₃NO₁₀

5. 分子量

L.A3 : 705.83

L.A4 : 719.86

6. 構造式



存在比は L.A3 ≤ 20%、L.A4 ≥ 80%

7. 開発の経緯

レピメクチンは、16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤であり、三共株式会社(現三井化学アグロ株式会社)が農業害虫を対象として1991年に開始したミルベマイシン誘導体に関する研究の中で開発された。昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用することで殺虫作用を示すと考えられている。

我が国では2010年5月に初回農薬登録された。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大:すいか、たまねぎ等)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

レピメクチンは L.A3 及び L.A4 の混合物であり、以下単に「レピメクチン」と表した場合は L.A3 及び L.A4 の混合物を指す。

各種運命試験[II. 1~4]は、L.A3 及び L.A4 のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[ben- ^{14}C]L.A3」及び「[ben- ^{14}C]L.A4」という。）並びに L.A4 のマクロライド部分（3、4、7、8、11、12、13、14、23、24、25 及び 31 位の炭素）を ^{14}C で標識したもの（以下「[mac- ^{14}C]L.A4」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からレピメクチン（L.A3 又は L.A4）の濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

各種試験における試験区分は、表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験における各試験区分

試験区分	動物	投与標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与回数/経路
[A]	ラット	[ben- ^{14}C]L.A4	1	単回経口
[B]		[ben- ^{14}C]L.A4	10	単回経口
[C]		[ben- ^{14}C]L.A3	0.5	単回経口
[D]		[ben- ^{14}C]L.A3	5	単回経口
[E]		[mac- ^{14}C]L.A4	1	単回経口
[F]		[mac- ^{14}C]L.A4	10	単回経口
[G]		[ben- ^{14}C]L.A4	1	14日間反復経口
[H]		[ben- ^{14}C]L.A3	0.5	14日間反復経口
[I]		[ben- ^{14}C]L.A4	1	胆管カニューレ/単回経口
[J]		[ben- ^{14}C]L.A4	10	胆管カニューレ/単回経口
[K]		[ben- ^{14}C]L.A3	0.5	胆管カニューレ/単回経口
[L]		[ben- ^{14}C]L.A3	5	胆管カニューレ/単回経口
[M]		[ben- ^{14}C]L.A4	1	単回静脈内
[N]		マウス	[ben- ^{14}C]L.A4	1
[O]	[ben- ^{14}C]L.A4		30	単回経口
[P]	[ben- ^{14}C]L.A3		1	単回経口
[Q]	[ben- ^{14}C]L.A3		10	単回経口

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移 (単回経口投与)

Fischer ラット (一群雌雄各 6 匹) を用い、試験区分[A]~[D]により、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血液中及び血漿中で放射能濃度の推移は同じ傾向を示し、標識体、投与量、性別にかかわらず投与 4 時間後までに C_{max} に達し、AUC は用量増加に伴って上昇した。 $T_{1/2}$ は血液中と血漿中でほぼ同じ値を示した。(参照 2)

表 2 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ (単回経口投与)

標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A4							
投与量		1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)	投与 1 時間後	0.088	0.163	0.070	0.115	0.392	0.801	0.269	0.509
	投与 2 時間後	0.109	0.198	0.096	0.149	0.882	1.56	0.497	0.849
	投与 4 時間後	0.132	0.246	0.072	0.124	1.22	2.17	1.19	1.99
	投与 168 時間後	0.007	0.012	0.001	0.002	0.089	0.144	0.038	0.056
$T_{max}(\text{hr})$		4	4	2	2	4	4	4	4
$C_{max}(\mu\text{g/g})$		0.132	0.246	0.096	0.149	1.22	2.17	1.19	1.99
$T_{1/2}(\text{hr})$		26.3	24.7	20.0	19.1	23.2	21.4	17.9	17.6
AUC($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)		5.26	9.18	2.91	4.76	59.6	105	38.2	60.5
標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A3							
投与量		0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)	投与 1 時間後	0.026	0.048	0.029	0.048	0.229	0.398	0.275	0.453
	投与 2 時間後	0.042	0.072	0.052	0.093	0.672	1.18	0.660	1.13
	投与 4 時間後	0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
	投与 168 時間後	0.008	0.011	0.005	0.005	0.118	0.206	0.072	0.100
$T_{max}(\text{hr})$		4	4	4	4	4	4	4	4
$C_{max}(\mu\text{g/g})$		0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
$T_{1/2}(\text{hr})$		24.1	23.3	22.3	21.1	31.2	31.0	27.7	25.9
AUC($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)		3.92	6.38	2.63	3.62	55.6	90.1	39.2	60.9

注) 放射能濃度は、それぞれ L.A3 又は L.A4 換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] より得られた投与後 24 時間の尿中排泄率、胆汁中排泄試験 [1. (1)④d.] より得られた投与後 24 時間の胆汁中排泄率及び分布試験 [1. (1)②a.] より得られた投与 20~28 時間 (血漿中 $T_{1/2}$) 後の体内残留率の合計より、吸収率が検討された。異なる試験結果の合計であり、正確な算出はできないが、L.A4 及び L.A3 の吸収率の概算値は 30~50%程度と考えられた。一方、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] 及び胆汁中排泄試験 [1. (1)④d.] の結果から、吸収されたレピメクチンの主な排泄経路は消化管から糞中であると考えられることから、実際の吸収率は概算値より高いと推測される。(参照 2)

② 分布

a. 単回経口投与

Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) を用い、試験区分[A]~[F]により、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。標識位置、投与量及び性別にかかわらず、 T_{max} 付近では副腎、肝臓、胃及び小腸で放射能濃度が高かったが、速やかに減少した。投与 168 時間後には皮下脂肪及び腹腔内脂肪中の放射能濃度が高かった。(参照 2)

表 3 主要組織中の残留放射能濃度 (単回経口投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	T_{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	消化管内容物(0.143~17.6)、副腎(3.11)、肝臓(1.75)、小腸(1.50)、胃(1.47)、脳下垂体(1.24)、腹腔内脂肪(1.17)、腎臓(1.15)、盲腸(1.08)、心臓(1.06)、甲状腺(0.990)、脾臓(0.920)、肺(0.902)、大腸(0.883)、皮下脂肪(0.832)、筋肉(0.470)、骨(0.443)、胸腺(0.365)、血漿(0.264)	腹腔内脂肪(1.20)、皮下脂肪(1.19)、消化管内容物(0.020~0.212)、副腎(0.166)、小腸(0.068)、肝臓(0.064)、甲状腺(0.058)、盲腸(0.053)、腎臓(0.047)、大腸(0.042)、胃(0.035)、心臓(0.034)、肺(0.034)、脾臓(0.033)、胸腺(0.032)、骨(0.032)、筋肉(0.024)、精囊(0.023)、血漿(0.011)
		雌	消化管内容物(0.026~58.0)、胃(1.71)、肝臓(1.57)、小腸(1.52)、副腎(1.44)、心臓(0.529)、腎臓(0.526)、甲状腺(0.518)、脾臓(0.518)、肺(0.484)、脳下垂体(0.365)、腹腔内脂肪(0.251)、卵巣(0.195)、皮下脂肪(0.185)、盲腸(0.176)、血漿(0.152)	皮下脂肪(0.493)、腹腔内脂肪(0.488)、消化管内容物(0.007~0.152)、卵巣(0.079)、副腎(0.061)、小腸(0.054)、大腸(0.039)、子宮(0.039)、肝臓(0.023)、腎臓(0.019)、骨(0.017)、盲腸(0.016)、甲状腺(0.014)、脾臓(0.013)、心臓(0.012)、胃(0.011)、肺(0.010)、筋肉(0.009)、血漿(0.003)

¹⁾ 排泄に P-糖タンパクの関与が推察されることから、消化管における残留放射能濃度は組織のほか内容物中放射能濃度も示した (以下同じ。)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	雄		皮下脂肪(1.44)、腹腔内脂肪(1.40)、消化管内容物(0.019~0.260)、副腎(0.185)、甲状腺(0.099)、肝臓(0.095)、精囊(0.087)、大腸(0.086)、腎臓(0.070)、小腸(0.065)、脳下垂体(0.062)、脾臓(0.055)、心臓(0.052)、肺(0.049)、胃(0.049)、盲腸(0.048)、胸腺(0.046)、骨(0.036)、筋肉(0.034)、血漿(0.016)
		雌		腹腔内脂肪(0.724)、皮下脂肪(0.697)、消化管内容物(0.003~0.147)、副腎(0.109)、卵巣(0.071)、小腸(0.062)、甲状腺(0.051)、大腸(0.042)、胃(0.040)、盲腸(0.039)、子宮(0.037)、腎臓(0.035)、肝臓(0.034)、骨(0.025)、脾臓(0.024)、心臓(0.021)、肺(0.020)、筋肉(0.017)、血漿(0.006)
0.5 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	消化管内容物(2.96~6.89)、小腸(1.45)、副腎(1.24)、肝臓(0.961)、甲状腺(0.860)、骨(0.852)、血漿(0.627)	腹腔内脂肪(0.823)、皮下脂肪(0.678)、消化管内容物(0.015~0.261)、副腎(0.131)、甲状腺(0.078)、肝臓(0.076)、脾臓(0.067)、腎臓(0.057)、盲腸(0.056)、大腸(0.053)、心臓(0.044)、小腸(0.042)、脳下垂体(0.042)、胃(0.040)、肺(0.038)、胸腺(0.030)、骨(0.028)、筋肉(0.027)、精囊(0.027)、血漿(0.013)
		雌	消化管内容物(0.530~5.57)、副腎(1.65)、骨(1.40)、甲状腺(1.02)、肝臓(0.991)、腹腔内脂肪(0.854)、小腸(0.786)、胃(0.747)、腎臓(0.672)、心臓(0.576)、皮下脂肪(0.542)、血漿(0.534)	腹腔内脂肪(0.407)、皮下脂肪(0.390)、消化管内容物(0.026~0.185)、副腎(0.070)、肝臓(0.041)、甲状腺(0.039)、卵巣(0.038)、腎臓(0.031)、盲腸(0.029)、小腸(0.029)、大腸(0.027)、心臓(0.024)、脳下垂体(0.023)、胃(0.023)、脾臓(0.022)、骨(0.019)、肺(0.019)、子宮(0.018)、胸腺(0.015)、筋肉(0.014)、血漿(0.006)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	消化管内容物(15.6~162)、副腎(26.1)、肝臓(17.1)、盲腸(15.1)、甲状腺(9.53)、腎臓(9.16)、胃(9.05)、心臓(8.82)、小腸(8.45)、腹腔内脂肪(7.35)、脾臓(7.32)、肺(6.62)、脳下垂体(6.53)、皮下脂肪(6.47)、大腸(6.04)、骨(3.47)、筋肉(3.40)、胸腺(2.76)、血漿(2.37)	皮下脂肪(12.6)、腹腔内脂肪(12.3)、 消化管内容物(0.247~2.11)、副腎(1.90)、甲状腺(0.827)、小腸(0.813)、肝臓(0.735)、腎臓(0.611)、盲腸(0.535)、大腸(0.495)、脾臓(0.489)、胃(0.467)、精囊(0.455)、胸腺(0.435)、骨(0.410)、心臓(0.399)、肺(0.360)、筋肉(0.255)、血漿(0.132)
		雌	消化管内容物(0.816~1910)、肝臓(13.9)、副腎(11.1)、小腸(10.4)、胃(9.25)、甲状腺(6.23)、心臓(4.44)、腎臓(4.29)、肺(4.24)、脾臓(3.97)、脳下垂体(3.95)、腹腔内脂肪(2.11)、卵巣(1.74)、皮下脂肪(1.59)、盲腸(1.36)、骨(1.28)、血漿(1.26)	腹腔内脂肪(8.05)、皮下脂肪(7.48)、消化管内容物(0.274~2.26)、副腎(0.934)、卵巣(0.934)、甲状腺(0.821)、子宮(0.473)、盲腸(0.424)、肝臓(0.351)、腎臓(0.290)、小腸(0.283)、大腸(0.266)、骨(0.225)、胃(0.210)、脾臓(0.203)、心臓(0.197)、胸腺(0.160)、肺(0.153)、筋肉(0.116)、血漿(0.063)
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	雄		腹腔内脂肪(14.1)、皮下脂肪(13.9)、消化管内容物(0.144~2.91)、副腎(2.13)、甲状腺(1.25)、肝臓(1.00)、腎臓(0.770)、脳下垂体(0.761)、胃(0.731)、小腸(0.601)、大腸(0.561)、脾臓(0.560)、心臓(0.510)、盲腸(0.501)、精囊(0.497)、肺(0.481)、胸腺(0.397)、筋肉(0.396)、骨(0.362)、精巢(0.166)、血漿(0.142)
		雌		腹腔内脂肪(9.62)、皮下脂肪(9.56)、消化管内容物(0.368~2.16)、副腎(1.73)、卵巣(1.45)、盲腸(0.822)、甲状腺(0.736)、肝臓(0.545)、腎臓(0.491)、胃(0.471)、子宮(0.470)、小腸(0.399)、脾臓(0.374)、骨(0.372)、大腸(0.361)、心臓(0.309)、胸腺(0.307)、肺(0.288)、筋肉(0.214)、脳下垂体(0.133)、血漿(0.094)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
5 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	消化管内容物(0.701~50.2)、副腎(17.7)、甲状腺(11.8)、肝臓(11.7)、腹腔内脂肪(7.66)、腎臓(7.44)、心臓(6.80)、皮下脂肪(6.56)、小腸(5.47)、肺(5.43)、脾臓(5.20)、胃(5.19)、脳下垂体(5.19)、盲腸(4.56)、大腸(3.96)、筋肉(3.04)、骨(2.88)、胸腺(2.62)、精囊(2.23)、血漿(1.52)	腹腔内脂肪(10.6)、皮下脂肪(9.58)、消化管内容物(0.529~3.40)、副腎(1.85)、甲状腺(1.14)、肝臓(0.987)、小腸(0.758)、腎臓(0.701)、大腸(0.684)、盲腸(0.648)、胃(0.601)、脳下垂体(0.573)、心臓(0.562)、脾臓(0.529)、精囊(0.491)、肺(0.471)、骨(0.408)、胸腺(0.390)、筋肉(0.322)、血漿(0.155)
		雌	消化管内容物(0.264~39.9)、副腎(18.3)、肝臓(12.2)、甲状腺(9.52)、腹腔内脂肪(7.74)、心臓(7.09)、腎臓(7.08)、皮下脂肪(6.88)、小腸(6.24)、脳下垂体(5.57)、肺(5.36)、胃(5.25)、脾臓(5.20)、盲腸(5.17)、卵巣(4.47)、大腸(3.71)、筋肉(3.42)、骨(3.25)、胸腺(2.82)、子宮(1.90)、血漿(1.15)	腹腔内脂肪(10.3)、皮下脂肪(9.26)、消化管内容物(1.37~3.80)、副腎(1.77)、甲状腺(1.15)、卵巣(0.947)、肝臓(0.919)、大腸(0.663)、腎臓(0.626)、胃(0.584)、小腸(0.536)、心臓(0.517)、脳下垂体(0.498)、脾臓(0.481)、骨(0.461)、盲腸(0.460)、子宮(0.419)、肺(0.408)、胸腺(0.333)、筋肉(0.310)、血漿(0.118)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ L.A3 又は L.A4 換算濃度、/ : 測定せず
¹⁾ T_{max} : [ben-¹⁴C]L.A4 投与群雌のみ投与 2 時間後、ほかは投与 4 時間後

b. 反復経口投与

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用い、試験区分[G]及び[H]により、体内分布試験が実施された。

ラット体内の最終投与 1、7 及び 21 日後における主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。標識位置、投与量、性別にかかわらず、14 日間の反復投与により皮下脂肪及び腹腔内脂肪中放射能濃度が高くなり、投与を中止することで減少はしたが、21 日後も残存した。(参照 3)

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (反復経口投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	1日後 (24時間後)	7日後 (168時間後)	21日後
1 mg/kg 体重/日	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(20.9)、皮下脂肪(18.8)、消化管内容物(0.074~13.6)、副腎(3.96)、甲状腺(2.71)、肝臓(1.88)、盲腸(1.72)、腎臓(1.42)、胃(1.27)、脾臓(1.22)、心臓(1.09)、大腸(1.05)、骨(1.02)、肺(1.01)、小腸(0.949)、胸腺(0.947)、脳下垂体(0.900)、精囊(0.781)、筋肉(0.675)、血漿(0.302)	腹腔内脂肪(14.9)、皮下脂肪(11.6)、消化管内容物(0.177~2.62)、副腎(1.73)、甲状腺(1.04)、肝臓(0.806)、腎臓(0.656)、小腸(0.593)、胃(0.564)、脾臓(0.508)、心臓(0.470)、骨(0.460)、脳下垂体(0.449)、大腸(0.438)、胸腺(0.428)、肺(0.410)、精囊(0.362)、盲腸(0.339)、筋肉(0.288)、血漿(0.156)	腹腔内脂肪(5.50)、皮下脂肪(5.02)、消化管内容物(0.009~0.837)、副腎(0.530)、甲状腺(0.445)、肝臓(0.310)、腎臓(0.219)、脾臓(0.202)、骨(0.192)、小腸(0.184)、胸腺(0.182)、心臓(0.167)、肺(0.153)、胃(0.141)、脳下垂体(0.135)、大腸(0.129)、精囊(0.126)、盲腸(0.098)、筋肉(0.097)、血漿(0.049)
		雌	腹腔内脂肪(13.6)、皮下脂肪(10.9)、消化管内容物(1.07~9.41)、副腎(2.23)、甲状腺(1.62)、肝臓(1.25)、卵巣(1.00)、小腸(0.929)、腎臓(0.877)、盲腸(0.818)、骨(0.807)、胃(0.776)、大腸(0.738)、心臓(0.723)、脾臓(0.708)、胸腺(0.595)、肺(0.575)、脳下垂体(0.534)、筋肉(0.385)、子宮(0.343)、血漿(0.180)	腹腔内脂肪(7.07)、皮下脂肪(5.06)、消化管内容物(0.141~1.72)、副腎(0.560)、卵巣(0.450)、甲状腺(0.440)、脳下垂体(0.380)、肝臓(0.300)、盲腸(0.283)、胃(0.269)、骨(0.238)、大腸(0.209)、腎臓(0.197)、小腸(0.197)、心臓(0.178)、脾臓(0.177)、肺(0.144)、胸腺(0.133)、子宮(0.120)、筋肉(0.094)、血漿(0.042)	腹腔内脂肪(1.85)、皮下脂肪(1.47)、消化管内容物(0.025~0.315)、盲腸(0.137)、副腎(0.133)、卵巣(0.120)、甲状腺(0.097)、肝臓(0.080)、腎臓(0.053)、骨(0.051)、小腸(0.048)、脾臓(0.047)、心臓(0.042)、肺(0.042)、胃(0.040)、脳下垂体(0.040)、子宮(0.039)、大腸(0.039)、胸腺(0.035)、筋肉(0.023)、血漿(0.008)

投与量	標識体	性別	1日後 (24時間後)	7日後 (168時間後)	21日後
0.5 mg/kg 体重/日	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(16.1)、皮下脂肪(10.4)、消化管内容物(0.239~6.91)、副腎(3.04)、肝臓(1.77)、甲状腺(1.65)、腎臓(1.24)、大腸(1.18)、盲腸(1.09)、心臓(1.06)、脾臓(0.993)、胃(0.989)、小腸(0.944)、肺(0.906)、骨(0.860)、胸腺(0.759)、脳下垂体(0.730)、精囊(0.716)、筋肉(0.620)、血漿(0.285)	腹腔内脂肪(8.24)、皮下脂肪(5.42)、消化管内容物(0.035~2.05)、副腎(1.18)、肝臓(0.748)、甲状腺(0.721)、腎臓(0.508)、胃(0.466)、心臓(0.426)、小腸(0.422)、脾臓(0.414)、肺(0.385)、骨(0.361)、脳下垂体(0.358)、大腸(0.347)、胸腺(0.329)、筋肉(0.250)、盲腸(0.242)、精囊(0.203)、血漿(0.115)	腹腔内脂肪(1.35)、皮下脂肪(0.908)、消化管内容物(0.010~0.395)、副腎(0.218)、甲状腺(0.187)、肝臓(0.120)、大腸(0.112)、腎臓(0.093)、胃(0.091)、心臓(0.081)、脾臓(0.080)、小腸(0.080)、骨(0.079)、胸腺(0.071)、肺(0.067)、脳下垂体(0.057)、筋肉(0.052)、盲腸(0.050)、精囊(0.044)、血漿(0.019)
		雌	腹腔内脂肪(14.5)、皮下脂肪(11.5)、消化管内容物(0.321~7.13)、副腎(2.86)、肝臓(1.58)、卵巣(1.43)、甲状腺(1.20)、小腸(1.11)、腎臓(1.04)、大腸(1.03)、心臓(0.971)、脳下垂体(0.941)、脾臓(0.896)、盲腸(0.858)、胃(0.842)、肺(0.764)、骨(0.759)、子宮(0.657)、胸腺(0.623)、筋肉(0.565)、血漿(0.210)	腹腔内脂肪(5.19)、皮下脂肪(3.97)、消化管内容物(0.088~1.80)、副腎(0.823)、甲状腺(0.490)、肝臓(0.459)、小腸(0.351)、大腸(0.334)、腎臓(0.315)、卵巣(0.297)、心臓(0.280)、脳下垂体(0.279)、骨(0.277)、脾臓(0.269)、胃(0.246)、肺(0.222)、盲腸(0.218)、胸腺(0.193)、子宮(0.155)、筋肉(0.155)、血漿(0.062)	腹腔内脂肪(0.730)、皮下脂肪(0.478)、消化管内容物(0.044~0.189)、副腎(0.097)、肝臓(0.066)、大腸(0.063)、甲状腺(0.062)、盲腸(0.054)、卵巣(0.047)、小腸(0.046)、腎臓(0.041)、骨(0.038)、胃(0.038)、脾臓(0.036)、心臓(0.035)、脳下垂体(0.031)、肺(0.030)、胸腺(0.025)、筋肉(0.024)、子宮(0.016)、血漿(0.007)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ L.A3 又は L.A4 換算濃度

c. 静脈内投与

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用い、試験区分[M]により尾静脈内投与して、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。雌雄ラットいずれも消化管及び消化管内容物から放射能が検出された。したがって、投与された L.A4 は消化管を經由して糞中に排泄されたものと考えられた。雌雄とも尾に高い放射能残留がみられたことを除けば体内分布に関して経口投与との違いはほとんどみられなかった。また、排泄及び体内分布とも性差はみられなかった。尾の高い残留放射能は、投与された L.A4 の全てが血流に移行しき

れず一部が投与部位付近の組織に留まったためと考えられた。(参照 4)

表 5 投与 168 時間後の主要組織中の残留放射能濃度 (単回静脈内投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(2.94)、尾(2.83)、皮下脂肪(2.52)、消化管内容物(0.015~0.794)、副腎(0.436)、甲状腺(0.217)、盲腸(0.188)、肝臓(0.181)、胃(0.149)、腎臓(0.137)、大腸(0.120)、脳下垂体(0.119)、脾臓(0.106)、小腸(0.105)、心臓(0.104)、肺(0.082)、胸腺(0.076)、骨(0.066)、筋肉(0.060)、精囊(0.059)、血漿(0.029)
		雌	腹腔内脂肪(2.74)、尾(2.49)、皮下脂肪(1.79)、消化管内容物(0.159~0.792)、副腎(0.336)、卵巣(0.222)、肝臓(0.152)、甲状腺(0.134)、腎臓(0.120)、大腸(0.117)、小腸及び盲腸(0.110)、脾臓(0.093)、脳下垂体(0.091)、心臓(0.087)、胃(0.085)、肺(0.069)、骨(0.065)、胸腺(0.061)、子宮(0.059)、筋肉(0.051)、血漿(0.018)

注) 残留放射能濃度は L.A4 換算濃度

d. 90 日間混餌投与

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹) にレピメクチン (L.A4 を 84.3%、L.A3 を 11.4%含む) を 90 日間混餌 (0、20 及び 170 ppm : 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与し、体内分布試験が実施された。90 日間の投与終了後、検体を含まない飼料で 8 週間飼育した (休薬期間)。

表 6 ラット体内分布試験 (90 日間混餌) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	170 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.14	9.62
	雌	1.26	10.8

投与期間を含め試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各組織中のレピメクチン濃度は表 7 に示されている。

いずれの投与群ともレピメクチン濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、血液の順となっていた。血液中濃度は投与 4 週間後には定常状態に達したが、脂肪中濃度は雌雄ともに明確な定常状態を確認できなかった。投与を中止することで各組織中レピメクチン濃度は速やかに減少した。(参照 5)

表7 各組織中のレピメクチン濃度(90日間混餌投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	試験期間		4週(28日)	13週(90日)	休薬期間後 ¹⁾
20 ppm	雄	血液	0.10	0.11	<0.02
		脂肪	8.34	10.8	1.73
		肝臓	/	1.27	0.25
		腎臓	/	0.73	0.12
	雌	血液	0.08	0.08	<0.02
		脂肪	7.40	9.76	0.45
		肝臓	/	0.97	0.06
		腎臓	/	0.54	<0.08
170 ppm	雄	血液	1.71	1.97	0.23
		脂肪	188	286	62.0
		肝臓	/	27.5	9.69
		腎臓	/	17.5	4.99
	雌	血液	1.82	2.01	0.12
		脂肪	219	371	32.9
		肝臓	/	32.8	5.55
		腎臓	/	18.8	3.51

/ : 測定せず

1) : 血液、脂肪では最終投与8週後、肝臓、腎臓では最終投与4週後

e. 1年間混餌投与

Fischer ラット (一群雌雄各 30 匹) にレピメクチン (LA4 を 81.3%、LA3 を 11.1%含む) を 1 年間混餌 (0、20 及び 170 ppm: 平均検体摂取量は表 8 参照) 投与し、体内分布試験が実施された。1 年間の投与終了後、検体を含まない飼料で 8 週間飼育した (休薬期間)。

表 8 ラット体内分布試験 (1 年間混餌投与) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	170 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.799	6.94
	雌	0.991	8.49

投与期間を含め試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各組織中のレピメクチン濃度は表 9 に示されている。

いずれの投与群ともレピメクチン濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、血液の順となっていた。血液、腎臓及び肝臓中濃度はいずれの投与群もそれぞれ投与 1 週後、26 週後及び 26~37 週後には定常状態に達した。脂肪中濃度は雌雄

ともに 20 ppm 投与群では投与 13 週後、170 ppm 投与群では投与 26 週後に定常状態に達し、高濃度で蓄積した。投与を中止することで各組織中レピメクチン濃度は徐々に減少した。(参照 6)

表 9 各組織中のレピメクチン濃度(1年間混餌投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	試験期間		4 週	1 年 (52 週)	休薬期間後 ¹⁾
20 ppm	雄	血液	0.12	0.12	0.02
		脂肪	8.65	10.2	2.76
		肝臓	/	1.24	0.17
		腎臓	/	0.63	0.08
	雌	血液	0.08	0.07	<0.02
		脂肪	5.60	6.98	0.41
		肝臓	/	0.74	0.03
		腎臓	/	0.37	<0.08
170 ppm	雄	血液	2.22	2.23	0.72
		脂肪	260	366	125
		肝臓	/	40.1	8.90
		腎臓	/	18.1	4.43
	雌	血液	2.10	2.03	0.67
		脂肪	234	384	116
		肝臓	/	31.4	5.69
		腎臓	/	15.6	4.00

/ : 測定せず

1) : いずれの組織も最終投与 8 週後

③ 代謝物同定・定量

a. 単回経口投与

体内分布試験[1. (1)②a.]、排泄試験[1. (1)④a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④d.]における尿、糞、胆汁、血漿、腎、肝及び脂肪を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び組織における代謝物は表 10 に示されている。

血漿、脂肪及び糞中の放射能の大部分が未変化のレピメクチンであった。

代謝物として、レピメクチンの酸化体 (L.A4-③、④、⑥、⑦及び⑧並びに L.A3-③、④、⑥及び⑦)、オキシム部位の異性体 (L.A4/L.A3-②)、側鎖エステル部分の加水分解物 (⑨及び⑩)、安息香酸 (⑬)、馬尿酸 (⑭) が確認された。代謝パターンに性差並びに L.A4 及び L.A3 による差は認められなかった。(参照 2)

表 10 尿、糞、胆汁、血漿及び組織における代謝物 (単回経口投与、%TAR¹⁾)

試験	標識体	投与量 ²⁾	試料	レピメクチン ³⁾	代謝物
排泄試験	[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	0.01~0.03 ⁴⁾	⑪(0.53~0.56)、⑩(0.05~0.06)、⑨(0.04~0.06)、⑧(0.01~0.02)、1種の未同定代謝物(0.01以下)
			糞	62.8~70.6	L.A4⑥(3.8~4.0)、L.A4⑦(1.6~1.7)、L.A4⑧(1.3~1.6)、L.A4②(0.74~1.5)、L.A4③(0.81~1.1)、L.A4④(0.25~0.40)、2種の未同定代謝物(0.32~0.76)
		10	尿	0.01 ⁴⁾	⑪(0.42~0.58)、⑨(0.03~0.07)、⑩(0.04~0.05)、⑧(0.01)、2種の未同定代謝物(0.02以下)
			糞	53.8~65.5	L.A4⑥(3.0~3.7)、L.A4③(1.7~2.3)、L.A4⑧(1.3~1.9)、L.A4⑦(1.6~1.8)、L.A4②(0.67~1.2)、L.A4④(0.44~0.65)、2種の未同定代謝物(0.60~1.4)
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	—	4種の未同定代謝物(0.02以下)
			糞	60.3~65.6	L.A4⑥(2.5~3.7)、L.A4⑦(1.0~1.4)、L.A4⑧(0.97~1.2)、L.A4③(0.62~1.1)、L.A4④(0.39~0.83)、L.A4②(0.39~0.47)、2種の未同定代謝物(0.09~0.39)
		10	尿	—	3種の未同定代謝物(0.01以下)
			糞	61.0~65.3	L.A4⑥(1.9~2.5)、L.A4⑦(1.1~1.2)、L.A4③(0.60~0.97)、L.A4⑧(0.57~0.95)、L.A4④(0.46~0.62)、L.A4②(0.39~0.42)、2種の未同定代謝物(0.05~0.30)
	[ben- ¹⁴ C] L.A3	0.5	尿	—	⑪(0.72~0.87)、⑩(0.13~0.17)、⑨(0.04~0.05)
			糞	49.0~64.6	L.A3⑥(4.5~4.8)、L.A3⑦(2.4~2.7)、L.A3②+④(0.66~1.8)、L.A3③(0.75~0.79)、3種の未同定代謝物(0.06~1.0)
		5	尿	—	⑪(0.72~0.81)、⑩(0.17~0.20)、⑨(0.08~0.10)
			糞	32.3~34.5	L.A3⑥(3.5~4.7)、L.A3⑦(2.4~2.7)、L.A3②+④(1.3~1.8)、L.A3③(1.3~1.4)、2種の未同定代謝物(0.19~0.88)
胆汁中排泄試験	[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	胆汁	0.46~1.4	L.A4⑥(0.06~0.23)、L.A4③(0.03~0.10)、L.A4⑦(0.02~0.05)、3種の未同定代謝物(0.03~0.15)
		10		0.32~0.48	L.A4⑥(0.03~0.05)、L.A4③(0.01~0.03)、L.A4⑦(0.01~0.02)、3種の未同定代謝物(0.01~0.06)
	[ben- ¹⁴ C] L.A3	0.5		0.50~0.52	L.A3⑥(0.16~0.17)、L.A3⑦(0.05~0.06)、L.A3③(0.03)、1種の未同定代謝物(0.02)
		5		0.04~0.07	L.A3⑥(0.02~0.04)、L.A3⑦(0.01以下)、L.A3③(0.01未満)、1種の未同定代謝物(0.01)

体内分布試験	[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	血漿	77.4~78.9	L.A4⑦(2.2~5.8)、L.A4⑥(3.6~5.5)、L.A4②(0.76~0.96)、L.A4④(0.47~0.64)、2種の未同定代謝物(0.44~2.6)
			腎臓	0.35~0.84	L.A4⑥(0.02~0.06)、L.A4⑦(0.01~0.03)、L.A4③(0.01~0.02)、L.A4⑧(0.01~0.02)、L.A4④(0.01以下)、L.A4②(0.01未満)、1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	4.3~5.5	L.A4⑥(0.15~0.39)、L.A4⑧(0.13~0.17)、L.A4⑦(0.10~0.17)、L.A4③(0.08~0.13)、L.A4④(0.03~0.04)、L.A4②(0.01)、1種の未同定代謝物(0.06~0.09)
			脂肪	87.8~94.7	L.A4⑦(0.81~2.0)、L.A4⑧(0.85~1.4)、2種の未同定代謝物(0.69~2.3)
		10	血漿	79.2~81.5	L.A4⑥(3.3~4.0)、L.A4⑦(2.5~2.8)、L.A4②(0.85~1.1)、L.A4④(0.59~0.69)、2種の未同定代謝物(0.61~2.0)
			腎臓	0.32~0.68	L.A4⑥(0.01~0.04)、L.A4⑦(0.01~0.02)、L.A4⑧(0.01~0.02)、L.A4③(0.01)、L.A4④(0.01未満)、L.A4②(0.01未満)、1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	3.9~5.9	L.A4⑥(0.15~0.29)、L.A4⑦(0.11~0.13)、L.A4⑧(0.09~0.13)、L.A4③(0.08~0.09)、L.A4④(0.02~0.03)、L.A4②(0.01~0.02)、1種の未同定代謝物(0.07~0.09)
			脂肪	86.8~96.0	L.A4⑦(0.60~1.2)、L.A4⑧(0.58~0.79)、2種の未同定代謝物(0.71~1.4)
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	1	脂肪	98.5~99.3	—
		10	脂肪	98.9~99.4	—
	[ben- ¹⁴ C] L.A3	0.5	血漿	72.9~82.5	L.A3⑥(3.4~7.3)、L.A3⑦(3.3~4.4)、L.A3②+④(1.8~2.7)、L.A3③(1.5~2.1)
			腎臓	0.69~1.1	L.A3⑥(0.03)、L.A3⑦(0.03)、L.A3②+④(0.01)、L.A3③(0.01以下)、1種の未同定代謝物(0.01~0.02)
			肝臓	5.5~6.4	L.A3⑥(0.12~0.20)、L.A3⑦(0.08~0.21)、L.A3②+④(0.06~0.18)、L.A3③(0.06)、1種の未同定代謝物(0.11~0.16)
			脂肪	96.7~97.1	L.A3②+⑥(1.9~2.6)
		5	血漿	73.4~83.0	L.A3⑥(4.3~5.0)、L.A3⑦(3.3~4.5)、L.A3③(0.97~2.1)、L.A3②+④(1.3~1.5)、
			腎臓	0.93~1.2	L.A3⑥(0.04~0.05)、L.A3⑦(0.02~0.04)、L.A3③(0.02~0.03)、L.A3②+④(0.01~0.02)、1種の未同定代謝物(0.02)
肝臓			7.1~7.4	L.A3⑥(0.37~0.43)、L.A3⑦(0.33~0.34)、L.A3②+④(0.10~0.26)、L.A3③(0.14~0.17)、1種の未同定代謝物(0.16~0.31)	
脂肪			97.3~98.1	L.A3②+⑥(1.2~1.9)、1種の未同定代謝物(0.87)	

注) 雌雄の結果をまとめて記載した。

—: 検出されず

1): 血漿、脂肪: %TRR

2): 単位は、mg/kg 体重

3): L.A4 又は L.A3

4): 糞由来の L.A4 が混入したと考えられる。

b. 反復経口投与

体内分布試験[1. (1)②b.]及び排泄試験[1. (1)④b.]における尿、糞、血漿、腎、肝及び脂肪を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、血漿及び組織における代謝物は表 11 に示されている。

結果は単回経口投与試験と同様であり、反復経口投与による影響はみられなかった。尿中放射能を除き、各試料中放射能の主成分は未変化のレピメクチン(L.A4 又は L.A3) であり、主要代謝物は L.A4/L.A3-⑥及び L.A4/L.A3-⑦であった。反復投与における代謝経路は 26、27 及び 30 位の酸化、オキシム部位の異性化並びに側鎖部分のエステル結合の加水分解と考えられ、単回経口投与時との違いはみられなかった。(参照 3)

表 11 尿、糞、血漿及び組織における代謝物 (反復経口投与、%TRR¹⁾)

標識体	投与量 ²⁾	試料	レピメクチン ³⁾	代謝物
[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	—	⑨(29.9~31.4)、⑩(27.4~29.9)、⑪(23.5~23.6)、⑫(12.4~14.8)、1 種の未同定代謝物(1.5)
		糞	79.9~83.5	L.A4⑥(2.6~3.0)、L.A4③(1.2~2.1)、L.A4②+④(1.3~1.9)、L.A4⑧(1.0~1.6)、L.A4⑦(0.91~1.5)、1 種の未同定代謝物(0.72~1.1)
		血漿	77.0~77.9	L.A4⑦(4.8~5.3)、L.A4③(3.9~4.7)、L.A4⑥(3.7~4.0)、L.A4②+④(2.9~3.5)、4 種の未同定代謝物(0.48~1.8)
		腎	81.9~88.0	L.A4⑥(4.1~4.7)、L.A4⑦(3.3)、L.A4②+④(1.2~3.3)、L.A4③(1.1~1.5)、3 種の未同定代謝物(0.37~0.84)
		肝	77.5~82.5	L.A4⑥(4.8~5.2)、L.A4②+④(2.2~4.5)、L.A4⑦(2.8~2.9)、L.A4③(1.6~2.0)、3 種の未同定代謝物(0.33~1.3)
		脂肪	97.6~98.0	1 種の未同定代謝物(1.4~1.7)
[ben- ¹⁴ C] L.A3	0.5	尿	—	⑬(35.1~42.5)、⑭(21.9~22.9)、⑮(16.8~17.6)、⑯(12.0~18.1)、1 種の未同定代謝物(2.6 以下)
		糞	72.5~73.6	L.A3⑥(5.4~5.8)、L.A3⑦(4.0~4.2)、L.A3②+④(1.5~1.7)、L.A3③(1.1~1.3)、2 種の未同定代謝物(0.96~2.0)
		血漿	84.5~86.9	L.A3②+④(4.7~5.7)、L.A3⑦(3.4~3.8)、L.A3⑥(1.8~2.6)、1 種の未同定代謝物(1.1)

	腎	89.0~89.1	L.A3⑦(2.9~3.4)、L.A3⑥(2.6~3.2)、L.A3②+④(1.9~3.0)
	肝	88.2~88.9	L.A3②+④(2.0~3.1)、L.A3⑥(2.2~2.9)、L.A3⑦(2.3~2.9)
	脂肪	97.7~98.4	1種の未同定代謝物(1.1~1.5)

注) 雌雄の結果をまとめて記載した。

- : 検出されず

① 血漿、脂肪 : %TRR ② 単位は、mg/kg 体重/日 ③ L.A4 又は L.A3

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (単回経口投与)

Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) を用い、試験区分[A]~[F]により、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 12 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず、いずれの投与群も投与放射能の大部分は糞中に排泄された。投与 168 時間後において、4.1~29.9 %TAR が体内に残存した。(参照 2)

表 12 尿及び糞中排泄率 (単回経口投与、%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A4							
	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	0.74	47.1	0.73	57.1	0.75	46.0	0.70	43.3
168 時間後	1.1	85.4	1.1	91.3	1.3	76.4	1.1	91.8
標識体	[mac- ¹⁴ C]L.A4							
	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	0.07	55.1	0.03	61.5	0.04	57.8	0.03	54.6
168 時間後	0.20	81.9	0.08	85.3	0.16	80.3	0.07	84.8
標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A3							
	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	1.2	35.1	1.1	39.7	1.2	18.7	1.2	9.06
168 時間後	1.6	76.2	1.5	87.2	1.7	63.2	1.9	68.6

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

b. 尿及び糞中排泄 (反復経口投与)

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用い、試験区分[G]及び[H]により、排泄

試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず、投与放射能の大部分は糞中に排泄され、最終投与後 21 日の尿中排泄量は 2.3%TAR 以下であった。投与終了後も放射能の排泄は継続し、投与後 21 日で尿糞中の排泄量は 94.7~98.7%TAR に達した。(参照 3)

表 13 尿及び糞中排泄率 (反復経口投与、%TAR)

標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A4				[ben- ¹⁴ C]L.A3			
		1 mg/kg 体重/日				0.5 mg/kg 体重/日			
投与量		雄		雌		雄		雌	
		試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後日数	1 日	1.33	76.6	1.19	81.2	2.02	68.0	1.68	73.4
	7 日	1.43	86.0	1.28	89.5	2.17	84.1	1.82	88.4
	21 日	1.50	93.3	1.29	93.4	2.25	94.5	1.86	96.9

c. 尿及び糞中排泄 (静脈内投与)

Fischer ラットを用い、試験区分[M]により、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 14 に示されている。

静脈内投与の場合も経口投与と同様に、投与された大部分の放射能は糞中に排泄された。投与 168 時間後の体内残量が多くなったのは、投与部位である尾での高い放射能残留がみられたため、全てが血流に移行しきれずに、投与部位付近の組織に留まったためと考えられた。(参照 4)

表 14 尿及び糞中排泄率 (単回静脈内投与、%TAR)

標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A4			
		1 mg/kg 体重			
投与量		雄		雌	
		試料	尿	糞	尿
投与後時間	24 時間	0.38	4.1	0.45	7.8
	168 時間	1.2	60.8	1.3	64.3
体内残量		31.1		25.3	

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用い、試験区分[I]~[L]により、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

胆汁中に排泄された放射能は[ben-¹⁴C]L.A4 投与群で 1.0~4.5%TAR、[ben-¹⁴C]L.A3 投与群で 0.3~1.9%TAR であった。本試験では胆管カニューレ挿入ラットをケージに固定したため、摂餌量及び糞の排泄量自体が少なく、糞中への放射能排泄が少なくなったと考えられた。(参照 2)

表 15 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A4			
	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌
胆汁	4.5	1.2	1.2	1.0
尿	2.4	0.42	1.0	0.44
糞	9.6	<0.01	6.4	<0.01
標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A3			
	0.5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌
胆汁	1.9	1.5	0.41	0.28
尿	2.1	0.82	0.47	0.62
糞	10	4.4	0.54	0.65

(2) マウス

① 吸収

尿及び糞中排泄試験[1. (2)④]より得られた投与 168 時間後の尿中排泄率及び体内残存率の合計より吸収率が算出された。L.A4 の吸収率は、雄で 5.88~6.61%、雌で 3.31~5.5%、L.A3 の吸収率は、雄で 6.46~6.64%、雌で 4.51~6%であった。(参照 54、55)

② 分布

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) を用い、試験区分[N]~[Q]により、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は、表 16 に示されている。

標識体、投与量及び性別にかかわらず、皮下脂肪及び腹腔内脂肪中の放射能濃度が高かった。また、脂肪組織以外では、副腎、胆嚢、肝臓及び消化管で放射能濃度が高かった。(参照 54、55)

表 16 主要組織中の残留放射能濃度 (単回経口投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(0.507)、皮下脂肪(0.342)、脳下垂体(<0.175)、副腎(0.103)、胆嚢(0.096)、大腸内容物(0.088)、盲腸内容物(0.055)、肝臓(0.046)、小腸内容物(0.030)、胸腺(0.024)、甲状腺(0.023)、大腸(0.023)、腎臓(0.022)、盲腸(0.019)、肺(0.018)、心臓(0.018)、胃(0.017)、胃内容物(0.016)、小腸(0.015)、筋肉(0.012)、精巢(0.011)、脾臓(0.011)、血漿(0.011)
		雌	腹腔内脂肪(0.177)、皮下脂肪(0.092)、脳下垂体(<0.087)、甲状腺(<0.058)、副腎(0.041)、胆嚢(0.039)、大腸内容物(0.035)、肝臓(0.023)、盲腸内容物(0.021)、卵巣(0.020)、胸腺(0.015)、肺(0.010)、腎臓(0.009)、盲腸(0.009)、小腸内容物(0.009)、子宮(0.008)、心臓(0.008)、胃(0.008)、筋肉(0.007)、小腸(0.007)、大腸(0.007)、脾臓(0.005)、胃内容物(0.005)、骨(0.003)、血液(0.003)、血漿(0.003)
	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(0.210)、皮下脂肪(0.138)、脳下垂体(0.109)、胆嚢(0.063)、大腸内容物(0.058)、盲腸内容物(0.032)、肝臓(0.031)、副腎(0.029)、小腸内容物(0.025)、胸腺(0.019)、腎臓(0.018)、甲状腺(0.017)、胃内容物(0.016)、盲腸(0.015)、肺(0.014)、胃(0.014)、心臓(0.012)、小腸(0.011)、大腸(0.010)、精嚢(0.009)、筋肉(0.009)、血漿(0.009)
		雌	腹腔内脂肪(0.148)、脳下垂体(0.122)、甲状腺(0.102)、皮下脂肪(0.081)、大腸内容物(0.057)、副腎(0.043)、胆嚢(0.039)、盲腸内容物(0.037)、肝臓(0.025)、卵巣(0.021)、小腸内容物(0.021)、腎臓(0.013)、胸腺(0.010)、胃内容物(0.010)、肺(0.009)、心臓(0.009)、胃(0.009)、盲腸(0.009)、大腸(0.009)、小腸(0.008)、子宮(0.007)、血漿(0.007)
30 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(12.0)、皮下脂肪(7.42)、大腸内容物(2.09)、副腎(2.04)、胆嚢(1.72)、盲腸内容物(1.34)、肝臓(1.17)、胸腺(0.795)、甲状腺(0.758)、腎臓(0.726)、盲腸(0.713)、小腸内容物(0.568)、肺(0.562)、心臓(0.516)、胃(0.503)、大腸(0.434)、小腸(0.380)、胃内容物(0.322)、精嚢(0.320)、筋肉(0.319)、精巢(0.302)、血漿(0.285)
		雌	腹腔内脂肪(7.34)、皮下脂肪(4.12)、胆嚢(2.00)、大腸内容物(1.39)、副腎(1.28)、甲状腺(1.14)、盲腸内容物(0.981)、肝臓(0.798)、胸腺(0.658)、小腸内容物(0.539)、胃内容物(0.468)、盲腸(0.420)、卵巣(0.397)、腎臓(0.377)、肺(0.323)、心臓(0.293)、胃(0.290)、小腸(0.248)、筋肉(0.228)、大腸(0.224)、子宮(0.210)、脾臓(0.136)、血漿(0.129)
10 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(3.02)、胆嚢(1.68)、皮下脂肪(1.30)、脳下垂体(0.928)、副腎(0.850)、大腸内容物(0.729)、小腸内容物(0.496)、甲状腺(0.448)、盲腸内容物(0.417)、肝臓(0.361)、胸腺(0.226)、盲腸(0.170)、腎臓(0.144)、大腸(0.114)、胃(0.103)、小腸(0.103)、肺(0.088)、心臓(0.086)、血漿(0.080)

		雌	腹腔内脂肪(1.92)、皮下脂肪(1.05)、大腸内容物(0.688)、胆嚢(0.584)、盲腸内容物(0.527)、副腎(0.432)、甲状腺(0.385)、肝臓(0.325)、脳下垂体(0.216)、小腸内容物(0.183)、卵巣(0.163)、盲腸(0.134)、胸腺(0.128)、腎臓(0.125)、胃内容物(0.117)、大腸(0.110)、子宮(0.088)、胃(0.085)、肺(0.077)、小腸(0.071)、心臓(0.064)、血漿(0.064)
--	--	---	--

注) 残留放射能濃度はそれぞれ L.A3 又は L.A4 換算濃度。

③ 代謝物同定・定量

体内分布試験[1. (2) ②]における脂肪及び排泄試験[1. (2) ④]における尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 72 時間における尿、糞及び脂肪中代謝物は表 17 に示されている。

代謝物として、レピメクチンの酸化体 (L.A4-③、④、⑥、⑦、⑧、⑱及び⑳) 並びに L.A3-③、④、⑥及び⑦)、オキシム部位の異性体 (L.A4/L.A3-②)、側鎖エステル部分の加水分解物 (⑨及び⑩)、安息香酸 (⑱) 及び馬尿酸 (⑲) が確認された。代謝パターンには性差並びに L.A4 及び L.A3 による差は認められなかった。(参照 54、55)

表 17 投与後 72 時間における尿、糞及び脂肪中代謝物 (単回経口投与、%TAR¹⁾)

標識体	投与量 ²⁾	試料	レピメクチン ³⁾	代謝物
[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	尿	0.01~0.05 ⁴⁾	⑱(0.20~0.23)、⑩(0.12~0.20)、⑨(0.10~0.17)、3種の未同定代謝物(0.01~0.06)
		糞	28.2~31.7	L.A4⑥(8.35~9.70)、L.A4⑦(7.78~8.58)、L.A4③+⑳(3.40~6.08)、L.A4⑧(2.16~2.76)、L.A4②+④(0.67~0.94)、L.A4⑱(0.38~0.53)、3種の未同定代謝物(0.10~3.75)
	30	尿	0.01~0.02 ⁴⁾	⑱(0.06~0.15)、⑩(0.04~0.11)、⑨(0.03~0.05)、6種の未同定代謝物(<0.01~0.02)
		糞	44.2~61.1	L.A4⑦(2.97~5.13)、L.A4⑥(2.81~4.50)、L.A4③+⑳(2.08~4.92)、L.A4⑧(0.98~1.73)、L.A4②+④(0.68~0.90)、L.A4⑱(0.36~0.46)、3種の未同定代謝物(0.23~1.23)
[ben- ¹⁴ C] L.A3	1	尿	0.01~0.04 ⁴⁾	⑱(0.36~0.41)、⑩(0.10~0.23)、⑨(0.11~0.12)、6種の未同定代謝物(0.02~0.11)
		糞	23.8~32.7	L.A3⑦(18.3~18.5)、L.A3⑥(9.01~10.7)、L.A3③(2.86~3.09)、L.A3②+④(0.60~0.61)、4種の未同定代謝物(0.14~4.08)
	10	尿	0.01~0.05 ⁴⁾	⑱(0.33~0.44)、⑩(0.12~0.24)、⑨(0.06~0.08)、5種の未同定代謝物(0.01~0.17)
		糞	16.5~20.0	L.A3⑦(17.5~21.4)、L.A3⑥(7.67~7.88)、L.A3③(4.01~4.09)、L.A3②+④(0.33~0.96)、6種の未同定代謝物(0.33~4.96)

[ben- ¹⁴ C] L.A4	1	脂肪	56.2~83.4	L.A4⑦パルミチン酸抱合体(3.24~10.3)、 L.A4⑦リノール酸抱合体(1.00~3.19)、 L.A4⑥パルミチン酸抱合体(1.53~3.05)、 L.A4⑦オレイン酸抱合体(0.62~1.98)、 L.A4⑥オレイン酸抱合体(0.89~1.78)、 L.A4⑥リノール酸抱合体(0.46~0.93)、 7種の未同定代謝物(0.22~8.20)
	30		73.7~89.5	L.A4⑦パルミチン酸抱合体(1.95~5.97)、 L.A4⑥パルミチン酸抱合体(1.02~2.00)、 L.A4⑦リノール酸抱合体(0.60~1.85)、 L.A4⑥オレイン酸抱合体(0.60~1.17)、 L.A4⑦オレイン酸抱合体(0.37~1.15)、 L.A4⑥リノール酸抱合体(0.31~0.61)、 7種の未同定代謝物(0.15~4.77)
[ben- ¹⁴ C] L.A3	1	脂肪	71.2~98.7	6種の未同定代謝物(0.58~8.56)
	10		59.4~86.5	L.A3⑥パルミチン酸抱合体(1.13~2.82)、 L.A3⑥オレイン酸抱合体(1.07~2.66)、 L.A3⑥リノール酸抱合体(0.33~0.81)、 8種の未同定代謝物(0.13~11.4)

注) 雌雄の結果をまとめて記載した。

① 脂肪: %TRR ② 単位は、mg/kg 体重 ③ L.A4 又は L.A3

④ 安息香酸⑱との含量値として記載 (分離定量できず)。

④ 尿及び糞中排泄

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) を用い、試験区分[N]~[Q]に準じて、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 18 に示されている。

標識体、投与量及び性別にかかわらず、いずれの投与群も投与放射能の大部分は糞中に排泄された。投与 168 時間後において、2.07~5.44% TAR が体内に残存した。(参照 54、55)

表 18 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A4											
投与量	1 mg/kg 体重						30 mg/kg 体重					
性別	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	洗浄液 ¹⁾	尿	糞	洗浄液 ¹⁾	尿	糞	洗浄液 ¹⁾	尿	糞	洗浄液 ¹⁾
24 時間後	0.82	60.1	/	0.93	72.0	/	0.22	67.7	/	0.60	61.4	/
168 時間後	1.24	92.2	0.46	1.24	93.4	0.12	0.44	85.9	0.20	0.88	84.5	0.20
体内残量	5.37			2.07			5.44			4.62		
回収率	99.3			96.8			92.0			90.2		
標識体	[ben- ¹⁴ C]L.A3											
投与量	1 mg/kg 体重						10 mg/kg 体重					
性別	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	洗浄液 ¹⁾	尿	糞	洗浄液 ¹⁾	尿	糞	洗浄液 ¹⁾	尿	糞	洗浄液 ¹⁾
24 時間後	1.93	57.9	/	1.75	65.9	/	1.65	42.3	/	1.72	44.8	/
168 時間後	2.76	90.4	0.41	2.27	94.7	0.26	2.73	88.8	0.78	2.83	86.0	0.38
体内残量	3.88			2.24			3.73			3.17		
回収率	97.4			99.5			96.0			92.4		

¹⁾: ケージ洗浄液 / : 試料なし

2. 植物体内運命試験

(1) 茶

茶 (品種: やぶきた) の葉に、レピメクチンを [ben-¹⁴C]L.A4 は 70 g ai/ha、[mac-¹⁴C]L.A4 は 59.5 g ai/ha、[ben-¹⁴C]L.A3 は 31.5 g ai/ha の用量で塗布し、植物体内運命試験が実施された。

茶は温室内で栽培され、[ben-¹⁴C]L.A4 及び [ben-¹⁴C]L.A3 処理区では処理 0、1、3、7、14 及び 28 日 (摘採期) 後に、[mac-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 0、7、14 及び 28 日後に葉を採取し、試料とした。放射能の移行性を確認するため、処理した茶樹の一部の葉には検体を塗布せず無処理区とし、28 日後に採取した。

茶葉試料中残留放射能濃度は表 19 に示されている。各処理区における残留放射能濃度 (洗浄液及び抽出液の含量) は経時的な減少が認められた。また、葉内部への移行は経時的に増加した。これらの変化に標識位置等による差は認められなかった。

表 19 茶葉試料中残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- ¹⁴ C]L.A4 (70 g ai/ha)		[mac- ¹⁴ C]L.A4 (59.5 g ai/ha)		[ben- ¹⁴ C]L.A3 (31.5 g ai/ha)	
	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液
処理 0 日後	3.68(98.4)	0.061(1.60)	8.27(100)	—	5.41(100)	—
7 日後	3.53(84.2)	0.563(12.8)	5.90(95.7)	0.197(3.23)	3.30(95.0)	0.154(4.47)
28 日後	0.843(61.5)	0.381(26.2)	3.34(81.4)	0.443(11.3)	2.58(81.2)	0.491(15.8)

() 内は%TRR — : 検出されず

各標識体を処理した茶樹における無処理葉の処理 28 日後における放射能濃度はいずれも 0.005 mg/kg 未満であり、放射能の移行は認められなかった。

未変化のレピメクチンはいずれの標識体処理においても処理 0 日後に最も高濃度に存在し、3.59~8.02 mg/kg (95.9~98.6%TRR) であったが、処理 7 日後には 0.181~0.97 mg/kg (4.6~15.7%TRR)、処理 28 日後には 0.013~0.029 mg/kg (0.3~1.8%TRR) となった。処理 7 日後にはいずれの標識体処理区においても極性代謝物群 (多成分で微量の代謝物群) で放射能濃度が最も高くなり、処理 7 日後で 1.44~2.89 mg/kg (41.6~61.3%TRR)、28 日後で 0.95~3.64 mg/kg (63.5~89.2%TRR) となった。

各標識体処理区の葉において、未変化のレピメクチンのほか同定された代謝物は、[ben-¹⁴C]L.A4 及び[ben-¹⁴C]L.A3 処理で代謝物 L.A4/L.A3-②、⑤、⑨、⑩及び⑫、[mac-¹⁴C]L.A4 処理では L.A4-②、⑤及び⑫であった。このうち代謝物②は[ben-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 3 日後に最高値 0.268 mg/kg (10.3%TRR)、[mac-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 7 日後に最高値 1.20 mg/kg (19.3%TRR)、[ben-¹⁴C]L.A3 処理区では処理 3 日後に最高値 0.758 mg/kg (22.4%TRR) を示し、また、代謝物⑩は[ben-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 7 日後に最高値 0.735 mg/kg (15.1%TRR)、[ben-¹⁴C]L.A3 処理区で処理 28 日後に最高値 0.647 mg/kg (20.6%TRR) を示した。その他の代謝物はいずれの標識体処理及び時期においても 10%TRR 未満であった。(参照 7)

(2) みかん

温州みかんの葉及び果実にレピメクチンを [ben-¹⁴C]L.A4 又は[mac-¹⁴C]L.A4 は 210 g ai/ha、[ben-¹⁴C]L.A3 は 64 g ai/ha の用量で温州みかんの葉及び果実に塗布し、植物体内運命試験が実施された。

みかんは温室内で栽培され、[ben-¹⁴C]L.A4 及び[ben-¹⁴C]L.A3 処理区では処理 0、1、3、7、14、30 及び 56 日 (収穫期) 後に、また、[mac-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 0 及び 56 日後に葉及び果実を採取し、試料とした。検体の移行性を確認するため、処理したみかん樹の一部の葉及び果実には放射能を塗布せず無処理区とした。

みかん試料中残留放射能濃度は表 20 に示されている。

葉では表面（洗浄液）における放射能濃度は、全ての標識体処理区で経時的に減少した。一方、葉抽出液中の放射能濃度は経時的に増加し、葉内部への移行が認められた。これらの変化に標識位置等による差は認められなかった。

表 20 みかん試料中残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- ¹⁴ C]L.A4 (210 g ai/ha)		[mac- ¹⁴ C]L.A4 (210 g ai/ha)		[ben- ¹⁴ C]L.A3 (64 g ai/ha)	
	葉	果実	葉	果実	葉	果実
処理 0 日後	6.67(100)	0.757(100)	6.45(100)	0.726(100)	3.82(100)	0.383(100)
7 日後	5.81(80.4)	0.894(88.8)	/		2.22(84.0)	0.343(96.5)
56 日後	3.35(62.7)	0.339(81.9)	5.77(81.5)	0.484(87.3)	1.48(66.7)	0.125(87.3)

() 内は%TRR / : 試料採取せず

果実では処理 56 日後においても、いずれの標識体処理区も果実中の放射能の 97.3%TRR 以上は果皮に分布し、果肉への移行は僅かであった。

各標識体を処理したみかん樹における無処理の葉及び果実の処理 56 日後における放射能濃度はいずれも 0.002 mg/kg 未満であり、放射能の移行は認められなかった。

処理葉では、3 種の標識体処理区における未変化のレピメクチンは処理 0 日後で 3.75~6.17 mg/kg (89.1~98.1%TRR) であったが、処理 56 日後には 0.002~0.014 mg/kg (0.06~0.22%TRR) となった。処理 56 日後最も放射能濃度が高かったのは極性代謝物群であり、1.06~5.32 mg/kg (67.8~92.3%TRR) であった。また、各標識体処理区で、極性代謝物群に分布した放射能濃度は、最大で 2.27~5.32 mg/kg (85.3~88.1%TRR) に達した。各標識体処理区の葉において、未変化のレピメクチンのほか同定された代謝物は、[ben-¹⁴C]L.A4 及び [ben-¹⁴C]L.A3 処理区で代謝物 L.A4/L.A3-②、⑤、⑨、⑩及び⑫、[mac-¹⁴C]L.A4 処理区では L.A4-②、⑤及び⑫であった。このうち代謝物②は、[ben-¹⁴C]L.A4 処理区及び [ben-¹⁴C]L.A3 処理区で、処理 1 日後にそれぞれ最高値 0.730 及び 0.369 mg/kg (9.8 及び 11.6%TRR) を示し、[mac-¹⁴C]L.A4 処理区では、処理 0 日後の 0.131 mg/kg (2.0%TRR) が最高値であった。また、代謝物⑩は処理 0~56 日後までに [ben-¹⁴C]L.A4 処理区では 0.058~0.736 mg/kg (0.87~18.2%TRR)、[ben-¹⁴C]L.A3 処理区で 0.080~0.218 mg/kg (3.8~14.7%TRR) を示し、いずれも処理 56 日後に存在比が最も大きかった。そのほかの代謝物は、いずれの標識体処理及び時期においても 10%TRR 未満であった。(参照 7)

処理果実では、3 種の標識体処理区における未変化のレピメクチンは、処理 0 日後で 0.366~0.702 mg/kg (89.7~96.6%TRR) であったが、処理 56 日後には 0.005~0.017 mg/kg (3.2~3.7%TRR) となった。葉と同様、処理 56 日後に最

も放射能濃度が高かったのは極性代謝物群であり、0.074~0.363 mg/kg (56.6~74.6%TRR) であった。各標識体処理区の果実において、未変化のレピメクチンのほか検出された代謝物は、[ben-¹⁴C]L.A4 及び[ben-¹⁴C]L.A3 処理で代謝物 L.A4/L.A3-②、⑤、⑨、⑩及び⑫、[mac-¹⁴C]L.A4 処理では L.A4-②、⑤及び⑫であった。このうち代謝物②は[ben-¹⁴C]L.A4 処理区では、処理 3 日後に最高値 0.130 mg/kg (13.5%TRR)、[ben-¹⁴C]L.A3 処理区で、処理 7 日後に最高値 0.041 mg/kg (10.8%TRR) を示した後減衰し、[mac-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 0 日の 0.017 mg/kg (2.4%TRR) が最高値であった。また、代謝物⑩は、[ben-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 7 日後に最高値 0.062 mg/kg (7.0%TRR)、[ben-¹⁴C]L.A3 処理区では処理 1 日後に最高値 0.028 mg/kg (7.6%TRR) を示した。そのほかの代謝物はいずれの標識体処理及び時期においても 10%TRR 未満であった。(参照 8)

(3) だいこん

だいこん (品種：源助及び時無) の葉にレピメクチンを [ben-¹⁴C]L.A4 又は [mac-¹⁴C]L.A4 は 76.5 g ai/ha、[ben-¹⁴C]L.A3 は 27.0 g ai/ha の用量で塗布し、植物体内運命試験が実施された。

だいこんは温室内で栽培され、処理葉に加え、放射能の移行性を確認するため検体を塗布しない葉 (無処理葉) 及び根を採取して試料とした。試料採取時期は表 21 に示されている。

表 21 だいこんを用いた植物体内運命試験における試料採取時期 (日)

標識体	品種	処理葉	根	無処理葉
[ben- ¹⁴ C]L.A4	源助	0、1、3、7、14、28	7、14、28	/
	時無	0、3、7、14、28	7、14、28	28
[mac- ¹⁴ C]L.A4	源助	0、28	7、14、28	/
[ben- ¹⁴ C]L.A3	時無	0、1、3、7、14、28	7、14、28	28

注) 数値は処理後日数 / : 試料採取せず 28日は収穫期

だいこん試料中残留放射能濃度は表 22 に示されている。

葉表面 (洗浄液) における放射能濃度は、いずれの標識体処理区でも速やかに減少する一方、抽出液における放射能濃度が増加した。品種間で放射能の葉内部への移行量に若干の違いがみられたが、これは試験時期 (源助：11 月処理、時無：3 月処理) 及びだいこんの生育状況の違いによると考えられた。消失や移行性に L.A4 及び L.A3 並びに標識位置による差は認められなかった。

表 22 だいこん試料中残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- ¹⁴ C]L.A4 (76.5 g ai/ha)			
	源助		時無	
品種	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液
試料				
処理 0 日後	0.438(97.9)	0.008(2.06)	3.90(99.8)	0.009(0.23)
7 日後	0.283(75.6)	0.120(22.1)	1.29(61.8)	0.736(35.5)
28 日後	0.125(66.9)	0.056(28.8)	0.743(43.0)	0.871(50.0)
標識体 (処理量)	[mac- ¹⁴ C]L.A4 (76.5 g ai/ha)		[ben- ¹⁴ C]L.A3 (27.0 g ai/ha)	
	源助		時無	
品種	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液
試料				
処理 0 日後	0.580(98.3)	0.010(1.68)	1.85(99.0)	0.019(1.03)
7 日後			0.468(41.7)	0.610(54.1)
28 日後	0.154(62.3)	0.073(30.5)	0.101(21.0)	0.344(70.0)

() 内は%TRR / : 試料採取せず

各標識体を処理しただいこんの、処理 28 日後の根部における放射能濃度はいずれも僅か (0.0002 mg/kg 未満) であり、根部への移行は極めて少ないと考えられた。

処理葉では、3 種の標識体処理区における未変化のレピメクチンは、処理 0 日後に 0.405~3.73 mg/kg (91.0~96.3 %TRR) であったが、処理 28 日後には 0.031~0.334 mg/kg (13.4~24.2%TRR) となった。処理 28 日後最も放射能濃度が高かったのは極性代謝物群であり、0.088~0.857 mg/kg (39.6~62.8%TRR) であった。各標識体処理区の葉において、未変化のレピメクチンのほかに検出された代謝物は、[ben-¹⁴C]L.A4 及び[ben-¹⁴C]L.A3 処理で代謝物 L.A4/L.A3-②、⑤、⑨、⑩及び⑫、[mac-¹⁴C]L.A4 処理では L.A4-②、⑤及び⑫であった。このうち代謝物②は[ben-¹⁴C]L.A4 処理区及び[ben-¹⁴C]L.A3 処理区で処理 7 日後に最高値 0.069~0.401 mg/kg (18.1~19.4%TRR) を示し、[mac-¹⁴C]L.A4 処理区では処理 28 日の 0.032 mg/kg (12.8%TRR) が最高値であった。また、代謝物⑩は、[ben-¹⁴C]L.A4 処理区 (品種: 源助) において処理 14 日後に 0.07 mg/kg (18.7%TRR) であったほかは、いずれの標識体及び試料採取時期においても 10%TRR 未満であった。そのほか 10%TRR を超える代謝物は同定されなかった。(参照 9)

茶、みかん及びだいこんの間で代謝の差は認められず、代謝物としてオキシム部位及び二重結合の異性体 (②、⑤及び⑫)、側鎖エステル部分の加水分解物 (⑩)

及び⑨)等が確認され、次いでより極性の高い多数の化合物になることが明らかになった。なお、光分解試験結果から、植物体内運命試験で見出された主な代謝物は、レピメクチンの光異性化物に由来するものと考えられた。

(4) はつかだいこん (土壌から植物体への移行試験)

はつかだいこん (品種: ホワイトチェリッシュ) を [ben-¹⁴C]L.A4 では 95.5 g ai/ha、[mac-¹⁴C]L.A4 では 83.4 g ai/ha、[ben-¹⁴C]L.A3 では 34.0 g ai/ha の処理量で混和した土壌に播種し、植物体内運命試験が実施された。

はつかだいこんは温室内で栽培され、3種類の標識体処理区で播種 21 及び 33 日後 (収穫期) にはつかだいこんの植物体及び土壌を採取し、植物体は葉と根に分けて試料とした。無処理区では播種 33 日後にのみ植物体と土壌を採取した。

はつかだいこん試料中放射能濃度は表 23 に示されている。いずれも 8.64 µg/kg 以下 (0.017% TAR 以下) と微量であった。

表 23 はつかだいこん試料中放射能濃度 (µg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- ¹⁴ C]L.A4 (95.5 g ai/ha)		[mac- ¹⁴ C]L.A4 (83.4 g ai/ha)		[ben- ¹⁴ C]L.A3 (34.0 g ai/ha)	
	葉	根	葉	根	葉	根
播種 21 日後	8.65 (0.005)	2.67 (<0.001)	5.67 (0.006)	1.76 (<0.001)	7.68 (0.017)	<1.79 (<0.001)
33 日後	1.22 (0.006)	1.20 (0.003)	<1.20 (<0.006)	1.20 (0.001)	<1.62 (<0.015)	0.807 (0.006)

() 内は%TAR

3種類の各標識体処理区において、播種 33 日後の土壌中に未変化のレピメクチン (L.A4 又は L.A3) が 14.1~45.3 µg/kg (54.8~75.2% TAR)、分解物 L.A4/L.A3-③が 1.2~3.4 µg/kg (4.45~5.69% TAR) 存在した。これらの結果から、L.A4 又は L.A3 及びそれらの土壌分解物の土壌からはつかだいこんへの移行はほとんどないと考えられた。(参照 10)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土 (滋賀) に、[ben-¹⁴C]L.A4 (69.7 µg/kg 乾土)、[mac-¹⁴C]L.A4 (63.3 µg/kg 乾土) 又は [ben-¹⁴C]L.A3 (56.6 µg/kg 乾土) を添加し、25±2°C、暗所でインキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。インキュベート期間は [ben-¹⁴C]L.A4 添加区では 120 日、[mac-¹⁴C]L.A4 及び [ben-¹⁴C]L.A3 添加区では 180 日であった。

土壌より抽出された放射能は経時的に減少し、[ben-¹⁴C]L.A4 処理土壌では処理 120 日後に 61.9% TAR、[mac-¹⁴C]L.A4 及び [ben-¹⁴C]L.A3 処理土壌では処理

180日後にそれぞれ47.8及び46.9% TARとなった。非抽出性放射能及び $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は徐々に増加し、試験終了時の $^{14}\text{CO}_2$ 発生量は[ben- ^{14}C]L.A4処理土壌で14.3% TAR、[mac- ^{14}C]L.A4処理土壌で27.3% TAR、[ben- ^{14}C]L.A3処理土壌で40.5% TARであった。

未変化のレピメクチンは経時的に減少し、試験終了時には12.1~21.6% TARになった。検出された分解物はいずれの標識体処理土壌においてもL.A4/L.A3-③、④、⑬、⑭、⑮及び⑯であった。分解物③は3種類の各標識体処理土壌で処理15~60日に10.8~15.2% TAR存在したが、それ以外の時期には10% TAR未満であった。また③以外の分解物は最大で1.4~9.8% TAR存在した。そのほか極性化合物群が最大で5.0~11.0% TAR存在した。

レピメクチン及び分解物③の土壌中推定半減期は、それぞれ53~59及び67~75日と算出された。土壌に処理されたL.A4及びL.A3は好気的条件下で速やかに分解された。

好気的土壌においてレピメクチンは、水酸化により主要分解物L.A4/L.A3-③又は分解物⑯を生成した後、酸化等により最終的には $^{14}\text{CO}_2$ にまで無機化されると考えられた。(参照11)

(2) 土壌吸着試験

[ben- ^{14}C]L.A4及び[ben- ^{14}C]L.A3について、5種類の国内土壌[砂土(宮崎)、壤土(埼玉、栃木、茨城)及びシルト質埴土(埼玉)]を用いて土壌吸着試験が実施された。

L.A4ではFreundlichの吸着係数 K_{ads} は71.9~154、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は1,420~19,500であった。L.A3ではFreundlichの吸着係数 K_{ads} は16.5~64.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は313~10,200であり、L.A4及びL.A3ともに高い土壌吸着性が認められた。なお、脱着試験も実施され、L.A4及びL.A3はいずれの土壌においても徐々に脱着することが認められた。(参照12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①(標識体)

pH 4(酢酸緩衝液)、pH 7及び9(リン酸二水素/ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に[ben- ^{14}C]L.A4、[mac- ^{14}C]L.A4又は[ben- ^{14}C]L.A3をそれぞれ添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所下で31日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。検体の添加濃度は水溶解度の1/2以下に設定し、[ben- ^{14}C]L.A4及び[mac- ^{14}C]L.A4で $23 \mu\text{g/L}$ 、[ben- ^{14}C]L.A3で $48 \mu\text{g/L}$ とした。

pH 4、7及び9における推定半減期は、[ben- ^{14}C]L.A4でそれぞれ26.0、93.7及び55.9日、[mac- ^{14}C]L.A4でそれぞれ45.6、83.5及び54.6日、[ben- ^{14}C]L.A3でそれぞれ23.2、49.2及び34.3日と算出された。

分解物として[ben-¹⁴C]L.A4 及び[ben-¹⁴C]L.A3 添加区で L.A4/L.A3-④、⑨が、いずれの pH でも生成された。L.A4-④は[mac-¹⁴C]L.A4 添加区の pH 4 及び 9 でも検出されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。そのほか L.A4-②、③、⑰が 10%TAR 未満生成した。(参照 13)

(2) 加水分解試験② (非標識体)

pH 1.2 (塩酸緩衝液)、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 及び pH 9 (リン酸二水素/ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に L.A4 又は L.A3 を添加し、pH 4、7 及び 9 の緩衝液はそれぞれ 25±0.1°C 及び 37±0.1°C、pH 1.2 の緩衝液はいずれも 37±0.1°C、暗所で 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。検体の添加濃度は、L.A4 で 25.6 µg/L、L.A3 で 48.2 µg/L とした。

L.A4 及び L.A3 の推定半減期は表 24 に示されている。(参照 14)

表 24 L.A4 及び L.A3 の推定半減期 (日)

温度 (°C)	pH	L.A4	L.A3
25	4	75.2	71.6
	7	86.0	71.6
	9	97.1	56.8
37	4	14.8	11.5
	7	36.7	23.5
	9	22.5	11.7
	1.2	5.4	6.2

(3) 水中光分解試験① (標識体)

滅菌蒸留水 (pH 5.98) 及び自然水 (野洲川河川水、採取地: 滋賀、pH 7.12、滅菌) に[ben-¹⁴C]L.A4、[mac-¹⁴C]L.A4 又は[ben-¹⁴C]L.A3 を加え、25°C でキセノンランプ (96~103 W/m²、波長範囲: 300~700 nm) を 3 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。いずれの供試水も滅菌し、検体の添加濃度は [ben-¹⁴C]L.A4 で 23 µg/L、[mac-¹⁴C]L.A4 で 22 µg/L、[ben-¹⁴C]L.A3 で 51 µg/L とした。

照射 3 日後には、全標識体添加区で蒸留水及び自然水中の L.A4 又は L.A3 の濃度は、検出限界以下となった。分解物として、L.A4 又は L.A3-②が照射 3~6 時間後に 23.5~34.4%TAR 生成したが、照射 3 日後にはいずれも検出限界以下となった。照射 3 日後に放射能濃度が最も高かったのは、多成分物質群 (極微量で多成分の化合物群) (94.6~96.7%TAR) であった。そのほか分解物 L.A4/L.A3-③、④、⑤、⑨及び⑩が認められたが、微量のため定量できなかった。照射 3 日後には ¹⁴CO₂ が 0.6~3.2%TAR 検出された。

推定半減期は[ben-¹⁴C]L.A4 で 3.9~4.0 時間、[mac-¹⁴C]L.A4 で 2.8 時間、[ben-¹⁴C]L.A3 で 2.8~4.1 時間と算出された。太陽光（北緯 35°、4~6 月）照射に換算した推定半減期は、[ben-¹⁴C]L.A4 で 4.9~5.0 時間、[mac-¹⁴C]L.A4 で 3.5 時間、[ben-¹⁴C]L.A3 で 3.5~5.1 時間と算出された。また、主分解物 L.A4/L.A3-②の推定半減期は 2.8~4.4 時間と算出され、レピメクチンとほぼ同程度であった。（参照 15）

(4) 水中光分解試験②（非標識体）

滅菌蒸留水及び自然水（河川水、採取地：滋賀、pH 不明、非滅菌）に L.A4 又は L.A3 を加え、25±3℃でキセノンランプ（100 W/m²、照射光の波長範囲：300~700 nm）を 24 時間連続照射し、L.A4 及び L.A3 の水中光分解試験が実施された。検体の添加濃度は L.A4 で 25 µg/L、L.A3 で 50.3 µg/L とした。

推定半減期は、L.A4 で蒸留水及び自然水においてそれぞれ約 1 時間及び 1 時間以内、L.A3 はいずれの供試水においても 1 時間以内と算出された。（参照 16）

水中におけるレピメクチンの分解経路は、エステル部分の加水分解で分解物 L.A4/L.A3-⑨が、また水酸化後、酸化されてオキソン体 L.A4/L.A3-④が生成され、その後、微量の多成分物質群になった。光分解については、オキシム部位の異性化により主要分解物 L.A4/L.A3-②を生じた後、微量の多成分物質群を経て、最終的には CO₂ にまで分解されることが考えられた。

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、レピメクチン、分解物②、③、④及び⑨（いずれも L.A4-及び L.A3-の混合物）を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 25 に示されている。推定半減期は、レピメクチンでは容器内で 79~139 日、ほ場で 3~6 日であった。（参照 17）

表 25 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			レピメクチン	レピメクチン +分解物合計
容器内 試験	0.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	79	138
		沖積土・埴壤土	139	179
ほ場試験	120 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	6	7
		沖積土・埴壤土	3	3

*：容器内試験で純品、ほ場試験で乳剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、レピメクチン並びに代謝物②及び⑩を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、代謝物⑨の残留値についても参考として示されている。

結果は別紙 3 に示されている。可食部におけるレピメクチン (L.A3 及び L.A4 の和) の最大残留値はほうれんそうの最終散布 1 日後における 0.684 mg/kg であった。また、代謝物②、⑩及び⑨はいずれも茶 (荒茶) の最終散布 7 日後に最大残留値を示し、それぞれ 0.036、0.019 及び 0.010 mg/kg であった。(参照 18、19、56、62、67)

(2) 乳汁移行試験

泌乳期のホルスタイン種乳牛 (雌 2 頭) 及びトカラヤギ (雌 1 頭) を用いて、レピメクチンの 7 日間連続経口投与による乳汁移行試験が実施された。投与量は泌乳牛で 2 mg/頭/日 (カプセル経口投与)、泌乳山羊で 0.005 mg/kg 体重/日 (食パン片混入投与) であった。

投与開始 1 日後から最終投与 5 日後まで、乳牛及びヤギのいずれにおいても、乳汁中のレピメクチンは定量限界未満であった。(参照 20)

(3) 魚介類における最大推定残留値

レピメクチンの公共水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

レピメクチンの水産 PEC は 0.0011 µg/L、BCF は 2,767 (コイ)、魚介類における最大推定残留値は 0.015 mg/kg であった。(参照 57)

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、レピメクチンを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 26 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からレピメクチンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 26 食品中より摂取されるレピメクチンの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重:56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	24.0	11.6	25.6	29.5

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 27 に示されている。(参照 21)

表 27 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 [Irwin 法]	ICR マウス 雄 3 雌 3	0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投 与群で雄 3 例、雌 2 例が死亡 雌 1 例で鈍い動き、歩 行失調及び異常歩行
	一般状態 [FOB]	SD ラット 雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	200	600	2,000 mg/kg 体重投 与群で 1 例が死亡 600 mg/kg 体重及び 2,000 mg/kg 体重投 与群の各 1 例で爪先 立ち歩き 600 mg/kg 体重投与 群で空中正向反射で の四肢統合性異常、腹 筋及び肢筋緊張度低 下
	ヘキバルビタール 誘発睡眠	ICR マウス 雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	血压・ 心拍数	SD ラット 雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
消化器系	炭末 輸送能	ICR マウス 雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量・電解質	SD ラット 雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
血液	血液凝固・ 溶血	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 検体はレピメクチン原体を 1% Tween80 水溶液に懸濁したものを用いた。
—: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

レピメクチン (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。
各試験の結果は表 28 に示されている。(参照 22~25)

表 28 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	984	1,210	投与量: 雄 536、803 及び 1,210 mg/kg 体重、雌 889、1,330 及び 2,000 mg/kg 体重 雄 (803 mg/kg 体重以上)、雌 (889 mg/kg 体重以上): 自発運動低下又は消失、円背位、鎮静 雄 (1,210 mg/kg 体重)、雌 (1,330 mg/kg 体重以上): よろめき歩行、呼吸緩徐、体温低下 死亡例で胸腺及び消化管の変化、膀胱の尿うっ滞及び被毛の汚れ 雄: 1,210 mg/kg 体重で死亡例 雌: 889 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,870	— ¹⁾	投与量: 雄 889、1,330 及び 2,000 mg/kg 体重、雌 1,870 mg/kg 体重 雄 (889 mg/kg 体重以上)、雌 (1,870 mg/kg 体重): 自発運動低下、円背位、鎮静 死亡例で肺及び消化管の変化、膀胱の尿うっ滞及び外陰部被毛の汚れ 雄: 889 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 1,870 mg/kg 体重で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸緩徐、呼吸異常音、鼻吻部赤色物付着、外陰部被毛湿潤
		— ²⁾	>5.15	

				死亡例で口腔舌表面及び気管内への白色粉末付着、肺の黒色斑散在、肺の暗調化、顎下リンパ節の腫大、胃及び小・大腸内容物空虚、膀胱尿うっ滞及び鼻吻部赤色物付着 雌：5.15 mg/L で死亡例
--	--	--	--	--

- 1)：雌 (5 匹) に 1,870 mg/kg の投与量でレピメクチンを投与した結果、死亡例は 1 例のみで半数に満たなかったため、著しい性差はないと判断された。
- 2)：雄 (5 匹) に 5.15 mg/L の投与量でレピメクチンに暴露した結果、検体投与に関連する死亡は確認されなかったため、著しい性差はないと判断された。

(2) 急性毒性試験 (L.A3 及び L.A4)

L.A3 及び L.A4 のラット及びマウス (いずれも一群雌雄各 5 匹) を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。(参照 27、28)

表 29 急性経口毒性試験結果概要 (L.A3 及び L.A4)

動物種	検体	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
Fischer ラット	L.A3	506	>506	投与量：雄 250、400 及び 640 mg/kg 体重、雌 506 mg/kg 体重 雄 (250 mg/kg 体重以上)、雌 (506 mg/kg 体重)：自発運動低下、円背位、鎮静、よろめき歩行 (雄 400 mg/kg 体重以上)、軟便、肛門周囲部被毛汚れ 雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：死亡例なし
	L.A4	>2,000	>2,000	投与量：雌雄 2,000 mg/kg 体重 軟便、肛門周囲部被毛汚れ(雌) 死亡例なし
ICR マウス	L.A3	671	400	投与量：雄 250、400、640 及び 1,020mg/kg 体重、雌 262、419 及び 671 mg/kg 体重 雄 (250 mg/kg 体重以上)、雌 (262 mg/kg 体重以上)：自発運動低下、鎮静、 雄 (640 mg/kg 体重以上)、雌 (419 mg/kg 体重以上)：腹臥位、よろめき歩行 雄：640 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：419 mg/kg 体重以上で死亡例
	L.A4	>2,000	>2,000	投与量：雌雄 2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

(3) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)

レピメクチンの代謝物及び原体混在物の ICR マウス (一群雌 3 匹) を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。(参照 26)

表 30 急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

検体	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物	L.A3-②	300~2,000 自発運動低下、腹臥位、昏迷、昏睡、痙攣、鎮静、呼吸緩徐、 努力呼吸、体温低下、流涙、流涎、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A4-②	300~2,000 自発運動低下、腹臥位、昏迷、昏睡、振戦、痙攣、呼吸緩徐、 体温低下、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A3-③	>2,000 削瘦、自発運動低下、よろめき歩行、呼吸緩徐、立毛、被毛の 汚れ 2,000 mg/kg 体重で死亡例
	L.A4-③	300~2,000 自発運動低下、痙攣、呼吸緩徐、体温低下、立毛、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A3-④	>2,000 症状及び死亡例なし
	L.A4-④	>2,000 症状及び死亡例なし
	L.A3-⑤	300~2,000 自発運動低下、よろめき歩行、鎮静、呼吸緩徐、体温低下 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A4-⑤	>2,000 自発運動低下、努力呼吸、流涎、軽度の体重減少 死亡例なし
	⑨	>2,000 症状及び死亡例なし
	⑩	>2,000 ごく軽度の体重減少 死亡例なし
	L.A3-⑫	>2,000 ごく軽度の体重減少 死亡例なし
	L.A4-⑫	>2,000 死亡例及び症状なし
原体混在物	III	50~300 自発運動低下、腹臥位、横臥位、昏迷、昏睡、鎮静、痙攣、呼吸 緩徐、体温低下、立毛、被毛の汚れ、軽度の体重減少 300 mg/kg 体重で全例が死亡
	IV	50~300 自発運動低下、横臥位、腹臥位、呼吸緩徐、眼球突出、鎮静、体 重減少 300 mg/kg 体重で全例が死亡
	V	5~50 腹臥位、昏迷、痙攣、努力呼吸、体温低下、体重減少 300 mg/kg 体重で全例が死亡
	VIII	300~2,000 自発運動低下、振戦、痙攣、呼吸緩徐、努力呼吸、被毛の汚れ、 腹臥位、昏迷、流涎
	IX	300~2,000 自発運動低下、腹臥位、昏睡、鎮静、呼吸緩徐、努力呼吸、体温 低下、流涙、眼脂、流涎、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	X	>2,000 被毛の汚れ 死亡例なし
	X I	>2,000 はいずれ姿勢、自発運動低下、呼吸緩徐、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で死亡例
	X II	>2,000 自発運動低下、呼吸緩徐 死亡例なし

	X III	>2,000	症状及び死亡例なし
	X IV	>2,000	症状及び死亡例なし
	X V	>2,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 29～31）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	3.47	9.81	28.6
	雌	1.27	3.88	10.8	32.6

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

一般状態、体重及び摂餌量に検体投与に関連した変化は認められず、死亡例も認められなかった。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：3.47 mg/kg 体重/日、雌：3.88 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 32 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れ（投与 11 週後） ・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・ALT、AST、T.Bil 及びカリウム増加 ・TG 減少 ・腎比重量増加 ・副腎束状帯細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れ（投与 11 週後） ・尿量増加 ・RBC、WBC 及び Lym 増加 ・Neu 減少 ・Ht、Hb 及び MCHC 減少 ・ALT 及び AST 増加 ・副腎絶対及び比重量²増加 ・胸腺比重量減少 ・副腎束状帯細胞肥大
170 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Neu 及び Eos 減少 ・骨髓好酸球百分比減少 ・T.Chol 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・Eos 減少 ・MCV 及び MCH 減少 ・骨髓好酸球百分比減少傾向 ・T.Bil 増加、T.Chol 及び TG 減少
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、250 及び 550 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 33 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	250 ppm	550 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.94	12.1	30.8	67.7
	雌	7.16	14.3	37.5	76.6

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：12.1 mg/kg 体重/日、雌：14.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 34 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
550 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例）、切迫と殺（2 例） ・自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位、外陰部被毛湿潤化、痙攣、低体温、流涙（切迫と殺例：投与 4 週後） ・切歯伸長（3 例） ・体重増加抑制傾向 ・食餌効率低下 ・AST 増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・切歯伸長（2 例） ・T.Chol 減少
250 ppm 以上	・T.Bil 増加	・T.Bil 増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 700 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.37	5.52	17.5
	雌	1.37	5.40	18.7

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

雌雄とも死亡例は認められなかった。700 ppm 投与群の雌雄で様々な臨床症状が認められた。そのうち雄 2 例は、投与期間中何度か明瞭な自発運動量の低下を示し、衰弱した状態に陥った。700 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で APTT の短縮が観察されたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で T.Bil 及び I.Bil の増加が、700 ppm 投与群の雌で消瘦等がみられたので、無毒性量は雄で 50 ppm (1.37 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (5.40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 36 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
700 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、自発運動量低下（投与 2 週以降）、眼球結膜充血、嘔吐、歯肉退色 ・ 流涎（投与 1～4 週後：3～4/4 例、投与 5 週以降：1～2/4 例）、流涙、眼脂 ・ 異常姿勢、歩様異常、振戦、筋緊張の低下、衰弱（投与 7 週以降） ・ 体重増加抑制（投与 2 週以降） ・ 摂餌量減少 ・ 尿潜血反応及び尿沈渣中赤血球の出現 ・ TP 及び Glob 減少、A/G 比上昇 ・ ALT 及びビリリン増加 ・ 肝小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、自発運動量低下（投与 2 週以降）、眼球結膜充血、嘔吐 ・ 流涎（投与 1 週以降：1/4 例） ・ 歩様異常、振戦、筋緊張の低下（投与 7 週以降） ・ 体重増加抑制（投与 2～5 週後） ・ 摂餌量減少 ・ 尿潜血反応及び尿沈渣中赤血球の出現 ・ TP 及び Glob 減少、A/G 比上昇 ・ Glu、T.Bil 及び I.Bil 増加、T.Chol 減少 ・ 肝小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以上	・ T.Bil 及び I.Bil 増加	200 ppm 以下
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、60、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 37 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.49	10.0	29.3
	雌	4.04	11.6	35.0

死亡例は認められなかった。また、一般状態の検査、機能検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

500 ppm 投与群の雌で体重の有意な増加が認められた。また、同群の雌雄で摂餌量の増加もみられたことから、これらの変化は検体投与に関連した変化と考えられたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても、雌雄で神経学的検査及び一般毒性に関して投与の影響は認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄：29.3 mg/kg 体重/日、雌：35.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 35）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 38 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.791	2.38	6.69	19.5
	雌	0.976	2.87	8.16	24.8

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

一般状態及び機能検査において投与に関連した変化は認められなかった。

体重及び摂餌量はいくつかの投与群及び測定時期で有意な増加がみられたが、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で Eos 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：2.38 mg/kg 体重/日、雌：2.87 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 39 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 尿中ビリルビン増加 尿中潜血増加 Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 骨髄における赤芽球数増加、顆粒球系/赤芽球系比低下 ALT、AST、GGT、T.Bil 及び I.Bil 増加、カルシウム減少 心及び腎の絶対及び比重量増加 副腎皮質束状帯細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 尿比重減少、尿量増加 尿中ウロビリノーゲン増加 RBC、WBC 及び網状赤血球数増加、Neu 減少 Ht、Hb 及び MCHC 減少 骨髄における赤芽球数、有核細胞、リンパ球数及び形質細胞数増加 カルシウム減少 腎、脾及び副腎絶対及び比重量増加 心及び肝比重量増加 骨髄造血亢進、脾臓うっ血/充血 副腎皮質束状帯細胞肥大 肝細胞脂肪化 変異肝細胞巣
170 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Neu 及び Eos 減少 T.Chol 及び TG 減少 D.Bil 増加 肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> Lym 増加、Eos 減少 MCV、MCH 減少 骨髄における顆粒球系/赤芽球系比低下 ALT、AST、GGT、T.Bil 及び D.Bil、I.Bil 増加、Glu、TG 及び T.Chol 減少
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 40 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.50	2.51	12.2
	雌	0.51	2.58	12.5

雌雄とも死亡はみられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

500 ppm 投与群の雄では、APTT の短縮が観察されたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で歩行異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 2.51 mg/kg 体重/日、雌: 2.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

表 41 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・よろめき歩行 (投与 16~23 週後)、後肢引きずり歩行 (投与 16~53 週後) ・TP 及び Glob 減少、T.Bil 及び I.Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・よろめき歩行 (投与 5~53 週後)、後肢引きずり歩行 (投与 5~53 週後)、流涎 (投与 3~52 週後)、自発運動量低下 (投与 5~9 週後) ・Glob 減少傾向、A/G 比上昇 ・T.Bil 及び I.Bil 増加、T.Chol 減少
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、170 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 42 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	5.73	16.9
	雌	2.57	7.28	22.7

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

腫瘍性病変においては、対照群と投与群の間で発生頻度の有意な増加はみられなかった。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で Eos 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 2.02 mg/kg 体重/日、雌: 2.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 38)

表 43 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Neu 及び Mon 減少 ・ 心及び腎比重量増加 ・ 精巣上体絶対及び比重量増加 ・ 網膜萎縮 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 肝細胞小増殖巣 ・ 精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 72 週以降) ・ WBC 及び Lym 増加 ・ 心絶対及び比重量増加、肝比重量増加 ・ 子宮腔拡張 ・ 骨髓造血亢進 ・ 脾臓うっ血/充血 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 胆管過形成
170 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 及び Eos 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Eos 減少 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 網膜萎縮 ・ 副腎皮質束状帯細胞肥大
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150 及び 450/300³ ppm: 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 44 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450/300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.99	14.7	37.5
	雌	4.69	13.9	36.5

450/300 ppm 投与群の雌雄で、450 ppm で投与していた試験開始後 13 週で、死亡率が有意に高かった。投与量を 300 ppm とした後 (39 週及び 52 週) でも同群の雌で死亡率が有意に高かったが、試験終了時には、雌雄とも対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

³ 450 ppm 投与群で投与開始間もない時期から雌雄で死亡率の増加がみられたため、雄では 35 週以降、雌では 34 週以降に投与量を 450 ppm から 300 ppm に変更した。

150 ppm 以上投与群の雌で、肝比重量の増加が認められたが、増加幅は 150 ppm 投与群において大きく、用量相関性は認められなかった。

病理組織学的検査において、450/300 ppm 投与群の雌でアミロイド腎症の発生頻度の増加がみられたが、これは死亡又は切迫と殺動物での発生、特に 450 ppm 投与時にみられた発生の増加が原因であった。同群の雄でも、2 例だけであったが、450 ppm 投与時の死亡又は切迫と殺動物においてアミロイド腎症が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、450/300 ppm 投与群の雌雄で自発運動の低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄: 14.7 mg/kg 体重/日、雌: 13.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 39)

表 45 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450/300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位 (切迫と殺例: 投与 13 週以降) ・切歯伸長 (2 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位 (切迫と殺例: 投与 13 週以降) ・切歯伸長 (1 例) ・アミロイド腎症
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、50 及び 100 ppm: 平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 46 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.56	3.09	6.16
		雌	2.45	4.96	9.87
	F ₁ 世代	雄	1.71	3.40	6.86
		雌	2.51	4.98	9.85

親動物では、100 ppm 投与群 (P 雌) で腎比重量の増加がみられたが、病理組織学的検査で異常は認められず、F₁ 世代で再現されなかったため、偶発的な変化と考えられた。

児動物では、脳絶対重量の低下が散見されたが、脳比重量には有意な差がみられないこと等から、検体投与に関連のない変化と考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも親動物及び児動物に明らかな毒性所見が

みられなかったので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも本試験の最高用量 100 ppm (P 雄: 6.16 mg/kg 体重/日、P 雌: 9.87 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 6.86 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 9.85 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において繁殖能に対する影響は認められなかった。

なお、本試験に先立って実施された用量設定試験では、親動物で 150 ppm 以上投与群において、親動物の副腎の変化 (肉眼的所見として暗調化、病理組織学的所見として副腎皮質束状帯細胞肥大及び副腎皮質球状帯細胞の脂肪滴減少) 等が認められ、児動物の哺育期間中の生存率の低下 (1,200 ppm 投与群、哺育 0 日: 0%、300 及び 600 ppm 投与群、哺育 4 日: 0%、150 ppm 投与群、哺育 21 日: 37.5%) が認められており、100 ppm は親動物及び児動物いずれに対しても、ほぼ最大無毒性量であると考えられた。(参照 40)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群において副腎絶対及び比重量の増加、副腎皮質束状帯及び網状帯の細胞肥大が認められた。

胎児では、外表検査、内臓検査及び骨格検査において、検体投与に起因する奇形は観察されなかった。しかし、300 mg/kg 体重/日投与群において低体重が認められた。また、同群で何らかの骨格変異を持つ胎児の有意な増加がみられ、個別の所見として胸骨分節配列異常、過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27 の出現頻度の有意な増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量の減少がみられた。摂餌量の著しい低下や摂餌停止がみられた個体では排糞量及び体重も著しく減少し、うち 2 匹が流産した。また、肉眼的病理検査で盲腸内の水溶性又は黒色内容物の貯留の発生頻度が増加した。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 42)

1.3. 遺伝毒性試験

レピメクチンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は表 47 に示されているとおり、全て陰性であったことから、レピメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 43~45)

表 47 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/7 ^h 経口 (+/-S9) ②78.1~5,000 µg/7 ^h 経口 (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	①12.5~100 µg/mL (-S9, 6 時間処理) ②10~50 µg/mL (-S9, 24 時間及び 48 時間処理) ③18.8~150 µg/mL (+S9, 6 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	100, 200, 400 mg/kg 体重/日 (2 日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 [L.A4/L.A3 -②、⑨及び⑩ (動物、植物、水中及び光由来)、③及び④ (動物、土壌、水中及び光由来)、⑤ (植物及び光由来) 並びに⑫ (植物由来)]、原体混在物 (Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ、Ⅼ及びⅮ)、L.A3 及び L.A4 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は表 48 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 54~59)

表 48 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物、原体混在物、L.A3 及び L.A4)

被験物質	対象	処理濃度	結果
代謝物 L.A3-③ 代謝物 L.A4-②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①61.7~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ③313~5,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
代謝物 L.A4-③ 代謝物 L.A3-⑤ 代謝物 L.A4-⑤ 代謝物 L.A3-⑫ 代謝物 L.A4-⑫ 代謝物 L.A3-②	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ②61.7~5,000 µg/7° v-ト (+S9) ③78.1~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ④313~5,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
代謝物⑨ 代謝物⑩		①61.7~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9) ②313~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 L.A3-④ 代謝物 L.A4-④	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①61.7~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9) ②313~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
混在物Ⅲ 混在物Ⅴ 混在物Ⅶ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ③313~5,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
混在物Ⅹ 混在物ⅩⅠ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)		
混在物Ⅳ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①20.6~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ②61.7~5,000 µg/7° v-ト (+S9) ③TA98、TA100、 <i>E. coli</i> : 78.1~5,000 µg/7° v-ト (-S9) TA1535 : 39.1~625 µg/7° v-ト (-S9) TA1537 : 39.4~2,500 µg/7° v-ト (-S9) ④156~5,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
混在物ⅩⅡ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①20.6~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ②61.7~5,000 µg/7° v-ト (+S9) ③78.1~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ④313~5,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
混在物Ⅸ 混在物ⅩⅢ 混在物ⅩⅣ 混在物ⅩⅤ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ②61.7~5,000 µg/7° v-ト (+S9) ③78.1~5,000 µg/7° v-ト (-S9) ④313~5,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
L.A3 L.A4		①20.6~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「レピメクチン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（すいか、たまねぎ等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したレピメクチンのラットを用いた動物体内運命試験において、レピメクチンの主要成分である L.A4 及び L.A3 の単回経口投与後、L.A4 及び L.A3 とも投与 2~4 時間後に C_{max} に達した。 $T_{1/2}$ は L.A4 で 17.6~26.3 時間、L.A3 で 21.1~31.2 時間であり、投与量によって大きな違いはみられなかった。L.A4 及び L.A3 の吸収率の概算値は 30~50%程度と考えられた。投与放射能は主に糞中に排泄された。

組織内では、L.A4 及び L.A3 とも T_{max} 付近では副腎、肝臓及び消化管に比較的高濃度に認められた。糞及び組織中には未変化のレピメクチン (L.A4 又は L.A3) が多く検出された。主要代謝物はレピメクチンの酸化体、オキシム部位の異性体、側鎖エステル部分の加水分解物、安息香酸及び馬尿酸であった。マウスにおいてもラットとほぼ同様の動態であった。

¹⁴C で標識したレピメクチンの植物体内運命試験の結果、植物間の代謝経路の差は認められず、10%TRR を超える代謝物として L.A4/L.A3-②及び⑩が認められた。

野菜、果実及び茶を用いて、レピメクチン、代謝物②及び⑩（参考として代謝物⑨）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。レピメクチンの可食部における最大残留値はほうれんそうの 0.684 mg/kg であった。また、代謝物②、⑩及び⑨の最大残留値はいずれも茶（荒茶）であり、それぞれ 0.036、0.019 及び 0.010 mg/kg であった。魚介類における推定最大残留値は 0.015 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、レピメクチン投与による影響は主に肝臓（肝細胞脂肪化等）、血液（溶血性貧血等）及び切歯伸長（マウス）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、レピメクチンに催奇形性はないと考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として L.A4/L.A3-②及び⑩が認められたが、いずれもラットにおいて検出される代謝物であることから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をレピメクチン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 49 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 50 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 1.37 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 5.52 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 2.51 mg/kg 体重/日、最小毒性量は 12.2 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、得られた毒性所見を検討した結果、より長期の試験の無毒性量である 2.51 mg/kg 体重/日をイヌにおける無毒性量とするのが妥当である

と判断した。また、イヌ以外の無毒性量については、ラットを用いた2年間発がん性試験の2.02 mg/kg 体重/日が最小であったことから、食品安全委員会はこれを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、レピメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた一般薬理試験の200 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.02 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	200 mg/kg 体重
(安全係数)	100

表 49 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 D
ラット	90日間 亜急性毒 性試験	0、20、60、170、 500 ppm 雄:0、1.15、3.47、 9.81、28.6 雌:0、1.27、3.88、 10.8、32.6	雄: 3.47 雌: 3.88	雄: 9.81 雌: 10.8	雌雄: T.Chol 減少等
	90日間 亜急性神 経毒性試 験	0、60、170、500 ppm 雄:0、3.49、10.0、 29.3 雌:0、4.04、11.6、 35.0	雄: 29.3 雌: 35.0	雄: - 雌: -	毒性所見なし (亜急性神経毒性 は認められない)
	1年間 慢性毒性 試験	0、20、60、170、 500 ppm 雄: 0、0.791、 2.38、6.69、19.5 雌: 0、0.976、 2.87、8.16、24.8	雄: 2.38 雌: 2.87	雄: 6.69 雌: 8.16	雌雄: Eos 減少等
	2年間 発がん性 試験	0、60、170、500 ppm 雄:0、2.02、5.73、 16.9 雌:0、2.57、7.28、 22.7	雄: 2.02 雌: 2.57	雄: 5.73 雌: 7.28	雌雄: Eos 減少等 (発がん性は認め られない)
	2世代 繁殖試験	0、25、50、100 ppm P雄: 0、1.56、 3.09、6.16 P雌: 0、2.45、 4.96、9.87 F ₁ 雄: 0、1.71、 3.40、6.86 F ₁ 雌: 0、2.51、 4.98、9.85	親動物及び児動 物 P雄: 6.16 P雌: 9.87 F ₁ 雄: 6.86 F ₁ 雌: 9.85	親動物及び児動 物 P雄: - P雌: - F ₁ 雄: - F ₁ 雌: -	親動物及び児動 物: 毒性所見なし (繁殖能に対する 影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物: 30 胎児: 100	母動物: 100 胎児: 300	母動物: 副腎絶対及 び比重量の増加、副 腎皮質束状帯及び 網状帯の細胞肥大 児動物: 低体重等 (催奇形性は認め られない)
	マウス	90日間 亜急性毒	0、50、100、250、 550 ppm	雄: 12.1 雌: 14.3	雄: 30.8 雌: 37.5

	性試験	雄:0、5.94、12.1、 30.8、67.7 雌:0、7.16、14.3、 37.5、76.6			
	18 か月間 発がん性 試験	0、50、150、 450/300 ppm 雄:0、4.99、14.7、 37.5 雌:0、4.69、13.9、 36.5	雄:14.7 雌:13.9	雄:37.5 雌:36.5	雌雄:自発運動の低 下等 (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、40、100、250	母動物:100 胎児:250	母動物:250 胎児:-	母動物:摂餌量減少 等 胎児:毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
イヌ	90 日間 亜急性毒 性試験	0、50、200、700 ppm 雄:0、1.37、5.52、 17.5 雌:0、1.37、5.40、 18.7	雄:1.37 雌:5.40	雄:5.52 雌:18.7	雄:T.Bil 及び I.Bil 増加 雌:削瘦等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、20、100、500 ppm 雄:0.50、2.51、 12.2 雌:0.51、2.58、 12.5	雄:2.51 雌:2.58	雄:12.2 雌:12.5	雌雄:歩行異常等
ADI			NOAEL:2.02 SF:100 ADI:0.02		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間発がん性試験		

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ADI:一日摂取許容量 SF:安全係数 NOAEL:無毒性量

-:最小毒性量は設定できなかった。

表 50 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、200、600、 2,000	雄：200 雄：爪先立ち歩き、空中正向反射での四肢統合性異常、腹筋及び肢筋緊張度低下
	急性毒性試験	雄：536、803、1,210 雌：889、1,330、 2,000	雄：536 雌：－ 雄：自発運動低下又は消失、円背位、鎮静 雌：死亡（1例）、自発運動低下又は消失、円背位、鎮静
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雌雄：0、200、600、 2,000	雌雄：600 雄：死亡（3例） 雌：死亡（2例）、鈍い動き、歩行失調及び異常歩行
	急性毒性試験	雄：889、1,330、2,000 雌：1,870	雌雄：－ 雌雄：死亡（雌雄各1例）、自発運動低下、円背位、鎮静
ARfD			NOAEL：200 SF：100 ARfD：2
ARfD 設定根拠資料			ラット一般薬理試験

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

代謝物/分解物

上段：L.A3、下段：L.A4

略称	化学名
②	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>E</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>E</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
③	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-18,21,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-18,21,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
④	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑤	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

略称	化学名
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-22-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-22-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5'-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-6',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5'-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-11,13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑧	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5'-ホルミル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-6',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-5'-ホルミル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-11,13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑨	(2 <i>Z</i>)-メトキシイミノ-2-フェニル酢酸
⑩	(2 <i>E</i>)-メトキシイミノ-2-フェニル酢酸
⑪	<i>N</i> -ベンゾイル-グリシン (馬尿酸)
⑫	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>E</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

略称	化学名
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>E</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑬	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑭	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i>)-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i>)-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑮	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i>)-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i>)-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑯	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i>)-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-18,21,22,24-テトラヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i>)-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-18,21,22,24-テトラヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

略称	化学名
⑰	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン -2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン -2-オン
⑱	安息香酸

原体混在物

略称	化学名
Ⅲ	—
Ⅳ	—
Ⅴ	—
Ⅶ	—
Ⅸ	—
Ⅹ	—
X I	—
X II	—
X III	—
X IV	—
X V	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
D.Bil	直接ビリルビン
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合評価
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
I.Bil	間接ビリルビン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					ピメクチン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨(参考)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
公的分析機関																
未成熟 とうもろこし (露地) (種子) 平成24年度	1	19 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
公的分析機関																
だいず (露地) (乾燥子実) 平成20年度	1	10 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	1	7.5 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
社内分析機関																
さといも (露地) (塊茎) 平成23年度	1	9.7 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	1	9.1 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
公的分析機関																

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												
					レピメクセン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨(参考)			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
					公的分析機関			社内分析機関			公的分析機関			社内分析機関			
かんしよ (露地) (塊根) 平成 19 年度	1	10 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関			社内分析機関			公的分析機関			社内分析機関			
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	10 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関			社内分析機関			公的分析機関			社内分析機関			
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	だいこん (露地) (根部) 平成 15 年度	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	公的分析機関			社内分析機関			公的分析機関			社内分析機関		
						<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
						<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	公的分析機関			社内分析機関			公的分析機関			社内分析機関		
						0.002	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
						<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					レピメクチン			代謝物②			代謝物④			代謝物⑤ (参考)		
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値
					公的分析機関											
だいこん (露地) (葉部) 平成 15 年度	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	公的分析機関											
					0.050	0.049	0.027	0.027	0.027	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
					0.022	0.021	0.015	0.015	0.014	0.007	0.007	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	社内分析機関											
					0.008	0.007	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
					0.022	0.021	0.009	0.009	0.008	0.007	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	公的分析機関											
					0.055	0.051	0.029	0.029	0.027	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009
					0.032	0.029	0.019	0.019	0.018	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	社内分析機関											
					0.007	0.006	0.004	0.004	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
					0.031	0.030	0.013	0.013	0.012	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
1	15 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関												
				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関												
				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
かぶ (施設) (根部) 平成 22 年度	1	15 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関											
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関												
				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PEH (日)	残留値(mg/kg)																		
					ピシタチン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨(参考)									
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
					公的分析機関																		
かぶ (施設) (葉部) 平成22年度	1	15 g ai/ha EC	3	1 3 7		0.11	0.10																
						0.10	0.10																
	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7		0.16	0.16																
						0.05	0.05																
	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7		0.03	0.03																
はくさい (露地) (茎葉) 平成14年度	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14		0.004	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
						0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	24.2 g ai/ha EC	3	3 7 14		0.004	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
						0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	24.2 g ai/ha EC	3	3 7 14		0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
公的分析機関												社内分析機関											
はくさい (露地) (茎葉) 平成14年度	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14		0.008	0.007	0.002	0.002	0.002	0.002	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005		
						0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	24.2 g ai/ha EC	3	3 7 14		0.012	0.010	0.003	0.003	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
						0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	24.2 g ai/ha EC	3	3 7 14		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
公的分析機関												社内分析機関											

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 回数 場所 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										
					レピダクチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨(参考)				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
公的分析機関															
キャベツ (露地) (葉球) 平成14年度	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	0.004	0.004	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.003	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	15 g ai/ha EC	3	3 7 14	0.003	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
社内分析機関															
こまつな (施設) (莖葉) 平成19年度	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.004	0.003	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1	15 g ai/ha EC	3	3 7 14	0.011	0.010	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.003	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
公的分析機関															
こまつな (施設) (莖葉) 平成19年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.119	0.116									
					0.051	0.050									
					0.015	0.015									
	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.320	0.315									
					0.195	0.192									
					0.078	0.076									
社内分析機関															
こまつな (施設) (莖葉) 平成19年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.247	0.242									
					0.085	0.082									
					0.037	0.033									
	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.421	0.420									
					0.276	0.271									
					0.120	0.116									

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					レメクチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑪ (参考)									
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値								
みずな (露地) (茎葉) 平成 19 年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関															
					0.072	0.038	0.037	0.017	0.016	0.013	0.032	0.011	0.008	0.022	0.012	0.004				
					0.071	0.038	0.036	0.017	0.016	0.013	0.032	0.011	0.008	0.022	0.012	0.004				
	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関															
					0.072	0.038	0.037	0.017	0.016	0.013	0.032	0.011	0.008	0.022	0.012	0.004				
					0.071	0.038	0.036	0.017	0.016	0.013	0.032	0.011	0.008	0.022	0.012	0.004				
カリフラワー (露地) (花蕾) 平成 20 年度	1	30 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関															
					0.032	0.011	0.008	0.023	0.014	0.005	0.017	0.006	0.004	0.019	0.010	0.005				
					0.032	0.011	0.008	0.023	0.014	0.005	0.017	0.006	0.004	0.019	0.010	0.005				
	1	30 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関															
					0.032	0.011	0.008	0.023	0.014	0.005	0.017	0.006	0.004	0.019	0.010	0.005				
					0.032	0.011	0.008	0.023	0.014	0.005	0.017	0.006	0.004	0.019	0.010	0.005				
カリフラワー (露地) (花蕾) 平成 21 年度	1	28.2 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関															
					0.017	0.006	0.004	0.019	0.018	0.009	0.004	0.004	0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	0.006	0.006	0.006
					0.017	0.006	0.004	0.019	0.018	0.009	0.004	0.004	0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	0.006	0.006	0.006
	1	28.2 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関															
					0.017	0.006	0.004	0.019	0.018	0.009	0.004	0.004	0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	0.006	0.006	0.006
					0.017	0.006	0.004	0.019	0.018	0.009	0.004	0.004	0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	0.006	0.006	0.006
フロコリー (露地) (花蕾) 平成 16 年度	1	30 g ai/ha EC	3	3 7 14	社内分析機関															
					0.004	0.003	<0.001	0.006	0.006	0.003	0.004	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.006	0.007	0.006	
					0.004	0.003	<0.001	0.006	0.006	0.003	0.004	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.006	0.007	0.006	
	1	22.7 g ai/ha EC	3	3 7 14	公的分析機関															
					0.004	0.003	<0.001	0.006	0.006	0.003	0.004	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.006	0.007	0.006	
					0.004	0.003	<0.001	0.006	0.006	0.003	0.004	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.006	0.007	0.006	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					レタダチン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨(参考)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
					社内分析機関											
のざわな (露地) (茎葉) 平成19年度	1	30 g ai/ha EC	3	3	7	0.006	0.006	0.002	0.002	0.007	0.006	0.005	0.005			
						0.002	0.002	<0.001	<0.001	0.007	0.007	0.006	0.006			
						0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.005	0.005	0.005			
	1	22.7 g ai/ha EC	3	7	14	3	0.013	0.012	0.004	0.004	0.009	0.008	0.006			
							0.005	0.004	0.001	0.001	0.005	0.005	0.005			
							0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	0.006			
	1	20 g ai/ha EC	3	7	14	1	0.023	0.022								
							0.014	0.014								
							0.008	0.008								
	1	20 g ai/ha EC	3	7	14	3	0.039	0.038								
							0.017	0.016								
							0.011	0.010								
結球レタス (施設) (茎葉) 平成14年度	1	20 g ai/ha EC	3	7	14	0.014	0.014	0.005	0.004	<0.005	<0.005	<0.005				
						0.009	0.009	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.005				
						<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005				
	1	20 g ai/ha EC	3	7	14	3	0.018	0.018	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005			
							0.006	0.006	0.003	0.003	0.005	0.005	0.005			
							0.004	0.004	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005			
	1	20 g ai/ha EC	3	7	14	3	0.018	0.017	0.005	0.005	0.005	0.005	<0.005			
							0.008	0.008	0.004	0.004	0.005	0.005	<0.005			
							0.005	0.004	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005			
	1	20 g ai/ha EC	3	7	14	3	0.020	0.019	0.008	0.007	<0.005	<0.005	<0.005			
							0.014	0.014	0.008	0.007	0.006	0.006	<0.005			
							0.003	0.002	<0.001	<0.001	0.005	0.005	<0.005			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (回)	残留値(mg/kg)															
					レメタグチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨(参考)									
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値								
					社内分析機関															
リーフレタス (非結球レタス) (露地) (茎葉) 平成19年度	1	20 g ai/ha ^{EC}	3	1 3 7	0.149	0.148	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.035	0.034	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					<0.002	<0.002	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	20 g ai/ha ^{EC}	3	1 3 7	0.208	0.200	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				0.085	0.082	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				0.016	0.016	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
サラダダ菜 (非結球レタス) (施設) (茎葉) 平成20年度	1	20 g ai/ha ^{EC}	3	1 3 7	0.486	0.476	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
					0.181	0.179	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.042	0.040	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	20 g ai/ha ^{EC}	3	1 3 7	0.295	0.293	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				0.204	0.202	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				0.072	0.070	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
食用ざく (施設) (花き全体) 平成24年度	1	10 g ai/ha ^{EC}	3	1 3 7	0.28	0.28	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
					0.09	0.09	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	10 g ai/ha ^{EC}	3	1 3 7	0.20	0.20	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				0.10	0.10	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
さく(葉) (施設) (葉) 平成24年度	1	10 g ai/ha ^{EC}	3	3 7 14	0.10	0.10	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
					<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	10 g ai/ha ^{EC}	3	3 7 14	0.13	0.12	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					レピメグチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨(参考)			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
公的分析機関														
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 25 年度	1	17.9 g ai/ha EC*	3	1 3 7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/		
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/			
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/			
	1	17.6 g ai/ha EC*	3	1 3 7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/		
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/			
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/			
公的分析機関														
ねぎ (露地) (茎葉) 平成 15 年度	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005			
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005			
	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.005		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
	社内分析機関													
	1	20 g ai/ha EC	3	3 7 14	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005			
<0.001					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005				
0.002					0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005				
<0.001					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005				
<0.001					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005				
社内分析機関														
アスパラガス (施設) (若莖) 平成 20 年度	1	30 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.028	0.028	/	/	/	/	/	/		
					0.003	0.003	/	/	/	/	/			
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/			
	1	27.8 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.005	0.004	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/			
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)																		
					ビメクテン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨ (参考)									
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値								
					公的分析機関										社内分析機関								
トマト (施設) (果実) 平成 16 年度	1	25 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.007	0.006	0.001	0.001	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					0.002	0.002	0.001	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	25 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.005	0.004	0.002	0.002	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.004	0.004	0.002	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ミニトマト (施設) (果実) 平成 16 年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 7 14	0.007	0.006	0.001	0.001	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	20 g ai/ha EC	3	1 7 14	0.075	0.074	0.011	0.011	0.011	0.011	0.007	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006		
					0.019	0.018	0.008	0.008	0.008	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	
					0.016	0.016	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	
1	20 g ai/ha EC	3	1 7 14	0.052	0.051	0.003	0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
				0.037	0.036	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006		
				0.033	0.032	0.007	0.007	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006		
1	20 g ai/ha EC	3	1 7 14	0.095	0.089	0.014	0.014	0.012	0.012	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008			
				0.030	0.027	0.011	0.011	0.010	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008		
				0.020	0.018	0.008	0.008	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006		
1	20 g ai/ha EC	3	1 7 14	0.075	0.069	0.005	0.005	0.004	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005			
				0.046	0.045	0.011	0.011	0.011	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007			
				0.033	0.033	0.009	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					レベメクテン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑪ (参考)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
公的分析機関																
ピーマン (露地) (果実) 平成 15 年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.010	0.010	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.005	0.005	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.004	0.003	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	19.3 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.022	0.021	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.014	0.013	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.007	0.006	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
社内分析機関																
なす (施設) (果実) 平成 16 年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.012	0.012	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.008	0.007	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.002	0.002	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	19.3 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.028	0.024	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.015	0.014	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.008	0.007	/	/	/	/	/	/	/	/		
公的分析機関																
なす (施設) (果実) 平成 16 年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.005	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.006	0.006	0.006			
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	0.007	0.007	0.007			
	1	21.1 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.029	0.028	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	0.007	0.007	0.007		
					0.013	0.012	0.001	0.001	0.009	0.008	0.008	0.008				
					0.005	0.005	<0.001	<0.001	0.012	0.012	0.012	0.012				
社内分析機関																
なす (施設) (果実) 平成 16 年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.007	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.005	0.005	0.005			
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.005	0.005	0.005			
	1	21.1 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.023	0.022	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	0.009	0.009	0.009		
					0.012	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	0.008	0.008	0.008	0.008			
					0.008	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	0.009	0.009	0.009			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					レピククチン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨ (参考)		
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値
公的分析機関																
きゅうり (施設) (果実) 平成 22 年度	1	28 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	24.8 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
公的分析機関																
すいか (施設) (果肉) 平成 25 年度	1	25 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	27.9 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
公的分析機関																
メロン (施設) (果実) 平成 15 年度	1	30 g ai/ha EC *	4	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	26.5 g ai/ha EC*	4	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
社内分析機関																
きゅうり (施設) (果実) 平成 22 年度	1	28 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	24.8 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
社内分析機関																
すいか (施設) (果肉) 平成 25 年度	1	25 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	27.9 g ai/ha EC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
社内分析機関																
メロン (施設) (果実) 平成 15 年度	1	30 g ai/ha EC *	4	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	26.5 g ai/ha EC*	4	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					ビメクテン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨(参考)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
					公的分析機関											
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成20年度	1	15 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関											
					0.624	0.614	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.264	0.255	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	15 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関											
					0.224	0.224	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.151	0.151	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
さやいんげん (施設) (さや) 平成22年度	1	9.3、9.7 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関											
					0.684	0.683	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.304	0.295	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	15 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関											
					0.172	0.171	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					0.132	0.128	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
さやいんげん (施設) (さや) 平成22年度	1	9.3、9.7 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関											
					0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	15 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関											
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					レピタクチン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨(参考)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
さやえんどう (施設) (さや) 平成23年度	1	19.7 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関											
					0.05	0.04	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	24.2 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関											
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
					<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/		
えだまめ (露地) (さや) 平成20年度	1	10 g ai/ha EC	3	1 3 7	公的分析機関											
					0.007	0.007	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.005	0.005	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	10 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関											
					0.014	0.014	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.003	0.003	/	/	/	/	/	/	/	/		
1	10 g ai/ha EC	3	1 3 7	社内分析機関												
				0.006	0.006	/	/	/	/	/	/	/	/			
				0.004	0.004	/	/	/	/	/	/	/	/			
温州みかん (施設) (果肉) 平成17年度	1	50 g ai/ha EC	4	1 3 7	公的分析機関											
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	1	55 g ai/ha EC	4	1 3 7	公的分析機関											
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (回)	残留値(mg/kg)											
					レピメクテン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨ (参考)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
					社内分析機関											
	1	50 g ai/ha EC	4	1 3 7	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	1	55 g ai/ha EC	4	1 3 7	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	温州みかん (施設) (果皮) 平成 17 年度	1	50 g ai/ha EC	4	1 3 7	0.064	0.061	0.023	0.022	0.009	0.009	0.010	0.010	0.010		
						0.028	0.027	0.017	0.017	0.010	0.010	0.010				
1		55 g ai/ha EC	4	1 3 7	0.017	0.016	0.014	0.013	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006			
					0.035	0.034	0.010	0.010	0.006	0.006	0.006					
1		55 g ai/ha EC	4	1 3 7	0.028	0.027	0.013	0.012	0.007	0.007	0.008	0.008	0.008			
					0.017	0.016	0.011	0.011	0.008	0.008	0.008					
夏みかん (露地) (果実) 平成 16 年度	1	29.7 g ai/ha EC	4	3 7 14	0.070	0.067	0.021	0.020	0.010	0.010	0.010	0.010	0.005			
					0.023	0.023	0.012	0.012	0.010	0.010	0.010	0.005				
	1	55 g ai/ha EC	4	1 3 7	0.019	0.018	0.012	0.012	0.007	0.007	0.008	0.008	<0.005			
					0.047	0.044	0.012	0.012	0.006	0.006	0.008	<0.005				
	1	55 g ai/ha EC	4	1 3 7	0.030	0.028	0.013	0.012	0.008	0.008	0.008	0.008	<0.005			
					0.018	0.018	0.011	0.011	0.008	0.008	0.008	<0.005				
1	120・160 g ai/ha EC*	4	3 7 14	0.006	0.006	0.003	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				0.003	0.003	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
1	120・160 g ai/ha EC*	4	3 7 14	0.004	0.004	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				0.003	0.003	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										
					レピメンチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨ (参考)				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
社内分析機関															
すだち (露地) (果実) 平成17年度	1	29.7 g ai/ha EC	4	3 7 14	0.004	0.004	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.003	0.003	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.003	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
1	120・160 g ai/ha EC*	3 7 14	4	3 7 14	0.005	0.005	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.003	0.003	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.003	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
社内分析機関															
すだち (露地) (果実) 平成17年度	1	50 g ai/ha EC	4	3 7 14	0.015	0.014	0.007	0.007	0.009	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	
					0.012	0.012	0.005	0.005	0.009	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	
					0.008	0.007	0.004	0.004	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	
社内分析機関															
ゆず (露地) (果実) 平成14年度	1	67 g ai/ha EC	2	3 7 14	0.005	0.004	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
1	50 g ai/ha EC	3 7 14	2	3 7 14	0.004	0.004	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.003	0.002	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
1	50 g ai/ha EC	3 7 14	4	3 7 14	0.009	0.009	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.003	0.003	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
					0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
社内分析機関															
かぼす (露地) (果実) 平成17年度	1	64 g ai/ha EC	4	3 7 14	0.005	0.005	0.003	0.003	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	
					0.002	0.002	0.001	0.001	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	
					0.002	0.002	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					レベンチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨ (参考)			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
公的分析機関														
りんご (露地) (果実) 平成16年度	1	50 g ai/ha sc *	3	1 3 7 14	0.015	0.015	0.003	0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.010	0.010	0.002	0.002	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.005	0.005	0.002	0.002	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.007	0.006	0.003	0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	50 g ai/ha sc *	3	1 3 7 14	0.027	0.026	0.009	0.009	0.009	0.009	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.015	0.015	0.009	0.009	0.009	0.009	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.010	0.010	0.008	0.008	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.007	0.007	0.006	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
社内分析機関														
日本なし (露地) (果実) 平成16年度	1	50 g ai/ha sc *	3	1 3 7 14	0.015	0.014	0.003	0.003	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.010	0.010	0.002	0.002	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.008	0.006	0.003	0.003	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.004	0.004	0.002	0.002	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	50 g ai/ha sc *	3	1 3 7 14	0.031	0.029	0.011	0.011	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.021	0.018	0.011	0.011	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.011	0.010	0.008	0.008	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.009	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
公的分析機関														
日本なし (露地) (果実) 平成16年度	1	50 g ai/ha sc *	3	1 3 7 14	0.026	0.025	0.011	0.011	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.021	0.020	0.007	0.007	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.011	0.010	0.007	0.007	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.009	0.008	0.006	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	35 g ai/ha sc *	3	1 3 7 14	0.019	0.019	0.004	0.004	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.018	0.018	0.003	0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.012	0.012	0.005	0.005	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.007	0.007	0.003	0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										
					レピメクチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨(参考)				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
社内分析機関															
	1	50 g ai/ha sc *	3	1 3	0.029	0.029	0.011	0.011	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.017	0.016	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	35 g ai/ha sc *	3	7 14	0.015	0.015	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.011	0.010	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	35 g ai/ha sc *	3	7 14	0.024	0.021	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.019	0.017	0.003	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
1	35 g ai/ha sc *	3	7 14	0.012	0.012	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				0.007	0.007	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
公的分析機関															
もも (露地) (果肉) 平成19年度	1	20 g ai/ha sc	3	1 3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	1	20 g ai/ha sc	3	1 3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	1	20 g ai/ha sc	3	1 3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
1	20 g ai/ha sc	3	1 3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
社内分析機関															
もも (露地) (果皮) 平成19年度	1	20 g ai/ha sc	3	1 3	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	
					0.095	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092		
	1	20 g ai/ha sc	3	1 3	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036		
					0.271	0.270	0.270	0.270	0.270	0.270	0.270	0.270	0.270		
	1	20 g ai/ha sc	3	1 3	0.246	0.246	0.244	0.244	0.244	0.244	0.244	0.244	0.244		
					0.194	0.194	0.188	0.188	0.188	0.188	0.188	0.188	0.188		
1	20 g ai/ha sc	3	1 3	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106	0.106			
				0.095	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										
					レピタリン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨(参考)				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
社内分析機関															
おうとう (露地) (果実) 平成19年度	1	20 g ai/ha SC	3	1 3 7	0.211	0.210	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.081	0.080	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	20 g ai/ha SC	3	1 3 7	0.070	0.068	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.688	0.637	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	20 g ai/ha SC	3	1 3 7	0.584	0.543	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.441	0.427	/	/	/	/	/	/	/	/	/
社内分析機関															
おうとう (露地) (果実) 平成19年度	1	20 g ai/ha SC	3	1 3 7	0.009	0.009	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.014	0.014	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	20 g ai/ha SC	3	1 3 7	<0.001	<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.020	0.020	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	20 g ai/ha SC	3	1 3 7	0.027	0.026	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					0.009	0.009	/	/	/	/	/	/	/	/	/
公的分析機関															
いちご (施設) (果実) 平成16年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.097	0.096	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					0.049	0.048	0.008	0.008	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	
	1	30 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.018	0.018	0.005	0.005	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009
					0.106	0.100	0.017	0.016	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	30 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.087	0.087	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018
					0.078	0.076	0.021	0.021	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009
社内分析機関															
いちご (施設) (果実) 平成16年度	1	20 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.113	0.110	0.010	0.010	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
					0.039	0.038	0.008	0.008	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	
	1	30 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.019	0.018	0.006	0.006	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
					0.117	0.116	0.018	0.018	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	30 g ai/ha EC	3	1 3 7	0.093	0.092	0.018	0.018	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
					0.058	0.056	0.017	0.016	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												
					レピシクジン			代謝物②			代謝物⑩			代謝物⑨(参考)			
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値
					公的分析機関												
ぶどう (施設) (果実) 平成17年度	1	30 g ai/ha SC	3		1	0.013	0.013	0.001	0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						0.010	0.010	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						0.008	0.008	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	30 g ai/ha SC	3		1	0.062	0.062	0.011	0.011	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						0.056	0.054	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
						0.048	0.046	0.013	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	茶 (露地) (荒茶) 平成16年度	1	30 g ai/ha SC	3		1	0.019	0.019	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
							0.013	0.012	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
							0.011	0.010	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	30 g ai/ha SC	3		1	0.073	0.072	0.014	0.014	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
							0.072	0.070	0.015	0.014	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
							0.044	0.042	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
茶 (露地) (荒茶) 平成16年度		1	20 g ai/ha EC	2		7	0.064	0.064	0.036	0.036	0.017	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016
							0.005	0.004	0.003	0.003	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
							<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
		1	20 g ai/ha EC	2		7	0.018	0.018	0.010	0.010	0.011	0.011	0.011	0.011	0.011	0.011	0.011
							0.008	0.008	0.005	0.004	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
							0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	20 g ai/ha EC	2		7	0.054	0.053	0.031	0.030	0.019	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018		
						0.004	0.003	0.002	0.002	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	
						<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	
	1	20 g ai/ha EC	2		7	0.021	0.018	0.011	0.010	0.015	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014		
						0.006	0.006	0.003	0.002	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	
						<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										
					レピメクチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨(参考)				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
茶 (露地) (浸出液) 平成 16 年度	1	20 g ai/ha EC	2	7 14 21	社内分析機関										
					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					0.016	0.008	0.008	0.008	0.016	0.008	0.008	0.008	0.009	0.007	0.006
	1				7 14 21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
						0.013	0.012	0.008	0.008	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005

注) SC: 7077[®] N、EC: 乳剤、/: 測定値なし

- ・代謝物⑨については、社内分析機関のみの分析値であるため、参考として示した。
- ・農薬の作物名及び希釈倍率が、登録されている又は申請された使用方法から逸脱している場合は、作物名又は使用量に*を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児 (1~6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
だいこん類 (根)	0.002	33	0.07	11.4	0.02	20.6	0.04	45.7	0.09
だいこん類 (葉)	0.051	1.7	0.09	0.6	0.03	3.1	0.16	2.8	0.14
かぶ類 (葉)	0.18	0.3	0.05	0.1	0.02	0.1	0.02	0.6	0.11
はくさい	0.01	17.7	0.18	5.1	0.05	16.6	0.17	21.6	0.22
キャベツ	0.01	24.1	0.24	11.6	0.12	19	0.19	23.8	0.24
こまつな	0.42	5	2.10	1.8	0.76	6.4	2.69	6.4	2.69
きょうな	0.071	2.2	0.16	0.4	0.03	1.4	0.10	2.7	0.19
カリフラワー	0.032	0.5	0.02	0.2	0.01	0.1	0.00	0.5	0.02
ブロッコリー	0.012	5.2	0.06	3.3	0.04	5.5	0.07	5.7	0.07
その他のアブラナ 科野菜	0.038	3.4	0.13	0.6	0.02	0.8	0.03	4.8	0.18
レタス	0.476	9.6	4.57	4.4	2.09	11.4	5.43	9.2	4.38
その他のきく科野 菜	0.28	1.5	0.42	0.1	0.03	0.6	0.17	2.6	0.73
ねぎ	0.002	9.4	0.02	3.7	0.01	6.8	0.01	10.7	0.02
アスパラガス	0.028	1.7	0.05	0.7	0.02	1	0.03	2.5	0.07
トマト	0.089	32.1	2.86	19	1.69	32	2.85	36.6	3.26
ピーマン	0.024	4.8	0.12	2.2	0.05	7.6	0.18	4.9	0.12
なす	0.028	12	0.34	2.1	0.06	10	0.28	17.1	0.48
きゅうり	0.02	20.7	0.41	9.6	0.19	14.2	0.28	25.6	0.51
ほうれんそう	0.683	12.8	8.74	5.9	4.03	14.2	9.70	17.4	11.9
未熟えんどう	0.04	1.6	0.06	0.5	0.02	0.2	0.01	2.4	0.10
未熟いんげん	0.02	2.4	0.05	1.1	0.02	0.1	0.00	3.2	0.06
えだまめ	0.014	1.7	0.02	1	0.01	0.6	0.01	2.7	0.04
みかん	0.002	17.8	0.04	16.4	0.03	0.6	0.00	26.2	0.05
なつみかん	0.006	1.3	0.01	0.7	0.00	4.8	0.03	2.1	0.01
その他のかんきつ	0.014	5.9	0.08	2.7	0.04	2.5	0.04	9.5	0.13
おうとう	0.026	0.4	0.01	0.7	0.02	0.1	0.00	0.3	0.01
いちご	0.116	5.4	0.63	7.8	0.90	5.2	0.60	5.9	0.68
ぶどう	0.072	8.7	0.63	8.2	0.59	20.2	1.45	9	0.65
茶	0.064	6.6	0.42	1	0.06	3.7	0.24	9.4	0.60
みかんの皮	0.067	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
魚介類	0.015	93.1	1.40	39.6	0.59	53.2	0.80	115	1.72

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児 (1~6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
合計			24.0		11.6		25.6		29.5

注)・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照別紙3)。

- ・ff：平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照63)の結果に基づく農産物摂取量(g/人日)
- ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたレピメクチンの推定摂取量(μg/人日)
- ・その他のアブラナ科野菜については、のぎわなの値を用いた。
- ・レタスについては、結球レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・その他のかんきつについては、すだち、ゆず及びかぼすのうち残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・その他のかき科野菜については、食用ぎく及びきく(葉)のうち残留値の高い食用ぎくの値を用いた。
- ・未成熟とうもろこし(種子)、だいず(乾燥子実)、さといも(塊茎)、かんしょ(塊根)、かぶ(根部)、たまねぎ、すいか及びもも(果肉)については全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

1. 農薬抄録レピメクチン（殺虫剤）（平成19年1月15日改訂）：三共アグロ株式会社、2007年、一部公表
2. ¹⁴C 標識レピメクチンを用いたラット代謝試験（単回経口投与）（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2006年、未公表
3. ¹⁴C 標識レピメクチンを用いたラット代謝試験（14日間反復経口投与）（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2006年、未公表
4. ¹⁴C 標識レピメクチンを用いたラット代謝試験（静脈投与）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004年、未公表
5. レピメクチンを用いたラット体内分布試験（90日間混餌投与）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004年、未公表
6. レピメクチンを用いたラット体内分布試験（1年間混餌投与）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004年、未公表
7. 茶における代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
8. みかんにおける代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
9. 大根における代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
10. はつか大根における土壌から植物体への移行性試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
11. 好氣的土壌代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004年、未公表
12. 土壌吸着性試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005～2006年、未公表
13. 加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
14. 加水分解試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2000年、未公表
15. 水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
16. 水中光分解試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、1999年、未公表
17. レピメクチンの土壌残留試験成績：三共アグロ（株）農業科学研究所、2003年、未公表
18. レピメクチンの作物残留試験成績：三共アグロ（株）農業科学研究所、2002～2005年、未公表
19. レピメクチンの作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター、2002～2005年、未公表
20. レピメクチン 乳汁への移行試験：三共アグロ株式会社、2003年、未公表

21. レピメクチンにおける薬理試験 (GLP 対応) : (株) 環境バイリス研究所、2004 年、未公表
22. ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.1) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
23. マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.2) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
24. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
25. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2003 年、未公表
26. マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.28~50) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005~2006 年、未公表
27. ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.85,87) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
28. マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.86,88) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
29. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
30. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
31. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
32. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
33. イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
34. マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
35. ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
36. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
37. イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
38. ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
39. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
40. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表

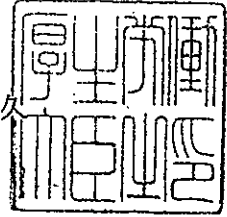
41. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
42. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
43. 細菌を用いた復帰突然変異性試験 (資料 No.24) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
44. チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
45. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
46. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No.51~73) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005~2006 年、未公表
47. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No.89、90) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
48. 食品健康影響評価について (平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305003 号)
49. レピメクチンの安全性評価資料の追加提出 : 三共アグロ株式会社、2008 年、未公表
50. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21 年 3 月 26 日付け府食第 282 号)
51. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示 370 号) の一部を改正する件について (平成 22 年 5 月 19 日付け厚生労働省告示 216 号)
52. 食品健康影響評価について (平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 11 号)
53. 農薬抄録レピメクチン (殺虫剤) (平成 22 年 8 月 26 日改訂) : 三井化学アグロ株式会社、一部公表
54. E-237 の代謝試験 : [B-¹⁴C]E-909 のマウスにおける代謝研究 - 排泄試験 (GLP 対応) : 三共アグロ (株) 農業科学研究所、2007 年、未公表
55. E-237 の代謝試験 : [B-¹⁴C]E-241 のマウスにおける代謝研究 - 排泄試験 (GLP 対応) : 三共アグロ (株) 農業科学研究所、2007 年、未公表
56. レピメクチンの作物残留性試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、未公表
57. レピメクチンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
58. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 2 月 16 日付け府食第 167 号)
59. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示 370 号) の一部を改正する件について (平成 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省告示 45 号)
60. 食品健康影響評価について (平成 26 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 9 号)
61. 農薬抄録レピメクチン (殺虫剤) (平成 25 年 9 月 4 日改訂) : 三井化学アグロ株式会社、一部公表
62. レピメクチンの作物残留性試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、未公表
63. 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
64. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 26 年 4 月 22 日付け府食第 328 号)

65. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件について（平成 27 年 3 月 26 日付け厚生労働省告示 137 号）
66. 食品健康影響評価について（平成 27 年 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 4 号）
67. 農薬抄録レピメクチン（殺虫剤）（平成 26 年 8 月 28 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
68. レピメクチンの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、未公表

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくエトキサゾールに係る食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

エトキサゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：エトキサゾール [Etoxazole (ISO)]

(2) 用途：殺虫・殺ダニ剤

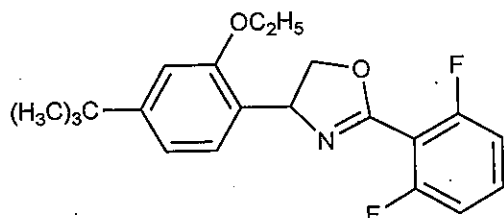
オキサゾリン環を有する殺虫・殺ダニ剤である。キチン生合成を阻害する昆虫発育制御物質として作用し、孵化及び脱皮を阻害することにより殺虫効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-5-*tert*-Butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole (IUPAC)

Oxazole, 2-(2,6-difluorophenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)-2-ethoxyphenyl]-4,5-dihydro- (CAS: No. 153233-91-1)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{21}H_{23}F_2NO_2$
分子量	359.41
水溶解度	$7.04 \times 10^{-5} \text{ g/L (20}^\circ\text{C)}$
分配係数	$\log_{10} P_{ow} = 5.52 \text{ (20}^\circ\text{C)}$

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

① 10.0%エトキサゾールフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エトキサゾールを含む農薬の総使用回数			
かんきつ (みかんを除く)	ミカンハダニ	2000~3000倍	200~700 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内	散布	2回以内			
	ミカンサビダニ	2000倍								
みかん	ミカンハダニ	2000~3000倍		収穫前日まで						
	ミカンサビダニ	2000倍								
りんご	リンゴハダニ	2000~3000倍		収穫14日前まで						
	ナミハダニ									
なし	ハダニ類	2000倍		収穫7日前まで				1回	1回	
もも	モモサビダニ							2回以内	2回以内	2回以内
ぶどう	ハダニ類									
びわ	ミカンハダニ									
ネクタリン	ハダニ類									
すもも										
マンゴー										
おうとう			収穫14日前まで	1回	1回					
いちじく			収穫前日まで							
			収穫7日前まで							
ホップ	ハダニ類		100~350 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	2回以内				
きゅうり					1回	1回				
すいか										
メロン										
とうがん										
なす										
いちご										

① 10.0%エトキサゾールフロアブル (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エトキサゾールを含む農薬の総使用回数
かんしょ	ハダニ類	2000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
あずき				収穫7日前まで			
しそ		3000倍		収穫前日まで			
きく(葉)		2000倍		収穫3日前まで	1回		1回
食用ミニバラ							
茶	カンザワハダニ	1000~3000倍	200~400 L/10 a	摘採14日前まで			

② 5.0%エトキサゾール・7.5%フェンプロパトリン水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エトキサゾールを含む農薬の総使用回数	
かんきつ	ミカンハダニ カメムシ類 チャノキロアザ ミウマ	1000~1500倍	200~700 L/10 a	収穫21日前まで	2回以内	散布	2回以内	
	りんご	ミカンサビダニ		1000倍				収穫14日前まで
なし	モモシンクイガ	1500倍		1000倍				
	リンゴハダニ、 ナミハダニ							
すいか	シンクイムシ類	1000~1500倍	150~350 L/10 a	収穫前日まで	1回	1回		
	ハダニ類	1000倍						
なす	アブラムシ類	1500倍		150~350 L/10 a	収穫前日まで		1回	1回
	ハダニ類							

② 5.0%エトキサゾール・7.5%フェンプロパトリン水和剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エトキサゾールを含む農薬の総使用回数
茶	カンザワハダニ チャノキイロアザ ミウマ チャノコカクモン ハマキ チャノミドリヒメ ヨコバイ チャノホソガ	1000倍	200~400 L/10 a	摘採21日 前まで	1回	散布	1回

③ 5.0%エトキサゾール・2.0%オレイン酸ナトリウムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エトキサゾールを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ ミカンサビダニ	1000倍	200~700 L/10 a	収穫21日 前まで	2回以内	散布	2回以内
りんご なし	ハダニ類			収穫14日 前まで			
きゅうり いちご			150~350 L/10 a	収穫前日 まで	1回		1回
茶	カンザワハダニ		200~400 L/10 a	摘採14日 前まで			

④ 8.0%エトキサゾール・3.6%ピリミジフェンフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エトキサゾールを含む農薬の総使用回数
茶	カンザワハダニ チャノナガサビダニ	2000倍	200~400 L/10 a	摘採14日前まで	1回	散布	1回

(2) 農薬としての海外での使用方法

① 11%エトキサゾール水和剤 (豪州)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
もも ネクタリン	ナミハダニ マメハダニ	38.5 g ai/ha	収穫7日前まで	1回	散布
綿実			収穫21日前まで		

ai:active ingredient (有効成分)

② 72%エトキサゾール水和剤 (米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
アーモンド	ナミハダニ 太平洋ハダニ リンゴハダニ	0.135 lb ai/A	収穫7日前まで	2回	散布
おうとう			収穫14日前まで	1回	
なし				2回	
ペカン	ナミハダニ		収穫7日前まで	1回	
メロン	ナミハダニ 太平洋ハダニ リンゴハダニ		収穫14日前まで		

(2) 動物用医薬品としての適用法及び用量

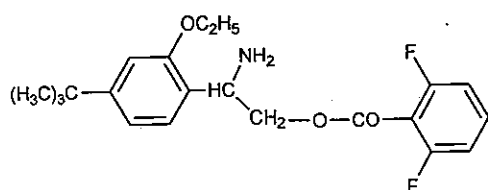
医薬品	製剤	対象動物、使用方法		休薬期間
エトキサゾールを有効成分とする液剤	1%液剤	牛 (搾乳牛を除く。)	体重10 kg当たり本品1 mLを牛(搾乳牛を除く。)の背中線に沿って、頸部から尾根部までの皮膚に滴下投与する。	7日
エトキサゾールを有効成分とする液剤	2.5%液剤	鶏	本剤を100倍に水で希釈し、ケージ底面積1立方メートルあたり400 mL (エトキサゾールとして92.5~94.5 mg) となるように、ワクモの生息場所(ケージ、卵受け、餌受け、壁、天井など)に噴霧する。	5日

3. 作物残留試験

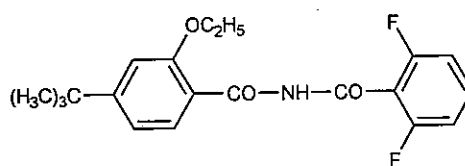
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ エトキサゾール
- ・ 2-アミノ-2-(4-tert-ブチル-2-エトキシフェニル) エチル 2,6-ジフルオロベンゾエート (以下、代謝物 R7 という)
- ・ N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-tert-ブチル-2-エトキシベンズアミド (以下、代謝物 R3 という)



代謝物 R7



代謝物 R3

② 分析法の概要

i) エトキサゾール

試料に10%酢酸ナトリウム溶液を加え、アセトンで抽出する。n-ヘキサンに転溶し、グラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、グラファイトカーボン/NH₂積層カラム及びフロリジルカラムで精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 ppm

ii) エトキサゾール及び代謝物 R3

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

定量限界：0.01~0.05 ppm

iii) 代謝物 R7

試料から塩酸酸性下アセトンで抽出し、加水分解を行った後、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。無水トリフルオロ酢酸を加えてTFA化し、C₁₈カラム、フロリジルカラム及びシリカゲルカラムで精製した後、GC-NPDで定量する。

定量限界：0.01~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については別紙 1-2 及び別紙 1-3 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

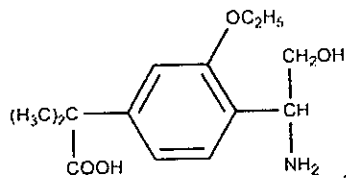
(1) 乳牛における残留試験

乳牛に対して飼料中濃度としてエトキサゾール 0、1、3、10 ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、最終投与後 1 日目における乳、筋肉、脂肪中のエトキサゾール、腎臓中のエトキサゾール及び代謝物 1、肝臓中のエトキサゾール、代謝物 1 及び代謝物 R20 をそれぞれ測定した。

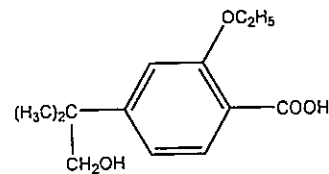
定量限界 エトキサゾール：0.005 ppm

代謝物 1 及び代謝物 R20：0.01 ppm

- ・2-アミノ-2-(2-エトキシ-4-(1'-ヒドロキシカルボニル-1'-メチルエチル)フェニル)エタノール (以下、代謝物 1 という)
- ・2-エトキシ-4-(1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチル)ベンゾイックアシッド (以下、代謝物 R20 という)



代謝物1



代謝物R20

その結果、代謝物については10 mg/kg投与群の腎臓において代謝物1が0.069 ppm認められた以外はいずれも定量限界未満であった。エトキサゾールの各部位での結果は表1を参照。

表1. 組織中のエトキサゾールの残留 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
1 mg/kg	<0.005	0.011	<0.005	<0.005	<0.005
3 mg/kg	<0.005	0.026	0.006	<0.005	<0.005
10 mg/kg	<0.005	0.082	0.017	<0.005	0.0061-0.0093

上記の結果に関連して、豪州では乳牛におけるMTDB^{注)}は0.23 ppmと評価している。

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

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

(2) 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における残留試験は実施されていないが、別途代謝試験が実施されている。産卵鶏に、異なる2種類の部位を¹⁴Cで標識したエトキサゾールを飼料中濃度として11 ppm又は12 ppm含有するゼラチンカプセルを5日間投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び鶏卵中に含まれる総残留放射能 (TRR) の測定とエトキサゾール及び各代謝物の定量を行った。

定量限界: 0.001 ppm

エトキサゾールは、筋肉中では50.7~82.7%TRR (0.008~0.065 ppm)、脂肪では89.9~92.1%TRR (0.55~0.69 ppm)、肝臓では3.0~3.2%TRR (0.057~0.078 ppm)、卵黄では55.9~62.0%TRR (0.10~0.11 ppm)、卵白では22.5%TRR (0.003 ppm) を占めていた。

上記の結果に関連して、オーストラリアでは産卵鶏におけるMTDBを0.043 ppmと評価している。

5. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・エトキサゾール

② 分析法の概要

試料からアセトン及び *n*-ヘキサン (1:2) 混液で抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂する。フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FID) で定量する。

定量限界: 0.01~0.05 ppm

(2) 残留試験結果

① 牛における試験

牛にエトキサゾールとして 1 mg/kg 体重 (常用量) 及び 2 mg/kg 体重 (2倍量) を単回背中線に沿って皮膚に滴下した。

最終投与後 12、24、36 及び 48 時間の乳汁及び血漿におけるエトキサゾールを表 2 に示す。

表2. エトキサゾールとして 1 mg/kg 体重及び 2 mg/kg 体重を経皮投与した時の乳汁及び血漿中のエトキサゾール濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳汁	
	常用量	2倍量
12	<0.05	<0.05
24	<0.05	<0.05
36	<0.05	<0.05
48	<0.05	<0.05

定量限界: 0.05 ppm

投与後 7 日の筋肉 (投与部位直下) 及び皮下脂肪におけるエトキサゾールを表 3 に示す。

表3. エトキサゾールとして 1 mg/kg 体重を単回経皮投与した時の食用組織中のエトキサゾール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉 (投与部位直下)	皮下脂肪 (投与部位直下)
7	<0.05	<0.05

定量限界:0.05 ppm

最終投与後 1、3 及び 7 日の血漿中におけるエトキサゾールを表 4 に示す。

表4. エトキサゾールとして1 mg/kg 体重を単回経皮投与した時の血漿中のエトキサゾール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	血漿
1	<0.05
3	<0.05
7	<0.05

定量限界:0.05 ppm

② 鶏における試験

本剤は鶏体に直接適用する用法ではないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから、鶏体及び鶏卵への暴露量を推定するために、鶏体に直接噴霧する条件下で、残留試験が実施された。

産卵鶏にエトキサゾール2.5%含有する製剤を100倍希釈し、産卵鶏に鶏飼育床面積1 m²あたり400 mLを単回噴霧した。

投与後1、3、5、7、10、15及び20日目の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、卵黄及び卵白におけるエトキサゾールを表5及び表6に示す。

表5. エトキサゾールとして0.025%含有溶液を鶏飼育床面積1 m²あたり400 mL噴霧投与した時の食用組織中のエトキサゾール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	皮膚	卵黄	卵白
1	—	—	—	—	—	<0.01(4)	<0.01(4)
3	<0.01(4)	0.07±0.02(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.04±0.01(4)	0.01±0.01(4)	<0.01(4)
5	<0.01(4)	0.09±0.02(4)	<0.01(3)、 0.01(1)	<0.01(4)	0.03±0.01(4)	0.02±0.01(4)	<0.01(4)
7	<0.01(4)	0.08±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.03±0.01(4)	0.03±0.01(4)	<0.01(4)
10	<0.01(4)	0.06±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.03(4)	0.02±0.01(4)	<0.01(4)
15	<0.01(4)	0.05±0.02(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.02±0.01(4)	<0.01、0.01、 0.02 (2)	<0.01(4)
20	<0.01(4)	0.04±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.01±0.01(4)	<0.01、0.01(3)	<0.01(4)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

-は分析を実施せず。定量限界:0.01 ppm

表 6. エトキサゾールとして 0.025%含有溶液を鶏飼育床面積 1 m²あたり 400 mL 噴霧投与した時の食用組織中のエトキサゾール濃度 (ppm)

試験日 (投与 後 日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	皮膚	卵黄	卵白
1	-	-	-	-	-	<0.01(4)	<0.01(4)
3	<0.01(4)	0.1±0.02(4)	<0.01(3) 0.01	<0.01(4)	0.04±0.01(4)	0.02±0.01(4)	<0.01(4)
5	<0.01(4)	0.11±0.01(4)	<0.01、 0.01(2)、 0.02	<0.01(4)	0.05±0.01(4)	0.04±0.01(4)	<0.01(4)
7	<0.01(4)	0.08±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.04±0.01(4)	0.03±0.01(4)	<0.01(4)
10	<0.01(4)	0.06±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.03(4)	0.02±0.01(4)	<0.01(4)
15	<0.01(4)	0.04±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	0.02(4)	0.01±0.01(4)	<0.01(4)
20	<0.01(4)	0.03±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01、 0.01(2)、 0.02	<0.01(2)、 0.01(2)	<0.01(4)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

-は分析を実施せず。定量限界:0.01 ppm

上記の鶏における残留試験結果から、現行の基準値を超過するおそれのある、皮膚、脂肪、肝臓及び卵黄について、皮膚、脂肪及び卵黄については統計学的解析^{注)}により、残留最大許容濃度の上限を算出した。肝臓については、残留濃度の平均値に標準偏差の3倍を加算した値を算出した。結果については表7に示す。

表 7. 残留最大許容濃度の上限 (ppm)

	脂肪	肝臓	皮膚	卵黄
鶏 (最大値)	0.18	0.031	0.11	0.14

注) 「薬事法関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知)に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出。

6. ADI 及び ARFD の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエトキサゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：4.01 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.04 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、エトキサゾールは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD 設定の必要なし

エトキサゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響として、ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験において5,000 mg/kg 体重投与により異常歩行等が認められたが、その他の試験の結果から総合的に判断して、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であると考えられることから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

7. 諸外国における状況

2010年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定され、ARfDは設定の必要なしとされている。国際基準はりんご、きゅうり及び乳等に設定されている。

JECFAにおける毒性評価はなされていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてマンゴー、ホップ、牛の脂肪等に、カナダにおいてぶどう、いちご等に、EUにおいてりんご、オレンジ等に、豪州においてバナナ、綿実等に、ニュージーランドにおいてアボカドに基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エトキサゾールとする。

作物残留試験において、エトキサゾール、代謝物R7及び代謝物R3の分析が行われており、代謝物R7については、エトキサゾールと比較して同程度以上の残留が一部の農作物に認められるが、多くの農作物ではエトキサゾールの方が2倍以上残留が多かったこと、R7は急性毒性試験及び遺伝毒性試験において生体にとって特段問題となる作用は認

められないこと、代謝物R3については、エトキサゾールと比較して十分に低い残留であること及びJMPRにおいて農産物の規制対象をエトキサゾール（親化合物のみ）としていることから、代謝物R7及び代謝物R3を農産物の規制対象として含めないこととした。

また、畜産物の残留試験において、主要な残留物はエトキサゾールであることから畜産物についてもエトキサゾール（親化合物のみ）を規制対象とすることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物、畜産物中の暴露評価対象物質としてエトキサゾール（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	13.3
幼小児 (1~6 歳)	16.2
妊婦	7.8
高齢者 (65 歳以上)	18.8

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

エトキサゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				経過日数	最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【エトキサゾール/代謝物R7/代謝物R3】
		剤型	使用量・使用方法	回数			
みかん (果肉)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: *0.02/**0.02/*<0.01 (*2回, 21日 **2回, 30日) 圃場B: **0.02/*0.02/*<0.01 (*2回, 21日 **2回, 30日)	
	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500, 600L/10a	2	1, 3, 7, 10, 17 1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 0.04/-/- 圃場B: 0.17/-/-	
	2	5.0%水和剤	1000倍散布 500, 800L/10a	2	21, 30, 45 21, 31, 46	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01 (#) ^{注2)} 圃場B: 0.02/<0.01/<0.01 (2回, 21日) (#)	
みかん (果皮)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45日	圃場A: *2.09/*1.75/**0.06 (*2回, 30日 **2回, 45日) 圃場B: *1.14/*1.15/**0.13 (*2回, 21日 **2回, 30日)	
	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500, 600L/10a	2	1, 3, 7, 10, 17 1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 1.46/-/- 圃場B: 3.79/-/-	
	2	5.0%水和剤	1000倍散布 500, 800L/10a	2	21, 30, 45 21, 31, 46	圃場A: 0.52/0.18/0.03 (#) 圃場B: 0.35/0.19/0.07 (2回, 21日) (#)	
なつみかん (果肉)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.01/<0.01/<0.01 (2回, 21日) 圃場B: *0.02/**<0.01/**<0.01 (*2回, 30日 **2回, 21日)	
	2	5.0%フロアブル	1000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.01/<0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01	
なつみかん (果皮)	2	10.0%水和剤	2000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: *0.33/**0.39/**0.02 (*2回, 21日 **2回, 45日) 圃場B: **0.40/*0.25/**0.02 (*2回, 21日 **2回, 30日)	
	2	5.0%水和剤	1000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.62/0.27/0.05 圃場B: 0.40/*0.13/0.04 (*2回, 30日)	
なつみかん (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	14, 21, 28, 42	圃場A: 0.10/-/- 圃場B: 0.10/-/-	
	2	5.0%水和剤	1000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.16/0.08/*0.02 (*2回, 30日) 圃場B: 0.11/*0.04/**0.01 (*2回, 30日 **2回, 45日)	
ゆず (果実)	1	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.12/*0.02/*0.02 (*2回, 45日)	
	1	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	14, 21	圃場A: 0.10/-/-	
	1	5.0%水和剤	1000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.06/0.08/0.03	
すだち (果実)	1	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.08/0.01/0.01 (2回, 21日)	
	1	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	14, 21	圃場A: 0.22/-/-	
	1	5.0%水和剤	1000倍散布 500L/10a	2	21, 30, 45	圃場A: 0.05/*0.01/0.04 (*2回, 30日)	
りんご (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	14, 21, 30 13, 20, 30	圃場A: 0.11/0.05/<0.01 圃場B: 0.04/0.02/<0.01 (2回, 13日)	
	2	5.0%水和剤	1000倍散布 625, 500L/10a	2	13, 20, 28 14, 21, 28	圃場A: 0.02/<0.01 (2回, 13日) (※) 圃場B: 0.10/<0.01 (※)	
なし (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	14, 21, 30	圃場A: 0.12/*0.03/0.02 (*2回, 21日) 圃場B: 0.10/*0.04/*0.06 (*2回, 21日)	
	2	5.0%水和剤	1000倍散布 500, 450L/10a	2	14, 21, 30	圃場A: 0.07/0.02/0.03 圃場B: 0.03/0.02/0.02	
もも (果肉)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	2	7, 14, 21	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01	
おうとう (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	1	14, 21, 30 14, 21, 29	圃場A: 0.18/*0.17/0.03 (*1回, 21日) 圃場B: 0.10/0.10/0.02	
きゅうり (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.07/0.01/0.02 圃場B: 0.10/*0.01/0.01 (*1回, 3日)	
なす (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.11/0.01/<0.01 圃場B: 0.14/*0.02/0.02 (*1回, 7日)	
	2	5.0%水和剤	1500倍散布 200L/10a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.01/0.01/<0.01 圃場B: 0.07/0.02/<0.01	
すいか (果肉)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: **0.02/*0.01/<0.01 (*2回, 3日 **2回, 7日) 圃場B: 0.01/<0.01/<0.01	
	2	5.0%水和剤	1000倍散布 250L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.03/<0.01 (2回, 7日) (※) 圃場B: 0.01/<0.01 (※)	
メロン (果肉)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01	
いちご (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.08/0.06/<0.01 圃場B: *0.18/*0.11/<0.01 (*1回, 3日)	
	2	7.5%くん煙剤	20g/200m ² くん煙	1	1, 3, 7	圃場A: 0.07/<0.01 (※) 圃場B: 0.11/<0.01 (※)	
茶 (あら茶)	2	10.0%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	1	14, 21	圃場A: 2.61/1.03/0.06 圃場B: 5.98/1.24/0.08	
	2	5.0%水和剤	500倍散布 400L/10a	2	21	圃場A: 0.82/0.42/0.04 (2回, 21日) (#) 圃場B: 0.78/0.42/0.04 (2回, 21日) (#)	
茶 (浸出液)	2	10.0%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	1	14, 21	圃場A: 0.04/*0.02/<0.02 (*1回, 21日) 圃場B: 0.06/0.02/<0.02	
	2	5.0%水和剤	500倍散布 400L/10a	2	21	圃場A: <0.02/<0.02/<0.02 (2回, 21日) (#) 圃場B: <0.02/<0.02/<0.02 (2回, 21日) (#)	

エトキサゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【エトキサゾール/代謝物R7/代謝物R3】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
びわ (果肉)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 600L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01
あずき (乾燥子実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 200L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:0.06/0.02/0.01
ホップ (乾花)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 700L/10 a	1	7, 14, 21 8, 15, 22	圃場A:3.94/*0.91/0.14 (*1回, 14日) 圃場B:6.51/1.98/0.24
ぶどう (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 350L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A:0.03/0.09/<0.01 (1回, 14日) 圃場B:0.17/*0.10/*0.01 (*1回, 14日)
いちじく (果実)	1	10.0%フロアブル	2000倍散布 400L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A:0.12/<0.01 (※)
いちじく (果実)	1	10.0%フロアブル	2000倍散布 350L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A:0.12/- (※)
すもも (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 300, 400L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.18/-/- 圃場B:0.03/-/-
ネクタリン (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 400, 500L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.18/-/- 圃場B:0.14/-/-
マンゴー (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 400L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.10/-/- 圃場B:0.03/-/-
とうがん (果実)	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 300L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:0.04/-/- (2回, 3日) 圃場B:0.02/-/-
食用 ミニバラ	2	10.0%フロアブル	2000倍散布 200L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A:0.56/-/- 圃場B:0.42/-/-

- 注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、エトキサゾール本体の値を記載した。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。
- 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基礎設定における暴露評価の精密化に係る意見書」）
- 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。
- 注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
- 注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。
- 注4) 各化合物の残留量の項に(※)の記載のあるものについては「総エトキサゾール（エトキサゾール+代謝物R7/代謝物R3）の残留量を記載している。
- 注5) 最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

エトキサゾール海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
アーモンド (外皮)	5	72%顆粒水和剤	61 g ai/A 散布	2	28	圃場A:1.48 (2回, 28日) (#) (注2) 圃場B:0.16 (2回, 28日) (#) 圃場C:0.16 (2回, 28日) (#) 圃場D:0.32 (2回, 28日) (#) 圃場E:0.14 (2回, 28日) (#)
					28, 35	圃場A:0.46 (2回, 28日) (#)
アーモンド (果実)	5	72%顆粒水和剤	61 g ai/A 散布	2	28	圃場A:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場B:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場C:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場D:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場E:0.005 (2回, 28日) (#)
					28, 35	圃場A:<0.005 (2回, 28日) (#)
アーモンド (果実)	1	72%顆粒水和剤	122 g ai/A 散布	2	28	圃場A:<0.005 (2回, 28日) (#)
					28	圃場A:<0.005 (2回, 28日) (#)
おうとう (果実)	13	72%顆粒水和剤	0.135 lb/A 散布	2	6	圃場A:0.20 (2回, 6日) (#) 圃場B:0.24 (2回, 7日) (#) 圃場C:0.24 (2回, 7日) (#) 圃場D:0.36 (2回, 7日) (#) 圃場E:0.22 (2回, 7日) (#)
					7	圃場F:0.32 (2回, 8日) (#) 圃場G:0.56 (2回, 8日) (#) 圃場H:0.17 (2回, 7日) (#) 圃場I:0.104 (2回, 7日) (#)
					7, 10, 14	圃場J:0.16 (2回, 6日) (#) 圃場K:0.096 (2回, 8日) (#) 圃場L:0.10 (2回, 7日) (#) 圃場M:0.14 (2回, 8日) (#)
					8	圃場A:0.054 (2回, 14日) (#) 圃場B:0.045 (2回, 28日) (#) 圃場C:0.016 (2回, 28日) (#) 圃場D:0.032 (2回, 29日) (#) 圃場E:0.055 (2回, 29日) (#) 圃場F:0.131 (2回, 29日) (#) 圃場G:0.035 (2回, 28日) (#)
					7	圃場H:0.139 (2回, 14日) (#) 圃場I:0.037 (2回, 28日) (#) 圃場A:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場B:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場C:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場D:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場E:<0.005 (2回, 28日) (#)
					6	圃場A:0.045 (2回, 7日) (#) 圃場B:0.021 (2回, 5日) (#) 圃場C:0.067 (2回, 8日) (#) 圃場D:0.031 (2回, 6日) (#) 圃場E:0.036 (2回, 6日) (#) 圃場F:0.017 (2回, 7日) (#) 圃場G:0.018 (2回, 6日) (#) 圃場H:0.080 (2回, 7日) (#) 圃場I:0.013 (2回, 8日) (#)
					8, 10, 13	圃場A:0.0580 (2回, 14日) (#) 圃場B:0.0356 (2回, 28日) (#) 圃場C:0.0280 (2回, 28日) (#) 圃場D:0.0606 (2回, 28日) (#) 圃場E:0.0470 (2回, 28日) (#) 圃場F:0.0490 (2回, 28日) (#) 圃場G:0.0425 (2回, 29日) (#) 圃場H:0.0486 (2回, 28日) (#) 圃場I:0.0264 (2回, 28日) (#) 圃場J:0.0366 (2回, 28日) (#)
					7	圃場K:0.0336 (2回, 14日) (#) 圃場L:0.0681 (2回, 27日) (#) 圃場M:0.0370 (2回, 28日) (#)
					8	圃場A:0.054 (2回, 14日) (#) 圃場B:0.045 (2回, 28日) (#) 圃場C:0.016 (2回, 28日) (#) 圃場D:0.032 (2回, 29日) (#) 圃場E:0.055 (2回, 29日) (#) 圃場F:0.131 (2回, 29日) (#) 圃場G:0.035 (2回, 28日) (#)
					14, 21, 28, 35	圃場H:0.139 (2回, 14日) (#) 圃場I:0.037 (2回, 28日) (#) 圃場A:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場B:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場C:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場D:<0.005 (2回, 28日) (#) 圃場E:<0.005 (2回, 28日) (#)
					28	圃場A:0.045 (2回, 7日) (#) 圃場B:0.021 (2回, 5日) (#) 圃場C:0.067 (2回, 8日) (#) 圃場D:0.031 (2回, 6日) (#) 圃場E:0.036 (2回, 6日) (#) 圃場F:0.017 (2回, 7日) (#) 圃場G:0.018 (2回, 6日) (#) 圃場H:0.080 (2回, 7日) (#) 圃場I:0.013 (2回, 8日) (#)
					29	圃場A:0.0580 (2回, 14日) (#) 圃場B:0.0356 (2回, 28日) (#) 圃場C:0.0280 (2回, 28日) (#) 圃場D:0.0606 (2回, 28日) (#) 圃場E:0.0470 (2回, 28日) (#) 圃場F:0.0490 (2回, 28日) (#) 圃場G:0.0425 (2回, 29日) (#) 圃場H:0.0486 (2回, 28日) (#) 圃場I:0.0264 (2回, 28日) (#) 圃場J:0.0366 (2回, 28日) (#)
					28	圃場K:0.0336 (2回, 14日) (#) 圃場L:0.0681 (2回, 27日) (#) 圃場M:0.0370 (2回, 28日) (#)
28	圃場A:0.054 (2回, 14日) (#) 圃場B:0.045 (2回, 28日) (#) 圃場C:0.016 (2回, 28日) (#) 圃場D:0.032 (2回, 29日) (#) 圃場E:0.055 (2回, 29日) (#) 圃場F:0.131 (2回, 29日) (#) 圃場G:0.035 (2回, 28日) (#)					

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、エトキサゾール本体の値を記載した。

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

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

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

エトキサゾール海外作物残留試験一覧表 (豪州)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
綿実 (種子)	5	11%水和剤	38.5 g ai/ha	1	21, 28, 35	圃場A:0.03 (1回, 35日)
						圃場B:<0.01
						圃場C:0.07 (1回, 28日)
						圃場D:0.10 (1回, 28日)
						圃場E:0.02
もも (果実)	4	11%水和剤	3.85 g ai/100 L 散布	2	21, 28, 35	圃場A:0.03 (1回, 35日) (#) ^{注2)}
						圃場B:0.03 (1回, 21日) (#)
						圃場A:0.05 (2回, 21日) (#)
						圃場B:<0.01 (2回, 28日) (#)
						圃場C:<0.01 (2回, 7日) (#)
ネクタリン (果実)	4	11%水和剤	3.85 g ai/100 L 散布	2	21, 28, 35	圃場D:0.010 (2回, 7日) (#)
						圃場A:0.04 (2回, 21日) (#)
						圃場A:0.01 (1回, 21日) (#)
						圃場B:<0.01 (2回, 28日) (#)
						圃場C:0.124 (2回, 7日) (#)
ネクタリン (果実)	1	16%乳剤	4 g ai/100 L 散布	2	21, 28	圃場D:0.010 (2回, 7日) (#)
						圃場A:<0.01 (1回, 21日) (#)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、エトキサゾール本体の値を記載した。

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

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

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

農薬名 エトキサゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小豆類	0.3	0.3	○				<0.01,0.06(\$)
かんしょ	0.05	0.05	○				<0.01,<0.01
その他のきく科野菜	50		申				17.4,32.6(\$)
なす	0.5	0.5	○				0.11,0.14
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	0.3	○	0.02			0.07,0.10
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01	0.01	○	0.01			0.01,0.03(\$)
すいか	0.2	0.2	○		0.2	米国	
メロン類果実	0.2	0.2	○		0.2	米国	
まくわうり	0.2	0.2	○				0.02,0.04(とうがん)
その他のうり科野菜	0.2	0.2	○				
みかん	0.5	0.5	○				0.04,0.17
なつみかんの果実全体	0.5	0.7	○	0.1			0.11,0.16
レモン	0.7	0.7	○	0.1			(すだち参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.7	0.7	○	0.1			(すだち参照)
グレープフルーツ	0.7	0.7	○	0.1			(すだち参照)
ライム	0.7	0.7	○	0.1			(すだち参照)
その他のかんきつ類果実	0.7	0.7	○	0.1			0.05,0.22(\$)(すだち)
りんご	0.5	0.5	○	0.07	0.2	米国	0.04,0.11(\$) 【0.0264(#)-0.0681(#)(n=13)(米 国)】
日本なし	0.5	0.5	○	0.07	0.2	米国	0.10,0.12
西洋なし	0.5	0.5	○	0.07	0.2	米国	(日本なし参照) 【0.016-0.139(#)(n=9)(米国)】
マルメロ	0.2	0.2	○	0.07	0.2	米国	【米国りんご及びなし参照】
びわ	0.2	0.2	○				
もも	0.05	0.05	○				<0.01,<0.01
ネクタリン	0.5	0.5	○				0.14,0.18
あんず(アプリコットを含む。)	0.1	0.1	○				0.03,0.18
すもも(ブルーベリーを含む。)	0.5	0.5	○				
うめ	0.1	0.1	○				
おうとう(チェリーを含む。)	1	1	○		1.0	米国	【0.096-0.56(#)(n=13)(米国)】
いちご	0.5	0.5	○		0.5	米国	0.08,0.18
ぶどう	0.5	0.5	○	0.5			0.03,0.17
マンゴー	0.3	0.3	○				0.03,0.10
その他の果実	0.5	0.5	○	0.01			0.12,0.12(いちじく)
縮実	0.2	0.2	○		0.2	豪州	【<0.01-0.10(n=7)(豪州)】
ぎんなん	0.01	0.01	○	0.01			
くり	0.01	0.01	○	0.01	0.01	米国	【米国ペカン及びアーモンド参照】
ペカン	0.01	0.01	○	0.01	0.01	米国	【<0.005(#)(n=6)】
アーモンド	0.01	0.01	○	0.01	0.01	米国	【<0.005-0.005(#)(n=6)】
くるみ	0.01	0.01	○	0.01	0.01	米国	【米国ペカン及びアーモンド参照】
その他のナッツ類	0.01	0.01	○	0.01	0.01	米国	【米国ペカン及びアーモンド参照】
茶	15	15	○	15			
ホップ	15	15	○	15			3.94,6.51(\$)
その他のスパイス	10	10	○	0.1			1.46,3.79(\$)(みかんの果皮)
その他のハーブ	30	15	○・申	15			12.4,21.8(\$)(しその葉)
牛の筋肉	0.05	0.05	○	0.01			<0.05(n=4)(投与後7日)
豚の筋肉	0.01	0.01	○	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01	○	0.01			
牛の脂肪	0.05	0.05	○	0.01			<0.05(n=4)(投与後5日)
豚の脂肪	0.01	0.02	○	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.02	○	0.01			

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の肝臓	0.05	0.05	○	0.01		(牛の筋肉参照)
豚の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01		0.01		
牛の腎臓	0.05	0.05	○	0.01		(牛の筋肉参照)
豚の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01		0.01		
牛の食用部分	0.05	0.05	○	0.01		(牛の筋肉参照)
豚の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.01		0.01		
乳	0.01	0.01		0.01		
鶏の筋肉	0.01	0.01	○			<0.01(n=4)(投与後5日)
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01	○			(鶏の筋肉参照)
鶏の脂肪	0.2	0.2	○			0.18(n=4)(統計学的解析)(投与後5日)
その他の家きんの脂肪	0.2	0.2	○			(鶏の脂肪参照)
鶏の肝臓	0.04	0.04	○			0.03(n=4)(統計学的解析)(投与後5日)
その他の家きんの肝臓	0.04	0.04	○			(鶏の肝臓参照)
鶏の腎臓	0.01	0.01	○			<0.01(n=4)(投与後5日)
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01	○			(鶏の腎臓参照)
鶏の食用部分	0.04	0.2	○			(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの食用部分	0.04	0.2	○			(鶏の肝臓参照)
鶏の卵	0.2	0.2	○			0.14(n=4)(統計学的解析)(投与後5日)
その他の家きんの卵	0.2	0.2	○			(鶏の卵参照)

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

エトキサゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類	0.3	0.7	0.2	0.2	1.2
かんしょ	0.05	0.3	0.3	0.6	0.9
その他のきく科野菜	50	75.0	5.0	30.0	130.0
なす	0.5	6.0	1.1	5.0	8.6
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.3	6.2	2.9	4.3	7.7
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
すいか	0.2	1.5	1.1	2.9	2.3
メロン類果実	0.2	0.7	0.5	0.9	0.8
まくわうり	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のうり科野菜	0.2	0.5	0.2	0.1	0.7
みかん	0.5	8.9	8.2	0.3	13.1
なつみかんの果実全体	0.5	0.7	0.4	2.4	1.1
レモン	0.7	0.4	0.1	0.1	0.4
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.7	4.9	10.2	8.8	2.9
グレープフルーツ	0.7	2.9	1.6	6.2	2.5
ライム	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	0.7	4.1	1.9	1.8	6.7
りんご	0.5	12.1	15.5	9.4	16.2
日本なし	0.5	3.2	1.7	4.6	3.9
西洋なし	0.5	0.3	0.1	0.1	0.3
マルメロ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.2	0.1	0.1	0.4	0.1
もも	0.05	0.2	0.2	0.3	0.2
ネクタリン	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず (アプリコットを含む。)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも (プルーンを含む。)	0.5	0.6	0.4	0.3	0.6
うめ	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2
おうとう (チェリーを含む。)	1	0.4	0.7	0.1	0.3
いちじく	0.5	2.7	3.9	2.6	3.0
ぶどう	0.5	4.4	4.1	10.1	4.5
マンゴー	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1
その他の果実	0.5	0.6	0.2	0.5	0.9
綿実	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ぎんなん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	15	99.0	15.0	55.5	141.0
ポップ	15	1.5	1.5	1.5	1.5
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	2.0
その他のハーブ	30	27.0	9.0	3.0	42.0
牛の筋肉及び脂肪	0.05	0.8	0.5	1.0	0.5
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
豚の筋肉及び脂肪	0.01	0.4	0.3	0.4	0.3
豚の肝臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類の筋肉及び脂肪	0.01				
その他の陸棲哺乳類の肝臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類の腎臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類の食用部分	0.01				
乳	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
鶏の筋肉及び脂肪	0.2	3.7	2.7	4.0	2.8
鶏の肝臓	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.04	0.1	0.0	0.1	0.1
家さんの筋肉及び脂肪	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
家さんの肝臓	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0

エトキサゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
家さんの腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
家さんの食用部分	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の卵	0.2	8.3	6.6	9.6	7.5
その他の家さんの卵	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
計		294.2	107.0	181.6	422.6
ADI比 (%)		13.3	16.2	7.8	18.8

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

牛、豚及び鶏の筋肉及び脂肪については、筋肉及び脂肪の摂取量に、TMDI試算では筋肉及び脂肪のうち高い方の基準値(案)を乗じて試算した。

(参考)

これまでの経緯

平成10年	4月24日	初回農薬登録
平成15年	8月5日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成18年	5月18日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年	3月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	2月21日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年	11月21日	厚生労働大臣から農林水産大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について回答
平成21年	5月8日	残留農薬基準告示
平成24年	7月30日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ）
平成25年	1月30日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認について意見聴取 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年	6月24日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年	10月9日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の使用基準の設定について意見聴取
平成26年	10月3日	残留農薬基準告示
平成27年	11月18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：しそ及びきく（葉））
平成28年	2月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	5月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

平成28年10月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成28年10月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

エトキサゾール

食品名	残留基準値	
	ppm	
小豆類 ^{注1)}	0.3	
かんしょ	0.05	
その他のきく科野菜 ^{注2)}	50	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
なす	0.5	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01	
すいか	0.2	注2)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チョリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
メロン類果実	0.2	
まくわうり	0.2	
その他のうり科野菜 ^{注3)}	0.2	
みかん	0.5	
なつみかんの果実全体	0.5	注3)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
レモン	0.7	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.7	
グレープフルーツ	0.7	
ライム	0.7	
その他のかんきつ類果実 ^{注4)}	0.7	
りんご	0.5	注4)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの
日本なし	0.5	外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外の
西洋なし	0.5	ものをいう。
マルメロ	0.2	
びわ	0.2	
もも	0.05	
ネクタリン	0.5	注5)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、び
あんず(アブリコットを含む。)	0.1	わ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうと
すもも(ブルーベリーを含む。)	0.5	う、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キ
うめ	0.1	ウイー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グア
おうとう(チェリーを含む。)	1	バ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及び
いちご	0.5	びスパイス以外のものをいう。
ぶどう	0.5	
マンゴー	0.3	
その他の果実 ^{注5)}	0.5	
綿実	0.2	
ぎんなん	0.01	
くり	0.01	注6)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎ
ペカン	0.01	んなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外の
アーモンド	0.01	ものをいう。
くるみ	0.01	注7)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西
その他のナッツ類 ^{注6)}	0.01	洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パ
茶	15	プリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、
ホップ	15	ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
その他のスパイス ^{注7)}	10	
その他のハーブ ^{注8)}	30	

食品名	残留基準値	
	ppm	
牛の筋肉	0.05	
豚の筋肉	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注9)} の筋肉	0.01	
牛の脂肪	0.05	
豚の脂肪	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	
牛の肝臓	0.05	
豚の肝臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	
牛の腎臓	0.05	
豚の腎臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	
牛の食用部分 ^{注10)}	0.05	
豚の食用部分	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	
乳	0.01	
鶏の筋肉	0.01	
その他の家きん ^{注11)} の筋肉	0.01	
鶏の脂肪	0.2	
その他の家きんの脂肪	0.2	
鶏の肝臓	0.04	
その他の家きんの肝臓	0.04	
鶏の腎臓	0.01	
その他の家きんの腎臓	0.01	
鶏の食用部分	0.04	
その他の家きんの食用部分	0.04	
鶏の卵	0.2	
その他の家きんの卵	0.2	

注8)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注9)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注10)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

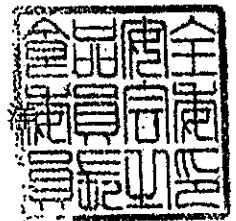
注11)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第319号
平成28年5月17日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成28年2月5日付け厚生労働省発生食0205第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたエトキサゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エトキサゾールの一日摂取許容量を0.04 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

農薬・動物用医薬品評価書

エトキサゾール

(第4版)

2016年5月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	8
○ 要約	10
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要	11
1. 用途	11
2. 有効成分の一般名	11
3. 化学名	11
4. 分子式	11
5. 分子量	11
6. 構造式	11
7. 開発の経緯	11
II. 安全性に係る試験の概要	13
1. 動物体内運命試験	13
(1) ラット	13
(2) ヤギ	16
(3) 鶏	18
2. 植物体内運命試験	20
(1) なす	20
(2) りんご	21
(3) オレンジ	22
(4) わた	23
3. 土壌中運命試験	24
(1) 好氣的土壌中運命試験	24
(2) ガラス表面光分解試験	25
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験①	26
(3) 水中光分解試験②	26
5. 土壌残留試験	27
6. 作物等残留試験	27
(1) 作物残留試験	27
(2) 家畜残留試験	27

(3) 推定摂取量	30
7. 一般薬理試験	30
8. 急性毒性試験	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
10. 亜急性毒性試験	33
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	33
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	34
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	35
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	35
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	36
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	36
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①	37
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②	39
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)①	40
(5) 18か月間発がん性試験(マウス)②	41
12. 生殖発生毒性試験	41
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	41
(2) 発生毒性試験(ラット)	42
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	42
13. 遺伝毒性試験	42
14. その他の試験	45
(1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験	45
(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験	46
III. 食品健康影響評価	47
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	57
・別紙2: 検査値等略称	58
・別紙3: 作物残留試験成績	60
・別紙4: 家畜残留試験(泌乳牛)	84
・別紙5: 推定摂取量	85
・参照	87

<審議の経緯>

－第1版関係－

2003年	8月	5日	農林水産大臣から動物用医薬品の承認に係る食品健康影響評価について要請（15消安第987号）、関係書類の接受 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0805006号）、関係書類の接受（参照1～4）
2003年	8月	7日	第6回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	10月	8日	第1回動物用医薬品専門調査会
2003年	12月	5日	第2回動物用医薬品専門調査会
2004年	5月	21日	第11回動物用医薬品専門調査会
2005年	6月	21日	第30回動物用医薬品専門調査会
2006年	2月	24日	第47回動物用医薬品専門調査会
2006年	3月	29日	第50回動物用医薬品専門調査会
2006年	4月	13日	第139回食品安全委員会（報告）
2006年	4月	13日	から2006年5月12日まで 国民からの意見・情報の募集
2006年	5月	17日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2006年	5月	18日	第143回食品安全委員会（報告） （同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

－第2版関係－

1998年	4月	24日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照5）
2007年	3月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305008号） 関係書類の接受（参照6～13）
2007年	3月	6日	
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	10月	29日	第8回農薬専門調査会確認評価第二部会
2007年	12月	5日	第32回農薬専門調査会幹事会
2007年	12月	18日	第86回動物用医薬品専門調査会
2008年	1月	17日	第222回食品安全委員会（報告）
2008年	1月	17日	から2008年2月15日まで 国民からの意見・情報の募集
2008年	2月	19日	農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2008年	2月	21日	第227回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）（参照14）
2009年	5月	8日	残留農薬基準告示（参照15）
—第3版関係—			
2012年	7月	30日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡 及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ）
2013年	1月	30日	農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響 評価について要請（24消安第4889号）、厚生労働大 臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について 要請（厚生労働省発食安0130第12号）、関係書類の 接受（参照16～29）
2013年	2月	4日	第462回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	2月	28日	第91回農薬専門調査会幹事会
2013年	4月	19日	第151回動物用医薬品専門調査会
2013年	6月	17日	農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長 から食品安全委員会委員長へ報告
2013年	6月	24日	第479回食品安全委員会（報告） （8月26日付け厚生労働大臣に通知）
2014年	10月	3日	残留農薬基準告示（参照30）
—第4版関係—			
2015年	11月	18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡 及び基準値設定依頼（適用拡大：しそ及びきく（葉））
2016年	2月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評 価について要請（厚生労働省発食0205第7号）
2016年	2月	9日	関係書類の接受（参照31～37）
2016年	2月	16日	第595回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年	3月	2日	第53回農薬専門調査会評価第一部会
2016年	3月	24日	第134回農薬専門調査会幹事会
2016年	4月	5日	第601回食品安全委員会（報告）
2016年	4月	6日	から5月5日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年	5月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年	5月	17日	第606回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

(2015年6月30日まで)

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

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

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

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎****

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳* (座長代理)

三枝順三 (座長代理**)

赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

・評価第四部会

上路雅子

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

小野 敦

佐々木有

田村廣人

松本清司

山手丈至**

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

細川正清

本間正充

永田 清

八田稔久

増村健一

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫**
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

<第 91 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2005 年 9 月 30 日まで)

三森国敏 (座長)

井上松久 (座長代理)

青木 宙

明石博臣

江馬 眞

大野泰雄

菅野 純

嶋田甚五郎

鈴木勝士

津田洋幸

寺本昭二

長尾美奈子

中村政幸

林 真

藤田正一

(2007 年 2 月 11 日まで)

三森国敏 (座長)

井上松久 (座長代理)

青木 宙

明石博臣

江馬 眞

大野泰雄

小川久美子

渋谷 淳

嶋田甚五郎

鈴木勝士

津田修治

寺本昭二

長尾美奈子

中村政幸

林 真

藤田正一

吉田 緑

(2007 年 9 月 30 日まで)

三森国敏 (座長)

井上松久 (座長代理)

青木 宙

明石博臣

江馬 眞

小川久美子

渋谷 淳

嶋田甚五郎

鈴木勝士

津田修治

寺本昭二

長尾美奈子

中村政幸

林 真

平塚 明

藤田正一

吉田 緑

(2008 年 3 月 31 日まで)

三森国敏 (座長)

井上松久 (座長代理)

青木 宙

今井俊夫

今田由美子

江馬 眞

小川久美子

下位香代子

津田修治

寺岡宏樹

寺本昭二

頭金正博

戸塚恭一

(2013 年 9 月 30 日まで)

山手丈至 (座長*)

小川久美子 (座長代理*)

石川さと子

石川 整

寺本昭二

天間恭介

頭金正博

能美健彦

福所秋雄

舞田正志

松尾三郎

山口成夫

山崎浩史

中村政幸
林 真
山崎浩史
吉田 緑

吉田敏則**
渡邊敏明
*: 2012年8月22日から
**: 2012年10月1日から

要 約

オキサゾリン環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である「エトキサゾール」（CAS No.153233-91-1）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（しそ及びきく（葉））の成績等が新たに提出された。

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

各種毒性試験結果から、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び歯（エナメル質形成異常：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をエトキサゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の4.01 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、エトキサゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響として、ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験において5,000 mg/kg 体重投与により異常歩行等が認められたが、その他の試験の結果から総合的に判断してカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であると考えられることから、急性参照用量（ARFD）を設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤 (殺ダニ剤)

2. 有効成分の一般名

和名：エトキサゾール

英名：etoxazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-5-tertブチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル]フェネトール

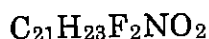
英名：(RS)-5-tertbutyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole

CAS (No.153233-91-1)

和名：2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-(1,1-ジメチルエチル)-2-エトキシフェニル]-4,5-ジヒドロオキサゾール

英名：2-(2,6-difluorophenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)-2-ethoxyphenyl]-4,5-dihydrooxazole

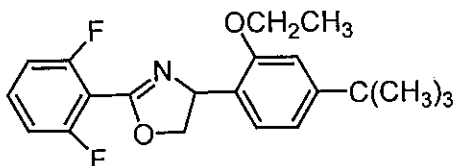
4. 分子式



5. 分子量

359.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

エトキサゾールは、八洲化学工業株式会社 (現：協友アグリ株式会社) により開発されたオキサゾリン環を有する殺虫剤 (殺ダニ剤) である。作用機構はキチン合成の阻害であり、ハダニ類の卵に対する孵化阻止作用及び幼若虫に対する脱皮阻害作用を有する。我が国では 1998 年 4 月に初回農薬登録がなされ、海外

では米国、EU、アジア等の多くの国で登録されている。米国、カナダ、EUのほか、オーストラリア、アジア、アフリカ等においても同様の目的で使用されているが、動物用医薬品としての使用歴はない。日本においては、動物用ダニ防除剤として、動物用医薬品の製造承認がなされている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（しそ及びきく（葉））がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、エトキサゾールのフェネトール骨格のフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの(以下「[phe- ^{14}C]エトキサゾール」という。)、4,5-ジヒドロオキサゾール環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[oxa- ^{14}C]エトキサゾール」という。)及びジフルオロフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの(以下「[dif- ^{14}C]エトキサゾール」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からエトキサゾールの濃度(mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$)に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各9匹)に[phe- ^{14}C]エトキサゾール若しくは[oxa- ^{14}C]エトキサゾールを、5 mg/kg 体重(以下 [1. (1)] において低用量という。)若しくは 500 mg/kg 体重(以下 [1. (1)] において高用量という。)で単回経口投与し、又はSD ラット(雌雄各12匹)に、両標識体の等量混合物を低用量で14日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

雌雄ラットの血漿中放射能の T_{\max} は、低用量投与群では標識体及び投与方法の違いにかかわらず2~4時間、高用量投与群では4~6時間であった。 C_{\max} はいずれの投与群においても雌より雄の方が高く、[oxa- ^{14}C]エトキサゾール投与においては、高用量投与群での性差が低用量投与群と比較して顕著であった。 $T_{1/2}$ には雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。(参照6)

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール				[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール				両標識体 等量混合	
投与方法	単回経口								反復経口	
投与量 (mg/kg 体重)	5		500		5		500		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	3	4	6	6	2	3	6	4	2	3
C _{max} (μg/g)	1.51	0.63	16.4	5.3	0.96	0.65	15.8	5.6	3.46	1.02
T _{1/2} (hr)	56	63	41	58	77	97	70	82	51 ^a	77 ^a
AUC (hr · μg/g)	33	16	425	150	24	16	464	121		

^a: 最終相半減期

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における投与後 48 時間の尿及び胆汁中排泄率から算出した吸収率は、少なくとも低用量群の雄で 48.2%、雌で 60.9%、高用量群の雄で 15.2%、雌で 17.9% であり、雄よりも雌の吸収率の方がやや高い傾向にあった。(参照 6)

② 分布

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール若しくは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は両標識体の等量混合物を低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

単回投与群では、T_{max} 付近(低用量で投与 3 時間後、高用量で投与 6 時間後)で血漿中放射能濃度を有意に(2 倍以上)上回る濃度で分布したのは、肝臓(低用量: 2.87~5.47 μg/g、高用量: 26.3~53.4 μg/g)であった。次いで放射能濃度が高かったのはリンパ節、腎臓、甲状腺及び副腎であった。脂肪を除く全ての臓器及び組織中放射能濃度は T_{max} 以降経時的に減衰し、投与 168 時間後には大部分の組織中濃度が血漿中濃度未満となった。試験期間を通じて臓器及び組織中濃度は雌よりも雄の方が高く、標識体間では類似していた。

反復投与群では、最終投与 2 時間後において 90%TAR 以上が排泄されており、168 時間後の体内総残留放射能は 0.1~0.4%TAR であった。体内分布パターンは単回投与群と同様であった。(参照 6)

③ 代謝

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

尿中の主要代謝物は、[phe-¹⁴C]エトキサゾール投与群の雄では代謝物 Met1 (0.5~5.4%TAR)、雌では代謝物 R24 (0.9~4.1%TAR) であり、[oxa-¹⁴C]エトキサゾール投与群では雌雄とも代謝物 R11 (1.7~14.6%TAR) であった。そのほかに、胆汁中排泄試験の雌雄の尿からは微量の代謝物 R12 及び R15 も検出された。

糞中の主要残留成分は未変化のエトキサゾール (低用量投与群で 17.8~29.1%TAR、高用量投与群で 74.7~80.2%TAR) であり、ほかに微量の代謝物 R3、R7 及び R13 が同定された。

胆汁中の主要代謝物は、Met4 (雄で 1.4~6.9%TAR、雌で 3.4~16.3%TAR) 及び Met4 のジヒドロオキサゾール環の水酸化体の位置異性体 (雄で 2.3~8.1%TAR、雌で 1.9~10.1%TAR) であり、ほかに微量の代謝物 R2 が同定された。

血漿及び肝臓中では、未変化のエトキサゾールは T_{max} 時点においても組織中放射能の 2~9% を占めたのみで、主要代謝物として血漿中では R2 が、肝臓中では R2、R4、R6、R16、R24 及び Met1 が検出された。

主要代謝経路は、エトキサゾールの 4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による環開裂体 R4 及び R7 の生成、4,5-ジヒドロオキサゾール環の水酸化による代謝物 Met4 の生成、*tert*-ブチル側鎖の水酸化による代謝物 R2 の生成であり、この初期反応で生じたオキサゾール環開裂体のアミド又はエステル結合の加水分解並びに *tert*-ブチル側鎖の水酸基の酸化を経て、最終的にエトキサゾールのオキサゾール部位は代謝物 R11 に、*tert*-ブチル部位は代謝物 Met1 にまで代謝されると推定された。(参照 6)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後 48 時間で総投与放射能の大部分 (87~94%TAR) が尿及び糞中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 77~94%TAR、尿中排泄率は 2~17%TAR であり、主に糞中に排泄された。呼気中への排泄は、[oxa-¹⁴C]エトキサゾールの低用量投与群で微量 (0.05%TAR 以下) 認められたが、その他の投与群では検出されなかった。

両標識体とも高用量投与群では尿中に排泄される割合が低下し、低用量投与群では[phe-¹⁴C]エトキサゾールよりも[oxa-¹⁴C]エトキサゾールの方が尿中排泄されやすかった。排泄に関して顕著な性差は認められなかった。(参照 6)

表2 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール				[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール			
	5		500		5		500	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	8.5	7.6	1.6	1.6	14.2	16.6	3.2	1.9
糞	88.3	86.9	91.6	93.8	77.1	77.6	91.0	90.9

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雌雄各3匹)に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

胆汁への排泄率は、[oxa-¹⁴C]エトキサゾールよりも[phe-¹⁴C]エトキサゾールの方が、また高用量よりも低用量の方が高い傾向にあった。(参照6)

表3 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール				[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール			
	5		500		5		500	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	40.3	54.0	12.5	11.9	29.8	36.8	9.8	10.9
尿	12.1	13.5	4.3	6.0	18.4	24.1	5.4	8.2
糞	46.6	34.0	80.3	71.0	50.5	39.1	79.4	74.3

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ(ザーネン種、雌2頭)に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[dif-¹⁴C]エトキサゾールを20mg/動物/日(10mg/kg飼料に相当)の用量で4日間カプセル経口投与して、体内運命試験が実施された。(参照32)

① 分布

最終投与23時間後における臓器及び組織中残留放射能濃度は表4に示されている。

いずれの標識体投与群でも胆汁に高濃度の残留放射能分布がみられ、次いで[phe-¹⁴C]エトキサゾール投与群では腎臓及び肝臓、[dif-¹⁴C]エトキサゾール投与群では肝臓で高かった。

表 4 最終投与 23 時間後における臓器及び組織中残留放射能濃度

標識体	残留放射能濃度 (µg/g)
[phe- ¹⁴ C] エトキサゾール	胆汁(3.46)、腎臓(0.938)、肝臓(0.230)、血漿(0.024)、全血(0.021)、心臓(0.011)、腹膜脂肪(0.007)、皮下脂肪(0.006)、大腿筋(0.006)、前肢筋(0.006)
[dif- ¹⁴ C] エトキサゾール	胆汁(0.317)、肝臓(0.063)、腹膜脂肪(0.008)、腎臓(0.007)、血漿(0.005)、皮下脂肪(0.005)、全血(0.004)、心臓(0.002)、大腿筋(0.001)、前肢筋(<0.001)

② 代謝

糞及び胃腸管中の主要残留成分は未変化のエトキサゾール（合計で 63～65% TAR）であった。尿中の主要代謝物は、[phe-¹⁴C]エトキサゾール投与群では Met1 (1.4% TAR)、[dif-¹⁴C]エトキサゾール投与群では R10 (0.8% TAR) 及び R11 (0.5% TAR) であった。

肝臓及び腎臓における代謝物は表 5 に示されている。

[phe-¹⁴C]エトキサゾール投与群における肝臓中主要代謝物は Met1 及び R20、腎臓中主要代謝物は Met1、[dif-¹⁴C]エトキサゾール投与群における肝臓中主要代謝物は Met4 であった。

表 5 肝臓及び腎臓における代謝物

代謝物	肝臓				腎臓	
	[phe- ¹⁴ C] エトキサゾール		[dif- ¹⁴ C] エトキサゾール		[phe- ¹⁴ C] エトキサゾール	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
エトキサゾール	0.009	3.8	0.002	2.8	—	—
R20	0.026	11.5	ND	—	—	—
Met1	0.027	11.7	ND	—	0.760	81.0
Met4	ND	—	0.021	32.8	—	—

ND：検出されず

—：データなし

③ 排泄及び乳汁への移行

投与 4 日間における尿及び糞中排泄率、乳汁移行率並びに最終投与 23 時間後における臓器及び組織中放射能は表 6、投与期間中の乳汁中放射能濃度は表 7 に示されている。

いずれの標識体投与群においても、尿中への排泄は少なく、主に糞中に排泄された。

乳汁中放射能濃度は、[phe-¹⁴C]エトキサゾール投与群では投与 4 日で 0.004 µg/mL に達し、[dif-¹⁴C]エトキサゾール投与群では投与 2 日で定常状態 (0.002 µg/mL) となった。

表6 尿及び糞中排泄率、乳汁移行率並びに臓器及び組織中放射能 (%TAR)

標識体	尿	ケージ洗液	糞	第一胃 ^a	第三胃/ 第四胃 ^a	小腸内容物	乳汁	肝臓	腎臓
[phe- ¹⁴ C] エトキサ ゾール	1.89	0.02	17.0	42.2	4.46	33.1	0.01	0.31	0.19
[dif- ¹⁴ C] エトキサ ゾール	1.48	0.08	53.9	18.7	2.50	7.99	0.03	0.08	<0.01

^a: 内容物を含む。

表7 投与期間中の乳汁中放射能濃度 (µg/mL)

標識体	投与開始後の時間 (hr)	平均濃度 (µg/mL)
[phe- ¹⁴ C] エトキサ ゾール	0~24	0.001
	24~48	0.001
	48~72	0.003
	72~95	0.004
[dif- ¹⁴ C] エトキサ ゾール	0~24	0.001
	24~48	0.002
	48~72	0.002
	72~95	0.002

(3) 鶏

① 分布

採卵鶏（白色レグホン種、一群5羽、対照群3羽）に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[dif-¹⁴C]エトキサゾールを反復混餌投与（1日2回で4.5日間投与、計9回投与）して、動物体内運命試験が実施された。平均混餌濃度は、[phe-¹⁴C]エトキサゾールで12 mg/kg相当、[dif-¹⁴C]エトキサゾールで11 mg/kg相当であった。投与開始後5日間、各投与前に1日2回採取した卵（卵黄及び卵白）並びに最終投与4時間後の各組織中の総残留放射能濃度を測定した。

組織及び卵中における総残留放射能濃度は表8に示されている。組織中の総残留放射能濃度は2種の標識体で同様であり、最大で肝臓中の約2.4 µg/g、最小で胸筋中の0.015 µg/gの範囲であった。卵中の総残留放射能濃度は、投与期間中徐々に増加し、投与最終日には卵黄中に0.23~0.27 µg/g、及び卵白中に0.008~0.010 µg/g（卵白中の最高値は投与開始4日後の0.013 µg/g）であった。

組織中及び卵における放射能の大部分（84.4~99.8%TRR）が抽出可能であった。（参照27、28）

表 8 鶏組織及び卵中の総放射能濃度 (µg/g)

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール	[dif- ¹⁴ C]エトキサゾール
肝臓	1.93	2.40
大腿筋	0.078	0.091
胸筋	0.015	0.016
脂肪 (腹部+皮膚)	0.612	0.751
卵黄 (投与開始 4+5 日) *	0.186	0.179
卵白 (投与開始 4+5 日) *	0.008	0.011

*: 投与開始 4 日後及び 5 日後に採取した卵黄又は卵白をそれぞれ合わせて測定

② 代謝

分布試験 [1. (3) ①] で得られた投与開始 4 及び 5 日後の卵黄及び卵白並びに最終投与 4 時間後の各組織を試料として、¹⁴C 残留物の抽出分析を実施し、代謝物の同定及び定量が行われた。

組織及び卵中の代謝物 (¹⁴C 残留成分) の濃度は表 9 に示されている。エトキサゾールは広範囲に代謝され、約 10 種類の代謝物が卵及び組織から同定された。卵黄、腹部及び皮膚の脂肪、大腿筋並びに胸筋において、未変化体エトキサゾールが主要な ¹⁴C 残留物であった。卵黄中のエトキサゾールの濃度は約 0.1 µg/g であったが、全卵 (卵黄対卵白の重量比は 31 : 69) では、0.036 µg/g 未満であった。肝臓では、代謝物 R16 が主要な ¹⁴C 残留物であった。(参照 27、28)

表 9 鶏組織及び卵における代謝物濃度 (µg/g)

代謝物 (¹⁴ C 残留物)	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール投与群 試料					
	肝臓	大腿筋	胸筋	脂肪 (腹部+ 皮膚)	卵黄	卵白
エトキサゾール	0.057 (3.0)	0.065 (82.7)	0.008 (51.7)	0.550 (89.9)	0.104 (55.9)	a
R2	0.020 (1.0)	0.004 (5.2)	0.001 (8.6)	0.023 (3.8)	0.007 (3.6)	—
R7	0.026 (1.4)	—	—	0.010 (1.7)	0.002 (1.0)	—
R7-COOH*	0.030 (1.5)	—	—	—	—	—
R8	0.014 (0.7)	—	—	—	—	—
R13	—	0.003 (3.7)	—	0.013 (2.1)	0.007 (3.7)	—
R16	1.13 (58.6)	0.004 (4.9)	0.003 (18.6)	0.006 (1.0)	0.002 (0.9)	—
R24	0.031 (1.6)	—	—	—	—	—
その他 ^b	0.336 (17.3)	0.001 (1.3)	0.003 (14.6)	0.008 (1.3)	0.036 (19.3)	—
抽出残渣	0.285 (14.8)	0.002 (2.1)	0.001 (6.6)	0.001 (0.2)	0.029 (15.6)	—

[dif- ¹⁴ C]エトキサゾール投与群						
代謝物 (¹⁴ C 残留物)	試料					
	肝臓	大腿筋	胸筋	脂肪(腹部+ 皮膚)	卵黄	卵白
エトキサゾール	0.078 (3.2)	0.078 (85.5)	0.008 (50.7)	0.692 (92.1)	0.111 (62.0)	0.003 (22.5)
R2	0.028 (1.2)	0.004 (4.8)	0.002 (9.6)	0.028 (3.8)	0.008 (4.5)	0.003 (27.0)
R7	0.028 (1.1)	—	—	0.003 (0.4)	0.002 (1.1)	0.003 (24.4)
R7-COOH	0.025 (1.0)	—	—	—	—	—
R13	—	0.002 (1.8)	<0.001 (2.2)	0.014 (1.8)	0.007 (3.9)	—
R16	1.59 (66.2)	0.005 (5.1)	0.003 (19.1)	0.007 (0.9)	0.002 (1.3)	—
その他 ^b	0.366 (15.2)	0.001 (0.8)	0.002 (10.8)	0.005 (0.8)	0.027 (14.7)	0.003 (20.9)
抽出残渣	0.287 (12.0)	0.002 (1.9)	0.001 (7.5)	0.002 (0.2)	0.022 (12.5)	0.001 (5.2)

() : TRR%

* : R7 の *tert*-ブチルメチル基の酸化生成物 (CH₃→COOH : R16 のジヒドロオキサゾール環が開いた代謝物)

a : 低残留のため抽出せず

b : 種々の未同定抽出成分から成る (それぞれ<0.05 μg/g)

— : 検出せず

2. 植物体内運命試験

(1) なす

室内栽培のなす (品種 : Aubergine Purple-Black) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 200~220 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、植物体内運命試験が実施された。また、果実をポリエチレン袋で覆って、[phe-¹⁴C]エトキサゾールを葉に散布し、葉から果実への移行性が調査された。試料として、全面散布区では散布 2 時間後、1 日後及び 14~15 日後に果実が、27~28 日後に葉及び果実が採取され、被覆散布区では散布 2 時間後及び 27~28 日後に葉が、1 日後及び 27 日後に葉及び果実が採取された。

なす果実及び葉における放射能分布は表 10 に示されている。

散布 27~28 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.096~0.195 mg/kg 及び 4.44~6.47 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 27~28 日後においても果実で約 70%TRR、葉で 80%TRR 以上が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能は僅かであった。被覆散布区における果実の総残留放射能濃度は、散布 27 日後においても 0.002 mg/kg (非被覆果実の約 2%) であり、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分はエトキサゾールであり、散布 27~28 日後の残存量は果実で 69~74%TRR (0.07~0.14 mg/kg)、葉で 70~75%TRR (3.32~4.54 mg/kg) であった。主な代謝物として、散布 27~28 日後の果実及び葉において R2、R3、R7 及び R13 が検出されたが、いずれも 2%TRR 未満 (0.01 mg/kg 未満) であった。(参照 6)

表 10 なす果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
試料採取時期		散布直後 ¹⁾	散布 27 日後	散布直後 ¹⁾	散布 28 日後
果 実	総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.203	0.096	0.161	0.195
	表面洗浄液 (%TRR)	95.7	70.2	87.4	68.3
	果皮部 (%TRR)	4.1	20.8	5.5	28.6
	果肉部 (%TRR)	0.8	9.0	7.3	3.3
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	17.2 ²⁾	4.44	/	6.47
	表面洗浄液 (%TRR)	/	88.1	/	82.3
	葉内部 (%TRR)	/	11.9	/	17.6

1) : 散布約 2 時間後試料と散布 1 日後試料をまとめて散布直後試料として処理された。

2) : 被覆散布区試料

/ : 試料採取せず

(2) りんご

屋外栽培の 2~3 年のりんご樹 (品種 : Lord Lambourne) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 150 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中 (散布開始から 2 時間後まで)、各標識体当たり 1 本のりんご樹について、着果した枝のうちの 1 本をポリエチレン袋で覆って薬液の付着を防ぎ、葉から果実への移行性が調査された。試料として、散布 2 時間後、14~15 日後、21 日後及び 30 日後に果実及び葉が採取された。

りんご果実及び葉における放射能分布は表 11 に示されている。

散布 30 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.09~0.13 mg/kg 及び 0.69~2.52 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 30 日後においても果実及び葉の約 60%TRR が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能は僅かであった。被覆散布区における果実の総残留放射能濃度は、散布 30 日後においても 0.004~0.01 mg/kg (非被覆果実の 4~8%) であり、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分はエトキサゾールであり、散布 30 日後の残存量は果実で 41~42%TRR (0.04~0.05 mg/kg)、葉で 23~38%TRR (0.16~0.96 mg/kg) であった。主な代謝物として R7 が最大で散布 30 日後の果実に 8.8%TRR (0.01 mg/kg)、葉に 7.8%TRR (0.05 mg/kg) 検出された。そのほか、抽出液からごく微量の代謝物 R10、R11、R13 及び R15 が検出され、果皮の抽出残渣のアルカリ加水分解物から代謝物 R11 又は R12 が痕跡程度検出された。(参照 6)

表 11 りんご果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
試料採取時期		散布2時間後	散布30日後	散布2時間後	散布30日後
果実	総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.46	0.13	0.18	0.09
	表面洗浄液 (%TRR)	99.4	59.5	98.8	61.1
	果皮部 (%TRR)	0.6	41.4	1.3	36.6
	果肉部 (%TRR)	<0.2	6.2	<1.7	11.5
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	14.9	2.52	11.8	0.69
	表面洗浄液 (%TRR)	98.8	64.3	99.1	55.7
	葉内部 (%TRR)	0.4	35.7	1.0	44.3

(3) オレンジ

屋外栽培のオレンジ樹 (品種: Valencia) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は [oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 400 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中 (散布開始から 2 時間後まで)、各標識体当たり樹体の約半分に相当する数枝とその果実をプラスチックシートと袋で覆って薬液の付着を防ぎ、処理部から果実への移行性が調査された。試料として、散布 2 時間後、21 日後、30 日後、60 日後及び 90 日後 (収穫期) に果実及び葉が採取された。

オレンジ果実及び葉における放射能分布は表 12 に示されている。

散布 90 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.07~0.11 mg/kg 及び 0.81~2.74 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 90 日後においても果実で約 40~70%TRR、葉で約 60~80%TRR が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能は僅かであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 90 日後においても 0.005~0.009 mg/kg (非被覆果実の 5~13%) であり、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分は未変化のエトキサゾールであり、散布 90 日後の残存量は果実で 36~59%TRR (0.02~0.06 mg/kg)、葉で 43~60%TRR (0.49~1.18 mg/kg) であった。主な代謝物として、R7 が最大で [oxa-¹⁴C]エトキサゾール散布 30 日後の果実に 9.1%TRR (0.01 mg/kg)、1B が最大で [oxa-¹⁴C]エトキサゾール散布 90 日後の果実に 19.6%TRR (0.01 mg/kg) 検出された。ほかに微量代謝物として、R3、R11、R13、R14 及び R15 が同定された。なお、代謝物 1B の酵素、酸及びアルカリ加水分解により複数の未同定分解物が生成された。アルカリ加水分解により 5%TRR の代謝物 R11 が検出されたことから、代謝物 1B は代謝物 R11 を含む未同定の抱合体群であると考えられた。(参照 6)

表 12 オレンジ果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
		散布2時間後	散布90日後	散布2時間後	散布90日後
果実	総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.25	0.11	0.27	0.07
	表面洗浄液 (%TRR)	99.1	69.0	98.5	37.5
	果皮部 (%TRR)	1.0	28.1	1.6	50.0
	果肉部 (%TRR)	<0.4	2.9	0.2	12.6
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	9.35	0.81	17.9	2.74
	表面洗浄液 (%TRR)	99.4	77.9	99.6	64.4
	葉内部 (%TRR)	0.7	22.2	0.5	35.7

(4) わた

スクリーンハウス内で栽培したわた苗 (品種: Maxxa) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[dif-¹⁴C]エトキサゾールを 100 g ai/ha の用量で手動式スプレーヤーを用いて 2 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。1 回目散布は、わた苗 1 本当たり 3~5 個の実が弾け始める時期 (収穫 42 日前)、2 回目散布はわた苗 1 本当たり 1~4 個の弾けた実が付いている時期 (収穫 21 日前) とされた。試料として、2 回目散布 21 日後に実綿及びジントラッシュ (乾燥した苞、葉、茎などから成る綿繰り後のくず) が採取され、実綿は種子と綿毛 (リント) に分けて分析された。

わた種子及びジントラッシュにおける代謝物分布は表 13 に示されている。

わた種子及びジントラッシュにおける総残留放射能濃度は、それぞれ 0.02~0.031 mg/kg 及び 4.47~5.93 mg/kg であった。種子において 10%TRR を超える主要残留成分は未変化のエトキサゾール及び代謝物 DFB であったが、残留濃度はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。エトキサゾールは、主にメタノール表面洗浄液中に検出され、有機溶媒可溶画分からは [phe-¹⁴C]エトキサゾール処理区においてのみ微量抽出された。代謝物 DFB は、[dif-¹⁴C]エトキサゾール処理区で主に有機溶媒可溶性画分に検出された。ほかに表面洗浄液中に代謝物 R3、R11 及び R14/R15 が微量検出された。ジントラッシュにおける主要残留成分は未変化のエトキサゾールであり、10%TRR を超えて検出された代謝物は R3 であった。ほかに代謝物 R4、R7、R8、R11、R12、R13、R14 及び R15 が検出された (いずれも 0.5 mg/kg 未満)。(参照 16)

表 13 わた種子及びジントラッシュにおける代謝物分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[dif- ¹⁴ C]エトキサゾール	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
種子	総残留放射能	100	0.020	100	0.031
	エトキサゾール	19.9	0.004	4.9	0.002
	DFB			20.1	0.006
	R3	7.2	0.001	4.6	0.001
	R11			0.8	<0.001
	R14/R15	2.7	<0.001	0.9 ^a	<0.001 ^a
	抽出残渣	21.8	0.004	23.4	0.007
ジントラッシュ	総残留放射能	100	4.47	100	5.93
	エトキサゾール	43.9	1.960	36.3	2.15
	DFB			2.6	0.153
	R3	16.0	0.714	18.1	1.07
	R4	1.0	0.045	0.8	0.051
	R7	2.7	0.119	3.3	0.186
	R8	2.2	0.102		
	R11			7.4	0.441
	R12	1.2	0.052		
	R13	3.4	0.144	2.1	0.122
	R14	2.4	0.109	2.9	0.168
	R15	1.6	0.073		
	抽出残渣 ^b	0.9	0.039	0.6	0.038

/: 分析せず、^a: 代謝物 R14 の分析値、^b: 植物構成成分の可溶化処理を行った後の最終残渣

エトキサゾールの植物における主要代謝経路は、ジヒドロオキサゾール環の酸化による代謝物 R13 の生成とそれに続く開環による代謝物 R3 の生成及びジヒドロオキサゾール環の加水分解で、最終的には抱合体になるものと考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

非滅菌及び滅菌堆肥土（長野）に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 1 mg/kg 乾土（最大有効成分投下量 1,020 g ai/ha 相当量）で添加し、25℃の暗所で最長 359 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌中でエトキサゾールは急速に分解され、処理 359 日後の残留量は 2% TAR 以下となった。推定半減期は 18.6 日と算出された。主要分解物は R7、R8 及び R13 であり、R7 は 16 日後に 13.1~14.6% TAR、R8 は 64 日後に

16.1%TAR、R13は100日後に13~14.3%TARの最大値に達し、その後減少した。また、 $^{14}\text{CO}_2$ が処理359日後で19.8~61%TAR生成した。そのほか分解物R3、R4、R5、R9、R12、R14及びR15が検出されたが、いずれも10%TAR未満であった。

主要分解経路は、4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による開環による分解物R7の生成及び同環の酸化による分解物R13の生成であった。さらに分解物R7はエステルの加水分解により分解物R8とR11に分解され、分解物R13はさらに酸化分解されて環開裂体のR3となった後加水分解され、いずれも最終的には二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。

滅菌土壌では試験途中で滅菌が破れ、エトキサゾールは35~37日の半減期で分解した。しかし、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は処理90日後で最大2.9%TARと非滅菌土壌に比べて顕著に低かった。(参照6)

(2) ガラス表面光分解試験

ガラス表面に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ エトキサゾール又は $[\text{oxa-}^{14}\text{C}]$ エトキサゾールを3.1~3.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の用量で処理し、10月の自然太陽光(光強度:10.0 W/m^2 、測定波長:290~400 nm)下に48時間置いた後、24時間当たり明期15時間、暗期9時間の作物栽培室内で人工光(光強度:3.4 W/m^2 、測定波長:290~400 nm)に40日間間欠暴露して、ガラス表面光分解試験が実施された。

ガラス表面上の固体状態のエトキサゾールは、自然太陽光処理開始48時間後では74.9~77.5%TARに、その後の人工光間欠照射40日後では1.3~1.6%TARにまで減少した。光が関与した分解物の中には揮発性の未知物質(42日間で約60%TAR)も含まれていた。照射区の非揮発性の主要分解物はR3であり、最大で15.2~19.9%TAR(人工光照射24日後)となった後減少した。ほかに分解物R11及びR13が微量検出された。

エトキサゾールはガラス表面で分解物R13に酸化され、次いで光酸化によって分解物R3に光分解され、更に分解物R11に分解されると考えられた。(参照6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 1.2 (0.1M 希塩酸)、pH 5.0 (0.1M 酢酸緩衝液)、pH 7.0 (0.1M リン酸塩緩衝液) 及び pH 9.0 (0.1M ホウ酸緩衝液) の各水溶液に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ エトキサゾールを0.037 mg/Lの用量で添加し、pH 1.2の希塩酸は37°C、pH 5.0の緩衝液は20°C、pH 7.0及び9.0の緩衝液は20°C、25°C、50°C、60°C及び70°Cの暗所で最長192時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

推定半減期は表14に示されている。エトキサゾールはpH 1.2で加水分解を受けやすかった。また、20°Cで中性(pH 7.0)及び弱アルカリ性(pH 9.0)

条件下では安定であったが、弱酸性 (pH 5.0) 条件下では比較的加水分解され易かった。主要分解物は、中性及び弱アルカリ性条件下では R4、弱酸性条件下では R7 であった。(参照 6)

表 14 加水分解推定半減期

温度 (°C)	pH 1.2	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
37	0.73 時間	—	—	—
20	—	9.6 日	161 日 (147 日)	165 日 (217 日)
25	—	—	(88 日)	(124 日)
50	—	—	8.0 日	9.5 日
60	—	—	3.2 日	3.9 日
70	—	—	1.5 日	1.6 日

—: データなし、(): 計算値

(2) 水中光分解試験①

pH 9 の滅菌ホウ酸緩衝液及び自然水 (河川水、英国) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 0.005 mg/L の用量で添加し、20°C でキセノンアーク光を最長 30 日間照射 (光強度: 261 W/m²、測定波長: 290~800 nm) して、水中光分解試験が実施された。

水中におけるエトキサゾールは直接的光分解により速やかに分解され、北緯 35 度における太陽光換算の推定半減期は、河川水で 28.6~59.7 日、緩衝液で 15.9~17.4 日であった。主要分解物として DFB、R3、R11、R12 及び R15 が同定された。エトキサゾールはまず、直接的光分解による酸化 (水酸化) 反応によりオキサゾリン環が開裂した分解物 R3 となり、次いで加水分解反応により極性の高いカルボン酸 (分解物 R11 及び R12) 及びベンズアミド (分解物 DFB 及び R15) に分解すると考えられた。(参照 6)

(3) 水中光分解試験②

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液及び滅菌自然水 (河川水、長野) に、非標識のエトキサゾールを 0.005 mg/L の用量で添加し、28°C でキセノンショートアーク光を最長 41 日間照射 (光強度: 145 W/m²、測定波長: 290~800 nm) して、水中光分解試験が実施された。

エトキサゾールは pH 7 の滅菌緩衝液中での直接的光分解に対して安定であり、推定半減期は 94.5 日 (太陽光換算半減期¹: 169 日) であった。河川水中では、環境水中の光増感成分による光増感効果を受け分解が促進され、推定半減期は 66.3 日 (太陽光換算半減期¹: 119 日) であった。(参照 6)

¹ 1994 年 5 月の東京地方太陽光観測値に基づく計算値。

5. 土壤残留試験

火山灰土・砂壤土（群馬）及び洪積土・埴壤土（和歌山）を用いて、エトキサゾール、分解物 R3、R7、R8 及び R13 を分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。推定半減期は表 15 に示されている。（参照 6）

表 15 土壤残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期	
			エトキサゾール	エトキサゾール +R3+R7+R8+R13
ほ場試験	500 g ai/ha	火山灰土・砂壤土	5.6 日	36.5 日
		洪積土・埴壤土	4.4 日	19.5 日
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰土・砂壤土	25.8 日	54.2 日
		洪積土・埴壤土	6.7 日	27.9 日

¹⁾：容器内試験では原体、ほ場試験では 10%フロアブル剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

エトキサゾール、代謝物 R3 及び R7 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

エトキサゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後のきく（葉）の 34.4 mg/kg であった。代謝物 R3 及び R7 の最大残留値は、いずれも最終散布 8 日後のホップ（乾花）で認められ、それぞれ 0.25（代謝物 R3）及び 2.19（代謝物 R7）mg/kg であった。（参照 6、31）

(2) 家畜残留試験

① 牛①

牛（ホルスタイン種、3 頭）の体にエトキサゾール（1%製剤）を単回滴下投与（10 mL/100 kg 体重）し、投与 4 及び 24 時間後に血液を採取し、血漿中のエトキサゾールを測定したところ、エトキサゾールは検出されなかった（検出限界：0.05 µg/g）。また、投与 7 日後に滴下部位の皮膚を拭き取った脱脂綿からは、0.43～1.00 mg が検出されたことから、投与された薬剤のほとんどは牛体の腹側部及び下部に移動したと推測された。さらに、同様の用法・用量で牛（ホルスタイン種、雄 1 頭）の体に単回投与し、投与 1、3 及び 7 日後の血漿、投与 7 日後の投与部直下の筋肉及び脂肪、並びに対照としての大腿筋の筋肉及び腎周囲の脂肪が採取されたが、いずれからもエトキサゾールは検出されなかった（検出限界：0.05 µg/g）。

また、牛（ホルスタイン種、3 頭/群）を用いたエトキサゾール含有製剤（1%製剤）の滴下投与（10 mL/100 kg 体重及び 20 mL/100 kg 体重）によるエト

キサゾールの組織中への残留確認試験において、いずれの投与群においても、投与後経時的（投与 12、24、36 及び 48 時間後）に採取した血漿及び乳汁中にエトキサゾールは検出されなかった（検出限界：0.05 µg/g）。

これらのことから、経皮投与されたエトキサゾールは牛体中には残留しないと考えられた。（参照 1、2、3）

② 牛②

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、エトキサゾールを 1、3 及び 10 mg/kg 飼料相当で 28 日間カプセル経口投与し、乳汁は投与期間中毎日 2 回（午前及び午後）、臓器及び組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）は最終投与後 24 時間以内に採取して家畜残留試験が実施された。なお、分析対象化合物は、乳汁、脂肪及び筋肉についてはエトキサゾール、腎臓についてはエトキサゾール及び代謝物 Met1、肝臓についてはエトキサゾール、代謝物 R20 及び Met1 とされた。結果は別紙 4 に示されている。

エトキサゾールの最大残留値は、10 mg/kg 飼料投与群の脂肪に認められた 0.106 µg/g、代謝物 Met1 の最大残留値は、10 mg/kg 飼料投与群の腎臓で認められた 0.117 µg/g であった。肝臓中の代謝物 R20 はいずれの投与群においても検出限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 32）

③ 鶏①

採卵鶏（ボリスブラウン、173 日齢、雌、一群 64 羽）にエトキサゾール製剤（エトキサゾール 2.5% 乳剤）を常水で 100 倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の 1 m 上方から噴霧器を用いてケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL を噴霧した。投与 1、3、5、7、10、15 及び 20 日後の各組織及び鶏卵²中のエトキサゾールを測定した（定量限界：0.01 µg/g）。なお、1 ケージに 1 羽を収容しており、1 ケージ（床面積 0.108 m²）当たりの投与量は、43～44 mL の範囲であった。

結果は表 16 に示されている。組織中の濃度は腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与 5 日後の 4 例中 1 例に 0.01 µg/g が検出されたのみであった。皮膚及び脂肪では、それぞれ投与 3 及び 5 日後に最高値（0.04 µg/g 及び 0.09 µg/g）の残留がみられたが、投与 20 日後に 0.01 µg/g 及び 0.04 µg/g に減少した。卵黄では、投与 1 日後は定量限界未満であったが、投与 3 日後以降に検出された。投与 7 日後に最高値（0.03 µg/g）の残留がみられ、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。（参照 27、29）

² 前日の午前 9 時から当日の午前 9 時まで産卵されたものを採取した。

表 16 鶏組織及び卵中残留 (µg/g)

試料	投与後日数 (日)						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	ND	ND~0.01	ND	ND	ND	ND
腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.03	0.03	0.03	0.02	0.01
脂肪	—	0.07	0.09	0.08	0.06	0.05	0.04
卵黄	ND	0.01	0.02	0.03	0.02	ND~0.02	ND~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満、— : 実施せず

n=4

④ 鶏②

採卵鶏 (ハイラインマリア、253 日齢、雌、一群 64 羽) にエトキサゾール製剤 (エトキサゾール 2.5% 乳剤) を井水で 100 倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の 1 m 上方から噴霧器を用いてケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL を噴霧した。投与 1、3、5、7、10、15 及び 20 日後の各組織及び鶏卵³ 中のエトキサゾールを測定した (定量限界 : 0.01 µg/g)。

結果は表 17 に示されている。組織中の濃度は腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与 3 及び 5 日後の一部試料で検出されたが、それ以外の時点ではいずれも定量限界未満であった。皮膚及び脂肪では、投与 5 日後に最高値 (0.05 µg/g 及び 0.11 µg/g) の残留がみられたが、投与 20 日後に定量限界未満~0.02 µg/g 及び 0.03 µg/g に減少した。卵黄では、投与 1 日後は定量限界未満であったが、投与 3 日後以降に検出された。投与 5 日後に最高値 (0.04 µg/g) の残留がみられ、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。(参照 27、29)

表 17 鶏組織及び卵中残留 (µg/g)

試料	投与後日数 (日)						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	ND~0.01	ND~0.02	ND	ND	ND	ND
腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.05	0.04	0.03	0.02	ND~0.02
脂肪	—	0.10	0.11	0.08	0.06	0.04	0.03
卵黄	ND	0.02	0.04	0.03	0.02	0.01	ND~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満、— : 実施せず

n=4

³ 前日の午前 11 時から当日の午前 11 時まで産卵されたものを採取した。

(3) 推定摂取量

別紙3及び4の作物残留試験成績及び家畜残留試験の分析値を用いて、エトキサゾールを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表18に示されている(別紙5参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からエトキサゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表18 食品中から摂取されるエトキサゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児 (1~6歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重: 56.1 kg)
推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	130	34.5	64.8	197

注) 畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうちの最大残留値を用いたため、農産物に比べて過大評価となっている可能性がある。

7. 一般薬理試験

エトキサゾールのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表19に示されている。(参照6)

表19 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雄3 雌3	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	78.1 mg/kg 体重以上で軽度抑制性症状
	一般状態	日本白色種 ウサギ	雄5	0, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	78.1	313	313 mg/kg 体重以上で投与1時間後に有意な延長、投与3日後に有意な短縮 1,250 mg/kg 体重で投与1時間後に睡眠時間の有意な延長、投与2, 3日後に有意な短縮、投与7日後に回復

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 3	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、313、1,250、5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	78.1 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制
血液	Hb、PT、APTT	ICR マウス	雄 5	0、313、1,250、5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響なし
肝薬物代謝酵素活性		ICR マウス	雄 5	0、1,250 (腹腔内)	—	1,250	投与 3 日後に体重減少、肝重量に変化なし、投与 1 時間後にヘキソバルビタール酸化酵素活性減少傾向、3 日後に増加、アニリン水酸化酵素活性減少

注) 溶媒は Tween 80 水溶液が用いられた。
 — : 最小作用量又は最大無作用量が設定されない。

8. 急性毒性試験

エトキサゾール (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 4、6、10、11、12)

表 20 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量 : 5,000 mg/kg 体重 立毛 (投与後 5 分以内)、円背位、異常歩行、嗜眠、呼吸数減少 (投与 3 時間後以降)、体重増加抑制 (投与 8 日後以降) 死亡例なし

	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量 : 5,000 mg/kg 体重 立毛 (投与後 5 分以内) 、円背位、異常歩行 (投与 1 時間後以降) 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス	>2,000	>2,000	体重減少 死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻吻部周囲に赤色付着物 死亡例なし
		>1.09	>1.09	

エトキサゾールの原体混在物①及び代謝物 (R3、R7、R8、R10、R11 及び R14) のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 6)

表 21 急性経口毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体混在物 ①	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、喘鳴、流涎、円背位、異常歩行、四肢退色、呼吸数減少、軟便、脱毛、鼻部及び口吻周辺部の赤色又は褐色汚れ、嗜眠、尿量増加、落ち着きの無さ、死亡例なし
R3	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位 死亡例なし
R7	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、異常歩行、四肢退色、落ち着きの無さ、呼吸量増加、喘ぎ、排便障害、眼球突出、脱毛、鼻部及び口吻部の赤色及び褐色汚れ、嗜眠、尿量増加、過敏、体重増加抑制、死亡例なし
R8	SD ラット 雌雄各 5 匹	943	791	自発運動低下、流涎、振戦、立毛、呼吸緩徐、散瞳、外陰部及び腹部被毛汚れ、歩行困難、痙攣、口周囲被毛汚れ、 雄 : 625 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 391 mg/kg 体重以上で死亡例
R10	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
R11	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,450	3,020	自発運動低下、異常歩行、振戦、うずくまり姿勢、昏睡、呼吸緩徐、 雌雄: 3,570 mg/kg 体重以上で死亡例
R14	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

エトキサゾール原体のNZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性試験において、適用 1 時間後に軽度の結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、1 日後には消失し、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 6、10、11)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	300	1,000	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.12	18.3	61.8	184
	雌	6.74	20.5	69.0	205

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量⁴増加が、1,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (6.12 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (20.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、12)

⁴ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ AST、GGT、T.Chol、CPK 及びカリウム増加	・ AST [§] 、GGT、T.Chol [§] 及び CPK [§] 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・ Ht 及び Hb 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 肝比重量増加
300 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	300	610
	雌	337	692

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で Ht 減少、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm 未満（雄：300 mg/kg 体重/日未満、雌：337 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 11、12、16）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 上顎切歯伸長 ・ Hb 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 及び CPK 増加	・ 上顎切歯伸長 ・ Hb 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加
5,000 ppm 以上	・ Ht 減少 ・ TP 及び Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ Ht 減少 ・ PLT 増加 ・ PT 短縮 ・ Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,600 及び 6,400 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	400	1,600	6,400
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.4	55.1	214	878
	雌	15.2	62.0	251	995

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄及び 6,400 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (55.1 mg/kg 体重/日)、雌で 1,600 ppm (251 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 6、10、12)

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 小葉周辺性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉周辺性肝細胞壊死
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	1,600 ppm 以下 毒性所見なし
400 ppm 以下	毒性所見なし	

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	2,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.33	53.7	268
	雌	5.42	55.9	277

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄 1 例に近傍リンパ節での炎症性細胞反応を伴っ

た中等度の大腸炎が認められ、臨床観察で認められた粘液便と対応しており、検体投与に関連したものと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.33 mg/kg 体重/日、雌: 5.42 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> Alb 減少 ALT 及び AST 増加 §1 前立腺比重量減少 大腸炎 §1 	<ul style="list-style-type: none"> Alb 減少 Glob 増加、A/G 比低下 TG 増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 粘液便 (投与 7 週以降) §2 ALP 増加 §2 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 前立腺腺上皮萎縮 §1 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 §2 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1: 統計学的有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

§2: 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、30、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 12)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.62	23.5	116
	雌	4.79	23.8	117

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

組織学的検査では、5,000 ppm 投与群の雄 1 例に前立腺の腺上皮萎縮が認められた。この変化は 90 日間亜急性毒性試験 [10. (4)] でも観察されていることから、検体投与に関連する変化と考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 4.62 mg/kg 体重/日、雌: 4.79 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 31 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粘液便 (投与 10 週以降) ・Hb 及び RBC 減少 ・TG 増加 ・前立腺腺上皮萎縮^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 及び RBC 減少^{§1} ・TG 増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^{§2} ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^{§2} ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1: 統計学的有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

§2: 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 [原体: 0、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日 (設定値): 平均検体摂取量は表 32 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		4	16	64
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.01	16.1	64.4
	雌	4.03	16.1	64.5

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 33 に、精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度は表 34 に示されている。

16 及び 64 mg/kg 体重/日投与群の雄で、最終と殺動物における精細管萎縮の発生頻度が有意に増加し、64 mg/kg 体重/日投与群では全動物における発生頻度にも有意な増加がみられた。しかし、両投与群におけるこの病変の発生頻度 (22~36%) は背景データの範囲内 (10~40%) にあったのに対して、対照群では 8%しか認められなかったため、今回観察された有意差は対照群における低い発生頻度に起因しており、偶発的に生じたものであると考えられた。

腫瘍性病変として、全投与群の雄において精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認められた。しかし、各投与群に認められた同腫瘍の組織像及び発生時期は自然発生のもとの差がなく、両側性に同腫瘍を発生した動物の数も各群で差がなかった。また、間細胞腫の発生増加に伴う間細胞過形成の増加も観察されなかった。精巣間細胞腫は、SD ラットにおいて通常 1~10%前後の範囲で発生する。各投与群における発生頻度はやや高い傾向にあったが、むしろ対照群における発生頻度 (1/80) が著しく低い値であったことから、投与群のこの発生頻度は特に異常ではないと判断された。したがって、観察された有意差は対照群における低い発生頻度によって偶発的に生じたものであると考えられた。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌では、最終と殺動物において膵臓のラ氏島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。しかし、腺腫と癌の合計では対照群との間に有意差はみられず、ラ氏島細胞過形成の増加も認められなかったことから、このラ氏島細胞腺腫のみの増加には毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の雌で LDH 増加が認められたので、無毒性量は雄で 4.01 mg/kg 体重/日、雌で 16.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(精巣間細胞腫及び精細管萎縮に関しては、[14. (1)] を参照)

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

投与群	雄	雌
64 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ T.Bil 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ LDH 増加
16 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	16 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 34 精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	4	16	64	0	4	16	64
最終 と 殺 動 物	検査動物数	31	25	23	28	20	24	19	23
	精巣間細胞腫	1	5	5*	8**				
	膵臓のラ氏島細胞腺腫	5	2	0	6	0	1	0	5*
	膵臓のラ氏島細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0
	ラ氏島細胞腺腫 +ラ氏島細胞癌	5	2	0	6	1	1	0	5
全 動 物	検査動物数	80	80	80	78(79) ^D	80	80	80	80
	精巣間細胞腫	1	10**	10**	11**				
	膵臓のラ氏島細胞腺腫	5	2	1	6	1	1	0	5
	膵臓のラ氏島細胞癌	0	0	0	0	2	1	1	0
	ラ氏島細胞腺腫 +ラ氏島細胞癌	5	2	1	6	3	2	1	5

*: p<0.05, **: p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

^D: 検査動物数は、精巣で 78、膵臓で 79 であった。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、5,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.83	187	386
	雌	2.07	216	445

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄においても試験期間を通じて体重増加抑制傾向が認められた。本試験では、前述の試験[11. (2)]において認められた精巣間細胞腫の発生頻度の増加はみられなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、切歯エナメル質形成異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 1.83 mg/kg 体重/日、雌: 2.07 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、11、12、16)

表 36 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{§1} ・Ht 及び Hb 減少 ・Glob 増加 ・切歯の摩耗 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・Glob 及び T.Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 減少 ・APTT 延長 ・GGT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・頭頂部骨組織過形成^{§2} ・切歯の伸長 ・切歯エナメル質形成異常 	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦^{§3}（投与 62 週以降） ・Ht 及び Hb 減少 ・GGT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・頭頂部骨組織過形成^{§2} ・切歯の伸長及び摩耗 ・切歯エナメル質形成異常
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：衛星群の 4、6、8 及び 9 週を除き統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

§2：統計検定は実施されていないが、毒性影響と判断した。

§3：10,000 ppm 投与群の雌では、投与 50 週以降に認められた。

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌〔原体：0、15、60 及び 240 mg/kg 体重/日（設定値）：平均検体摂取量は表 37 参照〕投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		15	60	240
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.1	60.1	241
	雌	15.1	60.5	243

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

240 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制（投与 32 及び 36 週）及び小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌で体重増加抑制傾向及び肝比重量増加が認められた。同群雄では投与終了時に CPK の有意な増加がみられたが、CPK の上昇をもたらすような心筋又は骨格筋などの筋肉における崩壊性変化や高度の消耗性疾患が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、240 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化等、雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 60.1 mg/kg 体重/日、雌で 60.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 6、8、12）

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2,250 及び 4,500 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 38 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2,250	4,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	242	484
	雌	243	482

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、4,500 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,250 ppm (雄: 242 mg/kg 体重/日、雌: 243 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、11、12、16)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 39 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			80	400	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.59	28.2	139
		雌	6.59	33.4	159
	F ₁ 世代	雄	6.29	31.7	157
		雌	6.78	35.6	172

親動物では、2,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雄で肝比重量の増加が認められた。肝臓に病理組織学的変化は認められなかったが、ラットの 90 日間亜急性毒性試験①[10. (1)]では、1,000 ppm 以上の用量で小葉中心性肝細胞肥大が認められており、本試験の用量設定試験においても 300 ppm 以上の用量で肝重量増加が、3,000 ppm の用量で肝腫大がみられたことから、雄の肝比重量増加は検体投与によるものと考えられた。

児動物では、2,000 ppm 投与群で F₁ 児動物に哺育 4 日の生存率低下が、F₁ 及び F₂ 児動物に哺育期間後半の低体重が認められた。

本試験において、親動物では、2,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で肝比重量増加が、児動物では、2,000 ppm 投与群の F₁ 児動物で生存率低下等が認めら

れたので、無毒性量は親動物の雄で 400 ppm (P 雄 : 28.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 31.7 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (P 雌 : 159 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 172 mg/kg 体重/日)、児動物で 400 ppm (P 雄 : 28.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 33.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 31.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 35.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 6)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少 (投与 9~12 日) が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかった。無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 24 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~8 日及び 22~24 日) が認められ、2 例に肝腫大が認められた。同群では母動物 1 例が妊娠 15 日に死亡したが、この死亡が検体投与に関連したものであるか否かは不明であった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、13 肋骨を伴う仙椎前椎骨数 27 の出現頻度が増加した。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に骨格変異の出現頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、8、11、12)

1.3. 遺伝毒性試験

エトキサゾール (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 40 に示されている。マウスリンフォーマ TK 試験では、代謝活

性化系存在下で陽性の結果が得られたが、DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で全て陰性であり、また *in vivo/in vitro* UDS 試験及び *in vivo* におけるマウス小核試験で陰性であった。したがって、マウスリンフォーマ TK 試験で認められた陽性結果を支持する *in vivo* 試験結果はないことから、エトキサゾールには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 6、8、11、12、16)

表 40 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~2,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA102 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK ^{+/+})	10~60 µg/mL (-S9) 0.5~10 µg/mL (+S9)	+S9 で陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)	15.6~125 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 12.5~100 µg/mL (-S9) (48 時間処理) 22.5~180 µg/mL (+S9) (6-18 時間、6-42 時間処理)	陰性
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物①、代謝物 R3、R7 及び R11 (動物、植物及び土壌由来)、R8 及び R14 (植物及び土壌由来) 並びに R10 (植物由来) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 41 に示されている。代謝物 R8 において、純度 95.6%の検体では、TA100 株のみが代謝活性化系存在下で陽性を示したが、純度 100%の検体では陰性であった。それ以外の試験結果は全て陰性であった。(参照 6)

表 41 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 ①	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R3	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R7	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	39.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	4.88~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
R8 1)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~1,250 µg/プレート (+/-S9)	+S9 で TA100 株 のみ陽性
R8 2)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78~1,250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R10	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R11	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
R14	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下、¹⁾：純度 95.6%、²⁾：純度 100%

1 4. その他の試験

(1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[11. (2)]において精巣間細胞腫及び精細管萎縮の発生頻度が増加したため、本試験はこれらの病変が検体投与によるものか否かを検討する目的で実施された。まず、90 日間亜急性毒性試験①[10. (1)]における精巣間細胞の増殖活性を測定し、次に 4 週間追加試験を行って、血清中のホルモン濃度分析を含め精巣機能全般にわたる検体投与の影響を検索した。

① PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定

ラットの 90 日間亜急性毒性試験①[10. (1)]における 0 及び 3,000 ppm 投与群の最終計画と殺時の精巣（一群 8 匹）から薄切標本を作製し、増殖細胞核抗原（PCNA）に対する免疫染色が実施された。

PCNA 標識率には検体投与に関連した影響は認められず、PCNA 抗原を指標としたラット精巣間細胞の細胞増殖活性に影響は認められなかった。（参照 6、11、12）

② ラットを用いた混餌投与による 4 週間追加試験

SD ラット（一群雄 14 匹）に、エトキサゾールを 4 週間混餌（原体：0、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日）投与し、投与終了後に血清中のホルモン（エストラジオール、黄体化ホルモン（LH）、プロラクチン、テストステロン）の濃度分析、精巣の Stage VII の精細管における精祖細胞、プレレプトテン期精母細胞、パキテン期精母細胞、及び円形精子細胞に関する生殖細胞指数の算出、精巣間細胞の BrdU 標識率の算出が行われた。

精巣及び精巣上体に組織学的病変は認められず、血清中の各ホルモン濃度、Stage VII の精細管の生殖細胞指数及び精巣間細胞の BrdU 標識率にも、検体投与に関連する影響は認められなかった。したがって、本剤を 64 mg/kg 体重/日の用量で 4 週間混餌投与しても、ラットの精巣機能に関連するホルモンの血中濃度、精巣間細胞の BrdU 標識率を指標とした細胞増殖活性及び精子形成能に影響はないと考えられた。（参照 6、12）

(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に、エトキサゾールを 4 週間又は 13 週間混餌（原体：0、1,000、及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与し、投与終了後に肝ミクロソームの蛋白量、チトクローム P450 量、ECOD 及び PROD 活性が測定された。

表 42 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	59.6	120
	雌	66.7	134

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

2,000 ppm 投与群では、雄全例に肝比重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。雌では、1,000 及び 2,000 ppm の 4 週間投与で肝絶対及び比重量増加が認められたが、13 週間投与では肝重量の増加は認められず、肝細胞肥大も認められなかった。いずれの投与群においても、チトクローム P450 量、ECOD 及び PROD 活性には検体投与による影響は認められなかった。（参照 12、16）

表 43 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験で認められた毒性所見

性別	雄		雌	
	投与開始 4 週後	投与開始 13 週後	投与開始 4 週後	投与開始 13 週後
2,000 ppm	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝比重量増加		2,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 毒性所見なし	1,000 ppm 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加	

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「エトキサゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（しそ及びきく（葉））の成績等が新たに提出された。

¹⁴Cで標識したエトキサゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたエトキサゾールの吸収率は、投与後48時間で少なくとも低用量投与群の雄で48.2%、雌で60.9%、高用量投与群の雄で15.2%、雌で17.9%と算出された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかったが、肝臓に高濃度に分布した。この特徴はエトキサゾール投与により供試動物に共通して認められた肝臓に対する毒性の発現に関与していることが示唆された。排泄は速やかであり、主に糞中に排泄された。糞中の主要残留成分はエトキサゾールで、ほかに微量の代謝物R3、R7及びR13が同定された。尿中の主要代謝物はMet1、R11及びR24、胆汁中の主要代謝物はMet4及びその異性体であった。血漿中では代謝物R2が、肝臓中ではR2、R4、R6、R16、R24及びMet1が検出された。畜産動物（ヤギ及び鶏）を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超えて検出された代謝物は、R2、R7、R16、R20、Met1及びMet4であった。

¹⁴Cで標識したエトキサゾールの植物体内運命試験の結果、エトキサゾールの供試作物における残留性は低く、果実（又は可食部）への浸透移行性は極めて小さいと考えられた。植物体における主要残留成分は未変化のエトキサゾールであり、10%TRRを超えて検出された代謝物はDFB（わた種子）及びR3（ジントラッシュ）であった。

エトキサゾール、代謝物R3及びR7を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、エトキサゾールの最大残留値はきく（葉）の34.4 mg/kgであった。代謝物R3及びR7の最大残留値はいずれもホップ（乾花）で認められ、それぞれ0.25 mg/kg（代謝物R3）及び2.19 mg/kg（代謝物R7）であった。

エトキサゾールを分析対象化合物とした家畜残留試験の結果、牛を用いた試験では、経皮投与されたエトキサゾールは牛体中には残留しないと考えられた。エトキサゾール並びに代謝物R20及びMet1を分析対象化合物とした経口投与による残留試験では、エトキサゾールの最大残留値は脂肪の0.106 µg/g、代謝物Met1の最大残留値は腎臓の0.117 µg/gであり、肝臓中の代謝物R20は検出限界未満であった。鶏を用いた試験では、噴霧投与されたエトキサゾールの最大残留値は0.11 µg/g（脂肪）であった。

各種毒性試験結果から、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び歯（エナメル質形成異常：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超えて検出された代謝物はR2、R3、R7、R16、R20、DFB、Met1及びMet4で

あった。代謝物 R2、R3、R7、R16、Met1 及び Met4 はラットにおいても検出された。代謝物 R20 はヤギの肝臓で認められたが、泌乳牛を用いた家畜残留試験において検出限界未満であった。また、代謝物 DFB はわた種子で検出されたが、残留量は僅かであった。以上より、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をエトキサゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 44 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 45 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の 1.83 mg/kg 体重/日であったが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量が 4.01 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによると考えられ、ラットにおける無毒性量は 4.01 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。以上のことから、食品安全委員会は、4.01 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、エトキサゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響として、ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験において 5,000 mg/kg 体重投与により異常歩行等が認められたが、その他の試験の結果から総合的に判断してカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であると考えられることから、急性参照用量（ARfD）を設定する必要がないと判断した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.01 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<参考>

JMPR (2010 年) (参照 33、34)

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性及び慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間及び 1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.33 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
米国 (2015 年) (参照 35)	
cRfD	0.046 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.62 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD	設定の必要なし
EU (2004 年) (参照 36)	
ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし
豪州 (2003 年) (参照 12)	
ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無影響量)	4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌

(無影響量) 4 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 小核試験
(動物種) マウス
(期間) 単回
(投与方法) 強制経口
(無影響量) 2,500 mg/kg 体重
(安全係数) 100

表 44 各評価機関の評価及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①					
			JMPR	EU	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、100、300、1,000、 3,000 ppm	雄：61.8 雌：205	雄：61.8 雌：69.0 雌雄：肝酵素増 加、肝重量増加、 小葉中心性肝細 胞肥大、雌：肝 腫大	雄：6.12 雌：20.6	雄：6.12 雌：20.5	雄：6.12 雌：20.5	雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝比重量増 加等
		雄：0、6.12、18.3、 61.8、184 雌：0、6.74、20.5、 69.0、205	雄：Chol 増加等 雌：毒性所見な し		雌雄：肝重量増 加	雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝比重量増 加	雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝比重量増 加	雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝比重量増 加等
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、5,000、10,000 ppm	雌雄：—	雌雄：— 雌雄：臨床症状、 肝重量増加等	雌雄：—	雌雄：—	(最大耐量： 10,000 ppm)	
		雄：0、300、610 雌：0、337、692	雌雄：肝重量増 加等		雌雄：肝絶対及 び比重量増加等 胞肥大等	雌雄：Ht 減少、 小葉中心性肝細 胞肥大等	雌雄：Ht 減少、 小葉中心性肝細 胞肥大等	
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、4、16、64(設定値)	64	4 (試験①②の総 合評価) 肝毒性 (5,000 ppm 以 上で切歯エナメ ル質形成異常 等)	雄：4 雌：16	雄：4.01 雌：16.1	雄：4.01 雌：16.1	雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：LDH 増加
		雄：0、4.01、16.1、 64.4 雌：0、4.03、16.1、 64.5	毒性所見なし		雌雄：肝重量増 加及び 血漿 Chol 増 加)	雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：LDH 増加	雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：LDH 増加	雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：LDH 増加

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾								
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ^②		0、50、5,000、10,000 ppm	雄：1.83 雌：2.07 雌雄：切歯エナメル質形成異常 (発がん性は認められない)		雄：1.83 雌：2.07 雌雄：切歯エナメル質形成異常 (発がん性は認められない)	雄：1.83 雌：2.07 雌雄：肝重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：1.83 雌：2.07 雌雄：肝絶対及び比重量増加、切歯エナメル質形成異常等 (発がん性は認められない)	雄：1.83 雌：2.07 雌雄：肝絶対及び比重量増加、切歯エナメル質形成異常等 (発がん性は認められない)
		0、80、400、2,000 ppm	親動物：28.2 児動物：28.2 繁殖能：139 親動物：肝毒性 児動物：生存率低下	38 親動物に対する毒性量で児動物の生存率軽度低下	親動物：20 児動物：20 繁殖能：100 親動物：肝比重量増加(雄)等 児動物：生存率低下	親動物：20 児動物：20 親動物：肝比重量増加 児動物：低体重、生存率低下	親動物 P 雄：28.2 F ₁ 雄：31.7 P 雌：159 F ₁ 雌：172 児動物 P 雄：28.2 F ₁ 雄：31.7 P 雌：33.4 F ₁ 雌：35.6	親動物 P 雄：28.2 F ₁ 雄：31.7 P 雌：33.4 F ₁ 雌：35.6 児動物 P 雄：28.2 F ₁ 雄：31.7 P 雌：33.4 F ₁ 雌：35.6
2世代 繁殖試験		[0、4、20、100] ³⁾	(繁殖能に対する影響は認められない)				親動物 雄：肝比重量増加 雌：毒性所見なし 児動物：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：肝比重量増加 児動物：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①								
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物：200 胎児：1,000	/	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：200 胎児：1,000	母動物：200 胎児：1,000	母動物：200 胎児：1,000
			母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)		母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物：摂餌量 減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：摂餌量 減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：摂餌量 減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600、 6,400 ppm	雄：214 雌：251	/	雄：214 雌：251	雄：55 雌：250	雄：55.1 雌：251	雄：55.1 雌：251
		雄：0、13.4、55.1、 214、878 雌：0、15.2、62.0、 251、995	雌雄：門脈周囲 性肝細胞壊死等		雌雄：門脈周囲 性肝細胞壊死等	雌雄：肝絶対及 び比重量増加等	雌雄：肝絶対及 び比重量増加等	雌雄：肝絶対及 び比重量増加等
マウス	18か月間 発がん性 試験①	0、15、60、240 (設定値)	241	/	雄：241 雌：243	雌雄：60	雄：60.1 雌：60.5	雄：60.1 雌：60.5
		雄：0、15.1、60.1、241 雌：0、15.1、60.5、243	雌雄：毒性所見 なし (発がん性は認 められない)		雌雄：毒性所見 なし (発がん性は認 められない)	雌雄：CPK上昇、 肝脂肪化等 雌：肝重量増加	雌雄：小葉中心性 肝細胞脂肪化等 雌：肝比重量増 加	雌雄：小葉中心性 肝細胞脂肪化等 雌：肝比重量増 加

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州②	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	18か月間 発がん性 試験②	0、2、250、4、500 ppm	雄：242 雌：482	/	雄：242 雌：243	雄：242 雌：243	雄：242 雌：243	雄：242 雌：243
		雄：0、242、484 雌：0、243、482	雄：小葉中心性 肝細胞脂肪化等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)		雄：小葉中心性 肝細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認められない)	雄：小葉中心性 肝細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認められない)	雄：小葉中心性 肝細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認められない)	雄：小葉中心性 肝細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物：200 胎児：200	胎児：200	母動物：200 胎児：200	母動物：200 胎児：200	母動物：200 胎児：200	母動物：200 胎児：200
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、 10,000 ppm	雄：5.33 雌：5.42	母動物に対する 毒性量で胎児毒 性(13肋骨発生 頻度増加)	母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)	母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)	母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)	母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)
		雄：0、5.33、53.7、 268 雌：0、5.42、55.9、 277	雌雄：粘液便、 肝への影響 (ALP増加、重量増加等)		母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)	母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)	母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)	母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎 骨数27増加 (催奇形性は認められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)								
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	米国	豪州 2)	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	1年間慢性毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm 雄: 0、4.62、23.5、116 雌: 0、4.79、23.8、117	雄: 4.62 雌: 4.79 雌雄: ALP 増加等		雄: 4.62 雌: 4.79 雌雄: ALP 増加等	雄: 4.6 雌: 4.8 雌雄: 肝重量増加等	雄: 4.62 雌: 4.79 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等	雄: 4.62 雌: 4.79 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等
	ADI (cRfD)		NOAEL: 5.33 SF: 100 ADI: 0.05	NOAEL: 4 SF: 100 ADI: 0.04	NOAEL: 4.62 UF: 100 cRfD: 0.046	NOEL: 4 SF: 100 ADI: 0.04	NOAEL: 4.01 SF: 100 ADI: 0.04	NOAEL: 4.01 SF: 100 ADI: 0.04
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		イヌ 90日間亜急性毒性試験 イヌ 1年間慢性毒性試験	ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1年間慢性毒性試験	ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 イヌ 1年間慢性毒性試験	ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験

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

- : 無毒性量は設定できない / : 参照資料に記載なし

1): 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2): 豪州資料においては NOEL が示されている。

3): 米国資料に記載されている検体採取量

表 45 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：立毛（投与後 5 分以内）、円背位、異常歩行等（投与 3 時間後以降）
マウス	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：立毛（投与後 5 分以内）、円背位、異常歩行（投与 1 時間後以降）
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)

ARfD：急性参照用量 ー：無毒性量は設定できず
¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
R2	酸化オキサゾリン	2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole
R3	ジベンズアミド	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxybenzamide
R4	アミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)ethanol
R5	酸化エトキシアミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[4- <i>tert</i> -butyl-2-(2-hydroxyethoxy)phenyl]ethanol
R6	酸化アミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]ethanol
R7	アミノエステル	2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxy-phenyl)ethyl 2,6-difluoro-Benzoate
R8	フェニルグリシノール	2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxy-phenyl)ethanol
R9	フェニルグリシン	4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl-glycine
R10	ベンゾイルグリシン	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)glycine
R11	ジフルオロ安息香酸	2,6-difluorobenzoic acid
R12	エトキシ安息香酸	4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxybenzoicacid
R13	オキサゾール	4-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)oxazole
R14	<i>N</i> -ホルミルアミノエステル	<i>N</i> -formyl-2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)ethyl 2,6-di-fluorobenzoate
R15	ベンズアミド	4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxybenzamide
R16	オキサゾリンカルボン酸	2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxycarbonyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole
R20		2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)benzoic acid
R24	酸化フェニルグリシノール	2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-methyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol
DFB	DFB	2,6-difluorobenzamide
Met1	フェニルグリシノールカルボン酸	2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-carbonyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol
Met4	水酸化オキサゾリン	4-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-4 又は5-hydroxy-4,5-dihydrooxazole
1B	極性成分	(R11の抱合体を含む3種の代謝物から成る極性代謝物群)
原体混在物①	—	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
ECOD	エトキシマリン-O-デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール

TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾															
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾														
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値													
					公的分析機関																											
さく (葉) 2013年度	2	100 SC	2	1	3	7	34.4	32.6																								
							20.3	19.8																								
							5.97	5.88																								
							17.7	17.4																								
							11.9	11.9																								
							7.31	7.23																								
なす (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	1	3	7	0.11	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.10									0.11						
						0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05												0.06			
						0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01					0.02	0.02									0.03		
						0.13	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12	0.12			0.12	0.12									0.13		
						0.13	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12	0.12			0.12	0.12									0.13		
						0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05			0.05	0.05									0.06		
							社内分析機関																									
							0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11	0.11													0.11	
							0.09	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.10														0.11
							0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02						0.02	0.02								0.03
							0.14	0.14	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.14	0.14				0.14	0.14									0.16
							0.14	0.14	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.14	0.14				0.14	0.14									0.15
		0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02			0.06	0.06										0.07							

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)															
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル			総エトキサゾール ¹⁾		合計 ²⁾	
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
					公的分析機関															
なす (施設) (果実) 1995年度	2	66.7 WP	1	3	7	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	/	/	0.03				
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.06	/	/	0.07				
						0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	/	/	0.05				
						0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	/	/	0.02				
	2	66.7 WP	1	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	/	/	0.02				
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
						0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.02	0.02	/	/	0.09						
						0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.04	/	/	0.05				
						0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	/	/	0.03				
きゅうり (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	1	3	7	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.07	0.07	/	/	0.08				
						0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.07	0.06	/	/	0.07				
						0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	/	/	0.03				
						0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.06	/	/	0.07				
						0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.08	/	/	0.09				
						0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	/	/	0.04				
	2	100 SC	1	3	7	0.06	0.06	0.02	0.02	0.01	0.01	0.08	0.07	/	/	0.09				
						0.05	0.04	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.04	/	/	0.05				
						0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	/	/	0.04				
						0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.06	0.05	/	/	0.06				
						0.06	0.06	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.06	/	/	0.07				
						0.03	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.03	0.02	/	/	0.03				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾						
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾					
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値	最高値	平均値			
					公的分析機関																		
すいか (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	2	1	3	7	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02			
							0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03		
							0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03		
							0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	2	100 SC	2	1	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02		
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
すいか (施設) (果実) 2000年度	2	125 WF	2	1	3	7	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03			
							0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
							0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	2	125 WF	2	1	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾								
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾							
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値	最高値	平均値					
					公的分析機関																				
みかん (施設) (果肉) 1994年度	2	250 sc	2	21	公的分析機関																				
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2	250 sc	2	21	社内分析機関																				
					0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みかん (施設) (果皮) 1994年度	2	250 sc	2	21	公的分析機関																				
					1.47	1.42	0.03	0.03	1.47	1.45	1.47	1.45	1.47	1.45	1.47	1.45	1.47	1.45	1.47	1.45	1.47	1.45	1.47		
					1.81	1.72	0.05	0.04	1.78	1.75	1.78	1.75	1.78	1.75	1.78	1.75	1.78	1.75	1.78	1.75	1.78	1.75	1.78	1.75	1.78
					1.79	1.76	0.06	0.06	1.53	1.43	1.53	1.43	1.53	1.43	1.53	1.43	1.53	1.43	1.53	1.43	1.53	1.43	1.53	1.43	1.53
					0.97	0.94	0.09	0.08	1.18	1.15	1.18	1.15	1.18	1.15	1.18	1.15	1.18	1.15	1.18	1.15	1.18	1.15	1.18	1.15	1.18
					0.90	0.86	0.12	0.12	0.93	0.90	0.93	0.90	0.93	0.90	0.93	0.90	0.93	0.90	0.93	0.90	0.93	0.90	0.93	0.90	0.93
	2	250 sc	2	21	社内分析機関																				
					1.91	1.77	0.05	0.05	1.15	1.04	1.15	1.04	1.15	1.04	1.15	1.04	1.15	1.04	1.15	1.04	1.15	1.04	1.15		
					2.20	2.09	0.04	0.04	1.00	0.97	1.00	0.97	1.00	0.97	1.00	0.97	1.00	0.97	1.00	0.97	1.00	0.97	1.00	0.97	1.00
					2.03	1.93	0.05	0.04	0.93	0.84	0.93	0.84	0.93	0.84	0.93	0.84	0.93	0.84	0.93	0.84	0.93	0.84	0.93	0.84	0.93
					1.19	1.14	0.06	0.06	0.38	0.32	0.38	0.32	0.38	0.32	0.38	0.32	0.38	0.32	0.38	0.32	0.38	0.32	0.38	0.32	0.38
					1.19	1.10	0.16	0.13	0.37	0.32	0.37	0.32	0.37	0.32	0.37	0.32	0.37	0.32	0.37	0.32	0.37	0.32	0.37	0.32	0.37
2	250 sc	2	45	社内分析機関																					
				0.45	0.42	0.06	0.06	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26			
				0.45	0.42	0.06	0.06	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	
				0.45	0.42	0.06	0.06	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	
				0.45	0.42	0.06	0.06	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	
				0.45	0.42	0.06	0.06	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.26	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)															
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル			総エトキサゾール ¹⁾			
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
					公的分析機関												合計 ²⁾			
みかん (施設) (果肉) 2004年度	2	250~ 300 SC	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
					3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2	250~ 300 SC	2	3	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01		
					7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					14	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
					21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2	250~ 300 SC	2	1	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04		
					3	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	
					7	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
					17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2	250~ 300 SC	2	1	0.20	0.16	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08			
				3	0.16	0.10	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08		
				7	0.10	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	
				14	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	
2	250~ 300 SC	2	21	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)													
					エトキサゾール		代謝物 R3		代謝物 R7		総アミノエステル		総エトキサゾールD		合計 ²⁾			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
					1	2	1	2	1	2	1	2	1	2				
みかん (施設) (果皮) 2004年度	2	250~ 300 sc	2	1	公的分析機関													
					3	1.51	1.46											
					7	1.09	1.08											
					10	0.97	0.96											
					17	0.68	0.67											
					21	2.43	2.42											
	2	250~ 300 sc	2	2	1	社内分析機関												
						3	0.50	0.49										
						7	0.37	0.36										
						10	0.31	0.30										
						17	0.26	0.24										
						21	1.79	1.66										

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																					
						エトキサゾール		代謝物 R3		代謝物 R7		総アミノエステル		総エトキサゾール D		合計 ²⁾											
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値									
なつみかん (露地) (果肉) 1994年度						公的分析機関																					
						2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03						
							30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03						
							45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03						
						2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03						
							30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03						
							45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03						
						なつみかん (露地) (果皮) 1994年度						社内分析機関															
												2	21	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
													30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
													45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
												2	21	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01								<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04						
45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03						
なつみかん (露地) (果皮) 1994年度												公的分析機関															
												2	21	0.33	0.32	0.01	0.01	0.01	0.33	0.33	0.19	0.19	0.33	0.33	0.33	0.33	0.66
													30	0.16	0.16	0.01	0.01	0.01	0.20	0.20	0.19	0.19	0.20	0.19	0.19	0.19	0.36
													45	0.30	0.30	0.02	0.02	0.02	0.40	0.40	0.39	0.39	0.40	0.39	0.39	0.39	0.71
												2	21	0.30	0.30	0.02	0.02	0.02	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.49
						30	0.41	0.40	0.03	0.02	0.02		0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.59						
						45	0.32	0.31	0.02	0.02	0.02		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.48						
						なつみかん (露地) (果皮) 1994年度						社内分析機関															
												2	21	0.38	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	0.16	0.14	0.14	0.16	0.14	0.16	0.14	0.14	0.48
													30	0.16	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.30
													45	0.24	0.21	0.01	0.01	0.01	0.22	0.19	0.19	0.22	0.19	0.22	0.19	0.19	0.41
												2	21	0.30	0.29	<0.01	<0.01	<0.01	0.27	0.25	0.25	0.27	0.25	0.27	0.25	0.25	0.55
30	0.35	0.33	0.01	0.01	0.01								0.19	0.17	0.17	0.19	0.17	0.19	0.17	0.17	0.51						
45	0.28	0.25	0.01	0.01	0.01								0.22	0.19	0.19	0.22	0.19	0.22	0.19	0.19	0.45						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)														
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル			総エトキサゾールD		
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値
					合計 ²⁾														
なつみかん (露地) (果実) 1995年度	2	250 WP	2	21 30 45	公的分析機関														
					0.16	0.12	0.06	0.01	0.02	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.18
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.15
					0.11	0.06	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.08
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.15
					0.06	0.06	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.09
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.08
					0.05	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.08
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.15
					0.16	0.07	0.02	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.24
					0.10	0.07	0.05	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12
					0.05	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.10
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.13
					0.15	0.07	0.02	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12
					0.10	0.07	0.05	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.12
0.05	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.08					
0.05	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.08					
なつみかん (露地) (果実) 2003年度	2	250 SC	1	7 14 21 28 42	公的分析機関														
					0.05	0.04	0.03	0.02	<0.01	0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.06	/	/		
					0.04	0.03	0.02	<0.01	0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.06	/	/	/		
					0.03	0.02	0.02	<0.01	0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.06	/	/	/		
					0.02	0.02	0.02	<0.01	0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.06	/	/	/		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.06	/	/	/		
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			
					0.11	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	/	/	/			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					エトキサゾール		代謝物 R3		代謝物 R7		総アミノエステル		総エトキサゾール ¹⁾		合計 ²⁾	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
					0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09		
なつみかん (露地) (果実) 2003 年度	2	250 SC	1	7	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09		
				14	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		
				21	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		
				28	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05		
				42	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05		
				7	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14		
				14	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10		
	2	250 SC	2	21	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09		
				28	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08		
				42	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		
				7	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
				14	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05		
				21	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01		
				28	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
1	250 SC	1	42	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02			
			7	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09			
			14	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06			
			21	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05			
			28	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04			
			42	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03			
			7	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06			
2	250 SC	2	14	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07			
			21	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05			
			28	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05			
			42	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04			
			7	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10			
			14	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08			
			21	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06			
28	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07						
42	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04						

社内分析機関

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾		
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
					社内分析機関														
ゆず (露地) (果実) 1994年度	1	250 SC	2	21 30 45	0.12	0.12	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.14			
					0.06	0.06	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.08			
					0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.06		
ゆず (露地) (果実) 1995年度	1	250 WP	2	21 30 45	0.07	0.06	0.03	0.03	0.03	0.08	0.10	0.08	0.08	0.08	0.17				
					0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.07	0.07	0.07	0.10					
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.05	0.05	0.05	0.07					
ゆず (露地) (果実) 2004年度	1	250 SC	2	7a 14 21	0.15	0.13													
					0.10	0.10													
					0.07	0.07													
すだち (露地) (果実) 1994年度	1	250 SC	2	21 30 45	0.09	0.08	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.10				
					0.05	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.06					
					0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05				
すだち (露地) (果実) 1995年度	1	250 WP	2	21 30 45	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.10					
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03					
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03					
すだち (露地) (果実) 2004年度	1	250 SC	2	7a 14 21	0.55	0.53													
					0.22	0.22													
					0.17	0.16													

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾			
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾		
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値	最高値	平均値
					公的分析機関															
りんご (露地) (果実) 1994年度	2	250 SC	2	14 21 30	14 21 30	0.10	0.10	<0.01	<0.01	0.06	0.05	0.14	0.14	0.14	0.14	/	0.15			
						0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.04	0.04	0.04	0.04	/	0.05			
						0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	/	0.03			
						0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	0.04	0.04	/	0.05			
						0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	/	0.03			
						0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	/	0.03			
	2	250 SC	2	14 21 30	14 21 30	0.12	0.11	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.13	0.12	0.12	0.12	/	0.13			
						0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	/	0.06			
						0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	0.04	/	0.05			
						0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05	0.05	0.05	0.05	/	0.06			
						0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	/	0.04			
						0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.05	0.05	0.05	0.05	/	0.05			
りんご (露地) (果実) 1999年度	2	250~ 312 WF	2	13a 20 28	13a 20 28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	0.02	0.03				
						0.01	0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.01	0.02					
						0.01	0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.01	0.02					
						0.07	0.06	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.07	0.08					
						0.05	0.05	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.06	0.07					
						0.05	0.04	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.05	0.06					
	2	250~ 312 WF	2	14 21 28	14 21 28	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.07				
						/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.06				
						/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.05				
						/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.06				
						/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.05				
						/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.05				
2	250~ 312 WF	2	13a 20 28	13a 20 28	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.01					
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.01					
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.01					
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.10					
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.09					
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.05					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾			
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾		
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値	最高値	平均値
					公的分析機関															
なし (露地) (果実) 1994年度	2	250 SC	2	14 21 30	公的分析機関												0.08 0.04 0.04 0.13 0.11 0.04			
					0.08	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07		0.07	0.07	
					0.03	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		0.03	0.03	0.03
					0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		0.02	0.02	0.02
					0.10	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.10	0.10	<0.01	<0.01	0.10	0.10	0.10		0.10	0.10	0.10
					0.05	0.05	0.04	0.02	0.02	0.05	0.04	0.02	0.02	0.07	0.07	0.07		0.07	0.07	0.07
	2	250 SC	2	14 21 30	社内分析機関												0.14 0.09 0.07 0.15 0.16 0.10			
					0.12	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12		0.12	0.12	
					0.04	0.02	0.02	0.03	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.07	0.07	0.07		0.07	0.07	0.07
					0.04	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.05	0.05	0.05		0.05	0.05	0.05
					0.11	0.05	0.04	0.01	0.01	0.11	0.11	0.01	0.01	0.11	0.11	0.11		0.11	0.11	0.11
					0.08	0.06	0.06	0.05	0.04	0.10	0.10	0.05	0.04	0.10	0.10	0.10		0.10	0.10	0.10
なし (露地) (果実) 1995年度	2	225~ 250 WP	2	14 21 30	公的分析機関												0.10 0.06 0.04 0.06 0.04 0.02			
					0.05	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		0.02	0.02	
					0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.04	0.04	0.01	0.01	0.04	0.04	0.04		0.04	0.04	0.04
					0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03		0.03	0.03	0.03
					0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03	0.03	0.01	0.01	0.04	0.04	0.04		0.04	0.04	0.04
					0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02		0.02	0.02	0.02
	2	225~ 250 WP	2	14 21 30	社内分析機関												0.09 0.05 0.03 0.07 0.04 0.02			
					0.07	0.01	0.01	0.01	0.01	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09		0.09	0.09	
					0.04	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04		0.04	0.04	0.04
					0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02		0.02	0.02	0.02
					0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.05	0.05	0.02	0.02	0.05	0.05	0.05		0.05	0.05	0.05
					0.03	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02		0.02	0.02	0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 場所 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾			
						エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾		
						最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値	最高値	平均値
						公的分析機関															
びわ (露地)(施設) (果実) 1997年度	2	300 sc	2	7 14 21	7 14 21	公的分析機関															
						社内分析機関															
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
	2	300 sc	2	7 14 21	7 14 21	公的分析機関															
						社内分析機関															
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
もも (露地) (果肉) 1995年度	2	250 sc	2	7 14 21	7 14 21	公的分析機関															
						社内分析機関															
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		<0.01				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																			
					エトキサゾール			代謝物 R3		代謝物 R7		総アミノエステル		総エトキサゾール		合計 ²⁾								
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値										
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値										
ネクタリン (露地) (果実) 2005年度	2	200~ 250 sc	2	7 14 21	社内分析機関																			
					0.18	0.18																		
					0.11	0.11																		
					0.08	0.08																		
					0.14	0.14																		
					0.07	0.07																		
0.08	0.08																							
すもも (露地) (果実) 2005年度	2	150~ 200 sc	2	7 14 21	社内分析機関																			
					0.19	0.18																		
					0.13	0.13																		
					0.08	0.08																		
					0.03	0.03																		
					0.03	0.02																		
0.03	0.02																							
おうとう (施設) (果実) 1995年度	2	250 sc	1 1 1	14 21 30 14 21 29	公的分析機関																			
					0.18	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.08	0.27	0.26	0.27	0.26	0.27	0.26	0.27	0.26	0.27	0.26	0.27	0.26	
					0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.17	0.17	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
					0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.10	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
					社内分析機関																			
					0.17	0.17	0.03	0.03	0.03	0.07	0.06	0.25	0.23	0.25	0.23	0.25	0.23	0.25	0.23	0.25	0.23	0.25	0.23	0.25
					0.09	0.09	0.03	0.02	0.03	0.09	0.08	0.17	0.16	0.17	0.16	0.17	0.16	0.17	0.16	0.17	0.16	0.17	0.16	0.17
					0.04	0.04	0.03	0.02	0.03	0.10	0.08	0.14	0.11	0.14	0.11	0.14	0.11	0.14	0.11	0.14	0.11	0.14	0.11	0.14
					0.10	0.10	0.03	0.02	0.03	0.03	0.01	0.13	0.11	0.13	0.11	0.13	0.11	0.13	0.11	0.13	0.11	0.13	0.11	0.13
0.07	0.07	0.03	0.02	0.03	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07					
0.07	0.07	0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)														
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル			総エトキサゾール ¹⁾		
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
					公的分析機関												合計 ²⁾		
いちご (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	1	1	3	7	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.13	0.13	/	/	0.14		
							0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.12	0.12	/	/	0.13		
							0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.09	0.08	/	/	0.09		
							0.16	0.15	<0.01	<0.01	0.10	0.10	0.26	0.25	/	/	0.26		
							0.19	0.18	<0.01	<0.01	0.10	0.09	0.27	0.27	/	/	0.28		
							0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.12	0.12	/	/	0.13		
	1	1	1	3	7	1	3	7	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.10	0.10	/	/	0.11
									0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.08	0.08	/	/	0.09
									0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.05	0.05	/	/	0.06
									0.16	0.16	<0.01	<0.01	0.08	0.05	0.24	0.21	/	/	0.22
									0.18	0.18	<0.01	<0.01	0.12	0.11	0.30	0.29	/	/	0.30
									0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.09	0.08	0.15	0.14	/	/	0.15
いちご (施設) (果実) 1999年度	2	7.5 (µg/L)	1	1	3	7	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.06	0.06	0.07		
							/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.05	0.05	0.06		
							/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.03	0.03	0.04		
							/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.10	0.10	0.11		
							/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.08	0.08	0.09		
							/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.06	0.06	0.07		
	1	1	1	3	7	1	3	7	/	/	<0.01	<0.01	/	/	0.07	0.07	/		
									/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.04	0.04	/
									/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.04	0.04	/
									/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.11	0.11	/
									/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.09	0.09	/
									/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	0.06	0.06	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)														
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル			総エトキサゾール ¹⁾		
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
					公的分析機関												合計 ²⁾		
ぶどう (施設) (果実) 1998年度	2	175 SC	1	7 14 21	公的分析機関														
					0.02	0.03	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.09	0.02	0.04	0.11	0.04	/	0.05		
					0.16	0.15	0.16	<0.01	<0.01	0.07	0.14	0.07	0.23	0.21	0.04	/	0.12		
					0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.07	0.06	0.06	0.12	0.21	0.12	0.04	/	0.05		
					社内分析機関												0.24		
					社内分析機関												0.22		
	2	175 SC	1	7 14 21	公的分析機関														
					0.01	0.03	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.02	0.06	0.05	/	0.08			
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.12	0.01	0.27	0.21	0.02	/	0.26		
					0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.07	0.06	0.06	0.13	0.11	0.02	/	0.12			
					社内分析機関												0.12		
					社内分析機関												0.03		
マンゴー (施設) (果実) 2005年度	2	200 SC	2	7 14 21	公的分析機関														
					0.10	0.05	0.03	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
					0.03	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					0.02	0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					社内分析機関												0.13		
					社内分析機関												0.10		
	1	200 SC	1	1 3 7	公的分析機関														
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.12			
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.10			
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	<0.09			
					社内分析機関												<0.09		
					社内分析機関												0.11		
1	200 SC	1	1 3 7	公的分析機関															
				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.12				
				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.11				
				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.10				
				社内分析機関												0.11			
				社内分析機関												0.03			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾									
					エトキサゾール		代謝物 R3		代謝物 R7		総アミノエステル		総エトキサゾール ¹⁾													
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値										
いちじく (施設) (果実) 2002年度	1	175 SC	1	1	3	公的分析機関												0.12 0.062 0.006								
						7	社内分析機関																			
							1	公的分析機関																		
								3	社内分析機関																	
						7	公的分析機関																			
							茶 (露地) (荒茶) 1995年度	2	400 SC	1	7a	公的分析機関												70.4 3.39 1.87		
						14						社内分析機関														
												21	公的分析機関													
													7a	社内分析機関												
						14						公的分析機関														
												21	社内分析機関													
						7a							公的分析機関													
14	社内分析機関																									
	21	公的分析機関																								
茶 (露地) (荒茶) 1995年度		2	400 SC	1	7a	公的分析機関												74.1 3.68 2.13								
	14					社内分析機関																				
						21						公的分析機関														
							7a	社内分析機関																		
	14					公的分析機関																				
						21	社内分析機関																			
	7a						公的分析機関																			
						14	社内分析機関																			
	21						公的分析機関																			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾		
					エトキサゾール		代謝物 R3		代謝物 R7		総アミノエステル		総エトキサゾール ¹⁾						
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
茶 (露地) (浸出液) 1995年度	2	400 SC	1	7a 14 21	公的分析機関												0.52 0.04 0.04 0.31 0.07 <0.04		
					0.42	0.40	<0.02	<0.02	0.10	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50		0.50	0.50
					0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		<0.02	<0.02
					<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		0.02	0.02
					0.27	0.25	<0.02	<0.02	0.04	0.30	0.30	0.30	0.29	0.29	0.29	0.29		0.29	0.29
					0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05		0.05	0.05
	21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02					
	2	400 SC	1	7a 14 21	社内分析機関												0.78 0.08 0.05 0.57 0.09 0.04		
					0.78	0.76	<0.02	<0.02	0.02	0.78	0.78	0.78	0.76	0.76	0.76	0.76		0.76	
					0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		<0.02	
					0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		<0.02	
					0.56	0.54	<0.02	<0.02	<0.02	0.56	0.56	0.56	0.55	0.55	0.55	0.55		0.55	
0.06					0.06	<0.02	<0.02	0.02	0.08	0.08	0.08	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07			
21	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							
茶 (露地) (荒茶) 1996年度	2	400 WP	2a	7a 14a 21	公的分析機関												39.8 12.2 1.21 19.9 5.85 1.22		
					21.2	20.5	0.30	0.30	19.1	40.1	40.1	40.1	39.5	39.5	39.5	39.5		39.5	
					7.98	7.97	0.21	0.20	4.40	12.4	12.4	12.4	12.0	12.0	12.0	12.0		12.0	
					0.79	0.78	0.02	0.02	0.42	1.21	1.21	1.21	1.19	1.19	1.19	1.19		1.19	
					13.2	12.8	0.34	0.34	6.85	20.0	20.0	20.0	19.6	19.6	19.6	19.6		19.6	
					4.07	3.98	0.11	0.11	1.82	5.88	5.88	5.88	5.74	5.74	5.74	5.74		5.74	
	21	0.79	0.78	0.02	0.02	0.43	1.22	1.22	1.22	1.20	1.20	1.20	1.20						
	2	400 WP	2a	7a 14a 21	社内分析機関												37.9 11.8 1.25 18.8 6.02 1.15		
					20.4	19.6	0.31	0.30	19.1	39.5	39.5	39.5	37.6	37.6	37.6	37.6		37.6	
					7.32	7.16	0.23	0.23	5.15	12.5	12.5	12.5	11.6	11.6	11.6	11.6		11.6	
					0.83	0.82	0.04	0.04	0.44	1.27	1.27	1.27	1.21	1.21	1.21	1.21		1.21	
					15.1	14.5	0.36	0.34	4.62	19.7	19.7	19.7	18.5	18.5	18.5	18.5		18.5	
4.69					4.40	0.13	0.12	1.71	6.40	6.40	6.40	5.90	5.90	5.90	5.90	5.90			
21	0.76	0.76	0.04	0.04	0.37	1.13	1.13	1.13	1.11	1.11	1.11	1.11							

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												合計 ²⁾			
					エトキサゾール			代謝物 R3			代謝物 R7			総アミノエステル				総エトキサゾール ¹⁾		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	
					公的分析機関															
茶 (露地) (浸出液) 1996年度	2	400 WP	2a	7a	0.40	0.39	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.34	0.34	/	0.36			
				14a	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.13	0.13	/	0.15		
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	
				7a	0.21	0.20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17	0.17	/	0.19		
				14a	0.07	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06	0.06	/	0.08		
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	
				社内分析機関																
				7a	0.38	0.37	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.38	0.38	/	0.40		
				14a	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15	0.15	/	0.17		
21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
7a	0.19	0.18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20	0.19	/	0.21						
14a	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06	0.06	/	0.08						
21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04					
公的分析機関																				
ホップ (露地) (乾花) 1997年度	2	350 SC	1	7	4.02	3.94	0.14	0.14	0.14	0.14	0.90	0.89	4.89	4.83	/	5.0				
				14	2.35	2.30	0.11	0.10	0.10	0.59	0.57	2.90	2.87	/	3.0					
				21	2.21	2.16	0.11	0.11	0.11	0.25	0.23	2.46	2.38	/	2.5					
				8	6.68	6.51	0.24	0.24	1.46	1.45	8.11	7.96	/	8.2						
				15	3.99	3.92	0.14	0.14	0.50	0.42	4.49	4.34	/	4.5						
				22	1.83	1.82	0.05	0.05	0.10	1.10	1.92	1.91	/	2.0						
				社内分析機関																
				7	2.94	2.88	0.11	0.10	0.10	0.95	0.86	3.75	3.60	/	3.70					
				14	2.35	2.26	0.14	0.12	0.12	1.01	0.91	3.25	3.07	/	3.19					
21	1.43	1.32	0.09	0.08	0.08	0.45	0.40	1.70	1.66	/	1.74									
8	6.21	6.02	0.25	0.22	2.19	1.98	8.10	7.71	/	7.93										
15	3.77	3.68	0.14	0.14	2.10	1.77	5.69	5.27	/	5.41										
22	1.75	1.58	0.07	0.06	0.72	0.65	2.24	2.15	/	2.21										

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)															
					エトキサゾール		代謝物 R3		代謝物 R7		総アミノエステル		総エトキサゾール ¹⁾		合計 ²⁾					
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
					公的分析機関															
しそ 2013年度	2	66.7 SC	2	1	1	22.3	21.8	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
					3	12.7	12.2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					7	2.32	2.31	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					1	12.6	12.4	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					3	8.58	8.44	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					7	0.91	0.90	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					3	0.58	0.56	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
食用 ミニバラ 2012年度	2	100 SC	1	7	0.41	0.41	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
				14	0.21	0.20	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				3	0.43	0.42	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				7	0.17	0.17	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				14	0.01	0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				3	0.58	0.56	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				7	0.41	0.41	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

注) SC:フロアブル剤、WP:水和剤、無印:くん煙剤

1): 総エトキサゾール=総アミノエステル塩酸塩×換算係数 (0.868)

2): 「総アミノエステル+代謝物 R3」、「エトキサゾール+代謝物 R3+代謝物 R7」又は「総エトキサゾール+代謝物 R3」のエトキサゾール換算値
 [エトキサゾールへの換算係数: アミノエステル (代謝物 R7) 及び総アミノエステル; 0.952、ジベンズアミド (代謝物 R3) ; 0.995]

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

<別紙4：家畜残留試験（泌乳牛）>

試料	試料採取日	1 mg/kg 飼料投与群			3 mg/kg 飼料投与群			10 mg/kg 飼料投与群		
		エトキサ ゾール	代謝物 Met1	代謝物 R20	エトキサ ゾール	代謝物 Met1	代謝物 R20	エトキサ ゾール	代謝物 Met1	代謝物 R20
乳汁	投与 3 日	<0.005	/	/	0.008	/	/	0.007	/	/
		<0.005	/	/	<0.005	/	/	<0.005	/	/
		<0.005	/	/	<0.005	/	/	0.012	/	/
	投与 6 日	<0.005	/	/	0.008	/	/	<0.005	/	/
		<0.005	/	/	<0.005	/	/	0.006	/	/
	投与 9 日	<0.005	/	/	<0.005	/	/	0.014	/	/
		-	/	/	<0.005	/	/	0.006	/	/
	投与 13 日	-	/	/	<0.005	/	/	0.006	/	/
-		/	/	<0.005	/	/	0.006	/	/	
投与 16 日	-	/	/	<0.005	/	/	0.010	/	/	
	-	/	/	<0.005	/	/	0.005	/	/	
投与 20 日	-	/	/	<0.005	/	/	0.006	/	/	
	-	/	/	<0.005	/	/	0.007	/	/	
投与 23 日	-	/	/	<0.005	/	/	0.011	/	/	
	-	/	/	<0.005	/	/	0.006	/	/	
投与 27 日	-	/	/	<0.005	/	/	0.008	/	/	
	-	/	/	<0.005	/	/	0.008	/	/	
クリーム	投与 27 日	0.005	/	/	0.007	/	/	0.077	/	/
スキム ミルク		0.009	/	/	0.018	/	/	0.048	/	/
		0.010	/	/	0.020	/	/	0.094	/	/
筋肉	最終投与後 24 時間 以内	<0.005	/	/	<0.005	/	/	<0.005	/	/
		<0.005	/	/	<0.005	/	/	0.005	/	/
<0.005		/	/	<0.005	/	/	<0.005	/	/	
<0.005		<0.01	<0.01	0.007	<0.01	<0.01	0.017	0.01	<0.01	
<0.005		<0.01	<0.01	0.006	<0.01	<0.01	0.013	<0.01	<0.01	
<0.005		<0.01	<0.01	0.005	<0.01	<0.01	0.020	<0.01	<0.01	
腎臓		<0.005	<0.01	/	<0.005	0.018	/	<0.005	0.117	/
		<0.005	<0.01	/	<0.005	<0.01	/	0.005	0.060	/
脂肪	<0.005	<0.01	/	<0.005	<0.01	/	<0.005	0.029	/	
	0.015	/	/	0.033	/	/	0.078	/	/	
		0.014	/	/	0.027	/	0.063	/	/	
			/	/	0.019	/	0.106	/	/	

-: より高用量投与群で残留がみられなかったため、分析されなかった。
単位: µg/g

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (µg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (µg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (µg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (µg/人日)
小豆類 (あずき)	0.06	2.4	0.14	0.8	0.05	0.8	0.05	3.9	0.23
その他の きく科野菜 (きく菜)	32.6	1.5	48.9	0.1	3.26	0.6	19.6	2.6	84.8
なす	0.14	12	1.68	2.1	0.29	10	1.40	17.1	2.39
きゅうり	0.10	20.7	2.07	9.6	0.96	14.2	1.42	25.6	2.56
すいか	0.03	7.6	0.23	5.5	0.17	14.4	0.43	11.3	0.34
その他の うり科野菜 (とうがん)	0.04	2.7	0.11	1.2	0.05	0.6	0.02	3.4	0.14
みかん	0.17	17.8	3.03	16.4	2.79	0.6	0.10	26.2	4.45
なつみかんの 果皮	0.62	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06
なつみかんの 果実全体	0.16	1.3	0.21	0.7	0.11	4.8	0.77	2.1	0.34
その他の かんきつ類 果実 (すだち)	0.22	5.9	1.30	2.7	0.59	2.5	0.55	9.5	2.09
りんご	0.11	24.2	2.66	30.9	3.40	18.8	2.07	32.4	3.56
日本なし	0.12	6.4	0.77	3.4	0.41	9.1	1.09	7.8	0.94
ネクタリン	0.18	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
すもも	0.18	1.1	0.20	0.7	0.13	0.6	0.11	1.1	0.20
おうとう	0.18	0.4	0.07	0.7	0.13	0.1	0.02	0.3	0.05
いちご	0.18	5.4	0.97	7.8	1.40	5.2	0.94	5.9	1.06
ぶどう	0.17	8.7	1.48	8.2	1.39	20.2	3.43	9	1.53
マンゴー	0.10	0.3	0.03	0.3	0.03	0.1	0.01	0.3	0.03
その他の 果実 (いちじく)	0.12	1.2	0.14	0.4	0.05	0.9	0.11	1.7	0.20
茶	5.98	6.6	39.5	1	5.98	3.7	22.1	9.4	56.2
ホップ	6.51	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65
みかんの皮	3.79	0.1	0.38	0.1	0.38	0.1	0.38	0.1	0.38
その他の ハーブ (しそ)	21.8	0.9	19.6	0.3	6.54	0.1	2.18	1.4	30.5
牛・筋肉と 脂肪	0.106	15.3	1.62	9.7	1.03	20.9	2.22	9.9	1.05
牛・肝臓	0.02	0.1	0	0	0	1.4	0.03	0	0
牛・腎臓	0.005	0	0	0	0	0	0	0	0
乳	0.014	264	3.70	332	4.65	365	5.10	216	3.02
合計			130		34.5		64.8		197

注) ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち最大値を用いた(参照 別紙3)。
 ・畜産物の残留値は最大値を用いた。

- ・「缶」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照38）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）。
- ・「摂取量」：残留値から求めたエトキサゾールの推定摂取量（ μg /人/日）。
- ・全データが定量限界未満であった作物については、摂取量の計算に含めていない。
- ・「小豆類」については、あずきの値を用いた。
- ・「その他のきく科野菜」については、きく（葉）の値を用いた。
- ・「その他のうり科野菜」については、とうがんの値を用いた。
- ・「その他のかんきつ類果実」については、ゆず及びすだちのうち残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・「その他の果実」については、いちじくの総エトキサゾールの値を用いた。
- ・「その他のハーブ」については、しそ及び食用ミニバラのうち残留値の高いしその値を用いた。

<参照>

- 1 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：吸収試験成績に関する資料、未公表
- 2 ダニレスの牛に対する体内吸収確認試験、ヤシマ産業株式会社、大日本インキ化学工業株式会社、未公表
- 3 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：残留試験成績に関する資料、未公表
- 4 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：急性毒性試験成績に関する資料、未公表
- 5 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 6 農薬抄録 エトキサゾール（殺ダニ剤）（平成 18 年 12 月 19 日改訂）：協友アグリ株式会社、一部公表
- 7 US EPA : Federal Register/Vol.68, No.187, 55485-55493 (2003)
- 8 US EPA : Federal Register/Vol.70, No.70, 19446-19452 (2005)
- 9 US EPA : Federal Register/Vol.70, No.138, 41619-41625 (2005)
- 10 US EPA: : Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP Barcode: D292548 (2003)
- 11 US EPA : Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP#: 314515, Decision# 330258 (2005)
- 12 APVMA : Toxicological Evaluation Report on Etoxazole (2003)
- 13 食品健康影響評価について(平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305008 号)
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 20 年 2 月 21 日付け府食第 188 号)
- 15 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 21 年 5 月 8 日付け厚生労働省告示第 300 号）
- 16 農薬抄録 エトキサゾール（殺ダニ剤）（平成 24 年 6 月 21 日改訂）：協友アグリ株式会社、一部公表
- 17 作物残留試験成績（かんしょ）：協友アグリ株式会社、未公表
- 18 [¹⁴C] 標識エトキサゾールを用いたワタにおける代謝試験（GLP 対応）：Valent U.S.A. Corporation（米国）、2000 年、未公表
- 19 エトキサゾール原体のラットにおける 90 日間亜急性経口投与毒性試験-2（最大耐量設定試験）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 20 エトキサゾール原体のラットにおける 90 日間亜急性経口投与毒性試験-3（肝肥大に関する生化学的および病理学的検討）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 21 エトキサゾール原体のラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験-2（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2001 年、未公表

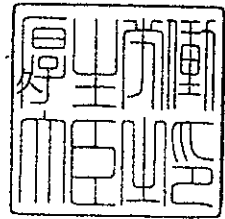
- 22 エトキサゾール原体のマウスを用いた飼料混入投与による18カ月間発がん性併合試験-2 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001年、未公表
- 23 エトキサゾール原体のサルモネラ菌 TA102 株を用いた復帰突然変異試験 (Ames test-2) (GLP 対応) : 住友化学株式会社、1999年、未公表
- 24 エトキサゾール原体のマウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1996年、未公表
- 25 エトキサゾール原体のラット肝細胞を用いた in vivo/in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton (欧州)、1996年、未公表
- 26 食品健康影響評価について (平成25年1月30日付け厚生労働省発食安0130第12号)
- 27 ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料: 概要 (未公表)
- 28 ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料: 吸収等試験 (未公表)
- 29 ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料: 残留性に関する試験 (未公表)
- 30 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 (平成26年10月3日付け厚生労働省告示第390号)
- 31 農薬抄録 エトキサゾール (殺ダニ剤) (平成26年11月21日改訂) : 協友アグリ株式会社、一部公表
- 32 JMPR : "Etoxazole" , Pesticide residues in food -2010. Evaluations. Part I-Residues. p.1133-1229.
- 33 JMPR : "Etoxazole" , Pesticide residues in food -2010. Evaluations. Part II - Toxicological. p.305-344.
- 34 JMPR : "Etoxazole" , Pesticide residues in food -2010. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.209-226.
- 35 US EPA : Federal Register/Vol.80, No.231, 75426-75430 (2015)
- 36 EC : Review report for the active substance etoxazole. (2004)
- 37 食品健康影響評価について (平成28年2月5日付け厚生労働省発食安0205第7号)
- 38 平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日)



厚生労働省発生食 0905 第 2 号
平成 28 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アルベンダゾール
農薬シメコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬チフェンスルフロンメチル
農薬チフルザミド
農薬ピリオフェノン
農薬プロチオコナゾール
農薬プロメトリン
農薬ヘキサコナゾール
農薬レピメクチン

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくアルベンダゾールに係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アルベンダゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：アルベンダゾール[Albendazole]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

ベンズイミダゾール系の駆虫剤であり、近縁物質にフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールがある。線虫細胞中のチューブリンに強く結合することで、特に腸管細胞が影響を受けるため、吸収機能が喪失して餓死に至り、駆虫効果を示すと考えられている。

日本では、ヒト用医薬品としてのみ承認されている。

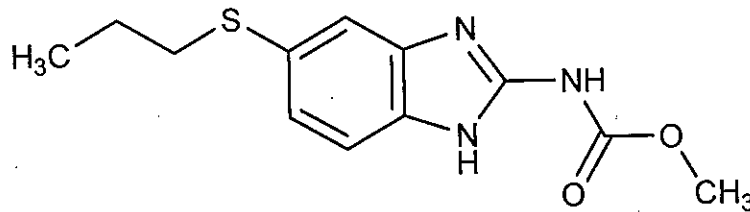
海外では、複数の国で、ヒト用及び動物用医薬品として、液剤やペレット剤が牛や羊に使用されている。また、アルベンダゾールと同じ経路で代謝される動物用医薬品に、アルベンダゾールスルホキシド及びネトビミン (Netobimin) がある。

(3) 化学名

Methyl *N*-(5-propylsulfanyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate (IUPAC)

[5-(Propylthio)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamic acid methyl ester (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{12}H_{15}N_3O_2S$

分子量 265.33

(5) 適用方法及び用量

アルベンダゾールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
アルベンダゾール を有効成分とする 経口投与剤	牛	1 日量として体重 1 kg 当たり 3.8~15 mg の量を経口投与する。 (一部の国で泌乳中又は妊娠中の動物を除く。)	—	2~30 日 (乳: 1~5 日)
		1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg の量を経口投与する。 (泌乳中又は繁殖適齢の泌乳牛を除く。)	米国	27 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 5~10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
	羊	1 日量として体重 1 kg 当たり 3.8~15 mg の量を経口投与する。 (一部の国で泌乳中又は妊娠中の動物を除く。)	—	2~30 日 (乳: 1~5 日)
		1 日量として体重 1 kg 当たり 7.5 mg の量を経口投与する。	米国	7 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 5~10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
		1 日量として体重 1 kg 当たり 5.18~9.09 mg 以下の量を経口投与する。 (泌乳羊を除く。)	豪州	10~28 日
	山羊	1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg の量を経口投与する。 (泌乳山羊を除く。)	米国	7 日

JECFA の評価書を参考とする場合、使用国の欄には記載しない

(参考) アルベンダゾールスルホキシドの海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
アルベンダゾール スルホキシド を有効成分とする 経口投与剤	牛	1 日量として体重 1 kg 当たり 7.5~10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
	羊	1 日量として体重 1 kg 当たり 7.5~10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
	雉	1 日量として体重 1 kg 当たり 17 mg の量を経口投与する。	EU	不明

2. 対象動物における分布、代謝

アルベンダゾールは、マウス、ラット、牛、羊及びヒトにおいて同じ経路で代謝される。推定される代謝経路を図1に、代謝物の略称を表1に示す。主要代謝物に関する代謝経路は、以下のとおりである。

アルベンダゾールは初回通過効果により、スルフィド基が速やかに酸化され、アルベンダゾールスルホキシド（以下、代謝物Cという）¹が生成する。その後、更に酸化されて、アルベンダゾールスルホン（以下、代謝物Aという）となり、また、カルバメート基が分解してアミン体となる。

アルベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシド又はネトビミンが投与された動物では、投与物質に関係なく、アルベンダゾール、代謝物C、A及び2-アミノアルベンダゾールスルホン（以下、代謝物Iという）²が組織中残留の主要化合物であった。他の代謝物は低濃度で検出された。

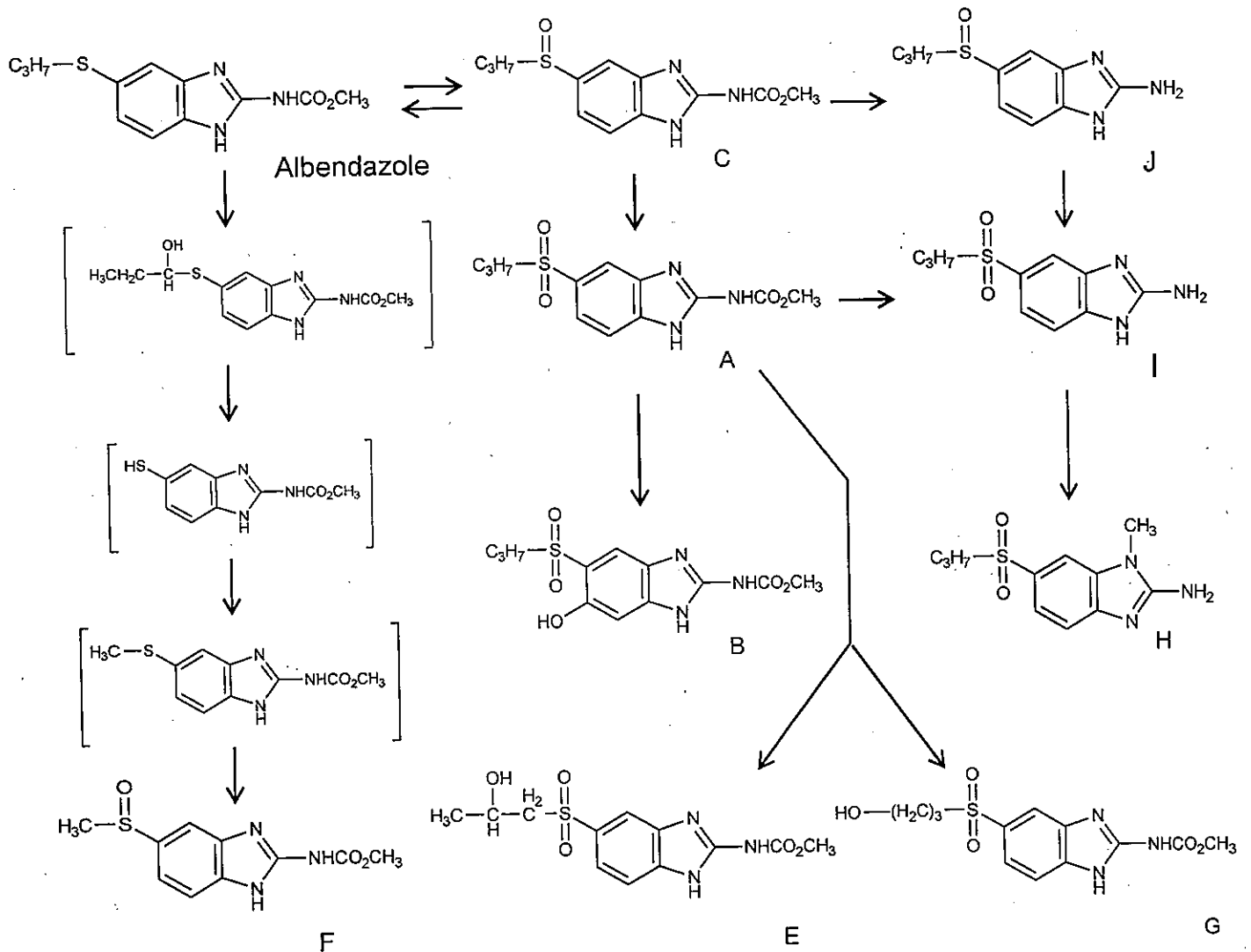


図1. 各動物種で推定されるアルベンダゾールの代謝経路

¹ アルベンダゾールスルホキシドを親化合物として用いる場合は、「アルベンダゾールスルホキシド」と記載する。

² 現行の規制対象である5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミンを指す。

表1. アルベンダゾールの代謝物の略称

代謝物	略称	代謝物	略称
A	アルベンダゾールスルホン	B	6-ヒドロキシアルベンダゾールスルホン
C	アルベンダゾールスルホキシド	D	未同定代謝物
E	2-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	F	CH ₃ -SO-アルベンダゾール
G	3-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	H	1-メチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン
I	2-アミノアルベンダゾールスルホン	J	2-アミノアルベンダゾールスルホキシド

(1) 牛における分布、代謝

- ① 子牛 (交雑種、雌雄、12 頭) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血漿中放射活性濃度は、投与 15~24 時間後に最高値を示し、その濃度は 5.5 mg eq/L であった。投与後 120 時間で投与量の 47% が尿中に排泄され、うち 97% が最初の 72 時間に排泄された。尿中放射活性の 20% 未満が抱合体であった。尿中代謝物について、代謝物 C、A 及び I がこの放射活性の 70% を占めた。アルベンダゾール、代謝物 B、D、E、G、H 及び J の濃度は低かった。
- ② 子牛 (品種、性別及び頭数不明) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1~12 日後の各組織中の放射活性及び代謝物濃度を測定した。投与 1 日後の肝臓中の放射活性は、主にアルベンダゾール、代謝物 C 及び A によるものであった。アルベンダゾールは投与 6 日後までに消失したが、代謝物 C 及び A は投与 12 日後にわたり代謝物 I へと連続的に変換された。代謝物 G 及び J の濃度は低かった。腎臓でも同じ代謝プロファイルを示した。
- ③ 去勢牛 (品種及び頭数不明) にアルベンダゾール製剤を単回経口投与 (7.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血漿中にアルベンダゾールは検出されなかった。アルベンダゾールは速やかに代謝物 C 及び A へ代謝された。代謝物 C 及び A は血漿中に投与 40 時間後までみられた。

(2) 羊における分布、代謝

- ① 羊 (交雑種、雌雄、18 頭) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (16.2 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血漿中の放射活性濃度は、投与 15 時間後に最高値を示し、その濃度は 3.7 mg eq/L であった。投与後 120 時間の尿中に投与放射活性の 51% が排泄され、そのほとんどが最初の 72 時間に排泄されていた。主要尿中代謝物は C であった。投与 10 日後の濃度は、肝臓で 0.32 mg eq/kg、腎臓で 0.14 mg eq/kg、筋肉で 0.017 mg eq/kg、脂肪で 0.015 mg eq/kg であった。
- ② 羊 (品種、性別及び頭数不明) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1、2、4、6 及び 8 日後の各組織中及び尿中の放射活性濃度を測定した。投与 1 日後では、組織中の 99% の放射活性が酢酸エチルで抽出されたが、8 日後では、僅か 14% しか抽出されなかった。投与 8 日後の放射活性濃度は、肝臓で 0.34 mg eq/kg、腎臓で 0.07 mg eq/kg、筋肉で 0.01 mg eq/kg、脂肪で 0.013 mg eq/kg であった。投与 1 日後の肝臓中の放射活性は主に代謝物 C 及びスルホン代謝物であった。これらの化合物は連続的に代謝物 I に変換され、投与 8 日後には代謝物 I が主要残留物であった。ア

ルベンダゾールの濃度は低く、投与2日後まで検出された。他の分解産物は代謝物E、G及びJであった。投与後72時間のプール尿では、代謝物C及びIが尿中放射活性の60～70%を占めた。アルベンダゾール、代謝物A及び他の代謝物の濃度は低かった。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象の化合物

代謝物C

代謝物A

代謝物I

② 分析法の概要

i) 代謝物I (塩酸酸性条件下の加水分解により代謝物Iに変換される化合物を含む。)

試料に6 mol/L塩酸を加えて加熱し、加水分解した後、水及び炭酸ナトリウムを加えてpH8以上に調整して酢酸エチルで抽出する。1 mol/L塩酸に転溶した後、炭酸ナトリウムを加えてpH8以上に調整し、トルエンで洗浄する。水層をC₁₈カラムで精製した後、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL) で定量する。

定量限界：不明

ii) 代謝物C、代謝物A及び代謝物I

試料に無水硫酸ナトリウムを加えアセトニトリルで抽出する。フロリジルカラム及びC₁₈カラムで精製した後、HPLC-FLで定量する。

定量限界 筋肉、脂肪、肝臓及び乳：0.015 mg/kg

腎臓：0.08 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛 (ヘレフォード種、雌雄各3～4頭/群) にアルベンダゾールのボラス³製剤、懸濁液剤、プレミックス剤又はペースト剤を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、最終投与12、16、20、24、28及び32日後に、肝臓における代謝物Iの濃度をHPLC-FLにより測定した。

³ 丸薬、食塊 (容易に呑み込める大きさに作られた食物や薬剤の球状塊、あるいは消化管を通過するような塊)。

表2. 牛に各種剤形のアルベンダゾールを単回経口投与後の肝臓中の代謝物I濃度 (mg/kg)

組織	剤形	最終投与後日数					
		12	16	20	24	28	32
肝臓	ボーラス製剤	0.364	0.227	0.146	0.146	0.115	0.079
	懸濁液剤	—	—	0.131	0.113	0.078	0.052
	プレミックス剤	0.307	0.273	0.201	0.137	0.101	0.086
	ペースト剤	—	—	0.148	0.100	0.081	0.064

—: 測定せず

- ② 肉用牛 (交雑種、性別不明、4頭/時点) にアルベンダゾール (10%懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重) し、最終投与1、2、3、4、5及び7日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表3. 肉用牛にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後日数					
		1	2	3	4	5	7
筋肉	C	1.170	<0.011~ 0.066	<0.011	<0.011	<0.011	—
	A	3.590	<0.015~ 0.837	<0.015	<0.015	<0.0004	—
	I	<0.015~ 0.028	0.075	<0.0005~ 0.017	<0.015	<0.015	—
脂肪	C	0.240	<0.0038~ 0.033	<0.0038	<0.015	<0.0038	—
	A	1.320	<0.015~ 0.413	<0.015	<0.015	<0.0019	—
	I	<0.015~ 0.015	<0.015~ 0.127	<0.015	<0.015	<0.015	—
肝臓	C	1.160	0.625	0.087	<0.005~ 0.056	<0.005	—
	A	21.100	0.391*	0.080	<0.015~ 0.052	<0.015	—
	I	0.204	0.804	0.272	0.120	0.041	—
腎臓	C	1.210	<0.08	<0.021	<0.021	<0.08	—
	A	10.100	<0.08~2.440	<0.08	<0.08	<0.08	—
	I	0.504	1.080	0.162	<0.08~0.121	<0.08	—

* 測定域を超える値を示した1例を除いた値 —: 測定せず

定量限界: 筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界: 代謝物C 筋肉 0.011 mg/kg 脂肪 0.0038 mg/kg 肝臓 0.005 mg/kg 腎臓 0.021 mg/kg

代謝物A 筋肉 0.0004 mg/kg 脂肪 0.0019 mg/kg 肝臓 0.0008 mg/kg 腎臓 0.0029 mg/kg

代謝物I 筋肉 0.0005 mg/kg 脂肪 0.0016 mg/kg 肝臓 0.0016 mg/kg 腎臓 0.0051 mg/kg

- ③ 乳牛 (ホルスタイン種、20頭) にアルベンダゾール (10%懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重/日) し、最終投与12、24、36、48、60、72及び96時間後に、乳における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表4. 乳牛にアルベンダゾールを単回経口投与後の乳中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後時間						
		12	24	36	48	60	72	96
乳	C	2.990	0.974	0.017	<0.015	<0.0033	<0.0033	<0.015
	A	1.930	2.601	0.043	0.018	<0.015	<0.015	<0.015
	I	0.016	0.224	0.382	0.129	0.041	0.020	<0.015
	相当量*	4.565	3.492	0.468	<0.164	<0.057	<0.045	<0.045

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 0.0033 mg/kg 代謝物A 0.0003 mg/kg 代謝物I 0.0014 mg/kg

- ④ 羊(交雑種、雌雄各2頭/時点)にアルベンダゾール(2.5%液)を単回経口投与(7.6~8.1 mg/kg 体重)し、最終投与1、2、3、4及び5日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表5. 羊にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後日数				
		1	2	3	4	5
筋肉	C	1.365	0.069	<0.0054~ 0.017	<0.0054	<0.0054
	A	0.395	0.211	<0.0003~ 0.070	<0.0003	<0.0003
	I	<0.015	0.031	<0.0009~ 0.060	<0.0009	<0.0009
	相当量*	1.654	0.288	<0.015~ 0.145	<0.0066	<0.0066
脂肪	C	0.232	0.071	<0.015	<0.0034	<0.0034
	A	0.152	0.093	<0.0004~ 0.029	<0.015	<0.0004
	I	<0.015	<0.015~ 0.016	<0.015	<0.0004	<0.0004
	相当量	0.361	0.125	<0.0042~ 0.057	<0.015	<0.0042
肝臓	C	5.491	2.524	0.561	<0.013~ 0.025	<0.015
	A	2.075	2.198	0.349	<0.015	<0.015
	I	0.022	0.279	0.240	0.098	<0.015~ 0.084
	相当量	7.062	4.657	1.108	0.135	0.073
腎臓	C	0.601	0.203	<0.08	<0.008	<0.008
	A	1.524	0.925	<0.0067~ 0.223	<0.0067	<0.0067
	I	0.030	0.912	<0.08~0.831	<0.08	<0.08
	相当量	1.963	2.031	0.415	<0.08	<0.08

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 筋肉 0.0054 mg/kg 脂肪 0.0034 mg/kg 肝臓 0.013 mg/kg 腎臓 0.008 mg/kg
 代謝物A 筋肉 0.0003 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0015 mg/kg 腎臓 0.0067 mg/kg
 代謝物I 筋肉 0.0009 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0031 mg/kg 腎臓 0.0042 mg/kg

⑤ 羊(交雑種、雌雄各2頭/時点)にアルベンダゾール(2.5%液)を単回経口投与(7.7~8.2 mg/kg 体重)し、最終投与1、2、3、4及び5日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表6. 羊にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後日数				
		1	2	3	4	5
筋肉	C	1.493	<0.015	<0.015	<0.0054	<0.0054
	A	0.971	<0.0003~ 0.017	<0.015	<0.0003	<0.0003
	I	<0.015	<0.015~ 0.042	<0.015	<0.0009	<0.0009
	相当量*	2.293	<0.015~ 0.077	<0.015	<0.0066	<0.0066
脂肪	C	0.090	<0.015	<0.0034	<0.0034	<0.0034
	A	0.311	<0.015	<0.0004	<0.0004	<0.0004
	I	<0.015	<0.015	<0.015	<0.0004	<0.0004
	相当量	0.371	<0.015	<0.015	<0.0042	<0.0042
肝臓	C	1.740	0.694	0.056	<0.013~ 0.024	<0.013
	A	3.109	0.251	<0.015~ 0.021	<0.015	<0.015
	I	0.023	0.452	0.147	0.088	0.053
	相当量	4.446	1.381	0.232	0.124	<0.045~ 0.116
腎臓	C	0.364	<0.08	<0.008	<0.08	<0.008
	A	2.056	<0.08	<0.0067	<0.0067	<0.0067
	I	<0.08~0.083	0.427	<0.08	<0.08	<0.0042
	相当量	2.269	<0.24~0.985	<0.24	<0.24	<0.0189

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 筋肉 0.0054 mg/kg 脂肪 0.0034 mg/kg 肝臓 0.013 mg/kg 腎臓 0.008 mg/kg
 代謝物A 筋肉 0.0003 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0015 mg/kg 腎臓 0.0067 mg/kg
 代謝物I 筋肉 0.0009 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0031 mg/kg 腎臓 0.0042 mg/kg

⑥ 羊(交雑種、雌雄各2頭/時点)にアルベンダゾール(1.9%懸濁液)を単回経口投与(10 mg/kg 体重)し、最終投与1、2、3、4及び5日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表7. 羊にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後日数				
		1	2	3	4	5
筋肉	C	1.720	<0.0054~0.363	<0.0054	<0.0054	<0.0054
	A	0.830	<0.015~0.934	<0.015	<0.015	<0.015
	I	<0.015	<0.015~0.065	<0.015	<0.015	<0.0009
	相当量*	2.380	<0.045~1.250	<0.045	<0.045	<0.045
脂肪	C	0.429	<0.0034~0.107	<0.015	<0.0034~ <0.015	<0.0034
	A	0.290	<0.015~0.536	<0.015	<0.015	<0.015
	I	<0.015	<0.015~0.036	<0.015	<0.015	<0.0004~0.016
	相当量	0.675	<0.045~0.619	<0.045	<0.045	<0.045
肝臓	C	2.560	1.660	0.084	<0.015~0.050	<0.013
	A	2.500	1.640	<0.015~0.035	<0.015	<0.015
	I	<0.015~0.035	0.533	0.143	0.118	<0.015~0.160
	相当量	4.690	3.620	0.259	0.168	<0.045~0.202
腎臓	C	0.627	<0.08~0.275	<0.008	<0.008~<0.08	<0.08
	A	2.090	<0.08~2.700	<0.0067	<0.0067	<0.0067
	I	<0.08	0.623	<0.08	<0.08	<0.08
	相当量	2.550	1.500	<0.24	<0.24	<0.24

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 筋肉 0.0054 mg/kg 脂肪 0.0034 mg/kg 肝臓 0.013 mg/kg 腎臓 0.008 mg/kg

代謝物A 筋肉 0.0003 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0015 mg/kg 腎臓 0.0067 mg/kg

代謝物I 筋肉 0.0009 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0031 mg/kg 腎臓 0.0042 mg/kg

放射性標識化合物を用いた残留試験⁴ (⑦~⑬)

食品安全委員会及び海外の評価書に、牛又は羊に¹⁴C標識アルベンダゾールを投与した残留試験の結果について記載されている。

※放射活性の測定法の概要

試料をタンパク質分解酵素で加水分解し、次いで塩酸を加えて加熱し、加水分解する。メタノールで抽出し、酢酸エチルに転溶する。又は、試料にリン酸緩衝液 (pH5) 及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出物中の¹⁴Cの放射活性を測定し、アルベンダゾール当量に換算する。代謝物は、薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離して測定する。

定量限界及び検出限界：不明

- ⑦ 牛 (品種不明、雌、15頭) に¹⁴C標識アルベンダゾール (カプセル) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、最終投与60、90、120、150及び180日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度を測定した。

⁴ 今回、放射性標識化合物を用いた残留試験の結果を基準値案の根拠としている。

表8. 牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	最終投与後日数				
	60	90	120	150	180
筋肉	0.010	0.011	0.008	0.006	0.006
脂肪	0.005	0.004	0.002	0.002	0.002
肝臓	0.279	0.106	0.090	0.045	0.026
腎臓	0.062	0.029	0.028	0.020	0.019

- ⑧ 子牛 (品種不明、雌雄、12頭) に¹⁴C 標識アルベンダゾール (カプセル) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重 (常用量の1.5倍量)) し、最終投与1、4、6、12、14及び20日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度を測定した。

表9. 子牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	4	6	12	14	20
筋肉	4.83	0.06	0.04	<LOD	0.03	0.02
脂肪	1.76	0.21	0.08	0.07	0.03	0.04
肝臓	22.5	5.98	4.33	2.47	1.84	1.21
腎臓	15.6	2.15	1.60	0.85	0.98	0.41

<LOD: 検出限界未満

- ⑨ 子牛 (品種不明、雌雄、12頭) に¹⁴C 標識アルベンダゾール (カプセル) を単回経口投与 (20 mg/kg 体重 (常用量の2倍量)) し、最終投与1、4、6、10、20及び30日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び血漿における総残留濃度を測定した。

表10. 子牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	4	6	10	20	30
筋肉	7.90	0.07	0.06	0.05	0.03	0.02
脂肪	0.40	0.04	0.02	0.01	<0.01	<0.01
肝臓	29.0	8.20	6.76	3.57	1.15	0.42
腎臓	21.7	4.40	3.19	1.93	0.63	0.25
血漿	5.49	0.96	0.69	—	—	—

—: 測定せず

- ⑩ 牛 (品種、性別及び頭数不明) に¹⁴C 標識アルベンダゾールを投与し、最終投与1、4、6、10及び12日後に、肝臓における親化合物、代謝物C、A及びIの割合を算出した。

表11. 牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを投与後の肝臓中の親化合物及び代謝物の割合 (%)

分析対象	最終投与後日数				
	1	4	6	10	12
親化合物	27	<LOQ	—	—	—
代謝物C	38	<LOQ	10	—	12
代謝物A	12	12	13	13	12
代謝物I	<1	10	28	35	18

<LOQ : 定量限界未満 — : 測定せず

- ⑪ 牛 (品種、性別及び頭数不明) に¹⁴C標識アルベンダゾール (カプセル) を経口投与 (15 mg/kg 体重/日) し、最終投与4、6、12、14及び40日後に、肝臓における総残留濃度及び代謝物I の濃度を測定した。

表12. 牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の肝臓中の総残留濃度及び代謝物I濃度 (mg eq/kg)

組織	分析対象	最終投与後日数				
		4	6	12	14	40
肝臓	総残留	6.41	4.71、3.95	2.55	1.69	0.34
	代謝物I (総残留比)	1.01 (15.8%)	0.87、0.64 (18.5%、16.2%)	0.47 (18.4%)	0.30 (17.8%)	0.07 (20.6%)

* 肝臓中の総残留に占める代謝物Iの割合

- ⑫ 乳牛 (品種、性別及び頭数不明) に¹⁴C標識アルベンダゾールを混餌投与 (10 mg/kg 体重) し、乳における総残留濃度を測定した。総残留濃度は、初回搾乳時に最高値 (3.9 mg eq/L) を示したが、4回目の搾乳時には0.1 mg eq/L未満に急速に低下した。6回目の搾乳時には約0.01 mg eq/Lであった。

- ⑬ 羊 (品種及び性別不明、2頭/時点) に¹⁴C標識アルベンダゾールを、胃内カテーテルを用いて7日間又は14日間経胃投与 (0.5 mg/kg 体重/日) し、最終投与後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度を測定した。

表13. 羊に¹⁴C標識アルベンダゾールを経胃投与後の組織中の総残留濃度及び代謝物濃度 (mg eq/kg)

組織	7日間投与					14日間投与				
	総残留	代謝物				総残留	代謝物			
		C	A	I	合計*		C	A	I	合計%
筋肉	0.16 0.12	0.11	0.06	<LOD	121	0.20 0.12	0.06	0.07	<LOD	81
脂肪	0.05 0.04	/	/	/	/	0.07 0.03	/	/	/	/
肝臓	2.34 1.84	0.54	0.49	0.06	52	2.18 2.33	0.70	0.50	0.10	58
腎臓	0.64 0.63	0.13	0.12	0.05	47	0.92 0.49	0.28	0.18	0.06	74

* 組織中の総残留に占める代謝物C、A及びIを合算した値の割合

<LOD : 検出限界未満 — : 測定せず

4. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアルベンダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) カプセル経口投与
(試験の種類) 亜急性毒性試験
(期間) 6 か月間

無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口投与
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間) 妊娠 6～15 日

無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット及びウサギ
(投与方法) 強制経口投与
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間) 妊娠 7～19 日

安全係数：500

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

各種遺伝毒性試験において、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドは、複数の試験で陽性結果を示した。しかし、これらは DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質を標的とする異数性誘発によるものであり、動物用医薬品として適正に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

食品安全委員会は、遺伝毒性試験において異数性誘発性がみられていること、発生毒性試験において NOAEL の 2 倍の投与量で明らかな催奇形性が認められていること等に鑑み、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。

アルベンダゾールは生体内でアルベンダゾールスルホキシドに代謝されることが明らかとなり、当該成分を主成分とした動物用医薬品は海外で使用されている。そのため、アルベンダゾールの食品健康影響評価としては、アルベンダゾールスルホキシドの影響を考慮し、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ ADI として次の値を採用することが適当であると考えられる。

ADI：0.01 mg/kg 体重/day (アルベンダゾールとして)

5. 諸外国における状況

1989年にJECFAにおける毒性評価がなされており、ADIが設定されている。国際基準は牛、豚等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国及び豪州において牛、羊及び山羊に、カナダにおいて牛に、EUにおいて反芻動物に、ニュージーランドにおいて羊に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

代謝物I（塩酸酸性条件下の加水分解により代謝物Iに変換される化合物を含む。）とする。

なお、JECFA、米国及びカナダにおいても代謝物Iを規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

国際基準はアルベンダゾールの総残留濃度として設定されているが、基準値案は国際基準を参照した上で、代謝物Iの濃度として設定した。

なお、現行の基準値は、品目名を代謝物Iである「5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン」としているが、今回、品目名を動物用医薬品等の有効成分名である「アルベンダゾール」に変更する。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^注
一般 (1歳以上)	6.0
幼小児 (1~6歳)	21.0
妊婦	11.0
高齢者 (65歳以上)	4.7

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

なお、暴露評価は、食品中に残留するアルベンダゾール由来の残留物の全てがアルベンダゾールと同程度の毒性を持つと仮定し、総残留を用いて試算を行った。

総残留比は、JECFAの評価書を参照した。

JECFA では、牛において、アルベンダゾール由来の残留物が最も高い残留性を示す組織は肝臓であり、残留物の濃度が減衰するのに最も時間を要する組織も肝臓であることから、アルベンダゾールの指標残留組織を肝臓としている。

また、肝臓における総残留のうち、牛では一定して約20%、羊では約17%を代謝物Ⅰが占めていることから、肝臓中の総残留に占める代謝物Ⅰの割合（総残留比）を、牛については20%、羊については17%としている。

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

動物用医薬品名 アルベンダゾール*1

食品名	基準 値案*2 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準*3 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.02	0.10		0.1		
豚の筋肉		0.10		0.1		
羊の筋肉		0.10				
馬の筋肉		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除く。)の筋肉		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02			0.1		
牛の脂肪	0.02	0.10		0.1		
豚の脂肪		0.10		0.1		
羊の脂肪		0.10				
馬の脂肪		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除く。)の脂肪		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02			0.1		
牛の肝臓	1	5.0		5		
豚の肝臓		5.0		5		
羊の肝臓		5.0				
馬の肝臓		5.0				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除く。)の肝臓		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.8			5		
牛の腎臓	1	5.0		5		
豚の腎臓		5.0		5		
羊の腎臓		5.0				
馬の腎臓		5.0				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除く。)の腎臓		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.8			5		
牛の食用部分	1	0.1				(牛の肝臓参照)
豚の食用部分		5				
羊の食用部分		5				
馬の食用部分		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除く。)の食用部分		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.8					(その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照)
乳	0.02	0.10		0.1		
鶏の筋肉		0.10		0.1		
あひるの筋肉		0.10				
七面鳥の筋肉		0.10				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除く。)の筋肉		0.1				
その他の家きんの筋肉				0.1		
鶏の脂肪		0.10		0.1		
あひるの脂肪		0.10				
七面鳥の脂肪		0.10				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除く。)の脂肪		0.1				
その他の家きんの脂肪				0.1		
鶏の肝臓		5.0		5		
あひるの肝臓		5.0				
七面鳥の肝臓		5.0				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除く。)の肝臓		5				
その他の家きんの肝臓				5		
鶏の腎臓		5.0		5		

動物用医薬品名 アルベンダゾール*1

食品名	基準 値案*2 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準*3 ppm	外国 基準値 ppm	
あひるの腎臓		5.0		5		
七面鳥の腎臓		5.0				
その他の家さん(あひる及び七面鳥を除く。)の 腎臓		5				
その他の家さんの腎臓		5				
鶏の食用部分		5				
その他の家さんの食用部分		5				

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

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

*1 現行の基準値は、品目名を代謝物Iである「5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン」としているが、今回、品目名を動物用医薬品等の有効成分名である「アルベンダゾール」に変更する。

*2 基準値は、国際基準であるアルベンダゾールの総残留濃度を参照し、代謝物Iの濃度として設定した。

*3 国際基準は、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に設定されており、動物種は特定されていない。

アルベンダゾールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値※ (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.1	1.5*	1.0*	2.1*	1.0*
牛の脂肪	0.02	0.1				
牛の肝臓	1	5	0.5	0.0	7.0	0.0
牛の腎臓	1	5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	1	5	2.5	0.0	17.0	2.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.02	0.1	2.0*	0.5*	2.0*	2.0*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.02	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.8	5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.8	5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.8	5				
乳	0.02	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
計			32.9	34.7	64.6	26.6
ADI 比 (%)			6.0	21.0	11.0	4.7

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

*各部位のうち最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成25年8月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年9月29日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年8月17日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年8月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年9月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年9月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

アルベンダゾール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02
牛の肝臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.8
牛の腎臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.8
牛の食用部分 ^{注2)}	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.8
乳	0.02

※今回基準値を設定するアルベンダゾールとは、代謝物I【5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン】(塩酸酸性条件下の加水分解により代謝物Iに変換される化合物を含む。)とする。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

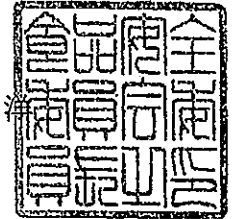
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第762号
平成27年9月29日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

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

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ一日摂取許容量を0.01 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

アルベンダゾール

2015年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験	8
(2) 薬物動態試験 (マウス)	9
(3) 薬物動態試験 (ラット)	9
(4) 薬物動態試験 (牛)	10
(5) 薬物動態試験 (羊)	12
(6) 薬物動態試験 (豚)	13
(7) 薬物動態試験 (ヒト)	13
(8) アルベンダゾールスルホキシドの薬物動態試験 (各種動物)	15
2. 残留試験	16
(1) 残留試験 (牛)	16
(2) 残留試験 (牛乳汁)	18
(3) 残留試験 (羊)	18
(4) 残留試験 (羊乳汁)	22
(5) アルベンダゾールスルホキシドの残留試験 (牛、羊及びキジ)	22
(6) 残留マーカーについて	25
3. 遺伝毒性試験	25
4. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット等)	27
(2) アルベンダゾールスルホキシドの急性毒性試験 (ラット、家畜等) <参考資料>	28

5. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	28
(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	28
(3) 91日間亜急性毒性試験(ラット)	29
(4) 26週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	29
(5) 4週間亜急性毒性試験(イヌ)	30
(6) 91日間亜急性毒性試験(イヌ)	31
(7) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)	31
(8) アルベンダゾールスルホキシドの13週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	32
(1) 25か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	32
(2) 28か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	33
(3) アルベンダゾールスルホキシドの慢性毒性及び発がん性試験	34
7. 生殖発生毒性試験	35
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	35
(2) 生殖毒性試験(ラット)	35
(3) 周産期・授乳期投与試験(ラット)	36
(4) 発生毒性試験(マウス)	36
(5) 発生毒性試験(ラット) ①	37
(6) 発生毒性試験(ラット) ② <参考資料>	38
(7) 発生毒性試験(ラット) ③ <参考資料>	39
(8) 発生毒性試験(ウサギ)	39
(9) 発生毒性試験(羊) <参考資料>	40
(10) アルベンダゾールスルホキシドの生殖毒性試験(ラット) <参考資料>	40
(11) アルベンダゾールスルホキシドの発生毒性試験(ラット) <参考資料>	40
8. その他の試験	41
(1) 眼及び皮膚刺激性試験(ウサギ)	41
(2) 感作性試験	41
(3) ベンズイミダゾール系化合物の生物学的作用について	41
(4) アルベンダゾール及び代謝物Cに対する薬物代謝酵素の影響と毒性の発現について	42
9. ヒトにおける知見	43
III. 国際機関等における評価	44
1. JECFAにおける評価	44
2. EMEAにおける評価	44
3. 豪州政府における評価	45
4. FDAにおける評価	45

IV. 食品健康影響評価	46
1. アルベンダゾールの ADI 設定について	46
2. アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドの食品健康影響評価につ いて	47
・表 28 JECFA、EMEA 及び FDA における各種試験の無影響量等の比較	48
・別紙 1：代謝物略称	51
・別紙 2：検査値等略称	52
・参照	53

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
2013年 8月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請 (厚生労働省発食安 0819 第 25 号)、関係資料の接受
2013年 8月 26日 第 486 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2015年 5月 18日 第 178 回動物用医薬品専門調査会
2015年 6月 18日 第 179 回動物用医薬品専門調査会
2015年 8月 18日 第 573 回食品安全委員会 (報告)
2015年 8月 19日 から 9月 17日 まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 9月 18日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年 9月 29日 第 578 回食品安全委員会 (報告)
(同日付で厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)		
山手 丈至 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

要 約

寄生虫駆除剤である「アルベンダゾール」(CAS No. 54965-21-8) について、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)、欧州医薬品審査庁 (EMA) 及びオーストラリア 農薬・動物用医薬品局 (APVMA) の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (マウス、ラット、牛、羊、豚及びヒト)、残留 (牛 及び羊)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット等)、亜急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (マウス、ラット、ウサギ 及び羊) 等の試験成績である。また、アルベンダゾールの代謝物であるアルベンダゾールスルホキシド (代謝物 C) に係る試験成績等も用いた。

各種遺伝毒性試験において、アルベンダゾールは、複数の試験で陽性結果を示した。アルベンダゾールはチューブリンと結合し微小管の重合を阻害することが報告されていることから、遺伝毒性試験の陽性結果は DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質を標的とする異数性誘発によるものであり、アルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると考えた。したがって、アルベンダゾールは、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、発がん性はみられなかったことから、アルベンダゾールは遺伝毒性発がん物質ではなく、一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、アルベンダゾールの投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞空胞変性)、精巣 (精細管低形成等) 及び血液 (WBC 低下) に認められた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、10 mg/kg 体重/日以上 of 投与量で明らかな催奇形性が認められ、胎児奇形として矮小症、頭蓋裂、無眼球症又は小眼球症、小肢症等の誘発が確認された。

各種毒性試験の結果から得られた無毒性量 (NOAEL) を検討した結果、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験の NOAEL 5 mg/kg 体重/日を本剤の NOAEL とすることが適当であると判断した。

食品安全委員会は、遺伝毒性試験において異数性誘発性がみられていること、発生毒性試験において NOAEL の 2 倍の投与量で明らかな催奇形性が認められていること、一方で、ヒトでは、ラットやウサギよりも血漿中の代謝物 C の濃度は上がりにくいと考えられることに鑑み、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。

以上のことから、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験の NOAEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 500 を適用し、ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定した。

しかし、アルベンダゾールは生体内でアルベンダゾールスルホキシド (代謝物 C) に代謝されることが明らかとなっており、当該成分を主成分とした動物用医薬品は海外で使用されている。そのため、アルベンダゾールの食品健康影響評価としては、アルベンダゾールスルホキシドの影響を考慮し、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ ADI として 0.01 mg/kg 体重/日を設定することが適当である。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：アルベンダゾール

英名：Albendazole

3. 化学名

IUPAC

英名：methyl *N*-(5-propylsulfanyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate

CAS (No. 54965-21-8)

英名：[5-(propylthio)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamic acid methyl ester

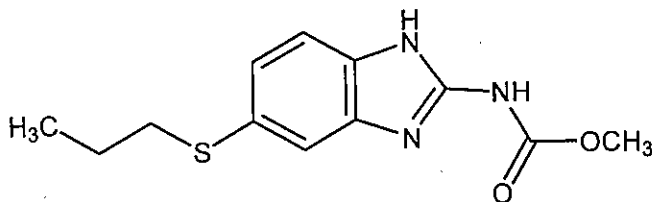
4. 分子式

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$

5. 分子量

265.33

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

アルベンダゾールはベンズイミダゾール系の駆虫剤であり、近縁物質にフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールがある。作用機序としては、アルベンダゾールが線虫細胞中のチューブリンに強く結合することにより、特に線虫の腸管細胞が影響を受け、その結果、吸収機能が喪失し、線虫を餓死させると考えられている。(参照 3)

アルベンダゾールはヒト用及び動物（牛及び羊）用の駆虫剤として複数の国で現在使用されており、動物用医薬品には液剤やペレット剤がある。(参照 4) 日本ではヒト用医薬品としてのみ承認されている。(参照 5) ヒトの消化管寄生虫感染症の治療に使用される通常投与量は一人当たり 400~600 mg である。(参照 3、5)

アルベンダゾールスルホキシド¹ (CAS No. 54029-12-8) は、アルベンダゾールの代

¹ リコベンダゾールとも呼ばれている。(参照 6)

謝物（代謝物 C）であり、広範囲なスペクトルを有する。また、動物用医薬品ネトビミン（Netobimin）の代謝物でもある。海外では、アルベンダゾールスルホキシド（代謝物 C）の経口懸濁液が、動物用医薬品として、牛、羊及びキジに用いられる。（参照 6）
なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。（参照 1）

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値。アルベンダゾールに係る基準値は、アルベンダゾールの代謝物である 5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン（代謝物 I に該当）で設定されている。（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA の評価書 (1989 年)、EMEA の評価書 (1996 年、1999 年及び 2004 年) 等を基に、アルベンダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3～32)

各種薬物動態試験は、アルベンダゾールのイミダゾール環の炭素を ^{14}C で標識したものの (以下「[ring- ^{14}C]標識アルベンダゾール」という。) 又は ^{14}C の標識位置が不明なもの (以下「 ^{14}C 標識アルベンダゾール」という。) を用いて実施された。

代謝物略称及び検査値等略称をそれぞれ別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験

アルベンダゾールは、マウス、ラット、牛、羊及びヒトにおいて同じ経路で分解される。図 1 に推定される代謝経路を示した。(参照 4、7) アルベンダゾールの主要代謝物に関する代謝経路は、以下のとおりである。

初回通過効果により、スルフィド基が速やかに酸化され、アルベンダゾールスルホキシド (代謝物 C) ³ が生成する。その後更に酸化されて、アルベンダゾールスルホン (代謝物 A) となり、また、カルバメート基が分解してアミン体となる。ネトビミン、アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドが投与された動物では、投与物質に関係なく、アルベンダゾール、代謝物 C、A 及び 2-アミノアルベンダゾールスルホン (代謝物 I) が組織中残留の主要化合物であった。他の代謝物は低濃度で検出された。(参照 3)

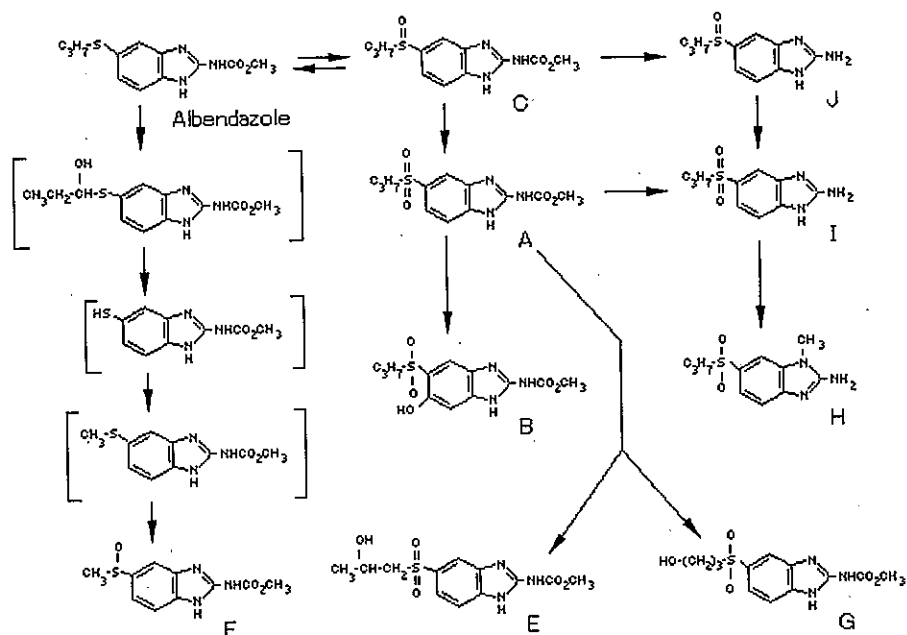


図 1 各動物種で推定されたアルベンダゾールの代謝経路 (参照 4)

³ 評価書中、アルベンダゾールスルホキシドを親化合物として用いている場合は「アルベンダゾールスルホキシド」と、アルベンダゾールの代謝物として用いている場合は「代謝物 C」と記載した。

アルベンダゾールから代謝物 C、代謝物 C から A への 2 段階の酸化には、フラビンモノオキシゲナーゼ (FMO) 及びチトクローム P450 (CYP) 系の酵素系が介在している。

代謝物 C は、そのスルホキシド構造がキラル中心であり、キラル中心を有さないアルベンダゾールを投与した牛、羊、山羊、ラット、マウスやヒト等の複数の動物種の血漿中から、代謝物 C の 2 種類のエナンチオマーが同定されている。血漿中のアルベンダゾールの動態から、ヒトを含めた多くの動物種では (+)-代謝物 C が優勢であるが、ラット及びマウスでは (-)-代謝物 C が高い比率を占める。

羊、牛及び馬の血漿中では、(+)-代謝物 C が優勢だが、肝臓でこのエナンチオマーの生成を介在する FMO が多いためであり、一方で、CYP の代謝への関与は、(-)-代謝物 C として観察される低い血漿中 AUC 値とよく相関している。

山羊へのアルベンダゾールの反復投与時に誘導された CYP は、CYP1A 分子種であった。(参照 8)

ヒト、家畜及び *in vitro* の試験の結果、アルベンダゾールから代謝物 C への変換には FMO 及び CYP3A 分子種が、代謝物 C から A への変換では CYP1A 分子種が関与するとされる。アルベンダゾールによる薬物代謝酵素の誘導はラットにおいて最初に報告され、CYP1A 分子種のタンパク含量と活性が増加することが明らかになっている。CYP1A 分子種以外に僅かに CYP2A、CYP2E1、CYP2B1 及び CYP2B2 が、また、ごく僅かに CYP3A が誘導される。ヒト肝癌由来 HepG2 細胞においてもアルベンダゾールによる CYP1A1 と CYP1A2 の誘導が確認されている。(参照 9)

(2) 薬物動態試験 (マウス)

マウス (CD 系、雄、匹数不明) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾール (溶媒: 1% CMC) を単回強制経口投与 (13.2 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。尿中代謝物を TLC 及びオートラジオグラフィーにより検討した。

投与後 72 時間の尿から投与放射活性の 20.5% が回収された。尿中では、代謝物 C、2-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン (代謝物 E) 及び 3-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン (代謝物 G) が同定され、これらは放射活性の 81% を占めた。アルベンダゾール、代謝物 A、CH₃-SO-アルベンダゾール (代謝物 F)、代謝物 I 及び 2-アミノアルベンダゾールスルホキシド (代謝物 J) の濃度は低かった。(図 1 参照) (参照 4)

(3) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌、匹数不明) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールの懸濁液 (溶媒: 1% CMC) を単回経口投与 (13.25 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。尿中代謝物を TLC 及びオートラジオグラフィーにより検討した。

投与後 72 時間の尿から投与放射活性の 31% が回収された。代謝物 C、E、G 及び I が同定され、これらは放射活性の 89% を占めた。アルベンダゾール、代謝物 A、未同定代謝物 (代謝物 D)、代謝物 F、1-メチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン (代謝物 H)

及び代謝物 J の濃度は低かった。

アルベンダゾールスルホキシド及びスルホン誘導体を同用量投与したところ、尿中にそれぞれ投与量の 73.0% 及び 42.7% が排泄された。尿中代謝物はアルベンダゾールの投与後にみられたものと定性的に同じであった。(参照 4)

ラット (SD 系、雌雄、匹数不明) にアルベンダゾール水性懸濁液を単回強制経口投与 (10.6 mg/kg 体重) したところ、血漿中にアルベンダゾールはほとんどみられなかった。代謝は速やかで、血漿中には代謝物 C がみられ、続いてスルホン誘導体が見られた。両代謝物は投与 18 時間後には極めて低濃度にまで低下した。(参照 4)

ラット (系統及び匹数不明、雄) にアルベンダゾールを 10 日間投与 (投与経路不明、10.6 mg/kg 体重/日) したところ、血漿中の代謝物 C の濃度は低く、代謝物 A の濃度が高かった。アルベンダゾールは肝薬物代謝酵素を誘導し、反復投与後に代謝物 C から A への分解を促進している要因になっていると考えられた。(参照 4)

妊娠 10 日のラット (SD 系、6 匹/群) にネトビミンを経口投与 (50、59.5 又は 70.7 mg/kg 体重/日) し、投与 12 時間後の血漿、胚及び羊膜囊中のネトビミン、アルベンダゾール、代謝物 C 及び A の濃度が測定された。

各投与群における各組織中のアルベンダゾール、代謝物 C 及び A の濃度を図 2 に示した。各投与群では、胚中の代謝物 C 及び A の濃度は、血漿中濃度よりも高いようにみえた。胚中のアルベンダゾール及び代謝物 C の濃度は、50 mg/kg 体重/日投与群と 59.5 mg/kg 体重/日投与群とで差が認められたが、59.5 mg/kg 体重/日投与群と 70.7 mg/kg 体重/日投与群では差は認められなかった。(参照 10)

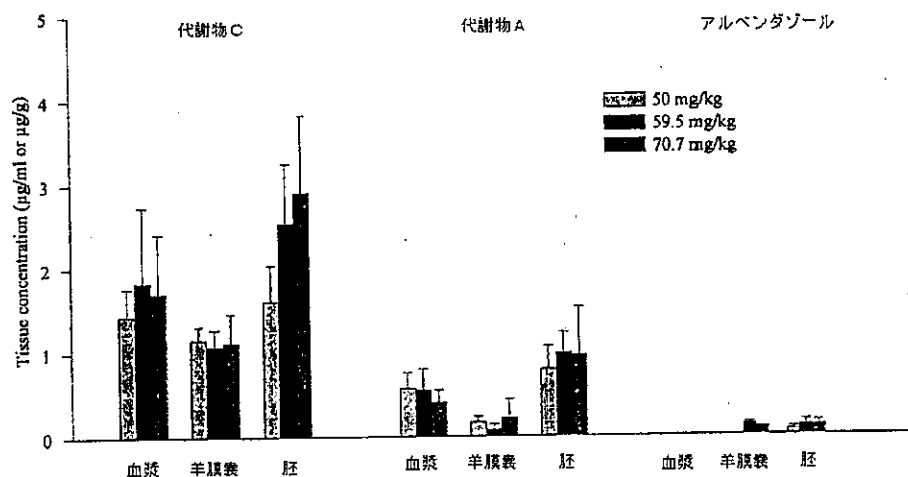


図 2 各投与群における各組織中のアルベンダゾール、代謝物 C 及び代謝物 A の濃度 (参照 10 一部改変)

(4) 薬物動態試験 (牛)

子牛 (交雑種、雌雄計 12 頭) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口

投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射活性濃度は、投与 15~24 時間後に最高値を示し、その濃度は 5.5 µg eq/mL であった。

投与後 120 時間に投与量の 47%が尿中に排泄され、うち 97%が最初の 72 時間に排泄された。尿中放射活性の 20%未満が抱合体であった。尿中代謝物について、代謝物 C、A 及び I がこの放射活性の 70%を占めた。アルベンダゾール、5-ヒドロキシアルベンダゾールスルホン (代謝物 B)、代謝物 D、E、G、H 及び J の濃度は低かった。(参照 4、7、11)

子牛 (品種、性別及び頭数不明) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1~12 日後の各組織中の放射活性及び代謝物濃度を測定した。

投与 1 日後の肝臓中の放射活性は、主にアルベンダゾール、代謝物 C 及び A によるものであった。アルベンダゾールは投与 6 日後までに消失したが、代謝物 C 及び A は投与 12 日後にわたり代謝物 I へと連続的に変換された。代謝物 G 及び J の濃度は低かった。腎臓では同じ代謝プロファイルが明らかにされた。(参照 4)

子牛 (品種、性別及び頭数不明) に ¹⁴C 標識アルベンダゾールを経口投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1、4、6 又は 10 日後の各組織中放射活性濃度を測定した。

投与 1 日後では放射活性の約 90%が抽出可能であったが、4~10 日後ではこれが 20~30%に減少した。肝臓中のアルベンダゾールは、投与 1 日後では総抽出可能残留物の 27%であったが、4 日後には検出限界未満となった。

代謝物 C、A 及び I は、投与 1 日後で総抽出可能残留物の 52%を占め、投与 10 日後までに総抽出可能残留物の 40~50%となった。腎臓でも、同じ代謝プロファイルを示した。(参照 3)

泌乳期の異なる乳牛 (ジャージー種、2 頭/群) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (15 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

乳汁中の平均総放射活性濃度は、投与 24 時間後以内に約 3,416 ng eq/g となり、投与 2 日後までに 227 ng eq/g、3 日後までに 19 ng eq/g に減少した。

乳汁中代謝物が TLC により同定された。投与 0~24 時間後の試料中の主要な代謝物は、代謝物 A 及び C であった。その後の試料では、代謝物 I が主要となった。投与後の最初の 2 日間では、総放射活性濃度の約 2~3%がアルベンダゾールとして存在し、代謝物 C、A 及び I で約 82%を占めた。投与 2~3 日後で、これらの代謝物の割合は総残留物の約 50%となった。(参照 3、7)

去勢牛 (品種及び頭数不明) にアルベンダゾール製剤を単回経口投与 (7.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中にアルベンダゾールは検出されなかった。アルベンダゾールは速やかに代謝物

C 及び A へ代謝された。代謝物 C 及び A は血漿中に投与 40 時間後までみられた。(参照 4)

(5) 薬物動態試験 (羊)

羊 (交雑種、雌雄計 18 頭) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (16.2 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中の放射活性濃度は、投与 15 時間後に最高値を示し、その濃度は 3.7 µg eq/mL であった。

投与後 120 時間の尿中に投与放射活性の 51% が排泄され、そのほとんどが最初の 72 時間に排泄されていた。主要尿中代謝物は C であった。

投与 10 日後の濃度は、肝臓で 0.32 µg eq/g、腎臓で 0.14 µg eq/g、筋肉で 0.017 µg eq/g、脂肪で 0.015 µg eq/g であった。(参照 7、11、12)

羊 (品種、性別及び頭数不明) に [ring-¹⁴C] 標識アルベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1、2、4、6 及び 8 日後の各組織中及び尿中の放射活性濃度を測定した。

各組織中にみられた燃焼効果は、84~93% であった。放射活性の回収率は 90~110% であった。投与 1 日後では、99% の放射活性が酢酸エチルで抽出できたが、8 日後では、僅か 14% しか抽出できなかった。

投与 8 日後の放射活性濃度は、肝臓で 0.34 µg eq/g、腎臓で 0.07 µg eq/g、筋肉で 0.01 µg eq/g、脂肪で 0.013 µg eq/g であった。

投与 1 日後の肝臓中の放射活性は主に代謝物 C 及びスルホン代謝物であった。これらの化合物は連続的に代謝物 I に変換され、投与 8 日後には代謝物 I が主要残留物であった。アルベンダゾールの濃度は低く、投与 2 日後まで検出された。他の分解産物は代謝物 E、G 及び J であった。

投与後 72 時間のプール尿では、代謝物 C 及び I が尿中放射活性の 60~70% を占めた。アルベンダゾール、代謝物 A 及び他の 6 種の代謝物の濃度は低かった。(参照 4、12)

羊 (品種、性別及び頭数不明) に ¹⁴C 標識アルベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1、2、4、6 及び 8 日後の各組織中の総放射活性濃度を測定した。

アルベンダゾールは、いずれの組織中からも検出されなかった。投与 1 日後には放射活性のほぼ 100% が抽出されたが、この割合は 4 日後になると 37% に、8 日後には 13% まで減少した。投与後 1~4 日間は、肝臓中の抽出可能残留物に対する代謝物 C、A 及び I の和の割合は約 70~80% と一定であった。その後、投与 8 日後には約 80% に減少した。腎臓でも同じ代謝プロファイルを示した。(参照 3)

羊 (サフォーク種、雌雄計 24 頭) に非標識のアルベンダゾール懸濁液を、更に別の 4 頭に ¹⁴C 標識アルベンダゾール懸濁液を投与 (7.5 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が

実施された。投与 2、5、8 及び 11 日後の肝臓中の放射活性濃度及び代謝物 I の濃度を測定した。

投与 8 日後の放射活性濃度は 0.305 $\mu\text{g eq/g}$ であり、代謝物 I の濃度は 0.038 $\mu\text{g eq/g}$ であった。投与 5 及び 8 日後の代謝物 I は投与量の 14.3~18.4% を占めた。(参照 7、12)

第一胃と第四胃に持続的にカニューレを設置した羊 (品種、性別及び頭数不明) にアルベンダゾール (2.5% 製剤) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

アルベンダゾールは第一胃から未変化体として吸収される。いったん体内に入るとアルベンダゾールは急速に分解され、スルホン代謝物が血漿中に検出された。アルベンダゾールは、他の代謝物よりも高い濃度に達した。第四胃には 3 種の化合物の全てが存在した。恐らくアルベンダゾールは両胃を通過するが、代謝物は第四胃に分泌又は拡散されると考えられた。3 種の化合物の濃度はいずれも、血漿及び第一胃では 96 時間後に、第四胃では 120 時間後に検出限界未満となった。(参照 4)

(6) 薬物動態試験 (豚)

豚 (品種不明、雌雄計 2~3 頭/群) に [ring- ^{14}C] 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (16.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中及び全血中の放射活性濃度は 6~12 時間以内に最高値を示し、その濃度はそれぞれ 2.5 及び 2.8 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。尿及び糞中の排泄率から、投与放射活性の少なくとも 30% が吸収された。(参照 7)

(7) 薬物動態試験 (ヒト)

ボランティア (性別及び人数不明) にアルベンダゾールを単回経口投与 (400 mg) し、血中代謝物を HPLC により、尿中代謝物を TLC により検討した。

アルベンダゾールは血中には検出されなかった。代謝物 C は投与 2.4 時間後に最高値を示し、長い半減期を伴いながら二相性に消失した。

投与後 24 時間の尿には、代謝物 C、A 及びそれらのアミノ誘導体並びに代謝物 B、E 及び G が存在していた。(参照 4)

他の同様な試験において、上記と同じ所見が確認されている。

また、投与後 24 時間の尿から投与量の 0.88% までが回収された。限られた知見から、胆汁排泄はかなり低いことが示唆された。経口的に摂取したアルベンダゾールの吸収は約 1% 前後と考えられた。6 人のボランティアが、高脂肪食品とともにアルベンダゾールを摂取すると、アルベンダゾールの吸収は高脂肪食品とともに摂取しない場合に比べて平均して 4.6 倍も高くなることが示された。(参照 4)

アルベンダゾールは、体内に吸収されるとほとんどが活性代謝物である代謝物 C に代謝される。

健康成人（性別及び人数不明）に 200 mg のアルベンダゾールを単回経口投与したところ、血漿中の代謝物 C の濃度は投与 2.2 時間後に最高値を示し、その濃度は約 270 ng/mL であった。また、投与後 48 時間で投与量の 0.4% に相当する量の代謝物 C が尿中に排泄された。（参照 5）

健康なボランティア（男性 8 名及び女性 4 名）にアルベンダゾールを 400 mg/日の用量で 15 日間反復経口投与し、薬物動態試験が実施された。

投与 1 及び 15 日後の血清中の代謝物 C 及び A の濃度を図 3 に示した。代謝物 C の AUC 及び $T_{1/2}$ は投与 15 日後で減少し、クリアランス値は増加した。代謝物 A においても、AUC が減少し、クリアランス値は増加した。（参照 13）

多包虫症の患者（男性 5 名及び女性 7 名）にアルベンダゾールを 200 mg/回の用量で 1 日 3 回、4 週間を 1 クールとして反復経口投与した場合でも、第一半クルールのときに比べて第二半クルールのときの血漿中の代謝物 C の濃度が減少した。（参照 14）

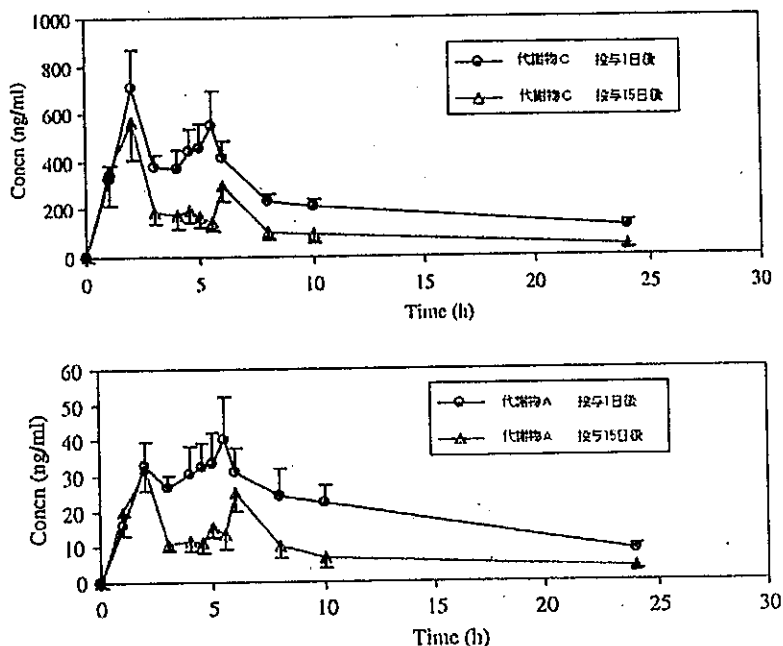


図 3 投与 1 及び 15 日後の血清中の代謝物 C 及び A の濃度（参照 13 一部改変）

神経囊虫症と診断された患者（男性 5 名及び女性 6 名）にアルベンダゾールの錠剤を 1 日 3 回、8 日間経口投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与 12 時間後までの血漿中の代謝物 C ((+)代謝物 C、(-)代謝物 C) 及び A の濃度推移を図 4 に示した。

これらの患者の 5 回目の投与の際に、アンチピリン（500 mg）をゼラチンカプセル経口投与し、代謝物 C 及び A の見かけのクリアランス値とアンチピリン及びその主要代謝物 3 種類の見かけのクリアランス値を比較したところ、代謝物 A とアンチピリンとの間にのみ相関が得られた ($P=0.05$, $r=0.67$)。この相関から、代謝物 C から A への代謝にはアンチピリンの代謝と共通した CYP1A2 の関連が示唆された。（参照 15）

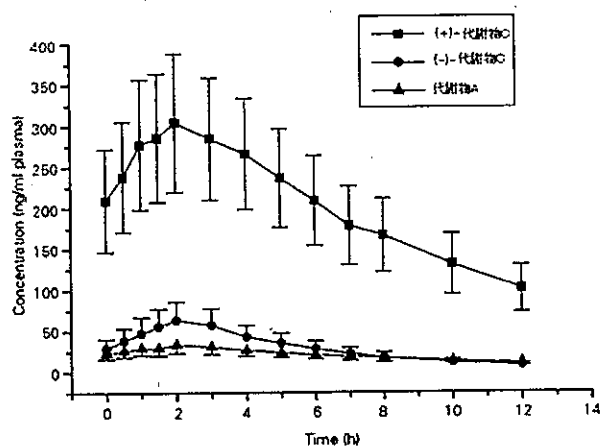


図 4 各代謝物の血漿中濃度推移 (参照 15 一部改変)

ヒトにおけるアルベンダゾールのスルホキシド化に関連した特異的な酵素について *in vitro* 試験により検討され、アルベンダゾールから代謝物 C への代謝には、FMO 及び CYP (CYP3A4) が関連していると結論された。(参照 16)

(8) アルベンダゾールスルホキシドの薬物動態試験 (各種動物)

アルベンダゾールスルホキシドの経口的バイオアベイラビリティに関するデータは報告されていない。げっ歯類、鶏、牛及び羊における薬物動態及び代謝試験から、アルベンダゾールスルホキシドはゆっくりと代謝物 A に代謝され、その後、代謝物 I に代謝された。投与後にみられた代謝物の範囲は、アルベンダゾール投与時に検出されたものと同じであった。代謝物の一部はタンパク質と結合していた。(参照 17)

羊 (品種、性別及び頭数不明) にアルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドを経口投与 (5 mg/kg 体重) し、生物学的同等性試験が実施された。

アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドを投与時の代謝物 C 及び A を分析対象とした薬物動態パラメーターを表 1 に示した。アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドを同等量経口投与すると、代謝物 C 及び A の血漿中濃度は同等であった。(参照 17)

表 1 羊におけるアルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシド経口投与後の代謝物 C 及び A を分析対象とした薬物動態パラメーター

投与物質	分析対象					
	代謝物 C			代謝物 A		
	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
アルベンダゾール	1.48	8.7	25.14	0.30	約 18	7.91
アルベンダゾールスルホキシド	1.48	8.5	25.21	0.28	約 18	7.43

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

雌牛又は子牛 (品種及び頭数不明) に ^{14}C 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (雌牛: 10 mg/kg 体重、子牛: 15 及び 20 mg/kg 体重) し、各組織中の総残留濃度が測定された。

各投与量における組織中総残留濃度を表 2~4 に示した。(参照 3、7、11、18)

表 2 雌牛における ^{14}C 標識アルベンダゾール (10 mg/kg 体重) 単回経口投与後の組織中総残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

試料	投与後日数				
	60	90	120	150	180
肝臓	0.279	0.106	0.090	0.045	0.026
腎臓	0.062	0.029	0.028	0.020	0.019
筋肉	0.010	0.011	0.008	0.006	0.006
脂肪	0.005	0.004	0.002	0.002	0.002

表 3 子牛における ^{14}C 標識アルベンダゾール (15 mg/kg 体重) 単回経口投与後の組織中総残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

試料	投与後日数					
	1	4	6	12	14	20
肝臓	22.5	5.98	4.33	2.47	1.84	1.21
腎臓	15.6	2.15	1.6	0.85	0.98	0.41
筋肉	4.83	0.06	0.04	ND	0.03	0.02
脂肪	1.76	0.21	0.08	0.07	0.03	0.04

ND: 検出せず。

表 4 子牛における ^{14}C 標識アルベンダゾール (20 mg/kg 体重) 単回経口投与後の組織中総残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)

試料	投与後日数					
	1	4	6	10	20	30
肝臓	29.0	8.20	6.76	3.57	1.15	0.42
腎臓	21.7	4.40	3.19	1.93	0.63	0.25
筋肉	7.90	0.07	0.06	0.05	0.03	0.02
脂肪	0.40	0.04	0.02	0.01	<0.01	<0.01
血漿	5.49	0.96	0.69	/	/	/

/: 測定せず。

牛 (品種、性別及び頭数不明) に ^{14}C 標識アルベンダゾールをカプセル経口投与 (15 mg/kg 体重/日) し、各組織中の総残留濃度及び代謝物 I の濃度が測定された。

肝臓中の総残留濃度及び代謝物 I の濃度を表 5 に示した。(参照 11)

表 5 牛における¹⁴C 標識アルベンダゾール単回経口投与後の
肝臓中の総残留濃度及び代謝物 I の濃度 (µg eq/g)

試料	分析対象	投与後時間				
		4	6	12	14	40
肝臓	総残留	6.41	4.71, 3.95	2.55	1.69	0.34
	代謝物 I	1.01 (17.0%) *	0.87, 0.64 (18.5%, 16.1%)	0.47 (18.4%)	0.30 (17.5%)	0.07 (20.3%)

*: 代謝物 I の総残留に対する割合

肉用牛 (交雑種、性別不明、4 頭/時点) にアルベンダゾール製剤 (10% 懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重) し、投与 1、2、3、4、5 及び 7 日後の各組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 6 に示した。(参照 7)

表 6 牛におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	代謝物	投与後日数					
		1	2	3	4	5	7
肝臓	C	1,160	625	86.5	ND~55.5	ND	/
	A	21,100	391 ^a	79.9	<LOQ~51.5	<LOQ	/
	I	204	804	272	120	41.4	/
腎臓	C	1,210	<LOQ	ND	ND	<LOQ	/
	A	10,100	<LOQ~2,440	<LOQ	<LOQ	<LOQ	/
	I	504	1,080	162	<LOQ~121	<LOQ	/
筋肉	C	1,170	ND~65.6	ND	ND	ND	/
	A	3,590	<LOQ~837	<LOQ	<LOQ	ND	/
	I	<LOQ~28.2	75.2	ND~16.8	<LOQ	<LOQ	/
脂肪	C	240	ND~32.8	ND	<LOQ	ND	/
	A	1,320	<LOQ~413	<LOQ	<LOQ	ND	/
	I	<LOQ~15.4	<LOQ~127	<LOQ	<LOQ	<LOQ	/

a: 測定域を超える値を示した 1 頭を除外した値。ND: 検出限界未満、<LOQ: 定量限界未満、
/: 報告なし。

牛 (ヘレフォード種、雌雄各 3~4 頭/群) にアルベンダゾールのボーラス⁴製剤、懸濁液剤、プレミックス剤又はペースト剤を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、肝臓中の代謝物 I の濃度を継時的に測定した。

結果を表 7 に示した。(参照 7)

⁴ bolus: 丸薬、食塊 (容易に呑み込める大きさに作られた食物や薬剤の球状塊、あるいは消化管を通過するような塊。) (参照 19)

表 7 牛における各種アルベンダゾール製剤単回経口投与後の
肝臓中の代謝物 I 濃度 (ng/g)

試料 (n=3~4)	剤形	投与後日数					
		12	16	20	24	28	32
肝臓	ボラス製剤	364	227	146	146	115	78.7
	懸濁液剤	/	/	131	113	77.7	51.9
	プレミックス剤	307	273	201	137	101	86.2
	ペースト剤	/	/	148	100	80.7	63.5

/ : 測定せず。

(2) 残留試験 (牛乳汁)

泌乳牛 (品種及び頭数不明) に ^{14}C 標識アルベンダゾールを混餌投与 (10 mg/kg 体重/日) し、乳汁中の総残留濃度が測定された。

総残留濃度は、初回搾乳時に最高値 (3.9 $\mu\text{g eq/mL}$) を示したが、4 回目の搾乳時には 0.1 $\mu\text{g eq/mL}$ 未満に急速に低下した。6 回目の搾乳時には約 0.01 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。(参照 20)

泌乳牛 (ホルスタイン種、20 頭) にアルベンダゾール製剤 (10% 懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重/日) し、投与 168 時間後まで 12 時間毎の乳汁中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 8 に示した。(参照 7)

表 8 牛におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の乳汁中代謝物濃度^a (ng/g)

試料	代謝物	投与後時間						
		12	24	36	48	60	72	96
乳汁	C	2,990	974	17.4	<LOQ	ND	ND	<LOQ
	A	1,930	2,601	43.3	18.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	I	15.7	224	382	129	40.6	19.9	<LOQ
	相当量 ^b	4,565	3,492	468	<164	<57.3	<LOQ	<LOQ

a : 投与 84、108~168 時間後は分析されなかった。

b : 代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値
<LOQ : 定量限界未満、ND : 検出限界未満

(3) 残留試験 (羊)

羊 (品種不明、雌 3 頭) に ^{14}C 標識アルベンダゾールを単回経口投与 (7.5 mg/kg 体重) し、投与 180 日後の総残留濃度を測定したところ、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度はそれぞれ、3.8、3.4、1.2 及び 0.2 ng eq/g であった。(参照 7)

羊 (交雑種、性別不明、18 頭) に ^{14}C 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (3.8 mg/kg 体重) し、投与 1、2、4、6、10、20、30 及び 45 日後の各組織中の総残留濃度が測定された。

投与 10 日後の総残留濃度は、肝臓で 0.44 $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓で 0.19 $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉で 0.023

µg eq/g、脂肪で 0.020 µg eq/g であった。(参照 12)

羊 (品種及び性別不明、9 頭) に ¹⁴C 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 1、2、4、6 及び 8 日後の各組織中の総残留濃度が測定された。

投与 8 日後の総残留濃度は、肝臓で 0.25 µg eq/g、腎臓で 0.044 µg eq/g、筋肉で 0.006 µg eq/g、脂肪で 0.009 µg eq/g であった。(参照 12)

羊 (品種及び性別不明、2 頭/時点) に、胃内カテーテルを使って ¹⁴C 標識アルベンダゾールを 7 日間又は 14 日間注入 (0.5 mg/kg 体重/日) し、注入後の組織中の総残留濃度並びに代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

組織中の総残留濃度並びに代謝物 C、A 及び I の濃度を表 9 に示した。代謝物 C、A 及び I の合計の総残留に対する割合は、筋肉では 80~100%、肝臓では 52~58%、腎臓では 47~74% であった。注入 7 及び 14 日間の注入最終日における放射活性の尿排泄率はそれぞれ 62.1% 及び 61.7% であり、糞中排泄率はそれぞれ 25.2% 及び 20.2% であった。(参照 3、11)

表 9 羊における ¹⁴C 標識アルベンダゾール 7 日間又は 14 日間注入後の組織中の総残留濃度及び代謝物濃度 (µg eq/g)

試料	7 日間注入					14 日間注入				
	総残留	代謝物				総残留	代謝物			
		C	A	I	合計% ^a		C	A	I	合計% ^a
肝臓	2.34, 1.84	0.54	0.49	0.06	52	2.18, 2.33	0.70	0.50	0.10	58
腎臓	0.64, 0.63	0.13	0.12	0.05	47	0.92, 0.49	0.28	0.18	0.06	74
筋肉	0.16, 0.12	0.11	0.06	<LD	121	0.20, 0.12	0.06	0.07	<LD	81
脂肪	0.05, 0.04	/	/	/	/	0.07, 0.03	/	/	/	/

a : 代謝物 A、C 及び I の合計の総残留に対する割合、<LD : 検出限界未満、/ : 報告なし。

羊 (メリノ種、性別不明、6 頭) に ¹⁴C 標識アルベンダゾール水溶剤を投与 (投与経路不明、3.8 mg/kg 体重/日) し、投与 2、7 及び 14 日後の肝臓中の代謝物 I の濃度が測定された。

投与 7 日後の代謝物 I の濃度は 0.089 µg eq/g であった。(参照 12)

羊 (品種及び性別不明、4 頭/時点/群) に、胃内カテーテルを使ってアルベンダゾールカプセル剤 (17.5 mg/カプセル) を投入 [1 又は 2 カプセル/頭 (約 0.5 又は 1 mg/kg 体重/日) に相当] し、投入 5、10、25、54、74、90、96 及び 98 日後の組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

肝臓及び筋肉中の代謝物 C、A 及び I の濃度を表 10 に示した。肝臓では代謝物 C が多かったが、投与 54 日後の筋肉及び投与 98 日後の肝臓では代謝物 I が主要代謝物であった。(参照 7、11)

表 10 羊におけるアルベンダゾールカプセル剤投入後の
肝臓及び筋肉中代謝物濃度 (µg/g)

投与量	試料	代謝物	投与後日数							
			5	10	25	54	74	90	96	98
1 カプセル (0.5 mg/kg 体重)	肝臓	C	0.85	0.88	0.88	0.47	0.31	0.05	<0.33	ND
		A	0.68	0.96	0.54	0.35	0.22	0.03	<0.36	ND
		I	0.30	0.21	0.15	0.25	0.22	0.03	0.08	0.04
	筋肉	C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		A	0.09	0.06	0.08	ND	ND	ND	<0.06	ND
		I	0.02	0.02	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	ND
2 カプセル (1 mg/kg 体重)	肝臓	C	1.43	/	1.14	0.84	/	/	/	ND
		A	1.12	/	0.90	0.63	/	/	/	<0.02
		I	0.67	/	0.11	0.36	/	/	/	0.05
	筋肉	C	0.09	/	0.07	ND	/	/	/	ND
		A	0.22	/	0.14	<0.04	/	/	/	ND
		I	0.03	/	0.02	<0.02	/	/	/	ND

ND : 検出せず。

羊 (交雑種、雌雄各 2 頭/時点) にアルベンダゾール製剤 (2.5%液) を単回経口投与 (7.6~8.1 mg/kg 体重) し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後の各組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 11 に示した。(参照 7)

表 11 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度 (ng/g)

試料	代謝物	投与後日数				
		1	2	3	4	5
肝臓	C	5,491	2,524	561.2	ND~25.1	<LOQ
	A	2,075	2,198	349.1	<LOQ	<LOQ
	I	21.7	279.1	240.0	97.9	<LOQ~83.6
	相当量 ^a	7,062	4,657	1,108	135.0	73.0
腎臓	C	601.3	203.4	<LOQ	ND	ND
	A	1,524	925.0	ND~223.4	ND	ND
	I	29.8	912.4	<LOQ~831.4	<LOQ	<LOQ
	相当量 ^a	1,963	2,031	415.0	<LOQ	<LOQ
筋肉	C	1,365	68.5	ND~16.7	ND	ND
	A	395.4	210.7	ND~70.2	ND	ND
	I	<LOQ	31.4	ND~60.1	ND	ND
	相当量 ^a	1,654	287.8	<LOQ~145.2	ND	ND
脂肪	C	231.9	ND~70.6	<LOQ	ND	ND
	A	151.6	92.5	ND~29.4	<LOQ	ND
	I	<LOQ	<LOQ~16.1	<LOQ	ND	ND
	相当量 ^a	361.0	125.4	ND~57.1	<LOQ	ND

ND : 検出限界未満、<LOQ : 定量限界未満、

a : 代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

羊（交雑種、雌雄各 2 頭/時点）にアルベンダゾール製剤（2.5%液）を単回経口投与（7.7~8.2 mg/kg 体重）し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後の各組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 12 に示した。（参照 7）

表 12 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度 (ng/g)

試料	代謝物	投与後日数				
		1	2	3	4	5
肝臓	C	1,740	694	56.2	ND~23.7	ND
	A	3,109	251	<LOQ~21.3	<LOQ	<LOQ
	I	23.3	452	147	88.0	52.5
	相当量 ^a	4,446	1,381	232	124	<LOQ~116
腎臓	C	364	<LOQ	ND	<LOQ	ND
	A	2,056	<LOQ	ND	ND	ND
	I	<LOQ~83.3	427	<LOQ	<LOQ	ND
	相当量 ^a	2,269	<LOQ~985	<LOQ	<LOQ	ND
筋肉	C	1,493	<LOQ	<LOQ	ND	ND
	A	971	ND~17.1	<LOQ	ND	ND
	I	<LOQ	<LOQ~42.4	<LOQ	ND	ND
	相当量 ^a	2,293	<LOQ~76.5	<LOQ	ND	ND
脂肪	C	89.7	<LOQ	ND	ND	ND
	A	311	<LOQ	ND	ND	ND
	I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND
	相当量 ^a	371	<LOQ	<LOQ	ND	ND

ND：検出限界未満、<LOQ：定量限界未満、

a：代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

羊（交雑種、雌雄各 2 頭/時点）にアルベンダゾール製剤（1.9%懸濁液）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後の各組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 13 に示した。（参照 7）

表 13 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度 (ng/g)

試料	代謝物	投与後日数				
		1	2	3	4	5
肝臓	C	2,560	1,660	83.9	<LOQ~50.3	ND
	A	2,500	1,640	<LOQ~34.8	<LOQ	<LOQ
	I	<LOQ~34.5	533	143	118	<LOQ~160
	相当量 ^a	4,690	3,620	259	168	<LOQ~202
腎臓	C	627	<LOQ~275	ND	ND~<LOQ	<LOQ
	A	2,090	<LOQ~2,700	ND	ND	ND
	I	<LOQ	623	<LOQ	<LOQ	<LOQ

	相当量 ^a	2,550	1,500	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉	C	1,720	ND~363	ND	ND	ND
	A	830	<LOQ~934	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	I	<LOQ	<LOQ~65.2	<LOQ	<LOQ	ND
	相当量 ^a	2,380	<LOQ~1,250	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	C	429	ND~107	<LOQ	ND~<LOQ	ND
	A	290	<LOQ~535	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	I	<LOQ	<LOQ~36.3	<LOQ	<LOQ	ND~16.4
	相当量 ^a	675	<LOQ~619	<LOQ	<LOQ	<LOQ

ND：検出限界未満、<LOQ：定量限界未満、

a：代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

(4) 残留試験 (羊乳汁)

泌乳羊 (フライスランド種、20 頭) にアルベンダゾール製剤 (1.9%懸濁液) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重/日) し、投与 168 時間後まで 12 時間毎の乳汁中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 14 に示した。(参照 7)

表 14 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の
乳汁中代謝物濃度^a (ng/g)

試料	代謝物	投与後時間							
		12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	C	4,713	3,002	1,340	49.9	<LOQ	ND	ND	ND
	A	555	944	1,051	137	<LOQ	ND	<LOQ	ND
	I	<LOQ	21.8	94.3	481	220	31.3	16.2	<LOQ
	相当量 ^b	4,962	3,702	2,309	704	258	46.8	<LOQ	<LOQ

a：投与 108~168 時間後は分析されなかった。

b：代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

<LOQ：定量限界未満、ND：検出限界未満

(5) アルベンダゾールスルホキシドの残留試験 (牛、羊及びキジ)

① 牛

牛 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にアルベンダゾールスルホキシドを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、各組織中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

投与 1 日後の肝臓中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度は 294 及び 2,953 ng/g で、投与 3 日後までに 5 ng/g 未満となった。投与 1 日後の腎臓中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度は、233 及び 1,355 ng/g で、投与 2 日後までに 5 ng/g 未満となった。アルベンダゾールの投与後にみられる代謝物 I については分析されなかったが、アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A における結果から、残留の消失は実質的にアルベンダゾールの投与後と同じと考えられた。(参照 17)

牛 (交雑種、雌雄計 4 頭/時点) にアルベンダゾールスルホキシド製剤 (7.5%又は 15%

ドレンチ⁵剤) を単回経口投与 (約 12 mg/kg 体重) し、投与 1、3、10 及び 14 日後の各組織中のアルベンダゾールスルホキシド、代謝物 A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 15 に示した。(参照 7)

表 15 牛における各種アルベンダゾールスルホキシド製剤単回経口投与後の組織中アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物濃度 (ng/g)

製剤	試料	分析対象	投与後日数			
			1	3	10	14
7.5%	肝臓	アルベンダゾールスルホキシド	2,160	BLD	ND	ND
		A	11,075	ND	ND	ND
		I	1,286	161	ND	ND
	腎臓	アルベンダゾールスルホキシド	218	ND	ND	ND
		A	4,373	ND	ND	ND
		I	2,722	114	ND	ND
	筋肉	アルベンダゾールスルホキシド	166	ND	ND	ND
		A	2,305	ND	ND	ND
		I	179	ND	ND	ND
	脂肪	アルベンダゾールスルホキシド	130	ND	ND	ND
		A	946	ND	ND	ND
		I	63	ND	ND	ND
15%	肝臓	アルベンダゾールスルホキシド	2,234	105	ND	ND
		A	9,750	ND	ND	ND
		I	971	115	ND	ND
	腎臓	アルベンダゾールスルホキシド	757	BLD	ND	ND
		A	5,520	ND	BLD	ND
		I	2,703	102	ND	ND
	筋肉	アルベンダゾールスルホキシド	115	ND	ND	ND
		A	2,556	ND	ND	ND
		I	216	ND	ND	ND
	脂肪	アルベンダゾールスルホキシド	99	ND	ND	ND
		A	678	ND	ND	ND
		I	53	ND	BLD	ND

BLD : 定量限界 (肝臓及び腎臓 : 100 ng/g、筋肉及び脂肪 : 20 ng/g) 未満、
ND : 検出限界 (肝臓及び腎臓 : 50 ng/g、筋肉及び脂肪 : 10 ng/g) 未満

② 羊

羊 (サフォーク系交雑種、雌雄計 5 頭/時点) にアルベンダゾールスルホキシド (2.5% 又は 4% ドレンチ剤) を単回経口投与 (9.5 mg/kg 体重) し、投与 1、3、7 及び 10 日後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のアルベンダゾールスルホキシド、代謝物 A 及び I の濃度が測定された。

2.5% ドレンチ剤投与群では、アルベンダゾールスルホキシドは投与 5 日後で検出限界

⁵ drench : 飲薬。動物に口から強制的に飲ませる方法で与える水薬。(参照 19)

(肝臓及び腎臓：50 ng/g、筋肉及び脂肪：10 ng/g) 未満となった。代謝物 A は投与 3 日後に、代謝物 I は投与 1 日後から検出限界未満であった。4%ドレンチ剤投与群では、アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A は投与 3 日後で定量限界 (肝臓及び腎臓：100 ng/g、筋肉及び脂肪：20 ng/g) 未満となり、代謝物 I は投与 1 日後から検出限界未満であった。(参照 7)

羊 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にアルベンダゾールスルホキシドを単回経口投与 (9.6 mg/kg 体重) し、各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

全ての試料中の両物質濃度は、投与 7 日後で 25 ng/g 未満であった。(参照 17)

③ 牛及び羊 (乳汁)

泌乳牛 (ホルスタイン種、8 頭) にアルベンダゾールスルホキシド (15%ドレンチ剤) を単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 5、9、24、33、48、57、72、81 及び 96 時間後の乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

乳汁中のアルベンダゾールスルホキシドは投与 33 時間後、代謝物 A は投与 57 時間後に検出限界 (5 ng/mL) 未満となった。(参照 7)

泌乳牛 (ホルスタイン種、8 頭) にアルベンダゾールスルホキシド (7.5%ドレンチ剤) を単回経口投与 (11.7 mg/kg 体重) し、投与 4、19、28、43、52 及び 67 時間後の乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

乳汁中のアルベンダゾールスルホキシドは投与 28 時間後、代謝物 A は投与 43 時間後にそれぞれ定量限界 (50 ng/mL) 及び検出限界 (10 ng/mL) 未満となった。(参照 7)

泌乳羊 (Mule 種、6 頭/群) にアルベンダゾールスルホキシド (2.5%ドレンチ剤) を単回経口投与 (8.8 mg/kg 体重) 又はアルベンダゾールスルホキシド (4%ドレンチ剤) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 6、24、30、48、54、72 及び 78 時間後並びに 4、5、6、7、8、9 及び 10 日後の乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

いずれの投与群で、乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A は投与 48 時間後にそれぞれ検出限界 (5 ng/mL) 未満となった。(参照 7)

④ キジ

キジ (雌雄各 5 羽/時点) にアルベンダゾールスルホキシドを 3 日間混餌投与 (17 mg/kg 体重/日に相当) し、投与終了 1、2、3 及び 7 日後の各組織中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が HPLC により測定された。また、代謝物 I と考えられる代謝物について肝臓中濃度のみ測定した。

結果を表 16 に示した。これらの結果から、鳥類におけるアルベンダゾールの代謝はほ乳類と同じ代謝経路をたどることが示唆された。(参照 17)

表 16 キジにおけるアルベンダゾールスルホキシド 3 日間混餌投与後の組織中アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物濃度 (ng/g)

試料	分析対象	最終投与後日数			
		1	2	3	7
肝臓	アルベンダゾールスルホキシド+代謝物 A	479	/	90	45
	代謝物 I	24	/	168	99
腎臓	アルベンダゾールスルホキシド+代謝物 A	366	/	15	ND
筋肉		168	15	ND	ND
脂肪付き皮膚		/	/	/	84

/: 報告なし、ND: 検出せず

(6) 残留マーカ-について

EMEA は、アルベンダゾールについて、最終的な残留マーカ-は、代謝物 C、A 及び I の和をアルベンダゾールに換算したものとしている。この残留マーカ-は、アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドのいずれの投与においても、毒性学的な重要性を有する抽出可能な残留物を全て含む。そのため、アルベンダゾールスルホキシドの投与においても、アルベンダゾール投与時と同じ残留マーカ-が適用できるとしている。(参照 17)

3. 遺伝毒性試験

アルベンダゾール及び代謝物の遺伝毒性試験結果をそれぞれ表 17 及び 18 に示した。(参照 3、4、6、7、21~25)

表 17 アルベンダゾールの遺伝毒性試験結果

検査項目		試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	1~10,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性
			1~10,000 µg/plate (±S9 ^b)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、 TA102	0.5~1,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性
			不明	陰性
	染色体異常試験 (中期分裂試験)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	0.047~1.5 µg/mL	陰性
小核試験	CHO-K1 細胞	0.1~1.0 µmol/L ^d	陽性	

検査項目	試験対象	用量	結果	
	ヒトリンパ球	0.1~100 µmol/L	陽性	
小核試験及び染色体不分離試験	ヒトリンパ球	0.1~10 µmol/L (小核試験) 0.1~1 µmol/L (染色体不分離試験)	陽性	
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	製剤から単離したアルベンダゾール、詳細不明	陽性
		CD-1 雄マウス骨髄細胞	0、500、1,000、1,500 mg/kg 体重/日、経口投与、投与 48 時間後	陽性 ^c
	小核試験及び姉妹染色分体交換試験	多包虫症 (hydatid disease) 治療した小児のリンパ球	手術 2 週間経過後、15 mg/kg 体重を 28 日間経口投与	陽性

- a : ラット肝由来 S9
b : 子牛及びラット肝由来 S9
c : 1,000 mg/kg 体重以上で有意な増加。
d : 2 µmol/L 以上で生細胞数が 40% 以下。

表 18 アルベンダゾール代謝物の遺伝毒性試験結果

代謝物	検査項目	試験対象	用量	結果
アルベンダゾールスルホキシド(代謝物 C)	染色体異常試験	酵母	詳細不明	異数性誘発性あり
	染色体異常試験 (中期分裂試験)	ヒトリンパ球	詳細不明	染色体損傷なし ^a
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	CHO-K1 細胞	6~40 µmol/L	陽性
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス骨髄細胞	詳細不明	陽性
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	0.1~100 µmol/L	弱い陽性
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	1~10,000 µg/plate (±S9 ^b)	陰性

- a : 用いた濃度が不明であったことから、明確な陰性結果とするには信頼できないと判断された。
b : 子牛及びラット肝由来 S9

アルベンダゾールは、*in vitro* のヒトリンパ球を用いた小核試験及び染色体不分離試験、CHO-K1 細胞を用いた小核試験及び *in vivo* のマウスの骨髄小核試験で陽性結果を示し、多包虫症治療手術後の小児に投与するとリンパ球に小核及び姉妹染色分体交換を誘発した。一方、*in vitro* の復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験では陰性結果を示した。アルベンダゾールを含むベンズイミダゾール系化合物は、チューブ

リンと結合し、微小管の重合を阻害することが報告されている（参照 4、26～29）ことから、食品安全委員会は、上記の陽性結果は DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質（チューブリン）を標的とする異数性誘発によるものであり、アルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると判断した。また、複数のベンズイミダゾール系化合物に暴露した細胞における異数性誘発への影響を予測するモデルを用いてアルベンダゾールの小核試験における閾値を算出した報告もある（参照 21）。

以上のことから、アルベンダゾールは、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

アルベンダゾールスルホキシドは、酵母を用いた染色体異常試験で異数性誘発性を示した。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* の中期分裂試験において、アルベンダゾールスルホキシドは染色体損傷を示さなかったが、この試験で用いた濃度は不十分であったことから、明確な陰性として信頼できないとされた。また、アルベンダゾールスルホキシドは *in vitro* のヒトリンパ球を用いた小核試験で弱い陽性及び陰性結果を示し、CHO-K1 細胞を用いた小核試験で陽性結果を示した。また、*in vivo* のマウス骨髄小核試験で陽性結果を示したとされているが詳細は不明である。アルベンダゾールと同様に、アルベンダゾールスルホキシドについても、チューブリンと結合し、微小管の重合を阻害して、異数性を誘発する（参照 4、17）と考えられることから、食品安全委員会は、アルベンダゾールスルホキシドで報告されている遺伝毒性は、DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質（チューブリン）を標的とするものであり、閾値が設定できると判断した。また、複数のベンズイミダゾール系化合物に暴露した細胞における異数性誘発への影響を予測するモデルを用いてアルベンダゾールスルホキシドの小核試験における閾値を算出した報告もある（参照 21）。

以上のことから、アルベンダゾールスルホキシドは、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス、ラット等）

アルベンダゾールの経口投与による急性毒性試験の結果を表 19 に示した。マウス、ラット、ハムスター、モルモット及びウサギの経口投与による急性毒性は低かった。（参照 3、4、7）

表 19 アルベンダゾールの経口投与による急性毒性量

動物種	性別	溶媒	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	雄	0.75% methocel	>3,000
ラット	雌雄	2% tragacanth	1,320
		1% methocel	2,400
ハムスター	雌雄	2% tragacanth	>10,000
モルモット	雌雄	2% tragacanth	900
ウサギ	雌雄	2% tragacanth	500～1,250

死亡ラットでは、腹部の汚れ、鼻周囲の血性分泌物、色素涙及び腸管出血がみられている。

死亡ウサギの剖検では、腸管に液体が溜まり、ガスを伴って拡張していた。
他の動物種における毒性徴候は報告されていない。(参照 4、7)

(2) アルベンダゾールスルホキシドの急性毒性試験 (ラット、家畜等) <参考資料⁶>

EMEA は、アルベンダゾールスルホキシドのラット又は家畜 (牛、羊及びキジ) に対する経口投与では、急性毒性は低かったとしている。(参照 6、17)

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料⁷>

マウス (CD-1 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたアルベンダゾールの混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が 2 試験、それぞれ実施された。投与量は 0、5、10、20、40 及び 80 mg/kg 体重/日並びに 0、200、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重/日である。

1,600 mg/kg 体重/日投与群の雄 5/10 例及び雌全例が偶発的に死亡又は安楽死処置された。

投与開始 9 週までに、800 mg/kg 体重/日投与群の雄 2/10 例及び雌 2/9 例並びに 1,600 mg/kg 体重/日投与群の雄 5/5 例において、耳の先端の肥厚及び/又は痂皮形成がみられた。体重増加量は 1,600 mg/kg 体重/日投与群のみで抑制された。

血液学的検査では、800 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において WBC の低下が、1,600 mg/kg 体重/日投与群で Hb の低下が、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC の低下がみられた。

臓器重量について、400 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。(参照 4、7)

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁸>

ラット (SD 系、雌雄各 15~20 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒: 0.5% Tween 80) の 4 週間強制経口投与 (0、4、16、48 又は 168 mg/kg 体重/日) ⁹による亜急性毒性試験が実施された。また、48 mg/kg 体重/日投与群には、投与 4 週間の回復期間後の観察のために雌雄各 5 匹を追加した。

毒性徴候として、48 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢、立毛、血性鼻汁を伴う鼻の腫大及び死亡 (48 mg/kg 体重/日投与群の 7/30 例及び 168 mg/kg 体重/日投与群の 39/40 例) がみられた。48 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられ、168 mg/kg 体重/日

⁶ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁷ 2 試験とも検査の不備があることから、参考資料とした。

⁸ 死亡例に偏りがあり、死亡の考察が不足していることから、参考資料とした。

⁹ 投与量について、JECFA の評価書 (参照 4) では 25 mg/kg 体重/日とあるが、参照 7 の資料を確認したところ 16 mg/kg 体重/日であったことから、参照 7 の資料に基づいて記載した。

投与群では体重減少を伴った。摂餌量は 48 mg/kg 体重/日投与群では軽度に低下し、168 mg/kg 体重/日投与群では著しく低下した。

血液学的、血液生化学的及び尿検査では、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に Ht 及び RBC の低下が、48 mg/kg 体重/日投与群の雌に Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下がみられた。

剖検において、48 mg/kg 体重/日投与群で精巣の小型化がみられている。168 mg/kg 体重/日投与群の雄では精巣の大きさは影響を受けなかったが、それは早期に死亡したためと考えられた。48 mg/kg 体重/日以上投与群の特に雌で副腎の肥大がみられた。

病理組織学的検査では、48 mg/kg 体重/日以上投与群において精巣、骨髄、脾臓及びリンパ節の低形成がみられた。

投与後 4 週間の回復期間後では、投与に関連した変化は全て重症度が低下したことから、これらの影響は可逆的なものと考えられた。(参照 4、7)

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

(3) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Long Evans 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたアルベンダゾールの 91 日間混餌投与 (0、2、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。また、0 及び 30 mg/kg 体重/日投与群には、血液検査のため雌雄各 10 匹/群を追加した。剖検及び臓器重量測定は全ての被験動物について行ったが、病理組織学的検査は対照群及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 15 匹/群について行った。

毒性徴候はなく、体重、摂餌量及び眼科検査パラメーターに影響はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において、投与に関連した意義のある変化は観察されなかった。(参照 4、7)

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

食品安全委員会は、投与に関連した影響がみられなかったことから、本試験の NOAEL を最高用量の 30 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁰>

ラット (SD 系、雌雄各 100 匹/群) を用いたアルベンダゾールの混餌投与による反復投与毒性試験が実施された。F₀には 0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日を 60 日間投与し、その後、交配から、妊娠及び分娩まで投与した。同じ群構成で F₁には 0、5、30 及び 45 mg/kg 体重/日を投与した。投与は 2 年間を目標としたが、死亡率が高かったため、26 週間後に終了した。剖検を全ての死亡動物及び 26 週まで生存した動物の約 60%について実施した。病理組織学的検査は F₁の 0、30 及び 45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 5 匹/群の選択した組織について実施した。

F₀において、有害影響はみられなかった。

F₁では 25 週までに 45 mg/kg 体重/日投与群の雄 92/100 例及び雌 99/100 例が死亡した。これらの動物では、死亡前に子宮頸腺の腫大に続き、肢及び外陰部の腫大、子宮頸

¹⁰ 病理組織検査を実施した動物数が少ないことから、参考資料とした。

部の痂皮形成及び消瘦（体重増加量及び摂餌量の低下）がみられた。

血液学的検査では、投与3か月後では45 mg/kg 体重/日投与群にHb、Ht、RBC及びWBCの低下、並びに網状赤血球数の増加がみられ、投与6か月後では、30 mg/kg 体重/日投与群に同様の所見がみられたが、変化は軽度であった。分葉核好中球が特に影響を受けていることが、対照群及び30 mg/kg 体重/日投与群の分化骨髄細胞数により確認された。

血液生化学的検査では、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に血漿 Chol.の増加、雄にKの増加、雌にAlb、血漿及び赤血球 ChE の低下がみられた。

尿検査では、尿タンパク質が30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で増加した。

剖検では、45 mg/kg 体重/日投与群の肺、心臓、リンパ節、脾臓、膵臓、肝臓、副腎及び腎臓に褪色がみられた。雄では、精巣の小型化及び軟化がみられた。

病理組織学的検査では、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の肺、脾臓、腎臓及び心臓に急性炎症反応を伴わない壊死に関連した微生物コロニーがみられた。45 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓の小葉中心性の混濁腫脹、空胞化又は壊死がみられ、骨髄、脾臓及び胸腺の萎縮がみられた。30 mg/kg 体重/日投与群では、胸腺及び肝臓の軽微な変化のみが認められた。

残りの被験動物を用いて、血液学的パラメーターに関する影響が更に評価された。対照群及び5 mg/kg 体重/日投与群は同じ用量で投与を行い、30 mg/kg 体重/日投与群は投与量を0又は20 mg/kg 体重/日に変更した。動物数は雌雄各20～25匹とし、投与は4か月間行われた。血液学的検査は毎月行われた。

5 mg/kg 体重/日投与群は影響を受けなかった。30 mg/kg 体重/日投与群でみられたRBC及びWBCの影響は、0又は20 mg/kg 体重/日に投与量を減じた1か月以内にほとんど正常となった。しかしながら、投与81日後の百分比による骨髄細胞数から、20 mg/kg 体重/日投与群において骨髄細胞系列が持続的に抑制されていることが明らかとなった。全ての被験動物に行われた剖検では、特記すべき影響はみられなかった。（参照4）

JECFAは本試験のNOEL等を設定していない。

(5) 4週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各4～5匹/群）を用いたアルベンダゾール（溶媒：2% Tween 80）の4週間強制経口投与（0、4、16、48又は168 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表20に示した。

血液生化学的検査では、16 mg/kg 体重/日以上投与群でALPの上昇がみられた。

剖検では、48 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣の絶対重量が低下したが、病理組織学的変化はみられなかった。（参照4、7）

JECFAは本試験のNOEL等を設定していない。

食品安全委員会は、16 mg/kg 体重/日以上投与群でみられたALPの上昇は他に関連する影響がみられなかったことから、毒性影響とはみなさなかった。16 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加抑制がみられたことから、本試験のNOAELを4 mg/kg 体重/日と

設定した。

表 20 4週間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量	雌雄
168 mg/kg 体重/日	・死亡 (6/10 例、主に雌) ・心拍数の著しい上昇*
48 mg/kg 体重/日以上	・下痢、摂餌量低下 ・WBC 低下
16 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

*：死亡例にみられた所見

(6) 91日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各4匹/群）を用いたアルベンダゾールの91日間カプセル経口投与（0、2、10及び30 mg/kg 体重/日）¹¹による亜急性毒性試験が実施された。

毒性徴候、体重及び摂餌量に対する影響はなく、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、眼科検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に、投与に関連した影響はみられなかった。（参照4、7）

JECFAは本試験のNOEL等を設定していない。

食品安全委員会は、投与に関連した影響がみられなかったことから、本試験のNOAELを最高用量の30 mg/kg 体重/日と設定した。

(7) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各6匹/群）を用いたアルベンダゾールの6か月間カプセル経口投与（0、5、30及び60 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表21に示した。（参照4）

JECFAは本試験のNOEL等を設定していない。

FDAは本試験のNOELを5 mg/kg 体重/日と設定している。（参照30）

食品安全委員会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群で雌に摂餌量の低下、好中球数の低下がみられたことから、本試験のNOAELを5 mg/kg 体重/日と設定した。

表 21 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量	雌雄
60 mg/kg 体重/日	・体重増加量の減少 ・Hb、Ht 及び RBC 低下 ・精巣及び子宮の絶対及び相対重量の低下 ・雌：胸骨骨髓低形成 (4/6 例)

¹¹ 投与量について、JECFAの評価書（参照4）では39 mg/kg 体重/日とあるが、参照7の資料を確認したところ30 mg/kg 体重/日であったことから、参照7の資料に基づいて記載した。

30 mg/kg 体重/日 以上	・雌：摂餌量の低下 ・WBC（特に好中球）低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

(8) アルベンダゾールスルホキシドの13週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料¹²〉

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いたアルベンダゾールスルホキシドの反復経口投与による13週間亜急性毒性試験（投与量不明）では、低用量において、ある血液学的パラメーターに軽度な変化がみられたが、投与に関連しない偶発所見と判断された。肝毒性、精巣萎縮及び免疫系の活性化が投与による影響として判断された。肝毒性及び精巣萎縮は、34 mg/kg 体重/日以上での投与でみられたが、12.9 mg/kg 体重/日以下ではみられなかった。脾臓の髓外造血、脾細網細胞の過形成及び濾胞の過形成を伴う脾臓重量の増加がみられ、脾臓重量の増加は雄で10.9 mg/kg 体重/日以上での投与量で明らかであり、3.3 mg/kg 体重/日以下では影響はみられなかった。このような脾臓の所見が、健康に対する副作用を示唆するのかどうかは不明であるが、副作用とするには慎重に判断する必要がある。結果として、NOELが3.3 mg/kg 体重/日とされた。

ラット以外の動物種を用いたアルベンダゾールスルホキシドの反復経口投与試験は実施されていない。（参照6、17）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 25か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（CD-1系、雌雄各100匹/群）を用いたアルベンダゾールの25か月間混餌投与（0、25、100及び400 mg/kg 体重/日）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。血液学的検査のため補助群として、対照群及び400 mg/kg 体重/日投与群に雌雄各25匹/群を追加した。病理組織学的検査を対照及び400 mg/kg 体重/日投与群では全身臓器について、25及び100 mg/kg 体重/日投与群では主要な6種の主要臓器及び肉眼的に異常がみられた組織について行った。毒性所見を表22に示した。

毒性徴候、摂餌量及び体重に対する影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、眼の混濁が全ての群にみられたが、病理組織学的には400 mg/kg 体重/日投与群の雄にのみ白内障が軽度増加していた。白内障の大部分が片側性であり、そのような異常は眼窩洞から繰り返して採血された後に共通してみられていることから、被験物質の投与とこれらの眼の所見との関係は疑わしいとされた。

子宮内膜間質ポリープの発生頻度が本試験の対照群よりも増加してみられた（表23）が、統計学的な評価では群間に有意差はみられず、全ての発生頻度は対照群を2群用いた2試験に基づく、この試験施設の背景データの範囲内であった。（参照4、12）

100 mg/kg 体重/日以上投与群に肝細胞空胞化がみられ、子宮内膜間質ポリープが本試験の対照群よりも軽度増加したが、有意差はなく、全ての発生頻度は試験施設の背景データの範囲内である。JECFAは本試験のNOELを25 mg/kg 体重/日と設定している。（参照4）

¹² 被験動物の情報が不明であることから、参考資料とした。

また、JECFA では、マウス及びラットの発がん性試験の統計学的解析及び腫瘍の発生頻度検討における対照群の背景データの使用に関して、問題点が提起されたが、試験が再調査され、満足のいくものであると結論付けられた。両方のげっ歯類を用いた発がん性試験の統計学的解析も再調査され、現行の許容できる手順に則って行われたことが判明した。(参照 4)

FDA は本試験の NOEL を 25.0 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に肝臓の小葉中心性肝細胞空胞化がみられたことから、本試験の NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性はみられなかった。

表 22 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) における毒性所見

投与量	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	・精巣の軟化又は小型化、精細管変性、精子減少及び精巣上体の無精子状態	・RBC 及び WBC 低下、血小板数増加
100 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性肝細胞の空胞化の増加	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 23 子宮内膜間質における腫瘍発生頻度

所見	投与量 (mg/kg 体重/日)					背景データ
	0	0	25	100	400	
子宮内膜間質ポリープ	3/98	5/99	3/98	5/98	7/99	0/55~8/47
子宮内膜間質肉腫	0/98	0/99	1/98	2/98	0/99	累積 29/780
計	3/98	5/99	4/98	7/98	7/99	

(2) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 100 匹/群) を用いたアルベンダゾールの混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。F₀ には 0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日を 60 日間投与し、その後、交配から妊娠及び分娩まで投与した。同じ群構成で F₁ には 0、3.5、7 及び 20 mg/kg 体重/日を 28 か月間投与した。対照群及び 20 mg/kg 体重/日投与群には更に雌雄各 25 匹/群を追加し血液学的検査に用いた。投与 12 か月後の中間検査には雌雄各 10 匹/群を用いた。剖検を全ての被験動物について行い、病理組織学的検査を対照群及び高用量投与群では全身臓器について、中間用量投与群では 8 種の主要臓器及び肉眼的に異常がみられた組織について実施した。

F₀ において、毒性徴候はみられなかった。

F₁ の毒性所見を表 24 に示した。

対照群と比較して、子宮内膜/子宮頸管腫瘍及び皮膚の組織球性肉腫の発生頻度がある投与群で増加した (表 25 及び 26)。所見の統計学的評価では、群間に統計学的有意差はみられず、全発生頻度はこの試験施設における背景データの範囲内であった。(参照 4、12)

20 mg/kg 体重/日投与群に死亡、好中球減少症、高コレステロール血症、精巢の変性及び肝臓の脂肪変性がみられた。子宮内膜/子宮頸管腫瘍及び皮膚の組織球性肉腫の発生頻度が一部の投与群で増加したが、有意差はなく、全ての発生頻度は試験施設の背景データの範囲内であるとし、JECFA は本試験の NOEL を 7 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

また、JECFA では、マウス及びラットの発がん性試験の統計学的解析及び腫瘍の発生頻度検討における対照群の背景データの使用に関して、再調査を行い、現行の許容できる手順に則って行われたことが判明した。(参照 4)

FDA は、本試験の NOEL を 7 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、20 mg/kg 体重/日投与群で WBC 及び好中球数の低下や肝臓の脂肪変性等がみられたことから、本試験の NOAEL を 7 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性はみられなかった。

表 24 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) における F₁ の毒性所見

投与量	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・WBC 及び好中球数の低下 ・血清 Chol 増加 ・精巢の軟化、精上皮細胞の変性/萎縮 ・肝臓脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び好中球数の低下 ・肝臓脂肪変性
7 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 死亡例にみられた所見

表 25 子宮内膜間質の腫瘍発生頻度

所見	投与量 (mg/kg 体重/日)					背景データ
	0	0	3.5	7	20	
子宮内膜間質ポリープ	3/99	5/99	9/98	9/99	10/91	1/69~7/58*
子宮内膜間質肉腫	0/99	3/99	0/98	4/99	3/91	累積 120/1,864
計	3/99	8/99	9/98	11/99	13/91	

*: 18 試験に基づく

表 26 皮膚の組織球性肉腫発生頻度

性別	投与量 (mg/kg 体重/日)					背景データ
	0	0	3.5	7	20	
雄	1/100	2/100	4/98	4/100	6/100	0/116~6/110**, 累積 32/1,190
雌	0/100	4/100	0/100	1/96	5/100	1/112~11/119, 累積 40/1,188

** : 14 試験に基づく

(3) アルベンダゾールスルホキシドの慢性毒性及び発がん性試験

アルベンダゾールスルホキシドに関する慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。しかしながら、アルベンダゾールについては発がん性の生物学的試験が十分

に調べられており、EMEA は、ラット又はマウスのいずれにおいても催腫瘍性はみられていないとしている。(参照 6、17)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (Long Evans 系) を用いたアルベンダゾールの混餌投与 [混餌濃度 0、30、75 又は 150 ppm (0、2.3、5.8 又は 11.6 mg/kg 体重/日に相当)] による 3 世代繁殖試験が実施された。投与を最初の交尾 64 日前から開始した。親動物数を一群当たり雄 12 匹及び雌 24 匹とし、各世代ともに 2 回出産させ、2 回目の産児 (F_b) を次世代に用いた。

毒性徴候並びに体重、摂餌量、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、産児数及び産児体重への影響はみられなかった。

授乳期間中、150 ppm 投与群の F_{1a} 及び F_{2a} 児動物のみ、生存率及び/又は体重増加量が低下した。(参照 4、7)

JECFA は、受胎能又は生殖指標に影響はみられず、150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日) 投与群の児動物に生存率及び成長の抑制がみられたことから、NOEL を 75 ppm (5.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4)

FDA は、本試験における NOEL を 150 ppm と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、150 ppm 投与群の児動物にのみ生存率及び体重増加量の低下がみられたことから、児動物に対する NOAEL を 75 ppm (5.8 mg/kg 体重/日に相当)、親動物には投与の影響がみられなかったことから、親動物に対する NOAEL を最高用量の 150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。繁殖能に影響はみられなかった。

(2) 生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雄 20 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒: 0.5% gum tragacanth) の強制経口投与 (0、1、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による生殖毒性試験が実施された。投与を交配 60 日前から繁殖期間の最後まで行った。雄を未投与雌と 1 対 1 で交配し、妊娠 13 日に母動物の半数を安楽死処置して子宮内容物を検査するとともに、残りの雌は自然分娩させて、哺育児の成長を離乳まで観察した。

30 mg/kg 体重/日投与群の雄において、体重増加量が低下し、4 例が死亡又は安楽死処置された。毒性徴候は、30 mg/kg 体重/日投与群の立毛及び血性鼻汁漏出並びに 10 mg/kg 体重/日投与群の鼻周囲の乾性出血であった。

30 mg/kg 体重/日投与群の雄では精巣の小型化がみられ、8/10 例に限局的な精巣の低形成を伴っていたが、受胎能には影響はみられなかった。10 mg/kg 体重/日投与群では 4/5 例に若干の精細管の低形成がみられた。

妊娠 13 日の子宮内容物の検査では、30 mg/kg 体重/日投与群において、吸収胚数に影響はないが、着床数の減少がみられた (有意差なし)。分娩させた雌では、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、妊娠期間中の体重増加量が低下したが、恐らくそれは同腹児数及び体重の低下を反映したものと考えられた。出産後の児動物の成長、身体的及び行動学的発達に影響はみられなかった。(参照 4、7)

10 mg/kg 体重/日以上投与群に明らかな毒性影響及び精巣の低形成がみられた。受胎

能に影響はみられなかった。30 mg/kg 体重/日投与群で同腹児数及び体重が低下し、同腹児数の減少は着床率の減少によるものと考えられたことから、JECFA は NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群に毒性影響及び精細管の低形成がみられたことから、雄の生殖能に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

(3) 周産期・授乳期投与試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、25 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒: 0.5%MC) の強制経口投与 (0、5、20 又は 40 mg/kg 体重/日) による周産期・授乳期投与試験が実施された。一群当たり 19 匹には投与を妊娠 16~20 日に、残りの 6 匹には妊娠 16 日から授乳 20 日まで行った。全ての母動物を自然分娩させた。

母体毒性並びに妊娠及び分娩に対する影響はみられなかった。40 mg/kg 体重/日投与群において、出生時の同腹児数及び児体重が低下し、授乳期間中も抑制されたままであった。各群において、それぞれ 6、17、4 及び 55 例の児動物が死亡した。

40 mg/kg 体重/日投与群の児動物では、肺及び腎臓の小型化並びに全身浮腫がみられ、これらは投与の影響と考えられたが、試験に用いた対照群の児動物の数が少なかったため、明確な結論は得られなかった。

著者らは発達及び行動学的特徴にアルベンダゾールの影響はないと結論付けたが、詳細な補助的データは提供されなかった。(参照 4、7)

40 mg/kg 体重/日投与群で子宮内の胎児及び授乳期間の児動物の生存率及び成長の低下がみられ、出生児動物の臓器の発達遅延を示唆するいくらかの証拠があったとして、JECFA は本試験の NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

FDA は本試験の NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、母動物に投与の影響はみられず、40 mg/kg 体重/日投与群に同腹児数及び児体重の低下、児動物の全身浮腫等がみられたことから、母動物に対する NOAEL を最高用量の 40 mg/kg 体重/日、胎児及び児動物に対する NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) 発生毒性試験 (マウス)

妊娠マウス (CD-1 系、21~26 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒: 0.5%MC) の強制経口投与 (0、2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を 6~15 日に行い、母動物及び胎児を妊娠 18 日に検査した。

明らかな母体毒性、吸収胚率、胎児体重並びに胎児の外表、内臓及び骨格の発達への影響はみられなかった。(参照 4、7)

JECFA は、30 mg/kg 体重/日まで投与しても影響はみられなかったとしている。(参照 4)

FDA は、本試験における NOEL を 30 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、母動物及び胎児へ影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL を最高用量の 30 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

(5) 発生毒性試験 (ラット) ①

ラット (Long Evans 系、雌) を用いた一連の試験が実施されている。各試験にはほぼ同様のプロトコルを用い、投与を妊娠 6~15 日に行い、母動物を妊娠 20 日に安楽死処置し、明らかな毒性、体重増加量及び子宮パラメーターに関する母動物の観察を行った。児動物については、頭殿長、体重、外表、内臓及び骨格の異常を調べた。

① 試験 A

妊娠ラット (20 匹/群) にアルベンダゾール (溶媒: 0.5% MC) を強制経口投与 (0、2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日) した。

30 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加量及び生存率が低下した。この投与群では胎児吸収率が著しく増加し、生存胎児が得られた腹は 2 腹に過ぎなかった。また、これらの腹から得られた生存胎児には、頭殿長及び体重の低下とともに、多様な外表、内臓及び骨格の異常がみられた。30 mg/kg 体重/日投与群で観察された胎児奇形のうち、小肢症、無肢症、大腿骨の弯曲等の四肢異常及び矮小症については、同様の所見が他の投与群にもみられた。それらの奇形の発生頻度は各群 1~4 児と低く、投与量との関連は必ずしも明確ではなかったが、30 mg/kg 体重/日投与群の胎児と同じ型の奇形であることから、被験物質投与との関連を明確に否定することはできなかった。(参照 4、7)

② 試験 B

妊娠ラット (18~20 匹/群)¹³にアルベンダゾール (0.5% MC) を強制経口投与 (0、0.5、2、5 又は 10 mg/kg 体重/日) した。

10 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、頭殿長及び体重が低下した。また、矮小症、頭蓋裂、小肢症、無眼球症又は小眼球症などの奇形が散見され、胎児の骨化が遅延する傾向もみられた。これらの所見の一部は 5 mg/kg 体重/日以下の投与群の胎児にも観察されたが、それらの頻度は 10 mg/kg 体重/日投与群より明らかに低かった。矮小症や小肢症は、低傾向ながら対照群の胎児にも観察された。(参照 7)

JECFA は、10 mg/kg 体重/日の用量で胎児の発育が遅延し、矮小症などの奇形の頻度が増加したと判断している。(参照 4)

FDA は、本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

③ 試験 C <参考資料¹⁴>

牛 (品種及び性別不明) にアルベンダゾール (0 又は 27.5 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、投与 48 時間後の肝臓を採材して乾燥凍結した。妊娠ラット (30~60 匹/群) にこの 29%凍結乾燥肝臓を混餌投与した。薬物摂取量は 0.42 mg/kg 体重/日相当と換算された。

投与に関連した可能性のある唯一の所見は、投与群の 2 腹に由来する 2 匹の胎児

¹³ 一群当たりの匹数について、JECFA の評価書 (参照 4) では 19~20 匹とあるが、参照 7 の資料を確認したところ 18~20 匹とあったことから、参照 7 の資料に基づいて記載した。

¹⁴ 被験物質としてアルベンダゾールが直接投与されていないことから、参考資料とした。

(2/248 例) にみられた四肢の骨の短縮であった。これらの所見は対照群の 460 例ではみられておらず、著者らは試験実施施設ではまれにしかみられない所見であると指摘している。(参照 4、7)

これらの所見が観察された胎児の再評価では、見かけ上の変化が染色不十分によるアーティファクトとして記載されていることを認めたが、上述の記載を確認することはできなかった。(参照 4)

④ 試験 D<参考資料¹⁵>

牛(品種及び性別不明)にアルベンダゾール(0又は16.5 mg/kg 体重)を単回経口投与し、投与12日後の肝臓を採材して乾燥凍結した。妊娠ラット(20~22匹/群)にこの10%、20%及び30%凍結乾燥肝臓を混餌投与した。薬物摂取量は、それぞれ約0.02、0.04及び0.06 mg/kg 体重/日に相当と換算された。

0.06 mg/kg 体重/日投与群では吸収胚数が増加したが、吸収胚数が9あった母動物1例のデータを除けば、群間で有意な影響はみられなかった。(参照 4、7)

JECFAは、一連の試験(試験A~D)における全体的なNOAELは5 mg/kg 体重/日と考えられると結論している。(参照 4)

食品安全委員会は、試験A及びBにおいて10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に、頭殿長及び体重の低下、骨化遅延、並びに矮小症、頭蓋裂、無眼球症又は小眼球症、小肢症等の胎児奇形が繰り返し認められていること、及びこれらの試験の5 mg/kg 体重/日以下の投与群でみられた奇形の方は対照群でみられたものと同じであり、それらの頻度も低いことから、試験A及びBにおける全体的なNOAELを5 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性はあると判断した。

(6) 発生毒性試験(ラット)②<参考資料¹⁶>

妊娠ラット(SD系、3~36匹/群)にアルベンダゾール(0、5.3、6.0、6.62、8.83、10.6又は13.25 mg/kg 体重/日)又はラットにおける代謝物である9種の代謝物(A、B、C、E、F、J、I、H及びX¹⁷)¹⁸をアルベンダゾールと等モルの用量で強制経口投与し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠8~15日に行い、母動物を妊娠21日に安楽死処置した。結果は要約のみで示されている。

アルベンダゾールの6.62 mg/kg 体重/日以上投与群では、吸収率及び外表異常の出現率の増加を伴って、骨格異常の出現率が増加した。8.83 mg/kg 体重/日以上投与群では、胎児体重が低下した。主な奇形は、頭蓋顔面及び骨の異常であった。定性的に同様の所見が、アルベンダゾールスルホキシド(代謝物C)の等モル(7.02 mg/kg 体重/日以上)

¹⁵ 被験物質としてアルベンダゾールが直接投与されていないことから、参考資料とした。

¹⁶ 要約しか入手できず、一群当たり用いた動物数が投与群によってばらつきがあることから参考資料とした。

¹⁷ 未同定の一時的な代謝物中間体を代謝物Xとした。

¹⁸ 被験物質について、JECFAの評価書(参照4)では代謝物Gが記載されていたが、参照7の資料を確認したところ、Gは含まれていなかったことから、参照7の資料に基づき記載した。

でみられたが、他の代謝物（代謝物 A、B、E、F、J、I、H 及び X）ではいずれも影響はみられなかった。

SKF-525-A の同時投与では、アルベンダゾールの胚毒性及び発達影響はほぼ完全に抑制された。代謝物 C と SKF-525-A の同時投与でも、代謝物 C の胚毒性及び発達影響はほぼ完全に抑制された。（参照 4、7）

ラットの発生毒性試験 [II. 7. (5) 及び (6)] から、胚胎児毒性及び外表異常が 8.8 mg/kg 体重/日以上で、骨格異常（四肢の異常）が 6.62 mg/kg 体重/日以上でみられたことから、発生毒性が最も感受性の高い指標であるとして、JECFA はこれらの試験の NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。

また、アルベンダゾールスルホキシドを等モルの用量で投与すると、アルベンダゾールでみられた所見と定性的に同様の所見が得られたが、他の 8 種の代謝物では、いずれも影響はみられなかった。（参照 4）

FDA は、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドに係る本試験の NOEL を 6 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 30）

(7) 発生毒性試験（ラット）③<参考資料¹⁹>

牛（品種及び性別不明）にアルベンダゾールを単回経口投与（0 又は 20 mg/kg 体重）し、投与 24、48 及び 96 時間後の肝臓を凍結乾燥した。妊娠ラット（SD 系、匹数不明）にアルベンダゾール、又はこの 40% 乾燥凍結肝臓を混餌投与し、発生毒性試験が実施された。投与量を 0、12、24 又は 36 mg/kg 体重/日となるように調整したが、肝臓を介して摂取した量は推定できなかった。投与を妊娠 8～15 日に行い、母動物を妊娠 21 日に安楽死処置した。

アルベンダゾールを 24 mg/kg 体重/日以上投与した群では、実質的に 100% の胚致死がみられ、唯一生存した胎児は小さく、骨格異常を有していた。他の投与群では異常はみられなかった。（参照 4、7）

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

(8) 発生毒性試験（ウサギ）

妊娠ウサギ（NZW 種、15 匹/群）を用いたアルベンダゾール（溶媒：MC）の強制経口投与（0、2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～19 日に行い、母動物を妊娠 30 日に安楽死処置した。

母動物において、30 mg/kg 体重/日投与群で死亡率が増加したが、少なくともその一部は感染症又は寄生虫によるものと推測された。一方、体重については群内における変動が大きかったため、いずれの投与群においても対照群との間で統計学的に有意な差は検出されなかった。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、妊娠初期から中期にかけて母動物の体重減少が観察され、妊娠 0～7 日及び妊娠 7～19 日の体重増加量には対照群との間で統計学的に有意な差が認められた。

30 mg/kg 体重/日投与群において、着床率の有意な低下と、吸収胚率及び欠指症の増

¹⁹ 用いた動物数等の試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

加がみられた。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、胎児の頭殿長及び体重が抑制された。
(参照 4、7)

JECFA は、10 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児に成長遅延がみられたことから、NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

FDA は本試験における NOEL を 5.0 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠初期から中期にかけて母動物の体重が減少し、胎児の頭殿長及び体重が抑制されたことから、本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性はあると判断した。

(9) 発生毒性試験 (羊) <参考資料²⁰>

羊を用いた発生毒性試験が 2 試験実施されている。

交配させた雌羊 (Dorset Horn Cross 種及び Clun 種、15~44 頭/群) にアルベンダゾールをドレンチで単回経口投与 (0、7.5、10、15 又は 20 mg/kg 体重) し、自然分娩させた。投与を妊娠 17 日に行った。2 試験合わせた各群の動物数はそれぞれ、71、43、44、43 及び 42 頭であった。

母動物において、毒性影響はみられなかったが、20 mg/kg 体重投与群で早産が他の群に比べ多くみられた。この群の早産児は全て死産であり、結果的に 20 mg/kg 体重投与群の生存児数と出産後 55 日までに生存した児数は低下した。数例は死の直前又は商用には適さないとされたことから安楽死処置されたため、出産児の産後の総損失率は、0、7.5、10、15 及び 20 mg/kg 体重投与群でそれぞれ、22/123、4/67、11/73、12/73 及び 39/61 例であった。

これらの児の剖検では、20 mg/kg 体重投与群において、上顎前突、側弯症、二分脊椎及び短尾の増加がみられ、15 mg/kg 体重以上投与群において、腎臓の変位、未発達及び欠失がみられた。(参照 4、7)

(10) アルベンダゾールスルホキシドの生殖毒性試験 (ラット) <参考資料²¹>

アルベンダゾールスルホキシドのラットを用いた生殖又は周産期/出産後の毒性に関する試験は提出されなかった。

ネトビミン及びアルベンダゾールはともに生殖に有害影響を生じることが示されており、それぞれの NOEL は 15 及び 5.8 mg/kg 体重/日であった。(参照 6、17)

(11) アルベンダゾールスルホキシドの発生毒性試験 (ラット) <参考資料²²>

ラットを用いた発生毒性試験から、アルベンダゾールスルホキシドの高用量投与では胚毒性が、低用量 (7 mg/kg 体重/日) 投与で胎児発達障害が生じたが、6 mg/kg 体重/日の投与では影響はみられなかった。試験報告書からは、この発達障害が催奇形性に関する

20 家畜を用いて実施されていることから参考資料とした。

21 試験の詳細がなく、概要であることから参考資料とした。

22 試験の詳細がなく、概要であることから参考資料とした。

るものなのか、又は単に胎児毒性に関するものなのかが不明であるが、ネトビミン及びアルベンダゾールはともに明確に催奇形性を有することから、発達障害が催奇形性に関するものであるという仮定は妥当と考えられた。

ラット以外の動物種を用いたアルベンダゾールスルホキシドに関する試験は実施されていない。(参照 6、17)

8. その他の試験

(1) 眼及び皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (品種、性別及び匹数不明) の結膜嚢にアルベンダゾール粉剤を滴下 (100 mg) 又は擦過した皮膚又は正常皮膚に閉塞性に塗布 (500 mg) し、眼及び皮膚の刺激性試験が実施された。

いずれの部位において一次性刺激作用はみられなかった。(参照 4、7)

アルベンダゾールスルホキシドは、ウサギの眼及び皮膚に対して一次刺激作用は示さなかった。(参照 17)

(2) 感作性試験

アルベンダゾールは感作性を示さなかった。

アルベンダゾールスルホキシドは、モルモットを用いた Maximization 試験において陽性の結果を示したことから、皮膚感作物質であると考えられた。(参照 17、18)

(3) ベンズイミダゾール系化合物の生物学的作用について

ベンズイミダゾール系化合物は、チューブリンと結合し、微小管に対する重合を阻害する。線虫及び哺乳類細胞において、複数のベンズイミダゾール系化合物の阻害濃度を比較すると、選択的な作用が明らかにされた。(参照 4)

JECFA は、アルベンダゾールを用いた一般毒性試験でみられた影響のいくつかは、ベンズイミダゾール系化合物の生物学的作用の一つ、チューブリン重合に影響し、紡錘体形成及び有糸分裂の抑制により説明されるだろうとしている。(参照 4)

Rhynchosporium secalis (Barley leaf blotch) のβ-チューブリンタンパク質 (野生型) 又は 198 のアミノ酸コドンをグルタミン酸からグリシンに変異させたβ-チューブリンタンパク質 (変異型) を作製し、それぞれのβ-チューブリンタンパク質とベンズイミダゾール系化合物のカルベンダジム²³又はフェニルカルバメート系化合物のジエトフェンカルブ²⁴との結合を検討した。

カルベンダジムは野生型のβ-チューブリンと結合したが、変異型には結合しなかった。一方で、ジエトフェンカルブは変異型と結合し、野生型には結合しなかった。(参照 29)

²³ Carbendazim : ベンズイミダゾール系の農薬。(参照 29)

²⁴ Diethofencarb : フェニルカルバメート系の農薬。(参照 29)

肝蛭 (*Fasciola hepatica*) のβ-チューブリンの組換えタンパク質を精製し、アルベンダゾールとの相互作用を解析したところ、3 つある二級アミノ基のうち、少なくとも 1 つにアルベンダゾールが結合し、特にタイプ 2 のβ-チューブリンに強く結合していた。結合に重要な部位としては、His-6、Ala-65、Ala/Asn-165、Phe-167、Glu-198、Phe-200 及び Arg-241 が報告されている。(参照 27)

(4) アルベンダゾール及び代謝物 C に対する薬物代謝酵素の影響と毒性の発現について

① 薬物代謝酵素の影響と毒性について

妊娠ラットにネトピミンを投与した試験 [II. 1. (3)] において、アルベンダゾール及び代謝物 A よりも代謝物 C が血漿、胚等に多く移行したと報告されている (参照 10)。ラットの発生毒性試験 [II. 7. (6)] において、アルベンダゾールと等モルの代謝物 C の投与で催奇形性がみられている (参照 4、7)。アルベンダゾールとエリスロマイシンを妊娠ラットに同時投与した試験において、胎盤重量が増加し、骨格奇形 (四肢、肋骨及び口蓋裂の多く) や脊椎の骨化がアルベンダゾール単独投与時より減少したと報告されており、エリスロマイシンがアルベンダゾールの代謝を低下させ、代謝物 C の生成を抑制した可能性がある (参照 31)。

これらのことから、代謝物 C がアルベンダゾールの催奇形性に寄与することが示唆された。

一方で、ラットの発生毒性試験 [II. 7. (6)] において、アルベンダゾール又は代謝物 C を SKF-525-A と同時投与すると、アルベンダゾール及び代謝物 C のいずれの胚毒性及び発達影響もほぼ完全に抑制されたと報告されている。(参照 4、7)

SKF-525-A は、CYP 2B を中心とした阻害剤であるが、*in vivo* では、他の CYP 分子種を誘導すると考えられており (参照 32)、代謝物 C は、SKF-525-A により誘導された CYP により代謝が促進されたために、当該試験では胚毒性及び発達毒性が抑制されたことが示唆された。

② 血漿中濃度と催奇形性の関係について

アルベンダゾール投与後の血漿中の代謝物 C の最高濃度と催奇形性の関係を表 27 に示した。(参照 4)

表 27 代謝物 C の最高血漿中濃度と催奇形性の関係

動物種	アルベンダゾール投与量 (mg/kg 体重)	血漿中の代謝物 C の 最高濃度 (µg/mL) ²⁵	催奇形性
羊	10	2.50	あり
牛	10	0.57	なし ^a
ウサギ	30	8.82	あり
ラット	10	6.6	あり

²⁵ JECFA の評価書 (参照 4) では “mg/mL” となっているが、薬物動態等の試験から “µg/mL” と判断した。

マウス	30	測定されず	なし
ヒト	400 mg/ヒト	0.16	なし ^b

a: 胚毒性はみられたが催奇形性はみられなかった。

b: 意図的に実施された試験ではない。

さまざまな動物種の薬物代謝酵素に関する報告 [II. 1. (1)] 及びヒト患者にアルベンダゾールを投与した試験 [II. 1. (7)] では、アルベンダゾールから代謝物 C への変換には FMO 及び CYP3A 分子種が、代謝物 C から A への変換では CYP1A 分子種が関与すると報告されている。(参照 9、15、16) 上記試験におけるヒトの結果は、代謝物 C がヒトでは CYP により代謝物 A へと代謝されるため、ラットやウサギよりも血漿中濃度が上がらなかったものと考えられる。ヒトにおける知見 [II. 9] で妊娠女性に副作用はみられなかったことはこのためと考えられた。

9. ヒトにおける知見

アルベンダゾールは、ヒトにおいて胃腸の寄生虫感染症の治療に 80 か国で 6 年間使用されてきており、その推奨用量は 400 mg/ヒトである。ヒトにおけるアルベンダゾールの使用に関する公表文献は数多くある。

ナイジェリアにおけるフィールド試験において、16～18 歳の 17 人の未経産女性が妊娠最初の 3 か月に、不注意に 400 mg のアルベンダゾールを単回投与されたが、母子にいずれの副作用もみられなかったと報告されている。(参照 4、12)

アルベンダゾールスルホキシドのヒトへの暴露から生じる実質的な安全性について、利用可能なデータはない。(参照 6)

III. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

JECFA は、1990 年にアルベンダゾールを評価している。

アルベンダゾールの投与による最も重要な毒性学的影響は、その催奇形性作用であり、ラットにおける四肢欠損 (limb defects) が発達毒性の最も感受性の高い指標であると考えられた。

ラット、ウサギ及びイヌを用いた複数の試験において、5 mg/kg 体重/日の NOEL が報告されている。ラットを用いた生殖試験において、雄に対する NOEL 1 mg/kg 体重/日 が得られているが、この試験における次の投与量は 10 mg/kg 体重/日である。また、ラットを用いた多世代繁殖試験において、最高用量の 11.6 mg/kg 体重/日投与群で受胎能に影響はなく、児動物の体重増加抑制に基づき NOEL 5.8 mg/kg 体重/日 が設定されている。

これらのことから、JECFA は、NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、アルベンダゾールの一日摂取許容量 (ADI) を 0~0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

安全係数 100 は、アルベンダゾールについて、ヒトにおいて吸収されにくく、速やかに代謝されること、ほとんどの代謝物に催奇形能はないこと、ヒトにおいて医薬品として使用されていること、食品中の残留が測定されることなどを考慮して設定された。(参照 4)

2. EMEA における評価

EMEA の動物用医薬品委員会 (CVMP) は、1992 年にラット及びウサギの催奇形性に対する NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、アルベンダゾールの ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。この大きな安全係数は、催奇形性の影響を補うのに必要とみなされた。(参照 6)

1996 年に、CVMP はアルベンダゾールスルホキシドを評価している。

アルベンダゾールスルホキシドについては EC 薬事規則 (Rules Governing Medicinal Products in the European Community) Volume VI で提示された試験が全て実施されていないが、アルベンダゾールスルホキシドはアルベンダゾールの代謝物であり、両者の代謝は密接に関連している。このため、親化合物であるアルベンダゾールの結果を利用してアルベンダゾールスルホキシドのデータを補完し、安全性を判断することが可能である。

催奇形性、免疫調節、肝毒性及び精巣毒性といった様々な影響に対する NOEL は 5 mg/kg 体重/日であった。この NOEL に安全係数 1,000 を適用し、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドの両方に対するグループ ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。この大きな安全係数は、アルベンダゾールにより生じた催奇形性の重症度を補うのに必要とみなされた。また、遺伝毒性リスクがないとされる暴露量が確認されていないが、この大きな安全係数により、リスクを最小限にできると考えられた。(参照 6)

CVMP は、1997 年にこの ADI を再評価している。1992 年の ADI の設定以降、アルベンダゾールの安全性に関して利用可能となった唯一の重要なデータはマウスを用いた

in vivo の小核試験の結果であり、この結果は変異原性の危険性を示唆した。安全係数 1,000 は、この危険性を許容可能なレベルまで下げるのに十分であるとみなされ、ADI 0.005 mg/kg 体重/日が再確認された。(参照 3)

CVMP は、その後、1999 年にアルベンダゾールスルホキシドの評価書を、2004 年にアルベンダゾールの評価書を公表しているが、ADI は変更されていない。(参照 17、18)

3. 豪州政府における評価

APVMA は、1994 年にウサギの発生毒性試験及びイヌの亜急性毒性試験に基づく NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、アルベンダゾールの ADI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 12、30)

4. FDA における評価

FDA は、1989 年にアルベンダゾールを評価している。

FDA は、ラットが最も感受性の高い動物種であり、催奇形性試験が最も感受性の高い試験であると判断し、アルベンダゾールの総残留物の安全な濃度を設定するための NOEL はラットを用いた発生毒性試験における催奇形性影響に基づく 5 mg/kg 体重/日であるとした。この値に安全係数 1,000 を適用し、アルベンダゾールの ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 27、31)

IV. 食品健康影響評価

1. アルベンダゾールの ADI 設定について

各種遺伝毒性試験において、アルベンダゾールは、*in vitro* のヒトリンパ球を用いた小核試験及び染色体不分離試験、CHO 細胞を用いた小核試験並びに *in vivo* のマウス骨髄小核試験で陽性結果を示し、多包虫症治療手術後の小児に投与するとリンパ球に小核及び姉妹染色分体交換を誘発した。アルベンダゾールはチューブリンと結合し微小管の重合を阻害することが報告されていることから、遺伝毒性試験の陽性結果は DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質を標的とする異数性誘発によるものであり、アルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると考えた。したがって、アルベンダゾールは、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、発がん性はみられなかったことから、アルベンダゾールは遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI の設定が可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、アルベンダゾールの投与による影響は、主に肝臓（肝細胞空胞変性）、精巣（精細管低形成等）及び血液（WBC 低下）に認められた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、10 mg/kg 体重/日以上 of 投与量で明らかな催奇形性が認められ、胎児奇形として矮小症、頭蓋裂、無眼球症又は小眼球症、小趾肢症等の誘発が確認された。

アルベンダゾールの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた生殖毒性試験における精細管の低形成であり、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、本試験の最小毒性量が 10 mg/kg 体重/日と用量設定間隔が広いこと、ラットを用いた 3 世代繁殖試験では、最高用量の 11.6 mg/kg 体重/日で繁殖能への影響はみられず、児動物の生存率及び児体重低下に基づく NOAEL 5.8 mg/kg 体重/日を得られていることから、食品安全委員会は、生殖毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠とするには不適切であると判断した。一方で、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験において、WBC（特に好中球）の低下がみられており、これに基づく NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。また、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験においても、胎児に対する NOAEL は、体重抑制や骨化遅延等に基づき 5 mg/kg 体重/日であった。これらのことから、食品安全委員会は、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験の NOAEL 5 mg/kg 体重/日を本剤の NOAEL とすることが適当であると判断した。

食品安全委員会は、①遺伝毒性試験において異数性誘発性がみられていること、②発生毒性試験において NOAEL の 2 倍の投与量で明らかな催奇形性が認められていること、一方で、③代謝物 C がアルベンダゾールの催奇形性に寄与することが示唆されている [II. 8. (4)①] が、ヒトでは、ラットやウサギよりも血漿中の代謝物 C の濃度は上がりにくいと考えられる [II. 8. (4)②] ことに鑑み、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。

これらのことから、アルベンダゾールの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 500 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

以上より、アルベンダゾールの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

アルベンダゾール 0.01 mg/kg 体重/日

2. アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドの食品健康影響評価について

アルベンダゾールは生体内でアルベンダゾールスルホキシドに代謝されることが明らかとなっており、当該成分を主成分とした動物用医薬品は海外で使用されている。そのため、アルベンダゾールの食品健康影響評価としては、アルベンダゾールスルホキシドの影響を考慮し、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ ADI として次の値を採用することが適当であると考えられる。

アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシド 0.01 mg/kg 体重/日 (アルベンダゾールとして)

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

表 28 JECFA、EMEA 及び FDA における各種試験の無影響量等の比較

被験物質	動物種	試験	投与量 (mg/kg体重日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)		
				JECFA	EMEA	FDA
アルベンダゾール	マウス	90 日間亜急性 毒性	0、5、10、40、80、 混餌投与	40 以上雄及び 80 以上雌：肝 臓の絶対及び相対重量の増加	肝毒性及び精巢毒性 (マウス、ラット及びビイスの試験を総 合して)	/
			0、200、800、1,600、 混餌投与			
		25 か月間慢性 毒性/発がん性 併合	0、25、100、400、 混餌投与	肝臓に小葉中心性空胞	25 肝臓の変化、雄雄生殖 器の影響	25
	ラット	発生毒性	0、2、5、10、30、 強制経口投与 (妊娠 6~15 日)	30 影響なし	内臓、頭蓋顔面、骨欠失 (短小肋骨合 む) を含む異常	30
			0、4、25、48、168、 強制経口投与			
		4 週間亜急性 毒性	0、2、10、30、 混餌投与	影響なし	肝毒性及び精巢毒性 (マウス、ラット及びビイスの試験を総 合して)	30 投与による影響なし
	26 週間亜急性 毒性	91 日間亜急性 毒性	F ₀ : 0、1、2.5、5、 F ₁ : 0、5、30、45 (→0、5、 20)、 混餌投与	F ₀ : 影響なし F ₁ : 20 以上: 骨髓細胞系列が持続的に 抑制		
			F ₀ : 0、1、2.5、5、 F ₁ : 0、5、30、45 (→0、5、 20)、 混餌投与			
		28 か月間慢性 毒性/発がん性 併合	F ₀ : 0、1、2.5、5、 F ₁ : 0、3.5、7、20、 混餌投与	死亡率の増加、好中球減少、Chol. 上 昇、精巢変性、肝脂肪変性、 発がん性なし。	7 肝毒性及び精巢毒性 (マウス、ラット及びビイスの試験を総 合して)	7 発がん性なし。

被験物質	動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)		
				JECFA	EMEA	FDA
3 世代繁殖	生殖毒性	混餌濃度 0、30、75、150 ppm (0、2.3、5.8、11.6)、 混餌投与	5.8	5.8	150 ppm	
			1	-		
			20	-		
周産期・授乳期 投与	発生毒性	0、1、10、30、 強制経口投与 (雄のみ)	1	-		
		0、5、20、40、 強制経口投与 (妊娠 16~20 日又は妊娠 16 日~授乳 20 日)	20	20	生存率低下、概要及び 骨格異常増加、出生児 体重減少等	
		A : 0、2、5、10、30、 B : 0、0.5、2、5、10、 C : 0、0.42 (凍結乾燥牛肝 臓) D : 0、0.02、0.04、0.06 (凍 結乾燥牛肝臓) 強制経口又は混餌投与 (妊 娠 6~15 日)、 0、5.3、6.0、6.62、8.83、10.6、 13.25、 強制経口投与 (代謝物も投 与) (妊娠 8~15 日)	5	5 (ラット及びウサギの試験) 内臓、頭蓋顔面、骨欠失 (短小肋骨含 む) を含む異常	5 (B についてのみ)	
発生毒性	発生毒性	0、12、24、36、 混餌投与 (妊娠 8~15 日)	-	-		
		0、2、5、10、30、 強制経口投与 (妊娠 7~19 日)	5	5		
		胎児の大きさ及び重量の抑制				

被験物質	動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無影響量 (mg/kg体重/日)		
				JECFA	EMEA	FDA
イヌ	4週間亜急性毒性 91日間亜急性毒性 6か月間亜急性毒性	強制経口投与 0、4、16、48、168、 0、2、10、39 (FDAは30)、 0、5、30、60、 カプセル経口投与 カプセル経口投与	16以上：体重増加抑制、ALP上昇	肝毒性及び精巣毒性 (マウス、ラット及びビイスの試験を総 合して)	30	
			投与に関連した影響なし			5
			30以上雌：摂餌量の低下、好中球の低下			
羊	発生毒性	0、7.5、10、15、20、 単回経口投与 (妊娠17日)	腎臓の変位、未発達及び欠失	内臓、頭蓋顔面、骨欠失 (短小肋骨含む) を含む異常		
ラット	13週間亜急性毒性	投与量不明(3.3、10.9、12.9、 34以上)、 経口投与		3.3 免疫系の活性化 (脾臓の髓外造血、脾 細胞の過形成及びリンパ節の過 形成を伴う脾臓重量増加)		
	発生毒性	投与量不明、 経口投与		7以上：胎児発達障害		
ADI 設定根拠			NOEL : 5 SF : 100	NOEL : 5 SF : 1000	NOEL : 5 SF : 1000	
ADI 設定根拠資料			ラットを用いた発生毒性試験、ウサギを用いた発生毒性試験及びビイスを用いた6か月間亜急性毒性試験	ラット及びウサギを用いた発生毒性試験	ラットを用いた発生毒性試験	
ADI			0-0.05	0.005	0.005	

<別紙1：代謝物略称>

代謝物	略称	化学名
A	アルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> -(5-propylsulfonyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl)-carbamate
B	6-ヒドロキシアルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> -(6-hydroxy-5-propylsulfonyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) carbamate
C	アルベンダゾールスルホキシド	methyl <i>N</i> -(5-propylsulfinyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl)-carbamate
D	未同定代謝物	—
E	2-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> [5-(2-hydroxypropylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl] carbamate
F	CH ₃ -SO-アルベンダゾール	methyl <i>N</i> -(5-methylsulfinyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl)-carbamate
G	3-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> [5-(3-hydroxypropylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl] carbamate
H	1-メチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン	1-methyl-6-(propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-amine
I	2-アミノアルベンダゾールスルホン	5-(propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-amine (6-(propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-2-amine)
J	2-アミノアルベンダゾールスルホキシド	5-(propylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-2-amine

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
ChE	コリンエステラーゼ
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
Chol.	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品局
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
TLC	薄層クロマトグラフィー
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013
3. EMEA: "ALBENDAZOLE", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 1997.
4. JECFA: "Albendazole". Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1990, nos 666 on INCHEM.
5. グラクソ・スミスクライン株式会社：医薬品添付文書. 駆虫剤「エスカゾール®錠 200mg」, 2013年7月改訂（第10版）
6. EMEA: "ALBENDAZOLE SULPHOXIDE", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996.
7. ゴエティス・ジャパン株式会社：Albendazole 試験報告書 1～3（非公表）
8. Capece BP, Virkel GL, Lanusse CE: Enantiomeric behaviour of albendazole and fenbendazole sulfoxides in domestic animals: pharmacological implications. The veterinary journal, 2009 Sep; 181(3): 241-250.
9. Velík J, Baliharová V, Fink-Gremmels J, Bull S, Lamka J, Skálová L: Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. Research in veterinary science, 2004 Apr; 76(2): 95-108.
10. Cristòfol C, Navarro M, Franquelo C, Valladares JE, Carretero A, Ruberte J, et al: Disposition of netobimin, albendazole, and its metabolites in the pregnant rat: developmental toxicity. Toxicology and applied pharmacology, 1997 May; 144(1): 56-61.
11. JECFA: Albendazole. Residues of some veterinary drugs in foods and animals 41-2, 1989.
12. APVMA: Japanese Positive List response in Support of Australian MRLs for: Albendazole.
13. Mirfazaelian A, Rouini MR, Dadashzadeh S: Time dependent pharmacokinetics of albendazole in human. Biopharmaceutics & drug disposition, 2003 Jul; 24(5): 199-204.
14. Steiger U, Cotting J, Reichen J: Albendazole treatment of echinococcosis in humans: effects on microsomal metabolism and drug tolerance. Clinical pharmacology and therapeutics, 1990 Mar; 47(3): 347-353.
15. Marques MP, Takayanagui OM, Lanchote VL: Albendazole metabolism in patients with neurocysticercosis: antipyrine as a multifunctional marker drug of cytochrome P450. Brazilian journal of medical and biological research, 2002 Feb; 35(2): 261-269.
16. Rawden HC, Kokwaro GO, Ward SA, Edwards G: Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. British journal of clinical pharmacology,

- 2000 Apr; 49(4): 313-322.
17. EMEA: "ALBENDAZOLE OXIDE", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 1999.
 18. EMEA: "ALBENDAZOLE (Extrapolation to all ruminants)", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (3), 2004.
 19. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998年
 20. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 788, 1989.
 21. Ermler S, Scholze M, Kortenkamp A: Seven benzimidazole pesticides combined at sub-threshold levels induce micronuclei *in vitro*. *Mutagenesis*, 2013 Jul; 28(4): 417-426.
 22. Ramírez T, Benítez-Bribiesca L, Ostrosky-Wegman P, Herrera LA: In Vitro Effects of Albendazole and Its Metabolites on the Cell Proliferation Kinetics and Micronuclei Frequency of Stimulated Human Lymphocytes. *Archives of Medical Research*, 2001 Mar-Apr; 32 (2): 119-122
 23. Ramírez T, Eastmond DA, Herrera LA: Non-disjunction events induced by albendazole in human cells. *Mutation Research*, 2007 Jan 10; 626(1-2): 191-195.
 24. U Fulya, S Suleyman: Lack of the Antimutagenic Effect of Ascorbic Acid on the Genotoxicity of Albendazole in Mouse Bone Marrow Cells. *Bulletin of the Veterinary Institute in Puławy*, 2009; 53: 493-497
 25. Oztas S, Salman AB, Tatar A, Yigiter M, Yazgi H, Ertek M, et al: Genotoxic effect of albendazole in pediatric patients with hepatic hydatid disease. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007 Sep; 11(5): 446-449.
 26. Chu SW, Badar S, Morris DL, Pourgholami MH: Potent inhibition of tubulin polymerisation and proliferation of paclitaxel-resistant LA9PTX22 human ovarian cancer cells by albendazole. *Anticancer research*, 2009 Oct; 29(10): 3791-3796.
 27. Chambers E, Ryan LA, Hoey EM, Trudgett A, McFerran NV, Fairweather I, et al: Liver fluke β -tubulin isotype 2 binds albendazole and is thus a probable target of this drug. *Parasitology research*, 2010 Oct; 107(5): 1257-1264.
 28. Lacey E: Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today*, 1990 Apr; 6(4): 112-115.
 29. Hollomon DW, Butters JA, Barker H, Hall L: Fungal beta-tubulin, expressed as a fusion protein, binds benzimidazole and phenylcarbamate fungicides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1998 Sep; 42(9): 2171-2173.
 30. FDA: NADA110-048 Valbazen® - original approval, 1989.
 31. R Ranjbar, H Najafzadeh, H Morovvati, M Khaksary-Mahabady, E Lak: Effect of erythromycin on Albendazole teratogenicity in pregnant rat. *Zahedan journal of research in medical sciences*, 2013; 15(5): 43-46.
 32. Buening MK, Franklin MR. SKF 525-A inhibition, induction, and 452-nm complex

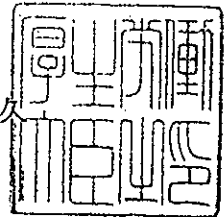
formation. Drug Metab Dispos. 1976 May-Jun; 4(3): 244-255.

33. Australian Government Department of Health, Office of Chemical Safety: ADI LIST. Acceptable Dairy Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals. Current as of 20 June 2014.
34. FDA: NADA 140-934 VALBAZEN® - original approval, 1994.

厚生労働省発生食 1006 第 2 号
平成 28 年 10 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品トルフェナム酸
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬イソウロン
農薬シモキサニル
農薬テブフェノジド
農薬トリフルミゾール
農薬ニテンピラム
農薬フルエンズルホン
農薬フルオピコリド
農薬プロヒドロジャスモン
農薬プロフェノホス
農薬プロマシル
農薬ヘキシチアゾクス
農薬ベンゾビンジフルピル

平成 28 年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 10 月 6 日付け厚生労働省発生食 1006 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくトルフェナム酸に係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

トルフェナム酸

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

1. 概要

(1) 品目名：トルフェナム酸 [Tolfenamic acid]

(2) 用途：抗炎症剤

フェナム酸系の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。シクロオキシゲナーゼを阻害し、アラキドン酸から炎症反応に関与するプロスタグランジン及びトロンボキサンへの変換を抑制することにより、解熱、抗炎症及び鎮痛作用を示す。

日本では、動物用医薬品としての承認はされておらず、ヒト用医薬品として以前使用されていたが、現在は使用されていない。

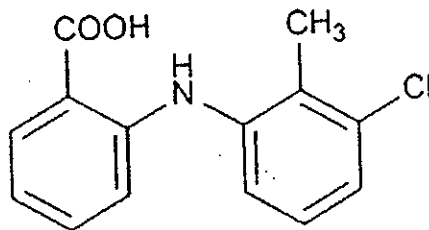
海外では、牛には呼吸器疾患や乳房炎の補完療法に、豚には子宮炎、乳房炎、無乳症症候群の治療に用いられる。

(3) 化学名及びCAS番号

2-(3-Chloro-2-methylanilino)benzoic acid (IUPAC)

Benzoic acid, 2-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]- (CAS : No. 13710-19-5)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{14}H_{12}ClNO_2$

分子量 261.71

(5) 適用方法及び用量

トルフェナム酸の使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
トルフェナム酸を有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり2mgを2日間隔で2日筋肉内に注射する。	EU 豪州	10日 12時間(乳)
		1日量として体重1kg当たり4mgを単回静脈内に注射する。	EU 豪州	4日 12時間(乳)
	豚	1日量として体重1kg当たり2mgを単回筋肉内に注射する。	EU 豪州	6日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

トルフェナム酸

② 分析法の概要

試料にpH10の緩衝溶液又は0.01 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加えてアセトンで抽出する。イオンペア剤としてテトラブチルアンモニウムを添加してジクロロメタンで抽出し、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) を用いて定量する。

定量限界 : 0.02 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 乳牛 (ホルスタイン種、体重332~452 kg、4頭/時点) にトルフェナム酸 (4%液) を単回静脈内投与 (4 mg/kg 体重) し、投与3、7及び14日後に筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪におけるトルフェナム酸の濃度をHPLC-UVにより測定した。

表1. 乳牛にトルフェナム酸を単回静脈内投与後の組織中のトルフェナム酸濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	3	7	14
筋肉	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
肝臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
腎臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
脂肪	0.02 (1), <0.02 (3)	<0.02 (4)	<0.02 (4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.01 mg/kg

- ② 子牛（ホルスタイン種、体重156～267 kg、4頭/時点）にトルフェナム酸（4%液）を2回頸部筋肉内投与（48時間間隔でそれぞれ2 mg/kg 体重）し、最終投与後7、11、14、18及び21日後に筋肉、肝臓、腎臓及び頸部（投与部位）におけるトルフェナム酸の濃度をHPLC-UVにより測定した。

表2. 子牛にトルフェナム酸を2回頸部筋肉内投与後の組織中のトルフェナム酸濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	7	11	14	18	21
筋肉	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
肝臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
腎臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
頸部（投与部位）	0.065 (1), 0.05 (1), <0.02 (2)	<0.02 (4)	0.05 (1), 0.04 (1), <0.02 (2)	<0.02 (4)	<0.02 (4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.01 mg/kg

- ③ 乳牛（ホルスタイン種、体重550～695 kg、8頭/時点）にトルフェナム酸（4%液）を単回静脈内投与（4 mg/kg 体重）し、乳におけるトルフェナム酸濃度をHPLC-UVにより測定した（定量限界：0.01 mg/kg）。最も高い濃度は0.060 mg/kg（採取時点不明）であったが、残留濃度は急速に減少し、3回目の搾乳時には不検出であった。
- ④ 乳牛（ホルスタイン種、体重537～701 kg、8頭/時点）にトルフェナム酸（4%液）を2回筋肉内投与（48時間間隔でそれぞれ4 mg/kg）し、乳におけるトルフェナム酸濃度をHPLC-UVにより測定した（定量限界：0.02 mg/kg）。2回目の搾乳時に1頭から0.028 mg/kg、2回目及び6回目の搾乳時に1頭から0.020 mg/kgが検出されたが、他は不検出であった。
- ⑤ 豚（品種、体重不明、性別及び頭数不明）にトルフェナム酸を単回筋肉内投与（2 mg/kg 体重）し、投与後1及び5日後に筋肉、肝臓、腎臓におけるトルフェナム酸の濃度をHPLC（検出器不明）により測定した。

表3. 豚にトルフェナム酸を単回筋肉内投与後の組織中のトルフェナム酸濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	1	5
筋肉	0.020	<0.020
肝臓	0.170	<0.020
腎臓	0.050	<0.020

定量限界 : 0.020 mg/kg

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたトルフェナム酸に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 1 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 経口

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 1 か月間

安全係数 : 100

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トルフェナム酸とする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。

詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	8.7
幼小児 (1~6 歳)	35.3
妊婦	11.2
高齢者 (65 歳以上)	6.9

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

暴露評価は、食品中に残留するトルフェナム酸由来の残留物の全てがトルフェナム酸と同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるトルフェナム酸の割合（総残留比）は表 4 のとおりと仮定した。

表 4. 食用組織中の総残留に占めるトルフェナム酸の割合（総残留比）

	総残留に占める割合 (%)			
	筋肉・脂肪 ^{注)}	肝臓	腎臓・ その他の食用部分	乳
牛	60	70	30	30
豚	80	40	20	—

(EMEA, 1997)

注) 脂肪中の総残留比の値は EMEA の評価書に記載がないため、筋肉の値を参照した。

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

動物用医薬品名 トルフェナム酸

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.05	0.05			0.05 豪州	【<0.02(n=4) (投与後3日)(豪州)】
豚の筋肉	0.05	0.03			0.05 EU	【<0.020(投与後5日)(EU)】
牛の脂肪	0.05	0.05				【0.02, <0.02(n=3) (投与後3日)(豪州)】
豚の脂肪	0.05	0.03				【豚の筋肉参照】
牛の肝臓	0.02	0.2				【<0.02(n=4) (投与後3日)(豪州)】
豚の肝臓	0.02	0.3				【<0.020(投与後5日)(EU)】
牛の腎臓	0.02	0.06				【<0.02(n=4) (投与後3日)(豪州)】
豚の腎臓	0.02	0.06				【<0.020(投与後5日)(EU)】
牛の食用部分	0.02	0.06				【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.02	0.06				【豚の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.05	0.05			0.05 豪州	【0.028, 0.020, <0.02(n=6)(投与後2回目の搾乳時)(豪州)】

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

トルフェナム酸の推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用 いた値* (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	0.08	1.3*	0.8*	1.7*	0.8*
牛の脂肪	0.05	0.08				
牛の肝臓	0.02	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.07	0.0	0.0	0.2	0.0
豚の筋肉	0.05	0.06	2.6*	2.1*	2.7*	1.9*
豚の脂肪	0.05	0.06				
豚の肝臓	0.02	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.02	0.10	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.10	0.1	0.0	0.0	0.0
乳	0.05	0.17	44.0	55.3	60.8	36.0
計			48.0	58.3	65.5	38.8
ADI 比 (%)			8.7	35.3	11.2	6.9

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

TMDI試算: 基準値案×各食品の平均摂取量

※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成22年 2月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年 5月24日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年10月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年10月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申

トルフェナム酸

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^{注)}	0.02
豚の食用部分	0.02
乳	0.05

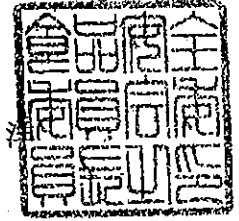
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第346号
平成28年5月24日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第82号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトルフェナム酸に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トルフェナム酸の一日摂取許容量を0.01mg/kg体重/日とする。

動物用医薬品評価書

トルフェナム酸

2016年5月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット)	8
(2) 薬物動態試験 (ウサギ)	9
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	9
(4) 薬物動態試験 (豚)	9
(5) 薬物動態試験 (牛)	10
(6) 薬物動態試験 (ヒト)	11
(7) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)	11
(8) 代謝試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)	11
(9) 代謝試験 (牛及び豚)	12
2. 残留試験	13
(1) 残留試験 (牛) ①	13
(2) 残留試験 (牛) ②	13
(3) 残留試験 (乳汁) ①	14
(4) 残留試験 (乳汁) ②	14
(5) 残留試験 (豚)	14
(6) 残留マーカーについて	14
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	16
5. 亜急性毒性試験	17
(1) 亜急性毒性試験 (マウス及びラット) <参考資料>	17
(2) 3及び4週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	17

(3) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(4) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(5) 9か月間亜急性毒性試験 (ラット)	19
(6) 10日間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	20
(7) 1か月間亜急性毒性試験 (ウサギ)	20
(8) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
(9) 6か月間亜急性毒性試験 (ミニブタ)	21
6. 慢性毒性及び発がん性試験	22
(1) 80週間反復投与毒性試験 (マウス)	22
(2) 104週間反復投与毒性試験 (ラット)	22
7. 生殖発生毒性試験	23
(1) 生殖発生毒性試験 (ラット)	23
(2) 交配前及び妊娠初期投与試験 (ラット)	24
(3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ①	24
(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ②	25
(5) 発生毒性試験 (ラット)	25
(6) 器官形成期投与試験 (ラット)	26
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	26
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	27
8. その他の試験	27
(1) 安全性試験 (ラット) <参考資料>	27
(2) 安全性試験 (牛及び豚) <参考資料>	28
(3) 薬効試験	28
(4) 皮膚感作性試験<参考資料>	28
9. ヒトにおける知見	28
III. 国際機関等における評価	30
1. EMA (EMEA) における評価	30
2. 豪州政府における評価	30
IV. 食品健康影響評価について	31
・表 11 EMA 及び豪州における各種試験の無毒性量等の比較	33
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙 2: 検査値等略称	35
・参照	36

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
2010年 2月 16日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請 (厚生労働省発食安 0215 第 82 号)、関係資料の接受
2010年 2月 18日 第 320 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2015年 6月 30日 追加資料提出
2016年 1月 13日 第 188 回動物用医薬品専門調査会
2016年 2月 19日 第 189 回動物用医薬品専門調査会
2016年 4月 12日 第 602 回食品安全委員会 (報告)
2016年 4月 13日 から 5月 12日 まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 5月 18日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年 5月 24日 第 607 回食品安全委員会 (報告)
(同日付で厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*: 2009年7月9日から

*: 2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2015年10月1日から)

青山 博昭 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則

石川 さと子
石塚 真由美
島田 章則

能美 健彦
舞田 正志
宮田 昌明

渡邊 敏明

要 約

抗炎症薬である「トルフェナム酸」(CAS No. 13710-19-5)について、EMEA の評価書、豪州政府資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚及びヒト)、代謝 (ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚及びヒト)、残留 (牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ) 等の試験成績等である。

トルフェナム酸は各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。したがって、トルフェナム酸の一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、トルフェナム酸の投与による影響は、主に消化管 (びらん及び潰瘍) に認められた。

マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験の結果から、発がん性は認められていない。

ラットを用いた生殖発生毒性試験並びに周産期及び授乳期投与試験の 2 試験において、分娩障害 (難産、分娩遅延及び妊娠期間の延長) がみられたが、12 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなかった。また、ラットを用いた器官形成期投与試験及びウサギを用いた発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。

トルフェナム酸の各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ウサギを用いた 1 か月間亜急性毒性試験における胃腸粘膜上皮の壊死であり、無毒性量 (NOAEL) は 1 mg/kg 体重/日であった。

以上のことから、ウサギを用いた 1 か月間亜急性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定した。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗炎症薬

2. 有効成分の一般名

和名：トルフェナム酸

英名：Tolfenamic acid

3. 化学名

CAS (No. 13710-19-5)

英名：2-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]benzoic acid

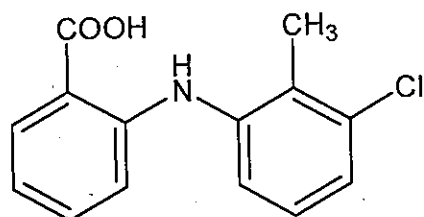
4. 分子式

$C_{14}H_{12}ClNO_2$

5. 分子量

261.7

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

トルフェナム酸は、フェナム酸系の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である。シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、アラキドン酸から炎症反応に関与するプロスタグランジン (PG) 及びトロンボキサンへの変換を抑制することにより、解熱、抗炎症及び鎮痛作用を示す。(参照 3~7) 1976年に初めて、PGE₂の生成を阻害することが Medica Pharmaceutical 社 (フィンランド) の研究者により報告されている。(参照 8)

トルフェナム酸は、ヒト用医薬品として開発され、その後、動物用として牛及び豚用の注射剤並びに馬 (食用ではない) 用の経口ペースト剤が開発された。

海外では、牛における呼吸器疾患や乳房炎の補完療法 (2 mg/kg 体重/日の用量を 2 日間隔で 2 日筋肉内投与又は 2 mg/kg 体重/日を 2 回若しくは 4 mg/kg 体重を単回静脈内投与) や豚における子宮炎・乳房炎・無乳症 (Metritis-Mastitis-Agalactia (MMA)) 症候群の治療 (2 mg/kg 体重を単回筋肉内投与) に用いられる。(参照 3~5)

日本では、ヒト用医薬品として以前使用されたが、現在は使用されていない。動物用医薬品としての承認はない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA の評価書、豪州政府資料等を基に、トルフェナム酸の毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~14)

代謝物/分解物等略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (SD 系、性別及び匹数不明) にトルフェナム酸のベンゼン環の炭素を ^{14}C で放射標識したものを単回又は反復経口投与 (6 mg/kg 体重/日、投与期間不明) し、薬物動態試験が実施された。

血中の放射活性は投与 6 時間後に最高値に達し、その後徐々に減少した。トルフェナム酸は血漿タンパク質と結合した。肝臓や腎臓等の複数の組織において、放射活性は高値を示し、尿及び糞から速やかに排泄された。排泄率は投与 48 時間で 90% 超であった。

妊娠 12 日のラットに経口投与したところ、胎児から微量の放射活性が検出された。

(参照 4)

ラット (SD 系、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識トルフェナム酸 (標識位置不明) を経口投与 (6 mg/kg 体重/日) し、吸収、分布、胎盤移行及び蓄積性が検討された。

トルフェナム酸及びその代謝物は、血漿タンパク質と結合し、血球には移行しなかった。高濃度の放射活性が血漿及び消化管中粘膜で見られ、肝臓及び腎臓でも高く分布していた。投与後 48 時間で投与放射活性の 41% が尿中に、51% が糞中に排泄された。胎児への移行は無視できる程度であった。特異的な蓄積作用はみられなかった。(参照 4、5)

同様の試験が実施され、尿、糞、胆汁及び血漿中の代謝プロファイルが検討された。

尿中に投与放射活性の 48% が排泄され、尿中放射活性の 85.3% が代謝物 A のグルクロン酸抱合体であった。胆汁中の放射活性の 79% がトルフェナム酸のグルクロン酸抱合体であった。糞中の放射活性の多くは未変化のトルフェナム酸で、暫定的に同定された代謝物 A が少量存在していた。(参照 4)

本試験の投与後 48 時間における尿中排泄率から、トルフェナム酸の経口投与時における吸収率は少なくとも 41% と考えられた。

ラット (SD 系、雌雄各 5 匹) に ^{14}C 標識トルフェナム酸 (標識位置不明) を 7 日間強制経口投与し、代謝プロファイルが検討された。また、別にカニユーレを装着したラット (雄 3 匹) に ^{14}C 標識トルフェナム酸を単回強制経口投与し、胆汁を採取した。

最終投与後 120 時間で尿から総放射活性の約 52% が、糞中から 40% が回収された。最終投与 120 時間後では、放射活性は肝臓及び腎臓に多く分布していた。カニユーレ装着ラットの胆汁では、放射活性は投与量の 55% を占めた。(参照 4)

ラット (系統不明、雄 2 匹) にトルフェナム酸を経口投与又は静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、採取した胆汁を別のラットに十二指腸内投与して、腸肝循環が検討された。

胆汁には、少量の遊離したトルフェナム酸と多量のトルフェナム酸のグルクロン酸抱合体が含まれていた。(参照 4)

(2) 薬物動態試験 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種、雄、匹数不明) にトルフェナム酸の 5% 溶液を単回、又は一日 1 回で 7 日間経口投与 (50 又は 150 mg/kg 体重/日) し、血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物が検討された。また、幽門を結紮したウサギにトルフェナム酸を胃内又は十二指腸内投与し、血漿中濃度が測定された。

単回経口投与群では、血漿中のトルフェナム酸濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、2.5 時間の半減期で減少した。反復経口投与群では、蓄積性はみられなかった。胃内投与ではトルフェナム酸の胃からの吸収はみられず、十二指腸内投与では血中のトルフェナム酸濃度が上昇した。トルフェナム酸及びその代謝物は、48 時間以内に尿及び糞中に排泄され、尿中排泄率は 90% であった。胆汁中排泄率は投与後 24 時間で 3.8% であった。胆汁中の化合物の多くはトルフェナム酸のグリシン抱合体であり、少量は代謝物 C であった。(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌、匹数不明) にトルフェナム酸のカプセル錠を一日 1 回若しくは一日 3 回で 1 日間、又は一日 1 回で 15 日間経口投与 (10 又は 20 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。

血中のトルフェナム酸濃度は、投与 1~2 時間後に最高値に達し、2.7 時間の半減期で減少した。一日 3 回投与群又は一日 1 回 15 日間投与群では、トルフェナム酸及びその代謝物の血中の蓄積はみられなかった。

トルフェナム酸及びその代謝物の排泄は、尿中では少量 (1.6%) であり、多くは糞中 (94%) であった。胆汁排泄は 31% を占めた。糞中の放射活性の 63% がトルフェナム酸であったが、胆汁中ではグルクロン酸抱合体が主要化合物であった。(参照 4)

(4) 薬物動態試験 (豚)

豚 (ランドレース種、雌 4 頭/時点) の臀部に ^{14}C 標識トルフェナム酸 (標識位置不明) を単回筋肉内投与し、120 時間までの尿及び糞並びに組織を採取した。また、豚 (ランドレース種、雌 4 頭/時点) に同様に投与し、投与 1、24 及び 72 時間後の尿及び組織を採取して、薬物動態試験が実施された。

単回筋肉内投与後、投与後 120 時間までに投与量の 55% が尿に、23% が糞に排泄された。排出 CO_2 には放射活性は検出されなかった。投与 5 日後の肝臓及び腎臓中に低濃度の放射活性がみられた。投与 1 時間後の肝臓、腎臓及び投与部位筋肉には、放射活性は高濃度に分布していたが、24 時間後では急速に減少し、120 時間後には非常に低濃度となった。

尿及び組織中では、トルフェナム酸が主要化合物であり、投与 1 時間後の肝臓及び腎臓中ではトルフェナム酸がそれぞれ放射活性の 77% 及び 82% を占めた。投与 24 時間後の肝臓では 45~50% に減少した。しかし、本試験では残留が低く、データの不確かさが

大きかった。(参照 4)

豚(品種、性別及び頭数不明)のプール血漿を用いて0.1~20 µg/Lの範囲の¹⁴C標識トルフェナム酸(標識位置不明)との結合率が検討された。試験開始40分で結合率が99%以上となったことから、濃度の影響の評価には40分が標準時間として選択された。この試験条件下では、調べられた全ての濃度で血漿中の結合率が97%超となったことから、著者らは、この濃度の範囲ではトルフェナム酸と血漿との結合は飽和していないと結論付けた。また、著者らは、トルフェナム酸は専ら血漿Albに対して結合していると結論付けた。(参照 4)

(5) 薬物動態試験(牛)

子牛(品種不明、雌雄各2頭)に¹⁴C標識トルフェナム酸(標識位置不明)を48時間間隔で2回筋肉内投与(2 mg/kg 体重/日)し、最終投与後48時間の尿及び糞並びに投与1、4、8及び12日後の各組織を採取した。また、子牛(品種不明、雌雄各6頭)に同様に筋肉内投与し、投与1、4、8及び12日後の各組織を採取し、薬物動態試験が実施された。

最終投与後48時間で投与放射活性の67%が尿中に、21%が糞中に排泄された。胆汁排泄は化合物の性質に関係していた。4例中3例の血漿中濃度は0.5時間後に最高値を示し、残りの1頭では6時間後に示した。放射活性は投与部位筋肉に最も高く分布し、肝臓及び腎臓では高い分布がみられた。投与12日後のこれらの3種の組織にはごく少量の残留がみられた。

尿、肝臓及び腎臓中では、トルフェナム酸及びトルフェナム酸の非抱合化した極性の高い物質が同定された。投与12日後の投与部位の放射活性の96%超が未変化のトルフェナム酸であった。(参照 4)

泌乳牛(品種不明、4頭/時点)に¹⁴C標識トルフェナム酸(標識位置不明)を筋肉内投与(4 mg/kg 体重)し、その投与24時間後に静脈内投与して、乳汁中の代謝物が検討された。

最終投与後、乳汁中の放射活性濃度は最大で0.08 µg eq/gに達し、投与の3日後には、検出されなかった。

初回搾乳時の乳汁では、放射活性は乳タンパク質に多く検出され、乳汁中放射活性の64%を占めた。少量が乳クリームや酸ホエイにみられた。乳及び乳タンパク質の放射活性のうち、トルフェナム酸はそれぞれ10.7%及び13.5%であり、多くは極性代謝物であった。これらの代謝物をβ-グルクロニダーゼで脱抱合化しても同定できる代謝物は生じなかった。(参照 4)

牛(品種、性別及び頭数不明)のプール血漿を用いて0.1~20 µg/Lの範囲の¹⁴C標識トルフェナム酸(標識位置不明)との結合率が検討された。試験開始30分で結合率が99%以上となったことから、濃度の影響の評価には40分が標準時間として選択された。この試験条件下では、調べられた全ての濃度で血漿中の結合率が99%超となったことか

ら、著者らは、この濃度の範囲ではトルフェナム酸と血漿との結合は飽和していないと結論付けた。また、著者らは、トルフェナム酸は、専ら血漿 Alb に対して結合していると結論付けた。(参照 4)

(6) 薬物動態試験 (ヒト)

発熱した小児患者 6 名 (2~14 歳、平均 7.5 歳、体重 12~50 kg、平均 29.2 kg) にトルフェナム酸の懸濁液を単回経口投与 (1 mg/kg 体重) して、服用 8 時間後までの血漿中濃度が逆相 HPLC により測定された。関連する薬物動態が model-independent standard method により計算された。

薬物動態パラメーターを表 1 に示した。(参照 5)

表 1 小児におけるトルフェナム酸懸濁液単回経口投与後の薬物動態パラメーター

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	総クリアランス (mL/分/kg)
平均 \pm SE	1.09 \pm 0.44	1.4 \pm 0.4	4.61 \pm 0.40	2.82 \pm 0.21	3.83 \pm 0.41
範囲	0.65~1.63	0.5~3.0	2.74~5.98	2.19~3.40	2.79~6.08

男性 (3 人) にトルフェナム酸を経口投与 (200 mg) し、血清及び尿中の代謝物が検討された。

血清中のトルフェナム酸濃度は投与 2 時間後に最高値に達し、2 種類の主要代謝物である D 及び E の濃度は約 4 時間後に最高値に達した。さらにマイナーな代謝物である C が尿中から検出された。トルフェナム酸及びその代謝物は、グルクロン酸抱合体として排泄され、非抱合体は僅かであった。(参照 3、4)

(7) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおいてトルフェナム酸の代謝が検討された。代謝の程度は動物種により異なる。ラット、ウサギ及びヒトでは、第 I 相反応により相当量が生体内変換され、2 種類の異なる水酸化代謝物が生じた。これらはグルクロン酸抱合体として、また、ラットでは硫酸抱合体、又はウサギでは²グリシン抱合体として主に尿中に排泄された。ラットでは、48 時間以内に投与量の 41.5% が尿中に排泄された。イヌでは、水酸化代謝物は形成されなかった。

ラットでは、未変化のトルフェナム酸及びそのグルクロン酸抱合体が優先的に胆汁及び糞便を介して排泄された。この経路では 50% 以上が消失した。トルフェナム酸の胆汁排泄は腸肝循環の程度によるが、トルフェナム酸は全ての動物種で比較的速やかに消失した。静脈内投与後の消失半減期 ($T_{1/2}$) はイヌで約 5 時間であった。(参照 5)

(8) 代謝試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)

ラット (Wistar 系、雄 5 匹) 及びウサギ (日本白色種、雄 3 匹) にトルフェナム酸を

² 参照 5 の資料には記載がないが、参照 4 や 7 の資料から補足した。

一日3回、5日間経口投与（5 mg/kg 体重/回）、イヌ（ビーグル種、雌4匹）にトルフェナム酸を一日3回、5日間及び成人男性（5名）にトルフェナム酸を一日3回3～5日間カプセル経口投与（100 mg/回）して、尿中代謝物が検討された。

各動物種及びヒトの投与後24時間尿中の代謝物の投与量に対する排泄率を表2に示した。

尿中代謝物は、代謝物C及びDの2種類と同定された。全ての動物種で尿中の非抱合体は投与量の3%未満であった。

イヌではトルフェナム酸は尿中からほとんど回収できなかった。ヒトではほとんどがグルクロン酸抱合体として、ウサギではグリシン抱合体として、ラットではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の両方として回収された。（参照4、7）

表2 各動物種及びヒトの投与後24時間の尿中の代謝物の投与量に対する排泄率（%）

代謝物		動物種及びヒト			
		ラット (n=5)	ウサギ (n=3)	イヌ (n=4)	ヒト (n=5)
非抱合体	トルフェナム酸	0.9±0.3 ^a	2.8±0.5	0.3±0.1	0.2±0.1
	代謝物C	1.0±0.4	ND	ND	0.3±0.2
	代謝物D	ND	ND	ND	0.5±0.3
グルクロン酸抱合体	トルフェナム酸	1.2±0.3	18.9±4.3	0.7±0.2	6.5±2.5
	代謝物C	14.1±4.8	3.0±1.5	ND	36.0±6.9
	代謝物D	≒0	≒0	ND	12.5±2.5
硫酸抱合体	トルフェナム酸	ND	ND	ND	ND
	代謝物C	15.4±3.7	ND	ND	ND
	代謝物D	ND	ND	ND	ND
グリシン抱合体	トルフェナム酸	ND	64.4±6.1	ND	ND
	代謝物C	ND	ND	ND	ND
	代謝物D	ND	ND	ND	ND
計 (%)		32.6±6.1	89.1±7.6	1.0±0.2	56.0±8.4

() : 動物数、a : 投与量に対する平均 (%) ±SD、ND : 検出せず

トルフェナム酸のカルボキシル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-carboxyl 標識トルフェナム酸」という。）を用いて排泄物及び組織中の代謝物が同定された。全ての動物種において、トルフェナム酸は水酸化され、その後、抱合された。

ウサギでは、水酸化体はほとんど生じず、トルフェナム酸はグリシン及びグルクロン酸抱合体として尿中に（約90%）排泄された。（参照3）

(9) 代謝試験（牛及び豚）

牛及び豚では、主要排泄経路は尿で、豚では投与後120時間に投与量の55%が、牛では投与後48時間に46%が排泄された。尿中主要化合物はトルフェナム酸であった。（参照3）

推定された代謝経路を図1に示した。（参照4）

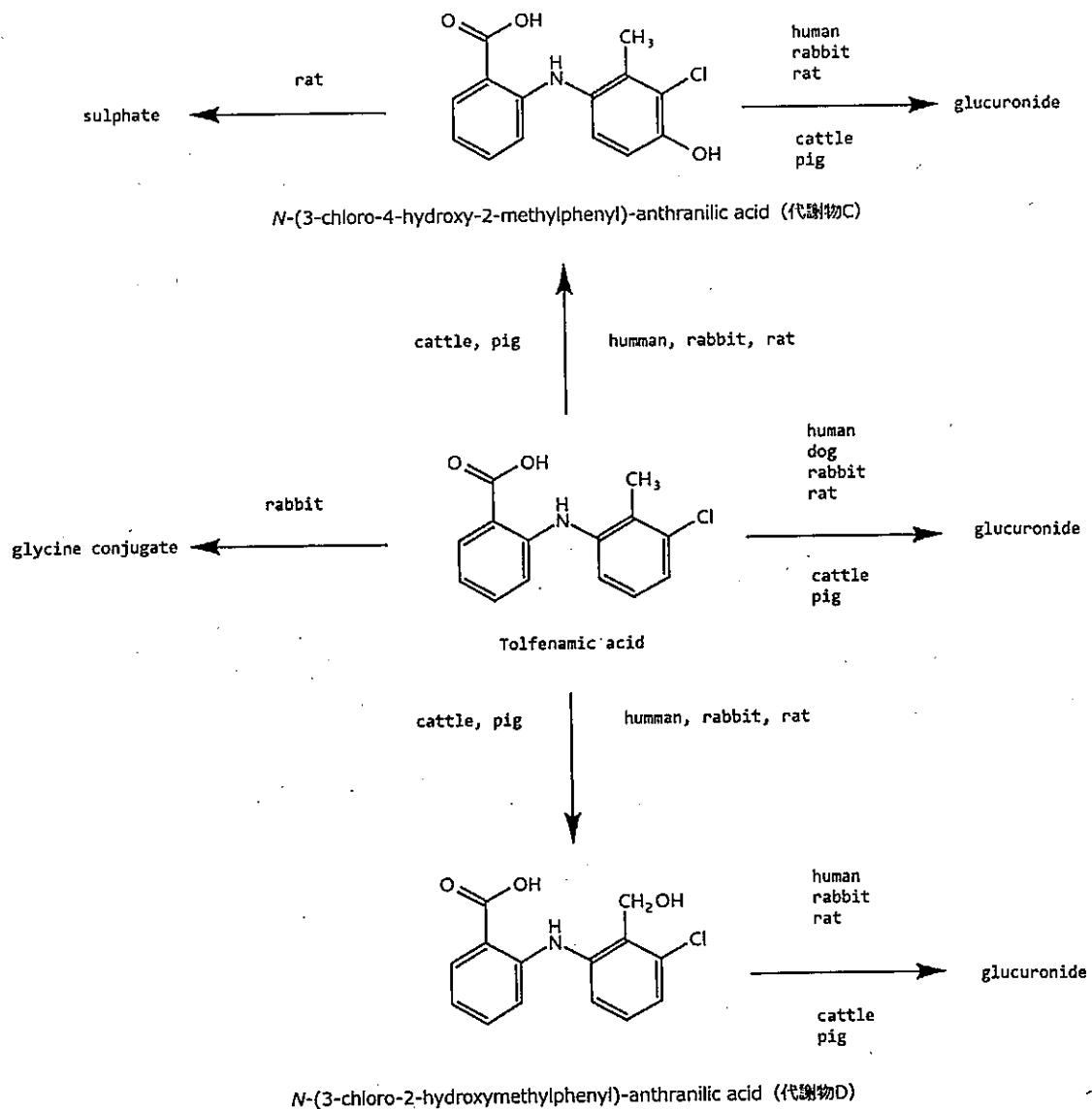


図 1 推定されるトルフェナム酸の代謝経路 (参照 4 を一部改変)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

牛 (品種、性別及び頭数不明) に ^{14}C 標識トルフェナム酸 (標識位置不明) を静脈内投与 24 時間後に単回筋肉内投与 (4 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。

最終投与 7 日後の脂肪中総残留濃度は 1.6 ng eq/g であり、筋肉中 (20 ng eq/g) の 10 分の 1 であった。最終投与 14 日後では、投与部位 (85,700 ng eq/g) を除き可食組織中の総残留濃度は 60~90 ng eq/g であった。(参照 3)

(2) 残留試験 (牛) ②

牛 (品種、性別及び頭数不明) に ^{14}C 標識トルフェナム酸 (標識位置不明) を 48 時間

間隔で2回筋肉内投与(2 mg/kg 体重/回)し、残留試験が実施された。

最終投与1日後の総残留濃度は、肝臓で1,400 ng eq/g、腎臓で1,000 ng eq/g、筋肉で500 ng eq/g及び投与部位で305,000 ng eq/gであった。最終投与4日後の全ての可食組織中放射活性は100 ng eq/g未満であった。投与部位の濃度は依然高かった(62,420 ± 72,000 ng eq/g)。

β-グルクロニダーゼ処理後、ほとんど全ての放射活性が組織試料から抽出できたことから、トルフェナム酸の残留物は組織と非可逆的な結合をしていないと考えられた。

HPLCによりトルフェナム酸濃度が同時に測定された。最終投与4日後の可食組織中濃度は、それぞれ筋肉で20 ng/g、肝臓で100 ng/g、腎臓で30 ng/g及び投与部位で39,000 ng/gであった。

最終投与1日後の筋肉、肝臓及び腎臓中のトルフェナム酸は、総残留濃度のそれぞれ80%、70%及び30%であった。(参照3)

(3) 残留試験(乳汁)①

牛(品種及び頭数不明)に放射標識トルフェナム酸(放射標識種不明)を24時間間隔で静脈内及び筋肉内投与(4 mg/kg 体重)し、残留試験が実施された。

最終投与24時間後、乳汁中に放射活性が検出された(47 ng eq/g)。その後、放射活性は最終投与3日以内に定量限界10 ng eq/g近傍まで急速に低下した。(参照3)

(4) 残留試験(乳汁)②

牛(品種及び頭数不明)に¹⁴C標識トルフェナム酸(標識位置不明)を静脈内投与後にさらに筋肉内投与(各投与量不明)し、残留試験が実施された。

最終投与24時間後の乳汁中のトルフェナム酸濃度は20 ng eq/g未満であり、総残留濃度の30%であった。(参照3)

(5) 残留試験(豚)

豚(品種、性別及び頭数不明)に[¹⁴C-carboxy]標識トルフェナム酸を単回筋肉内投与(2 mg/kg 体重)し、残留試験が実施された。各組織中の総残留濃度が放射測定法により、トルフェナム酸濃度がHPLCにより測定された。

投与1日後、総残留濃度は肝臓で最高値(0.45 µg eq/g)を示し、腎臓及び筋肉では0.25及び0.01 µg eq/gであった。脂肪では定量限界未満であった。投与5日後では、総残留濃度は肝臓(0.13 µg eq/g)及び腎臓(0.02 µg eq/g)のみにみられた。

投与1日後の各組織中トルフェナム酸濃度は、筋肉で0.020 µg/g、肝臓で0.170 µg/g、腎臓で0.050 µg/g及び投与部位で2.16 µg/gであった。その後、投与5日後には全ての可食組織で定量限界(0.020 µg/g)に低下した。

投与1日後の筋肉、肝臓及び腎臓中のトルフェナム酸は総残留濃度のそれぞれ80%、40%及び20%であった。(参照3)

(6) 残留マーカについて

EMEAの動物用医薬品委員会(CVMP)では、トルフェナム酸を残留マーカとして

いる。可食組織中の総残留に対するトルフェナム酸の割合は、豚では筋肉 0.8、肝臓 0.4、腎臓 0.2、牛では筋肉 0.6、肝臓 0.7、腎臓 0.3 及び乳汁 0.3 であった。(参照 3)

豪州政府資料では、牛及び豚の組織並びに牛の乳汁の代謝試験から、乳汁中総放射活性の主要成分がトルフェナム酸であり、代謝物 C は少量であったことから、残留マーカ―をトルフェナム酸としている。これは EMEA と一致している。(参照 4)

3. 遺伝毒性試験

トルフェナム酸及びその代謝物の遺伝毒性試験結果を表 3 及び 4 にまとめた。(参照 3、5、9、10)

表 3 遺伝毒性試験結果 (トルフェナム酸)

試験	対象	用量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2 pKM101、WP2 <i>uvrA</i> pKM101	500~1,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3、9、10)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	~2,000 µg/plate	陰性 (参照 3、9、10)
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	~400 mg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、9)
	突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	~100 µg/mL (±S9)	擬陽性 ^a (参照 3、9)
	染色体異常試験	CHO 細胞	6.25~150 µg/mL (-S9; 22 hr、+S9; 6 hr)	擬陽性 ^b (参照 3、9)
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (雌雄各 15 匹)、骨髄	800 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性 (参照 3、9)
	不定期 DNA 試験	マウス、肝臓	150 又は 500 mg/kg 体重、経口投与	陰性 (参照 3、9)

a: S9 存在下及び非存在下の 50 µg/mL 以上で毒性がみられ、毒性用量においてのみ、再現性のある弱い小コロニー数の増加が認められた。

b: 毒性用量において S9 非存在下で構造異常と核内倍加、S9 存在下で構造異常が僅かに誘発された。

表 4 遺伝毒性試験結果 (代謝物)

被験物質	試験	対象	用量	結果
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2 pKM101、WP2 <i>uvrA</i> pKM101	500~1,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3、9)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	~2,000 µg/plate (-S9)	陰性 (参照 3、9)
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	~400 mg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、9)

被験物質	試験	対象	用量	結果
代謝物 D	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、TA1537、 TA1538、 <i>E. coli</i> WP2 pKM101、WP2 <i>uvrA</i> pKM101	500~1,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3、9)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	~2,000 µg/plate (-S9)	陰性 (参照 10)
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	~400 mg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、9)

マウスリンフォーマを用いた突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験で擬陽性結果が得られているが、異なる臓器で行われた 2 種類の *in vivo* 試験を含む他の全ての試験において陰性であることから、トルフェナム酸は生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

トルフェナム酸の LD₅₀ は、投与経路と被験動物によるが 200~1,000 mg/kg 体重で、2 種類の水酸化代謝物及び代謝物 F は、トルフェナム酸より低毒性である。(参照 3)

ラットにおける 2 種類の代謝物 C 及び D の急性毒性 (経口、皮下及び腹腔内投与) が調べられ、いずれも全ての投与経路について未変化のトルフェナム酸より毒性は低かった。詳細なデータは提供されなかった。

トルフェナム酸のもう一つの代謝物である F についても調べられた。マウスに 2,560 mg/kg 体重まで単回経口投与したが、死亡あるいは行動異常はなく、経口投与による LD₅₀ は 2,560 mg/kg 体重以上であった。(参照 5)

表 5 にトルフェナム酸及び代謝物 F の LD₅₀ をまとめた。(参照 5、11)

表 5 トルフェナム酸及びその代謝物の急性毒性試験結果

被験物質	動物種	投与経路	剤型等	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
トルフェナム 酸	マウス	経口	Na 塩	735
			遊離酸	597
			製剤 (錠剤)	699*
		静脈内	Na 塩	98
			製剤	73
		腹腔内	Na 塩	121
		皮下	Na 塩	278
	筋肉内	製剤	274	
	ddY マウス	経口	遊離酸	雄 : 280、雌 : 356
		腹腔内	遊離酸	雄 185、雌 249
皮下		遊離酸	雄 : 267、雌 : 286	

	ラット	経口	Na 塩	508
		静脈内	Na 塩	112
	Donryu ラット	経口	遊離酸	雄：260、雌：279
		皮下	遊離酸	雄：246、雌：334
		腹腔内	遊離酸	雄：238、雌：299
	Wistar ラット	経口	遊離酸	雄：240、雌：225
	SD ラット	経口	遊離酸	雄：280、雌 305
	ウサギ	経口	遊離酸	900
		静脈内	Na 塩	40
	JW ウサギ	経口	遊離酸	雄：771、雌：562
	雑種イヌ	経口	遊離酸	雌雄混合：>1,000
代謝物 F	マウス	経口	>2,560	

*：致死量中央値

5. 亜急性毒性試験

(1) 亜急性毒性試験（マウス及びラット）〈参考資料³〉

マウス及びラット(系統不明、雌雄各5匹/群)を用いたトルフェナム酸の混餌投与(0、20、70、120又は170 mg/kg 体重/日、投与期間不明)による亜急性毒性試験が実施された。生存例の血漿試料がHPLCにより分析された。

マウスの試験では、70 mg/kg 体重/日以上投与群で各雌1例、120 mg/kg 体重/日投与群の雄2例及び170 mg/kg 体重/日投与群の雄1例が死亡した。死亡時期は不明であった。

血漿中のトルフェナム酸(非抱合体+グルクロン酸抱合体)の濃度は2.2~13.4 µg/mLであった。未知の代謝物がクロマトグラム上に認められた。

ラットの試験では、170 mg/kg 体重/日投与群の雌2例、120 mg/kg 体重/日以上投与群の雄全例が死亡した。死亡時期は不明であった。

血漿中のトルフェナム酸(非抱合体+グルクロン酸抱合体)の濃度は2.8~10 µg/mLであった。トルフェナム酸の他にヒトでもみられる3種類の代謝物が検出された。

いずれの試験においても死亡以外の毒性学的所見は記載がなかった。(参照5)

豪州政府資料では、本試験の無毒性量(NOAEL)等は設定されていない。

(2) 3及び4週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料⁴〉

ラット(系統不明、雌雄各3匹/群)を用いたトルフェナム酸の強制経口投与(10~40 mg/kg 体重/日で3週間又は80~640 mg/kg 体重/日で4週間、5日/週)による亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、16か月間観察を行った。

160 mg/kg 体重/日以上を4週間投与されたラットは1例を除き全例死亡し(死亡時期不明)、80 mg/kg 体重/日以下を3又は4週間投与されたほとんどのラットは投与期間中生存した。投与後16か月間の間に著変はみられなかった。臨床症状と剖検所見は述

³ 投与期間が不明であり、毒性学的所見の詳細が報告されていないことから、参考資料とした。

⁴ 試験の詳細が報告されていないことから、参考資料とした。

べられていない。(参照 5)

豪州政府資料では、本試験の NOAEL 等は設定されていない。

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Donryu 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたトルフェナム酸 (5%アラビアゴム水溶液) の 3 か月間強制経口投与 [0 (溶媒)、10、16、24 又は 36 mg/kg 体重/日、投与開始 1~30 日後までは毎日、以後 6 日/週の投与] による亜急性毒性試験が実施された。3 か月間の投与終了後、5 週間の回復期間が設定された。毒性所見を表 6 に示した。

死亡例では、消瘦、消化管の炎症、出血潰瘍、穿孔及び周囲組織との癒着、腹水貯留がみられたが、それ以外に投与に関連した病変はみられなかった。

36 mg/kg 体重/日投与群の雌雄ともに、それぞれ投与 18 日及び 24 日後までは体重増加抑制がみられたが、投与終了時では対照群との差がなかった。

剖検では、16 及び 24 mg/kg 体重/日投与群の 1~2 例に胃底部のびらん、空腸や回腸に出血痕、潰瘍及び修復過程を示す嚢胞状硬化等が不定にみられたが、16 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査では、対照群と差はみられなかった。24 mg/kg 体重/日投与群では少数例に絨毛頭部の上皮の軽微な剥離がみられた。

回復期間後では、有意な病変は認められなかった。(参照 12)

食品安全委員会は、24 mg/kg 体重/日投与群に腸絨毛頭部の軽度な剥離がみられたことから、NOAEL を 16 mg/kg 体重/日と設定した。

表 6 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
36 mg/kg 体重/日	・胸腺の絶対及び相対重量の低値	・RBC 及び Hb の低下 ・腸絨毛頭部の軽度な変性壊死
24 mg/kg 体重/日以上	・腸絨毛頭部の軽度な剥離 (少数例)	・腸絨毛頭部の軽度な剥離 (少数例)
16 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 12 匹/群) を用いたトルフェナム酸 (5%アカシアガム懸濁液) の約 6 か月間強制経口投与 (0、12.5、25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、6 日/週) による亜急性毒性試験が実施された。投与開始後 188~226 日に生存例が安楽死処置された。EMA 評価書及び豪州資料で報告されている所見をそれぞれ表 7 に示した。(参照 3、5、9)

① EMA

一般的に潰瘍形成、時には腹膜炎や死の転帰を伴う穿孔が胃腸管病変として認められた。

この試験は必ずしも GLP を遵守して実施されていないが、EMA は 6 か月間の反復

経口投与による毒性試験の無作用量 (NOEL) を 25 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、9)

② 豪州政府資料

12.5～50 mg/kg 体重/日投与群の被験動物は正常に成長した。

試験終了時には Ht の軽度の用量相関的な低下が観察された。尿検査値には投与に関連した所見はみられなかった。豪州政府資料では、本試験における NOEL は 25 mg/kg 体重/日と設定されている。(参照 5、10)

食品安全委員会は、豪州政府資料において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞の空胞変性、肝実質の円形細胞浸潤等が報告されていることを考慮し、本試験の NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。

表 7 ラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	EMEA	豪州
	雌雄	雌雄
200 mg/kg 体重/日		・全例死亡
100 mg/kg 体重/日以上	・腹膜炎及び胃潰瘍	・高死亡率(100 mg/kg 体重/日)、 成長抑制 ・胃潰瘍、腹膜炎、空腸潰瘍 ・脂肪肝 ・胸腺のリンパ小節過形成
50 mg/kg 体重/日	・死亡率上昇 ・腎傍髄質の石灰化	・肝細胞空胞変性、肝実質円形細胞浸潤 ・脾臓のリンパ小節過形成
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 9 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Donryu 系、雌雄各 28 匹/群) を用いた 9 か月間経口投与 (0、5、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日、投与 1～45 日後まで毎日、以後 6 日/週) による亜急性毒性試験が実施された。投与終了後 4 週間の回復期間が設定された。各試験でみられた毒性所見を表 8 に示した。

一般的に潰瘍形成、時には腹膜炎や死の転帰を伴う穿孔が胃腸管病変として認められた。

本試験は必ずしも GLP を遵守して実施されていないが、EMEA は 9 か月間の反復経口投与による毒性試験の NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、9、13)

食品安全委員会は、本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群で腸絨毛先端の増生がみられたと考えられることから、NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

表 8 ラットを用いた9か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雌雄
40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡、成長抑制、摂餌量の低下 ・ALTの低下 ・死亡例：消化管の炎症及び壊死性潰瘍性炎症
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腸絨毛先端の増生
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

(6) 10日間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料⁵＞

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にトルフェナム酸を10日間静脈内投与（4、8、12又は16 mg/kg 体重/日）したところ、“逃亡と防御”反応を示し、投与部位に炎症がみられた。剖検では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の腸管に軽度の出血性損傷がみられ、それが唯一の投与による有害反応であった。（参照 5）

(7) 1か月間亜急性毒性試験（ウサギ）

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）を用いたトルフェナム酸の1か月間経口投与（0、1、4、16又は64 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

4 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率の増加がみられた。16 mg/kg 体重/日投与群では体重減少がみられた。病理組織学的検査では、4 mg/kg 体重/日投与群では胃腸の粘膜上皮の小さな壊死がみられたが、64 mg/kg 体重/日投与群では潰瘍及びびらんがみられた。

EMEAは、本試験におけるNOELを1 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、9）

食品安全委員会は、本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群に死亡率の増加及び胃腸の粘膜上皮の壊死がみられたことから、NOAELを1 mg/kg 体重/日と設定した。

(8) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（品種及び性別不明、6匹/群）を用いたトルフェナム酸の28日間経口投与（0、15、30又は60 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。EMEA評価書及び豪州政府資料で報告されている所見をそれぞれ表9に示した。（参照 3、5、9）

① EMEA

EMEAは、本試験に用いた動物数が少なすぎるため、本試験のNOELを設定できなかったとしている。（参照 3、9）

② 豪州政府資料

豪州政府資料では、本試験のNOAEL等は設定されていない。（参照 5）

⁵ 静脈内投与であることから参考資料とした。

食品安全委員会は、豪州政府資料において、15 mg/kg 体重/日以上投与群に血性下痢、RBC 及び Ht の軽度低下等が報告されていることを考慮し、NOAEL を設定できず、本試験の最小毒性量 (LOAEL) を 15 mg/kg 体重/日と設定した。

表 9 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の毒性所見

投与量	EMEA	豪州
	雌雄	雌雄
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC パラメーターの低下、BUN の軽度の増加 ・精巣重量の低値及び卵巣重量の増加 ・回腸腸絨毛先端の粘膜出血及びびらん 	<ul style="list-style-type: none"> ・雄：BUN 増加 ・雄：精巣重量軽度低下 ・雌：卵巣重量軽度増加
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb の軽度の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・回腸及び結腸に表在性出血病巣
15 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし (15 mg/kg 体重/日)	<ul style="list-style-type: none"> ・血性下痢 (60 mg/kg 体重/日投与群で顕著) ・RBC 軽度減少及び Ht 軽度低下 (60 mg/kg 体重/日投与群で顕著) ・雌：BUN 増加、TP 低下

(9) 6 か月間亜急性毒性試験 (ミニブタ)

ミニブタ (品種及び性別不明、4 頭/群) を用いたトルフェナム酸の 6 か月間のカプセル経口投与 (0、20、40、80 又は 160 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。EMEA 評価書及び豪州政府資料で報告されている所見をそれぞれ表 10 に示した。

(参照 3、5)

① EMEA

EMEA は、NOEL を決められなかったとしている。(参照 3、9)

② 豪州政府資料

臨床観察及び臨床病理学的検査に著変はなかった。

豪州政府資料では、NOEL はなかったとしている。(参照 5)

食品安全委員会は、EMEA 評価書及び豪州政府資料において、20 mg/kg 体重/日以上投与群に腎病変 (又は腎尿細管細胞変性及び線維化) が報告されていることを考慮し、NOAEL を設定できず、本試験の LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

表 10 6 か月間亜急性毒性試験 (ミニブタ) 毒性所見

投与量	EMEA	豪州
	雌雄	雌雄

160 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・胃潰瘍	・胃びらん (全例)
80 mg/kg 体重/日	・腎顆粒球円柱	・胃びらん (1/4 例)
40 mg/kg 体重/日	・腎線維化	・腎尿細管細胞変性及び線維化 (2/4 例)
20 mg/kg 体重/日以上	・腎病変 (非結晶性円柱)	・腎尿細管細胞変性及び線維化 (1/4 例) (20 mg/kg 体重/日)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 80 週間反復投与毒性試験 (マウス)

マウス (CD1 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたトルフェナム酸の 80 週間混餌投与 (0、15、30 又は 60 mg/kg 体重/日) による反復投与毒性⁶試験が実施された。(参照 3、5) 60 mg/kg 体重/日投与群では試験の早期に突然死があり、投与量が数回変更され、最終的に 43 週目から 5 mg/kg 体重/日に変更された (以下「60/5 mg/kg 体重/日投与群」という)。

全ての投与群の摂餌量は対照群と同程度であり、達成投与量は許容限界以内であった。

0、15、30 及び 60/5 mg/kg 体重/日投与群における突然死/安楽死処置発生率は、それぞれ雄では 24%、44%、62%及び 60%、雌では 28%、44%、60%及び 58%であった。早期死亡例の切迫死に関連した症状は体重減少、円背及び腹部膨満であった。

血液学的及び血液生化学的検査、尿検査並びに臓器重量の記載はなかった。

非腫瘍性の病理所見は、30 mg/kg 体重/日投与群における広範囲の腹膜炎及び腸潰瘍を伴う腹部炎症に限られていた。30 mg/kg 体重/日投与群の肝臓に慢性炎症性細胞浸潤の増加がみられた。腫瘍の増加は認められなかった。

豪州政府資料では、本試験における NOEL は 15 mg/kg 体重/日と設定されている。(参照 5)

EMA は、本試験において、発がん性は認められなかったとしている。また、本試験では NSAIDs で予想される典型的な毒性である腸潰瘍がみられており、マウスの腸潰瘍に関する NOEL を得ることはできなかったとしている。(参照 3、9)

食品安全委員会は、本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群に死亡率の上昇がみられたことから、NOAEL を設定できず、本試験の LOAEL を 15 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性は認められなかった。

(2) 104 週間反復投与毒性試験 (ラット)

ラット (CD 系、雌雄各 50 匹/群) にトルフェナム酸の 104 週間混餌投与 (0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日) による反復投与毒性⁷試験が実施された。(参照 3、5)

全ての投与群の摂餌量は対照群と同程度であり、達成投与量は許容限界以内であった。

⁶ 参照 5 の資料には “Chronic studies” とあり、併合試験かどうかの確認がとれないことから、反復投与毒性試験と記載した。

⁷ 参照 5 の資料には “Chronic studies” とあり、併合試験かどうかの確認がとれないことから、反復投与毒性試験と記載した。

0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群における突然死/安楽死処置発生率は、それぞれ雄では 40%、44%、42%及び 82%、雌では 52%、54%、32%及び 76%であった。早期死亡例の切迫死に関連した症状は、体重減少、円背及び立毛であった。60 mg/kg 体重/日投与群の雄の約半数及び雌の約 1/3 に投与に関連した腸潰瘍を伴う腹膜炎及び腹部炎症がみられた。

血液生化学的検査、尿検査又は臓器重量の記載はなかった。

病理組織学的検査が対照群及び 60 mg/kg 体重/日投与群のみ実施された。60 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に腎乳頭壊死の増加がみられ、同投与群の雌には皮質嚢胞を含む腎症が、雄では WBC が増加した。腫瘍の増加は認められなかった。

豪州政府資料では、本試験における NOEL は 30 mg/kg 体重/日と設定されている。
(参照 5)

EMEA は、本試験では、発がん性は認められなかったとしている。また、NSAIDs で予想される典型的な毒性である腸潰瘍及び腎乳頭壊死がみられた。ラットにおける腎乳頭壊死に関する NOEL を得ることはできなかったとしている。(参照 3、9)

食品安全委員会は、病理組織学的検査が対照群及び 60 mg/kg 体重/日投与群のみの実施であり、十分に行われていないことから、NOAEL 等を設定することはできなかった。発がん性は認められなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖発生毒性試験 (ラット)

ラット (CD 系、雌雄各 30 匹/群) を用いたトルフェナム酸の強制経口投与 (0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日) による生殖発生毒性試験が実施された。投与期間は、雄では交配前から交配期間を通して、雌では交配 14 日前から哺育 2 日までと設定された。一群当たり 15 匹の雌を妊娠 13 日に検査し、残りの雌を自然分娩させて、哺育児を離乳する際に検査した。F₁ 雌雄各 15 匹を選抜して交配し、F₂ 児動物を哺育 20 日に検査した。

(参照 3、5、9)

① EMEA

40 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間の僅かな延長又は難産が観察されたが、これらの異常は 20 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなかった。この影響はトルフェナム酸の投与によるものとされた。

雌雄の受胎能又は次世代に影響はなかった。

EMEA は、母体毒性及び胎児毒性に関する NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、9)

② 豪州政府資料

20 mg/kg 体重/日以上投与群の分娩又は授乳中の雌の一部が、瀕死状態に陥るか死亡した。剖検では、消化管の潰瘍又は出血が共通してみられた。生存個体の繁殖に関する指標には、妊娠期間及び分娩に要した時間が僅かに延長したことを除き、変化はみられなかった。40 mg/kg 体重/日投与群では、母体毒性を反映して児の 4 日生存率が低下し

た。催奇形性は認められなかった。F₁世代の身体的発達は正常であった。

トルフェナム酸が関与したとみなされる F₂児への影響はみられなかった。

豪州政府資料では、母体毒性に対する NOEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されている。
(参照 5)

食品安全委員会は、豪州政府資料において、20 mg/kg 体重/日投与群で分娩又は授乳中の雌の死亡が報告されていることを考慮し、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。また、EMEA 評価において、次世代に対する影響はないと報告されていることを考慮し、胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

(2) 交配前及び妊娠初期投与試験 (ラット)

ラット (Donryu 系、雌雄各 20 匹/群) に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与 [0 (溶媒)、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、溶媒: 5%アラビアゴム水溶液] して、交配前及び妊娠初期投与試験が実施された。投与期間は、雄では妊娠 60 日前から交配期間を通して、雌では交配 14 日前から妊娠 7 日まで設定された。

24 mg/kg 体重/日投与群の雌では、交配前から投与期間を通じて摂餌量の低下がみられた。雌の性周期、交尾率及び妊娠率に異常はみられなかった。雌を妊娠 20 日に開腹して子宮内容を検査したところ、各投与群における着床数、黄体数、胚死亡率、生存胎児数、性比及び胎盤重量といった指標に対照群との間で差はみられなかった。生存胎児体重のみ対照群よりも有意に大きかった。

各投与群における胎児の化骨状態には、体重の増加に関連して、対照群と同等又はそれ以上に促進される傾向がみられた。14 肋骨が全群にみられたが、出現頻度に差はなかった。(参照 14)

食品安全委員会は、24 mg/kg 体重/日投与群の雌に摂餌量の低下がみられたが、体重変化を伴わなかったことから、毒性とはみなさなかった。したがって、母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。また、繁殖能に対する NOAEL を同様に最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ①

ラット (Wistar 系、14~24 匹/群) に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与 (0、3.75、7.5 又は 15 mg/kg 体重/日) して、周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与は妊娠 15 日から授乳期を通して哺育 21 日まで行われた。本試験では、児動物の発達又は行動に関する評価は実施されていない。(参照 3、5、9、10)

母動物に有害影響は認められず、体重に影響はみられなかった。投与群において妊娠期間が最大 3 日間延長したが、対照群との差は 15 mg/kg 体重/日投与群でのみ統計学的に有意であった。児動物の検査値に投与による影響はみられなかった。15 mg/kg 体重/日投与群では、哺育期間中に平均哺育児数が僅かに減少 (哺育児死亡数として 1.3 匹/腹) したが、対照群の値 (0.7 匹/腹) との差は統計学的に有意ではなかった。

豪州政府資料では、15 mg/kg 体重/日投与群における妊娠期間の延長により、母体毒性の NOEL は 7.5 mg/kg 体重/日、周産期及び授乳期の発達に関する NOEL は最高用量

の 15 mg/kg 体重/日と設定されている。(参照 5)

EMEA は、本試験の NOEL を 3.75 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、9)

食品安全委員会は、EMEA 評価書の NOEL 設定の根拠が明確でなく、豪州政府資料において、15 mg/kg 体重/日投与群の妊娠期間の延長が報告されていることを考慮し、母動物に対する NOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を最高用量の 15 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ②

ラット (Donryu 系、20~21 匹/群) に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与 [0 (溶媒)、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、溶媒: 5%アラビアゴム水溶液] して、周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与期間は妊娠 17 日から哺育 21 日までと設定された。

24 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、分娩前日に有意な体重増加抑制が認められ、分娩後の体重も他群より低く推移した。分娩障害により母動物 2 例が死亡し、4 例に軽度の分娩遅延がみられた。12 mg/kg 体重/日以下投与群の母動物には、異常は何もみられなかった。

いずれの投与群においても、産児数、分娩率及び F₁ 出生児の外観に異常はみられず、性比に偏りは生じなかった。24 mg/kg 体重/日投与群では、死亡例はなかったが、生後 7 日までの哺育児死亡率が有意に高かった。F₁ 出生児の体重は、24 mg/kg 体重/日投与群で雌雄ともに抑制された。6 mg/kg 体重/日投与群の雌でも対照群の値よりやや低かったが、12 mg/kg 体重/日投与群の値は対照群の値とほぼ同じであった。

児動物の生後発達、性成熟、行動、学習及び生殖機能に異常は認められず、F₂ 胎児に対する影響もみられなかった。(参照 14)

食品安全委員会は、24 mg/kg 体重/日投与群の母動物において分娩障害及び遅延がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 12 mg/kg 体重/日と設定した。また、同投与群の哺育児死亡率が有意に高値を示したことから、児に対する NOAEL を 12 mg/kg 体重/日と設定した。

(5) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明) を用いたトルフェナム酸の強制経口投与 (0、10、20、40 又は 80 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 8 日から 17 日まで実施され、母動物を妊娠 21 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。

妊娠期間中に、80 mg/kg 体重/日投与群の 3/10 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 1/15 例が死亡した。他の母動物には、体重増加量及び同腹児数に投与による影響はみられなかったが、吸収胚数が投与量とともに増加傾向を示した (対照群 2/143 例、10 mg/kg 体重/日 3/117 例、20 mg/kg 体重/日 7/137 例、40 mg/kg 体重/日 10/131 例、80 mg/kg 体重/日 5/80 例)。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 腹のみに死亡胎児 (5 例) が発生した。この群では、胸骨に骨化中心の欠如及び虹彩の色素沈着も高頻度でみられた。しかし、80 mg/kg 体重/日投与群では胎児死亡率の増加はみられなかった。また、全ての投与群の胎

児の異常所見の発現率の増加はみられなかった。

催奇形性作用は認められなかったが、投与期間がラットにおける器官形成期の全期間（妊娠 6～15 日）と厳密には一致していない。豪州政府資料では、母体毒性に関する NOEL は 40 mg/kg 体重/日、胚毒性に対する NOEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 5、10）

食品安全委員会は、豪州政府資料において、80 mg/kg 体重/日投与群の母動物の死亡及び 20 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収胚数の増加が報告されていることを考慮し、母動物に対する NOAEL を 40 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

（6）器官形成期投与試験（ラット）

ラット（Donryu 系、雌 30～31 匹/群）に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与 [0（溶媒）、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液] して、器官形成期投与試験が実施された。投与期間は、妊娠 7 から 17 日までと設定された。1 群の 2/3 の母動物を妊娠 20 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。残りの母動物は自然分娩させ、児動物の発育、分化、行動、学習及び生殖機能を検査した。

各投与群の母動物に投与に関連した症状の発現はなく、妊娠期間及び分娩後のいずれの時期においても、体重、摂餌量及び飲水量に对照群との間で有意な差は認められなかった。

各投与群における黄体数、着床数、胚死亡率及び生存胎児数には、对照群との間で有意な差はみられなかった。一方、各投与群の胎盤重量が用量相関的に増加し、对照群との差は全ての投与群で有意であったが、この所見の毒性学的意義は明らかでない。性比については、对照群の 0.864 に対し 24 mg/kg 体重/日投与群で 1.404 と相反する偏りがみられた。外表及び内部の観察では、对照群に矮小児を 1 例認めたのみであった。骨格検査では、化骨進行度に変化はなく、特記すべき異常はみられなかった。

いずれの母動物も正常に分娩した。各投与群における産児数、分娩率、死亡児数及び性比に对照群との間で有意な差はみられず、外表異常も出現しなかった。児の分化、行動、学習及び生殖機能に異常はみられなかった。（参照 14）

食品安全委員会は、最高用量の 24 mg/kg 体重/日投与群の母動物、胎児及び児動物に影響がみられなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

（7）発生毒性試験（ウサギ）①

ウサギ（日本白色種、10～12 匹/群）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、3、6、12、24 及び 48 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 6 日から 18 日まで実施され、母動物を妊娠 29 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。

12 mg/kg 体重/日以上投与群では投与期間中における母動物の体重増加が抑制され、48 mg/kg 体重/日投与群では投与開始後 5 日間にわたって投与開始時の体重を下回った。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群における母動物の体重増加量は、試験期間を通じて对照群

の値とほぼ同じであった。

平均着床数及び平均生存胎児数については 12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で有意な低下がみられ、平均胎児体重及び平均胎盤重量については 3、6、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で有意な増加がみられた。しかし、これらの値に用量相関性はなく、48 mg/kg 体重/日投与群では対照群とほぼ同程度であったことから、トルフェナム酸の影響はなかったと考えられた。

生存胎児の奇形学的検査では、いずれの投与群においても異常や変異の誘発は認められなかった。最低用量の 3 mg/kg 体重/日投与群でも胎盤重量及び胎児体重の有意な増加が誘導された。(参照 3、9、15)

EMEA は本試験に NOEL を設定していない。

食品安全委員会は、12 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中における母動物の体重増加が抑制されたことから、母動物に対する NOAEL を 6 mg/kg 体重/日と設定した。また、いずれの投与群においても胎児に対する影響が認められなかったことから、胎児に対する NOAEL を最高用量の 48 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ウサギ (品種及び匹数不明) を用いたトルフェナム酸の強制経口投与 (0、12.5、25 又は 50 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 5 日から 16 日まで実施され、母動物を妊娠 28 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。

50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられた。妊娠率や胎児に関連する指標には、いずれの群にも変化はみられなかった。胚及び胎児の発達に影響はみられなかった。

豪州政府資料では、本試験では催奇形性は認められなかったが、投与期間がウサギにおける器官形成期の全期間 (通常妊娠 6~18 日) を満たしていないとしている。50 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制に基づき、母体毒性の NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 5)

食品安全委員会は、豪州政府資料において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制が報告されていることを考慮し、母動物に対する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

8. その他の試験

(1) 安全性試験 (ラット) <参考資料⁸>

ラット (系統、性別及び匹数不明) の腰背部への Tolfedine 注射液 (4%トルフェナム酸) の筋肉内投与により局所の充血、浮腫、線維化及び壊死が生じた。投与 14 日後には、病変は軽度となり、21 日後には線維化のみが残り、時折筋線維の褐変を伴っていた。

(参照 5)

⁸ 筋肉内投与であり、用量を含め試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

(2) 安全性試験 (牛及び豚) <参考資料⁹>

乳牛 (品種、性別及び頭数不明) を用いた安全性試験において、18 及び 20 mg/kg 体重/日のトルフェナム酸の単回静脈内投与により一過性の神経障害が誘導されたが死には至らなかった。肝臓のパラメーターの変化と神経障害の間に関連性があることが示唆された。これらの副作用は治療用量の 9~10 倍の高用量で生じており、牛への静脈内投与時のトルフェナム酸の忍容性は良好であった。

牛及び豚への治療用量の 4 倍までの用量の筋肉内投与では忍容性は良好であったが、投与部位の局所反応が報告された。(参照 3)

(3) 薬効試験

トルフェナム酸は、NSAIDs に特徴的な薬理学的特性を示す。動物では、イヌ (1 mg/kg 体重) 及びウサギ (5 mg/kg 体重) において静脈内投与による心血管系及び呼吸器系の影響から薬理学的 NOEL が設定された。

2 種類の水酸化代謝物である D 及び代謝物 G では、トルフェナム酸よりも抗炎症/鎮痛及び潰瘍誘発活性が低かった。(参照 3)

(4) 皮膚感作性試験<参考資料¹⁰>

モルモット (品種、性別及び匹数不明) を用いてトルフェナム酸 (5%液) の皮膚感作性が調べられたが、皮膚感作性は認められなかった。(参照 5)

9. ヒトにおける知見

EU では、トルフェナム酸は抗炎症薬、鎮痛薬及び解熱薬としてヒト用医薬品の使用が認可されている。炎症及びリウマチ疾患では 100~200 mg の用量を 1 日 3 回に分けて服用する。16,521 名について実施された有害事象の疫学的試験では、投与されたヒトの 3% に有害反応が示され、最も共通した反応は胃腸障害であった (1.72%)。(参照 3)

感染症により 38.5 °C を超える発熱を示す小児 87 名 (5 か月齢から 15 歳) について、3 種類の *N*-アリールアントラニル酸誘導体 (メフェナム酸、トルフェナム酸及びフルフェナム酸) の解熱作用を比較し、最適用量が調べられた。

3 剤のうちでトルフェナム酸が最も強力な解熱作用を示し、その作用はメフェナム酸の 8 倍及びフルフェナム酸の 3 倍であった。最適解熱用量は、メフェナム酸が 4 mg/kg 体重、トルフェナム酸が 0.5 mg/kg 体重、フルフェナム酸が 1.5 mg/kg 体重であった。これらのアントラニル酸誘導体の解熱作用は抗リウマチ作用より強く、その差はトルフェナム酸で最も顕著であると考えられた。(参照 5)

豪州政府資料では、本試験の 0.5 mg/kg 体重/日を最小薬理学的有効量としている。

EMEA も、小児において、0.5 mg/kg 体重の経口投与により解熱効果が観察されたと報告している。(参照 3)

⁹ 家畜に対する安全性試験であることから、参考資料とした。

¹⁰ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

発熱小児患者 6 名 (2~14 歳、平均 7.5 歳、体重 12~50 kg、平均 29.2 kg) に 1 mg/kg 体重のトルフェナム酸懸濁液を単回経口投与して、トルフェナム酸の薬効が調べられた。トルフェナム酸は服用前と比べると有意に体温を低下させ (約 2 °C)、副作用はなく忍容性は良好であった。(参照 5)

トルフェナム酸 (別名: Clotam) 及びアセチルサリチル酸の 1 週間投与 (600 mg/日) 後の胃腸粘膜に対する影響が検討された。トルフェナム酸は胃炎を生じなかったが、アセチルサリチル酸によりボランティア 6/10 名が中程度の表在性急性胃炎を発症した。(参照 5)

リウマチ性関節炎患者 91 名に、トルフェナム酸を 6 か月間、1 日量 600 mg を 1 日 3 回に分けて投与した (ほとんどの患者は同時に他の抗リウマチ薬を 1 種類以上処方された)。患者の 30% が副作用として、下痢 (8/91 例)、吐き気及び嘔吐 (11/91 例)、排尿障害 (8/91 例)、湿疹 (1/91 例) 及びめまい (2/91 例) を示したが、10% のみがトルフェナム酸によるものであった。6 例で投与を中止する必要があった。諸検査値には著変はみられなかった。(参照 5)

変形性関節症、脊椎関節症、リウマチ性関節炎による関節痛を示す患者 48 名にトルフェナム酸が 6 か月間、1 日量 200 mg を 1 日 3 回に分けて投与された。治療 1 か月後、7 名が下痢、消化不良及び嘔吐の副作用で脱落したが、6 か月後、患者 41 名のうち副作用が認められなかった 9 名が更に 12 か月間治療された。最も高頻度に起きた症状は、軽度な早朝排尿障害 (男性)、頭痛、吐き気、消化不良及び便秘であった。赤血球沈降速度の有意な低下 ($P < 0.01$) を除き、トルフェナム酸の毒性を示唆する所見はみられなかった。(参照 5)

1 日当たりの経口投与量 300 mg を 3 回に分けて投与されたリウマチ疾患を示す患者 15 名について、7 年間の治療後が調べられた。軽度な早朝排尿障害を報告した 3 名の男性以外、副作用はなかった。(参照 5)

デンマークでは、1982 年までに延べ約 500 万日用量分のトルフェナム酸が投与されてきたが、有害反応が報告されたのは僅か 205 例であった。この中でアレルギー反応は 72 例、胃腸管副作用は 46 例、排尿障害は 34 例、肝検査異常値は 3 例、毒性肝炎は 1 例及び血小板減少症は 1 例であった。(参照 5)

III. 国際機関等における評価

1. EMA (EMEA) における評価

EMEA は、1997 年にトルフェナム酸を評価している。

ラットを用いた 9 か月間亜急性毒性試験及び周産期及び授乳期投与試験で得られた NOEL は、それぞれ 10 及び 3.75 mg/kg 体重/日であったが、ウサギを用いた 4 週間（1 か月間）亜急性毒性試験で得られた NOEL は 1 mg/kg 体重/日であったことを考慮すると、ウサギが最も感受性の高い動物種であると EMEA は結論した。したがって、EMEA は、投与期間は 1 か月間ではあるが、ウサギのデータを一日摂取許容量（ADI）の計算に採用した。ウサギにおけるトルフェナム酸の代謝は他の調べられた実験動物やヒトとは異なることから、安全係数は 100 で十分であると考えられ、毒性学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定された。提出された薬理学的データからは NOEL を決めることはできなかったが、小児において 0.5 mg/kg 体重の経口投与で軽度の解熱効果が観察されている。（参照 3）

2. 豪州政府における評価

豪州政府は、2001 年にトルフェナム酸を評価している。

豪州政府は、提出された毒性データから、ラットが最も感受性が高い動物種であると判断した。ラットを用いた二つの生殖毒性試験において、15 mg/kg 体重/日以上用量で妊娠期間が延長し、明瞭な NOEL は 2 世代繁殖試験¹¹における 10 mg/kg 体重/日であった。これらのデータの妥当性及びエンドポイントの性状から適正な安全係数は 100 とされ、豪州政府は毒性学的 ADI を 0.1 mg/kg 体重/日と算出した。しかし、トルフェナム酸は 0.5～1 mg/kg 体重の経口用量で小児の発熱を治療できることが示唆されており、成人の長期の抗リウマチ治療のための用量は 300～600 mg/日（体重 60 kg とすると約 5～10 mg/kg 体重/日）である。これらのことから、ヒトにおける最小の薬理学的有効量の 0.5 mg/kg 体重を選択し、安全係数 100（個体差 10 及び NOEL が得られないことに対する 10）を用いて、薬理学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と算出した。豪州政府は、この薬理学的 ADI は、ラットの 2 世代繁殖試験¹¹の NOEL に対して 2,000 倍の安全マージンがあり、また、NSAIDs 治療により生じることが知られている過敏反応を十分に防止することを保証するものであると説明している。（参照 5、16）

¹¹ 参照 5 の資料では、3 世代と記載されている。

IV. 食品健康影響評価について

ラットを用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与時のトルフェナム酸の吸収率は少なくとも41%であった。主な排泄経路は、ラット、ウサギ、牛、豚及びヒトでは尿であり、一部胆汁排泄がみられた。トルフェナム酸は血漿中では血漿タンパク質と結合し、組織中では、肝臓及び腎臓に多く分布した。トルフェナム酸は未変化のトルフェナム酸、代謝物 C、D 若しくは E として又はこれらの抱合体として排泄された。トルフェナム酸は、ラット及びヒトでは主にグルクロン酸抱合で代謝されるが、ウサギでは異なり、主にグリシン抱合で代謝される。

牛を用いた残留試験の結果から、静脈内及び筋肉内投与では、総残留濃度は最終投与14日後でも投与部位で85,700 ng eq/g、その他の組織で60~90 ng eq/gであった。乳汁では総残留濃度は最終投与3日以内に定量限界近傍となり、トルフェナム酸は最終投与24時間後に20 ng eq/gとなった。また、2回筋肉内投与では、トルフェナム酸は最終投与4日後の肝臓で100 ng/g、投与部位で39,000 ng/gであった。

トルフェナム酸は各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。したがって、トルフェナム酸のADIを設定することは可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から、トルフェナム酸の投与による影響は、主に消化管（びらん及び潰瘍）に認められた。

マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験の結果から、発がん性は認められていない。

ラットを用いた生殖発生毒性試験並びに周産期及び授乳期投与試験の2試験において、分娩障害（難産、分娩遅延及び妊娠期間の延長）がみられたが、12 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなかった。また、ラットを用いた器官形成期投与試験及びウサギを用いた発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。

トルフェナム酸の各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ウサギを用いた1か月間亜急性毒性試験における胃腸粘膜上皮の壊死であり、NOAELは1 mg/kg 体重/日であった。豪州政府は、0.5 mg/kg 体重/日の経口投与量で発熱した小児に解熱効果があることを報告し、この用量をヒトにおける最小有効用量としている。豪州政府はこの最小有効用量を薬理的 ADI の根拠としているが、この用量は発熱した小児に対する値であり、一般的なヒトに対する値ではないこと、最小影響量（LOEL）であって LOEL ではないこと、及びウサギはラットやヒトと異なり、主にグリシン抱合で代謝されるため、未変化のトルフェナム酸の影響を受けやすいと考えられることから、ヒトの最小有効用量を ADI の根拠とすることは適切ではなく、ウサギの毒性学的試験で得られた NOAEL を ADI の根拠とすることが適当であると食品安全委員会は判断した。

これらのことから、トルフェナム酸のADIの設定に当たっては、ウサギを用いた1か月間亜急性毒性試験のNOAEL（1 mg/kg 体重/日）に安全係数として100を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

以上より、トルフェナム酸の食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

トルフェナム酸 0.01 mg/kg 体重/日

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

表 11 EMA 及び豪州における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	豪州
マウス	80 週間反復 投与毒性	0、15、30、60 (混餌)	— 腸潰瘍 発がん性なし	15 (NOEL) 腹膜炎、慢性炎症 腫瘍の増加なし
ラット	6 か月間亜急 性毒性	0、12.5、25、50、 100、200 (強制経口)	25 (NOEL) 死亡率上昇	25 (NOEL) 肝細胞空胞変性等
	9 か月間亜急 性毒性	0、5、10、20、40 (経口)	10 (NOEL) 胃腸管病変	
	104 週間反復 投与毒性	0、15、30、60 (混餌)	— 腸潰瘍、腎乳頭壊死 発がん性なし	30 腸潰瘍、腎乳頭壊死 腫瘍の増加なし
	生殖発生毒性 ¹²	0、10、20、40 雄：交配前～交配 期間、雌：交配 14 日前～哺育 2 日ま で (強制経口)	(Seg I と Seg III 報告) 10 (NOEL) 母体/胎児毒性 40：妊娠期間の僅かな延 長	10 (NOEL) 死亡/消化管潰瘍
	周産期及び授 乳期投与	0、3.75、7.5、15 妊娠 15 日から哺 育 21 日まで(強制 経口)	3.75 (NOEL) 催奇形性なし	母体毒性：7.5 妊娠期間の延長 児の発達：≥15 催奇形性なし
	発生毒性	0、10、20、40、80 妊娠 8～17 日 (強 制経口)		母体毒性：40 胚毒性：10 催奇形性なし
ウサギ	薬効試験	投与量不明 (静脈内)	5 (NOEL) 心血管系及び呼吸器系の 影響	
	1 か月間亜急 性毒性	0、1、4、16、64 (経口)	1 (NOEL) 胃腸管病変	
	発生毒性	0、12.5、25、50 妊娠 5～16 日 (強 制経口)		母体毒性：25 体重増加抑制 催奇形性なし
		0、3、6、12、24、 48 妊娠 6～18 日 (強 制経口)	— 胎盤/胎児重量の増加	
イヌ	薬効試験	投与量不明 (静脈内)	1 (NOEL) 心血管系及び呼吸器系の 影響	
	28 日間亜急 性毒性	0、15、30、60 (経口)	— 胃腸管病変	— ≥30：出血性病変

¹² 参照 3 の資料では Seg I 及び Seg III、参照 5 の資料では 3 世代試験として報告されている。

ミニブ タ	6 か月間亜急性 毒性	0、20、40、80、160 (カプセル経口)	— 腎病変	— 腎尿細管変性及び線維化
ヒト	小児症例報告	0.5～1	0.5 軽度の解熱効果	0.5 (解熱有効量)
毒性学的 ADI			ADI : 0.01 SF : 100	ADI : 0.1 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ウサギ 1 か月間亜急性毒 性 (NOEL : 1)	ラット生殖発生毒性 (NOEL : 10)
薬理的 ADI			/	ADI : 0.005 SF : 100
薬理的 ADI 設定根拠資料				ヒト小児症例報告 (最小 薬理学的有効量 : 0.5)
ADI			0.01	0.005

/ : 該当なし、— : NOEL 等を設定できず

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
A	<i>N</i> -(3-chloro-2-methylphenyl)-3-hydroxyanthranilic acid
C	<i>N</i> -(3-chloro-4-hydroxy-2-methylphenyl)-anthranilic acid
D	<i>N</i> -(3-chloro-2-hydroxymethylphenyl)-anthranilic acid
E	<i>N</i> -(3-chloro-2-formylphenyl)-anthranilic acid
F	<i>N</i> -(2-carboxy-3-chlorophenyl)-anthranilic acid
G	<i>N</i> -(3-chloro-4-hydroxy-2-hydroxymethylphenyl)-anthranilic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	薬物濃度時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	最高濃度
COX	シクロオキシゲナーゼ
CVMP	動物用医薬品委員会
EMA (EMEA)	欧州医薬品庁 (欧州医薬品審査庁)
GLP	優良試験所基準
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小影響量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
NSAID(s)	非ステロイド性抗炎症薬
PG	プロスタグランジン
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 15th Ed., 2013
3. EMEA: Tolfenamic Acid: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1997
4. National Registration Authority (NRA): Chemistry and Residues Evaluation Section EVALUATION REPORT, 2001
5. National Registration Authority (NRA): TOLFENAMIC ACID, 2001
6. Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Backman C: Human pharmacokinetics of tolfenamic acid, a new anti-inflammatory agent. European journal of clinical pharmacology. 1981; 19(5): 359-365. (抜粋)
7. 国仲晃行、菅井憲一、斎藤俊隆、森登、木村良平、村田敏郎：新抗炎症薬 N-(3-Chloro-2-methylphenyl)anthranilic Acid (GEA 6414) の代謝に関する研究（第1報）ヒト、イヌ、ウサギおよびラットの尿中代謝物。薬学雑誌、1981年、101巻3号、232～238 ページ
8. Lindén IB, Parantainen J, Vapaatalo H: Inhibition of prostaglandin biosynthesis by tolfenamic acid in vitro. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1976; 5(3): 129-32.
9. 厚生労働省追加提出資料（問合せに対する EMA の回答）（未公表）
10. 厚生労働省追加提出資料（問合せに対する豪州政府の回答）（未公表）
11. 尾崎正毅、国兼和敏、五十嵐義則、対馬一雄、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 I 急性毒性。東邦医学会雑誌、1983年、29巻6号、851-855 ページ
12. 対馬一雄、尾崎正毅、国兼和敏、五十嵐義則、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 II ラット亜急性毒性。東邦医学会雑誌、1983年、29巻6号、856-869 ページ
13. 五十嵐義則、尾崎正毅、国兼和敏、対馬一雄、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 III ラット慢性毒性。東邦医学会雑誌、1983年、29巻6号、870-888 ページ
14. 檜山忠男、国兼和敏、尾崎正毅、対馬一雄、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の生殖試験 I ラット交配前と妊娠初期、器官形成期および周生期と授乳期投与。東邦医学会雑誌、1983年、29巻6号、889-907 ページ
15. 檜山忠男、国兼和敏、尾崎正毅、五十嵐義則、対馬一雄：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の生殖試験 II ウサギ器官形成期投与。東邦医学会雑誌、1983年、29巻6号、908-912 ページ
16. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 31 December 2014

