参考資料

食品衛生分科会　審議事項

① 食品中の農薬等の残留基準の設定について
・フルキサメタミド（新規の国内登録申請）　・・・・　１
② 乳幼児を対象とする調製液状乳の
規格基準の設定について　・・・・　８３

厚生労働省発生食0322第８号
平 成 ３０ 年 ３ 月 ２２ 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋 田 充 殿

厚生労働大臣 加 藤 勝 信

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準等について

（残留基準の見直し）
動物用医薬品モネパンテル
農薬及び動物用医薬品テフルベンズロン
農薬ジベレリン
農薬ジメテナミド
農薬フルキサピリキサド
農薬フルキサメタミド
農薬ヘプタクロル

以上

平成 30 年５月 29 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 30 年３月 22 日付け厚生労働省発生食 0322 第８号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づくフルキサメタミドに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルキサメタミド

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

１．概要

（１）品目名：フルキサメタミド[Fluxametamide (ISO)]

（２）用　途：殺虫剤

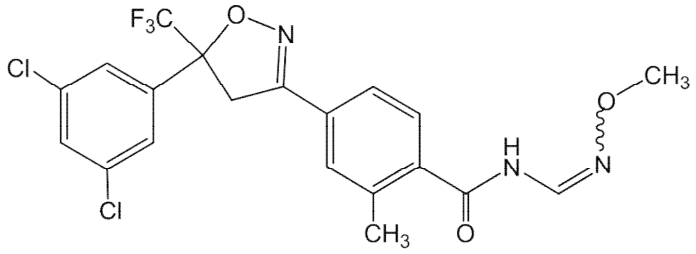
イソオキサゾリン骨格を有する殺虫剤である。GABA（γ-アミノ酪酸）の伝達を非競合的に阻害し、神経を攪乱させることにより殺虫作用を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

4-[5-(3,5-Dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-*N*-{(*EZ*)-[(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide (IUPAC)

Benzamide, 4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl) 3-isoxazolyl]-*N*-[(methoxyamino)methylene]-2-methyl- (CAS：No. 928783-29-3)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{20}H_{16}Cl_2F_3N_3O_3$
分 子 量	474.26
水溶解度	5.4×10^{-5} g/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 5.0
（ラセミ体、R 体：S 体＝1：1）	

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

（１）国内での使用方法

①　10.0%フルキサメタミド乳剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｷｻﾒﾀﾐﾄﾞを含む農薬の総使用回数
さといも	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ	2000～3000倍	100～300L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内
かんしょ	ﾅｶｼﾞﾛｼﾀﾊﾞ						
だいこん	ｺﾅｶﾞ ﾊｲﾏﾀﾞﾗﾉﾒｲｶﾞ ｶﾌﾞﾗﾊﾊﾞﾁ ｷｽｼﾞﾉﾐﾊﾑｼ						
はくさい	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ						
キャベツ	ｺﾅｶﾞ ｱｵﾑｼ ｳﾜﾊﾞ類 ﾖﾄｳﾑｼ ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ ﾈｷﾞｱｻﾞﾐｳﾏ						
カリフラワー	ｺﾅｶﾞ ｱｵﾑｼ						
ブロッコリー	ｺﾅｶﾞ ｱｵﾑｼ ﾖﾄｳﾑｼ						
レタス 非結球レタス	ﾅﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ			収穫3日前まで			
たまねぎ	ﾈｷﾞｱｻﾞﾐｳﾏ			収穫7日前まで			
ねぎ	ﾈｷﾞｺｶﾞ ﾈｷﾞﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ ﾈｷﾞｱｻﾞﾐｳﾏ						
トマト ミニトマト	ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ ｺﾅｼﾞﾗﾐ類 ﾄﾏﾄﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ	2000倍		収穫前日まで			
ピーマン	ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ						
なす	ｺﾅｼﾞﾗﾐ類 ｱｻﾞﾐｳﾏ類 ﾊﾀﾞﾆ類 ﾁｬﾉﾎｺﾘﾀﾞﾆ						

① 10.0%フルキサメタミド乳剤（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用
方法</th><th>ﾌﾙｷｻﾒﾀﾐﾄﾞ
を含む
農薬の総
使用回数</th></tr>
<tr><td>きゅうり</td><td>ｱｻﾞﾐｳﾏ類
ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ｳﾘﾉﾒｲｶﾞ
ﾄﾏﾄﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ
ﾊﾀﾞﾆ類</td><td rowspan="3">2000 倍</td><td rowspan="8">100～300
L/10 a</td><td rowspan="3">収穫前日まで</td><td rowspan="9">2 回以内</td><td rowspan="10">散布</td><td rowspan="9">2 回以内</td></tr>
<tr><td>すいか</td><td>ｱｻﾞﾐｳﾏ類
ｺﾅｼﾞﾗﾐ類
ﾊﾀﾞﾆ類</td></tr>
<tr><td>メロン</td><td>ｱｻﾞﾐｳﾏ類
ｺﾅｼﾞﾗﾐ類
ｳﾘﾉﾒｲｶﾞ
ﾊﾀﾞﾆ類</td></tr>
<tr><td>だいず</td><td>ﾏﾒｼﾝｸｲｶﾞ
ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ</td><td rowspan="4">2000～
3000 倍</td><td>収穫 14 日前
まで</td></tr>
<tr><td>豆類(未成熟、ただし、えだまめ、さやえんどうを除く)</td><td>ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ</td><td rowspan="3">収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>さやえんどう</td><td>ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ﾅﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ</td></tr>
<tr><td>えだまめ</td><td>ﾏﾒｼﾝｸｲｶﾞ
ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ</td></tr>
<tr><td>いちご</td><td>ｱｻﾞﾐｳﾏ類
ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ﾊﾀﾞﾆ類</td><td rowspan="2">2000 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">茶</td><td>ﾁｬﾉｺｶｸﾓﾝﾊﾏｷ
ﾖﾓｷﾞｴﾀﾞｼｬｸ
ﾁｬﾉﾎｿｶﾞ
ﾁｬﾄｹﾞｺﾅｼﾞﾗﾐ</td><td rowspan="2">200～400
L/10 a</td><td rowspan="2">摘採 14 日前
まで</td><td rowspan="2">1 回</td><td rowspan="2">1 回</td></tr>
<tr><td>ｻﾋﾞﾀﾞﾆ類
ﾁｬﾉﾎｺﾘﾀﾞﾆ</td><td>2000～
3000 倍</td></tr>
</table>

３．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・フルキサメタミド

②　分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4:1）混液で抽出、または試料に水を加えて膨潤後アセトニトリルで抽出し、C_{18} カラム、グラファイトカーボンカラム又はグラファイトカーボン/PSA 積層カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

茶浸出液は、C_{18} カラム及びグラファイトカーボン/PSA 積層カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

４．魚介類における推定残留濃度

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、本剤の水産動植物被害予測濃度[注 1)]及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留濃度を算出した。

（１）水産動植物被害予測濃度

本剤が水田以外において使用されることから、非水田 PECtier1[注 2)] を算出したところ、0.00079 μg/L となった。

（２）生物濃縮係数

^{14}C 標識フルキサメタミド（第一濃度区：5 μg/L、第二濃度区：0.5 μg/L）を用いた 28 日間の取込期間及び 28 日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。フルキサメタミドの分析の結果から、BCFss[注 3)] は 2608 L/kg（第一濃度区）、2625 L/kg（第二濃度区）、BCFk[注 4)] は 2759 L/kg（第一濃度区）、2964 L/kg（第二濃度区）と算出された。

（３）推定残留濃度

（１）及び（２）の結果から、フルキサメタミドの水産動植物被害予測濃度：0.00079 μg/L、BCF：2964 L/kg とし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

推定残留濃度 ＝ 0.00079 μg/L × (2964 L/kg×5) ＝ 11.708 μg/kg ＝ 0.0117 mg/kg

注 1) 農薬取締法第 3 条第 1 項第 6 号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠
注 2) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出
注 3) BCFss: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF
注 4) BCFk：被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められた BCF
(参考) 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

５．ADI 及び ARfD の評価

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

（１）ADI

無毒性量：0.85 mg/kg 体重/day
(動物種)　雄ラット
(投与方法)　混餌
(試験の種類)　慢性毒性/発がん性併合試験
(期間)　2 年間
安全係数：100
ADI：0.0085 mg/kg 体重/day

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが､腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（２）ARfD　設定の必要なし

フルキサメタミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した。

６．諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

７．基準値案

（１）残留の規制対象

フルキサメタミドとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をフルキサメタミド（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価

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

	EDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1 歳以上）	17.8
幼小児（1～6 歳）	29.0
妊婦	17.1
高齢者（65 歳以上）	19.2

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

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

（別紙1）

フルキサメタミドの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず（乾燥子実）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 180～200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
						圃場C：<0.01
						圃場D：<0.01
						圃場E：<0.01
						圃場F：<0.01
さといも（塊茎）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 170～189 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
						圃場C：<0.01
かんしょ（塊根）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 200～244 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
					7	圃場C：<0.01
						圃場D：<0.01
						圃場E：<0.01
						圃場F：<0.01
だいこん（根部）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 200～300 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
					7	圃場C：0.01
						圃場D：0.03
						圃場E：0.03
						圃場F：0.03
だいこん（葉部）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 200～300 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.76
						圃場B：2.36
					7	圃場C：3.44
						圃場D：2.04
						圃場E：1.60
						圃場F：3.64
はくさい（茎葉）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 167～298 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.08
						圃場B：0.42
					7	圃場C：0.16
						圃場D：0.32
						圃場E：0.16
						圃場F：0.12
キャベツ（葉球）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 200～294 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.19
						圃場B：0.53
					7	圃場C：0.03
						圃場D：0.08
						圃場E：0.11
						圃場F：0.02
ブロッコリー（花蕾）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 208～281 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A：0.26
						圃場B：0.16
						圃場C：0.82
結球レタス（茎葉）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 232～296 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A：2.78
						圃場B：0.68(2回, 7日)
					3	圃場C：0.13
						圃場D：0.12
						圃場E：0.42
						圃場F：0.94
サラダ菜（茎葉）	2	10.0%乳剤	2000倍散布 154, 184 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A：1.50
					3, 7, 12	圃場B：2.48
リーフレタス（茎葉）	2	10.0%乳剤	2000倍散布 179, 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A：4.39
						圃場B：5.22
たまねぎ（鱗茎）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 167～200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
					7	圃場C：<0.01
						圃場D：<0.01
						圃場E：<0.01
						圃場F：<0.01

（別紙1）

フルキサメタミドの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
根深ねぎ（茎葉）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 188～200 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A：0.20
					7	圃場B：0.13
						圃場C：0.09
葉ねぎ（茎葉）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 185～192 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A：0.57
					7	圃場B：0.02
						圃場C：0.47
ミニトマト（果実）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 259～296 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 28	圃場A：0.24
						圃場B：0.30
						圃場C：0.48
					1	圃場D：0.31
						圃場E：0.23
						圃場F：0.42
ピーマン（果実）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 249～262 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.39
						圃場B：0.17
						圃場C：0.60
なす（果実）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 208～300 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.09
						圃場B：0.06
					1	圃場C：0.06
						圃場D：0.08
						圃場E：0.07
						圃場F：0.13
きゅうり（果実）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 226～296 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.15
						圃場B：0.22
					1	圃場C：0.13
						圃場D：0.10
						圃場E：0.05
						圃場F：0.15
すいか（果肉）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 260～280 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
					1	圃場C：<0.01
						圃場D：<0.01
						圃場E：<0.01
						圃場F：<0.01
すいか（果実）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 260～280 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.06
						圃場B：0.03
					1	圃場C：0.06
						圃場D：0.05
						圃場E：0.08
						圃場F：0.04
メロン（果肉）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 228～277 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
						圃場C：<0.01
メロン（果実）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 228～277 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.10
						圃場B：0.17（2回, 7日）
						圃場C：0.10（2回, 3日）
さやえんどう（さや）	2	10.0%乳剤	2000倍散布 188, 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：1.37
						圃場B：0.16（2回, 3日）
さやいんげん（さや）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 169～179 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：0.46
						圃場B：0.67
						圃場C：0.44（2回, 3日）
えだまめ（さや）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 150～200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.48
						圃場B：1.67
						圃場C：0.26
いちご（果実）	3	10.0%乳剤	2000倍散布 166～179 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.32
						圃場B：0.48
						圃場C：0.23
茶（荒茶）	6	10.0%乳剤	2000倍散布 320～385 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A：2.97
						圃場B：0.76
					7, 14	圃場C：1.37
						圃場D：1.81
						圃場E：0.54
						圃場F：0.58

（別紙1）

フルキサメタミドの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
茶 （浸出液）	4	10.0%乳剤	2000倍散布 320～383 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A：0.05
						圃場B：<0.01
					7, 14	圃場C：0.01
						圃場D：0.01

注）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

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

農薬名　フルキサメタミド

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
大豆	0.02		申			<0.01(n=6)
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05		申			<0.01,<0.01,<0.01
かんしょ	0.02		申			<0.01(n=6)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.1		申			<0.01～0.03($)(n=6)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	5		申			0.76～3.64(n=6)
はくさい	0.7		申			0.08～0.42($)(n=6)
キャベツ	1		申			0.02～0.53($)(n=6)
カリフラワー	2		申			(ブロッコリー参照)
ブロッコリー	2		申			0.16,0.26,0.82($)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	10		申			1.50,2.48(サラダ菜), 4.39,5.22($)(リーフレタス)
たまねぎ	0.02		申			<0.01(n=6)
ねぎ(リーキを含む。)	1		申			0.02～0.57($)(n=6)
トマト	1		申			0.23～0.48($)(n=6)(ミニトマト)
ピーマン	2		申			0.17,0.39,0.60($)
なす	0.3		申			0.06～0.13($)(n=6)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5		申			0.05～0.22($)(n=6)
すいか	0.02		申			<0.01(n=6)
メロン類果実	0.05		申			<0.01,<0.01,<0.01
未成熟えんどう	3		申			0.16,1.37($)
未成熟いんげん	2		申			0.44,0.46,0.67($)
えだまめ	5		申			0.26,0.48,1.67($)
その他の野菜	5		申			(えだまめ参照)
いちご	1		申			0.23,0.32,0.48
茶	5		申			0.54～2.97($)(n=6)
魚介類	0.02		申			推:0.012

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

（別紙３）

フルキサメタミド推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
大豆	0.02	0.01	0.8	0.4	0.4	0.2	0.6	0.3	0.9	0.5
さといも類（やつがしらを含む。）	0.05	0.01	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
かんしょ	0.02	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.1	0.02	3.3	0.7	1.1	0.2	2.1	0.4	4.6	0.9
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	5	2.307	8.5	3.9	3.0	1.4	15.5	7.2	14.0	6.5
はくさい	0.7	0.21	12.4	3.7	3.6	1.1	11.6	3.5	15.1	4.5
キャベツ	1	0.16	24.1	3.9	11.6	1.9	19.0	3.0	23.8	3.8
カリフラワー	2	0.413	1.0	0.2	0.4	0.1	0.2	0.0	1.0	0.2
ブロッコリー	2	0.413	10.4	2.1	6.6	1.4	11.0	2.3	11.4	2.4
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	10	3.4	96.0	32.6	44.0	15.0	114.0	38.8	92.0	31.3
たまねぎ	0.02	0.01	0.6	0.3	0.5	0.2	0.7	0.4	0.6	0.3
ねぎ（リーキを含む。）	1	0.247	9.4	2.3	3.7	0.9	6.8	1.7	10.7	2.6
トマト	1	0.33	32.1	10.6	19.0	6.3	32.0	10.6	36.6	12.1
ピーマン	2	0.387	9.6	1.9	4.4	0.9	15.2	2.9	9.8	1.9
なす	0.3	0.082	3.6	1.0	0.6	0.2	3.0	0.8	5.1	1.4
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5	0.133	10.4	2.8	4.8	1.3	7.1	1.9	12.8	3.4
すいか	0.02	0.01	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2	0.1
メロン類果実	0.05	0.01	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
未成熟えんどう	3	0.765	4.8	1.2	1.5	0.4	0.6	0.2	7.2	1.8
未成熟いんげん	2	0.523	4.8	1.3	2.2	0.6	0.2	0.1	6.4	1.7
えだまめ	5	0.803	8.5	1.4	5.0	0.8	3.0	0.5	13.5	2.2
その他の野菜	5	0.803	67.0	10.8	31.5	5.1	50.5	8.1	70.5	11.3
いちご	1	0.343	5.4	1.9	7.8	2.7	5.2	1.8	5.9	2.0
茶	5	0.02	33.0	0.1	5.0	0.0	18.5	0.1	47.0	0.2
魚介類	0.02	0.0037	1.9	0.3	0.8	0.1	1.1	0.2	2.3	0.4
計			348.2	83.5	157.9	40.7	318.7	84.9	392.2	91.7
ADI比（%）			74.4	17.8	112.6	29.0	64.1	17.1	82.2	19.2

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定1日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
茶については、浸出液における作物残留試験結果を用いてEDIを試算した
「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面（湖や河川）魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留濃度を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留濃度を0として算出した係数（0.31）を推定残留濃度に乗じた値を用いてEDI試算した。

（参考）

これまでの経緯

平成２８年１１月　８日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：キャベツ、トマト等）
平成２９年　３月１５日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２９年１２月１２日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成３０年　３月２２日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成３０年　３月２３日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

○	穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
	井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
	折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
	魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
	佐々木　一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
	佐藤　清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
	佐野　元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
	永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
	根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
	二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
	宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
	由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
	吉成　浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

フルキサメタミド

食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.02
さといも類（やつがしらを含む。）	0.05
かんしょ	0.02
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.1
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	5
はくさい	0.7
キャベツ	1
カリフラワー	2
ブロッコリー	2
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	10
たまねぎ	0.02
ねぎ（リーキを含む。）	1
トマト	1
ピーマン	2
なす	0.3
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5
すいか	0.02
メロン類果実	0.05
未成熟えんどう	3
未成熟いんげん	2
えだまめ	5
その他の野菜[注)]	5
いちご	1
茶	5
魚介類	0.02

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

府　食　第　７９２　号
平成 29 年 12 月 12 日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルキサメタミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルキサメタミドの一日摂取許容量を 0.0085 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別　添

農薬評価書

フルキサメタミド

２０１７年１２月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 3
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○　要　約 5

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 8
１．動物体内運命試験 8
（１）ラット①（単回投与） 8
（２）ラット②（反復投与） 15
（３）ラット③（静脈内投与） 17
２．植物体内運命試験 18
（１）サラダ菜 18
（２）いちご 19
（３）なす 20
３．土壌中運命試験 21
（１）好気的湛水土壌中運命試験 21
（２）嫌気的湛水土壌中運命試験 22
（３）好気的土壌中運命試験 23
（４）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 24
（５）土壌表面光分解試験 25
（６）土壌吸脱着試験 25
（７）土壌吸脱着試験（分解物 C） 26
４．水中運命試験 26
（１）加水分解試験 26
（２）水中光分解試験①（緩衝液） 27
（３）水中光分解試験②（自然水） 27
５．土壌残留試験 27
６．作物残留試験 28

（１）作物残留試験 28
（２）推定摂取量 28
７．一般薬理試験..... 28
８．急性毒性試験..... 29
（１）急性毒性試験 29
（２）急性神経毒性試験（ラット） 30
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... 30
１０．亜急性毒性試験..... 30
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 30
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞ 31
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 32
（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 32
（５）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 33
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 33
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 33
（２）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット） 33
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 36
１２．生殖発生毒性試験..... 37
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 37
（２）発生毒性試験（ラット） 38
（３）発生毒性試験（ウサギ） 38
１３．遺伝毒性試験..... 39
１４．その他の試験..... 41
（１）交叉哺育による児動物への影響試験（ラット） 41
（２）甲状腺腫瘍発生メカニズム試験（ラット） 43
（３）精巣毒性メカニズム試験（マウス） 44
（４）Hershberger 試験（アンドロゲン作用） 44
（５）Hershberger 試験（抗アンドロゲン作用） 45
（６）子宮肥大試験（エストロゲン作用） 45
（７）子宮肥大試験（抗エストロゲン作用） 45

Ⅲ．食品健康影響評価..... 46

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 50
・別紙 2：検査値等略称 52
・別紙 3：作物残留試験成績 53
・別紙 4：推定摂取量 61
・参照..... 62

＜審議の経緯＞

2016 年　11 月　 8 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：キャベツ、トマト等）
2017 年　 3 月　15 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0315 第 8 号）、関係書類の接受（参照 1～65）
2017 年　 3 月　21 日 第 643 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 9 月　 1 日 第 67 回農薬専門調査会評価第二部会
2017 年　10 月　12 日 第 153 回農薬専門調査会幹事会
2017 年　10 月　31 日 第 671 回食品安全委員会（報告）
2017 年　11 月　 1 日 から 11 月 30 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年　12 月　 6 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年　12 月　12 日 第 677 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2017 年 1 月 7 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充*
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久

小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

＜第 67 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

永田　清	松本清司	

＜第 153 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要　約

イソオキサゾリン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である「フルキサメタミド」（CAS No. 928783-29-3）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

各種毒性試験結果から、フルキサメタミド投与による影響は、主に肺（肺胞マクロファージ集簇等）、小腸（上皮細胞空胞化）及び肝臓（肝細胞空胞化等）に認められた。神経毒性、繁殖能に関する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をフルキサメタミド（親化合物のみ）と設定した。

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

また、フルキサメタミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

２．有効成分の一般名

和名：フルキサメタミド

英名：fluxametamide（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：4-[(5*RS*)-5-(3,5-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-*N*-[(*EZ*)-(メトキシイミノ)メチル]-*o*-トルアミド

英名：4-[(5*RS*)-5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]-*N*-[(*EZ*)-(methoxyimino)methyl]-*o*-toluamide

CAS（No. 928783-29-3）

和名：4-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-(トリフルオロメチル)-3-イソキサゾリル]-*N*-[(メトキシアミノ)メチレン]-2-メチルベンズアミド

英名：4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[(methoxyamino)methylene]-2-methylbenzamide

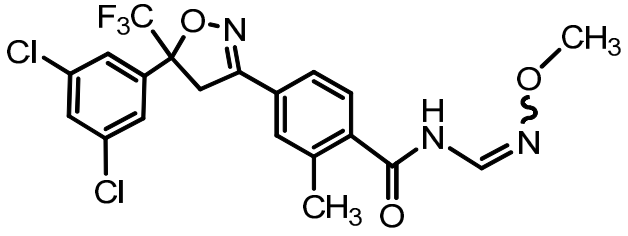
４．分子式

$C_{20}H_{16}Cl_2F_3N_3O_3$

５．分子量

474.26

６．構造式



（ラセミ体、*R*体：*S*体＝1：1）

７．開発の経緯

フルキサメタミドは、日産化学工業株式会社により開発されたイソオキサゾリン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）であり、GABA（γ-アミノ酪酸）の伝達を非競合的に阻害し、神経を攪乱させることにより、害虫及びダニ類に対し殺虫活性を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：キャベツ、トマト等）がなされている。海外での登録はなされていない。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、フルキサメタミドのクロロベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[Cb-^{14}C]フルキサメタミド」という。）及びメチルベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[Mb-^{14}C]フルキサメタミド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルキサメタミドの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①（単回投与）

①　吸収

a.　血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 10 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中濃度推移について標識体による差は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168}$ は用量に比例しなかった。C_{max} は血漿に比べて全血で低かったことから、血球への移行は少ないと考えられた。（参照 2、3）

表１　薬物動態学的パラメータ

標識体		[Cb-^{14}C] フルキサメタミド				[Mb-^{14}C] フルキサメタミド			
投与量（mg/kg 体重）		10		200		10		200	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max} (hr)	8	8	8	24	6	8	6	4
	C_{max} (μg/g)	0.383	0.322	1.10	1.22	0.633	0.520	1.37	1.27
	$T_{1/2}$ (hr)	126	168	79	105	111	182	101	47
	$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/g)	27.0	23.1	126	101	48.1	45.6	92.0	62.1
全血	T_{max} (hr)	8	8	8	48	4	4	4	4
	C_{max} (μg/g)	0.225	0.177	0.696	1.02	0.425	0.318	0.925	0.944
	$T_{1/2}$ (hr)	203	208	33	50	133	282	40	57
	$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/g)	18.6	16.2	75.3	50.5	30.4	28.2	45.5	43.7

b.　吸収率

胆汁中排泄試験［1. (1)④b.］で得られた投与後 48 時間における胆汁、尿、肝

臓、ケージ洗浄液及びカーカス[1]の放射能から、フルキサメタミドの吸収率は、低用量投与群では 17.6%～27.4%、高用量投与群では 2.7%～12.2%と算出された。（参照 2、3）

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能濃度について標識体及び性別による差は認められず、脂肪で最も高かった。ほとんどの組織中放射能は投与 168 時間後までに減少したが、脂肪においては比較的安定していた。（参照 2、3）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近 [a]	168 時間後
[Cb-^{14}C] フルキサメタミド	10	雄	脂肪(4.89)、副腎(3.52)、甲状腺(2.65)、肝臓(2.49)、膵臓(2.38)、皮膚(1.84)、精巣上体(1.71)、前立腺(1.27)、腎臓(1.13)、肺(0.996)、精嚢(0.948)、心臓(0.836)、筋肉(0.613)、骨髄(0.608)、下垂体(0.596)、精巣(0.583)、脾臓(0.576)、脳(0.574)、血漿(0.334)	脂肪(4.10)、肝臓(0.915)、精巣上体(0.820)、膵臓(0.733)、副腎(0.727)、前立腺(0.417)、腎臓(0.412)、肺(0.411)、甲状腺(0.371)、皮膚(0.321)、心臓(0.216)、精嚢(0.208)、下垂体(0.167)、脳(0.154)、精巣(0.153)、脾臓(0.137)、筋肉(0.135)、骨髄(0.105)、血漿(0.062)
		雌	脂肪(4.07)、副腎(3.59)、肝臓(2.49)、卵巣(2.19)、甲状腺(1.95)、皮膚(1.80)、膵臓(1.58)、腎臓(1.15)、肺(1.07)、心臓(0.836)、骨髄(0.658)、下垂体(0.649)、子宮(0.595)、脳(0.572)、脾臓(0.550)、筋肉(0.470)、カーカス(0.274)、血漿(0.267)	脂肪(6.03)、副腎(1.08)、肝臓(1.05)、卵巣(0.999)、膵臓(0.847)、腎臓(0.558)、肺(0.513)、皮膚(0.500)、子宮(0.404)、甲状腺(0.398)、心臓(0.310)、下垂体(0.233)、脳(0.218)、脾臓(0.201)、骨髄(0.193)、筋肉(0.159)、血漿(0.075)
	200	雄	脂肪(18.6)、副腎(17.1)、肝臓(15.5)、甲状腺(14.1)、膵臓(8.77)、腎臓(6.53)、肺(6.39)、精巣上体(6.06)、皮膚(5.97)、前立腺(5.25)、心臓(4.84)、下垂体(4.46)、カーカス(3.97)、骨髄(3.60)、脳(3.18)、	脂肪(12.5)、肝臓(3.47)、副腎(2.07)、膵臓(1.90)、精巣上体(1.86)、腎臓(1.26)、肺(1.25)、前立腺(1.08)、甲状腺(0.960)、皮膚(0.884)、心臓(0.796)、脾臓(0.485)、脳(0.474)、精嚢

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

標識体	投与量(mg/kg体重)	性別	T_{max}付近[a]	168時間後
			筋肉(3.05)、精巣(2.87)、脾臓(2.81)、精嚢(2.07)、血漿(1.60)	(0.459)、精巣(0.406)、筋肉(0.390)、カーカス(0.258)、血漿(0.193)
		雌	脂肪(32.7)、副腎(17.5)、膵臓(15.0)、卵巣(10.4)、肝臓(10.2)、甲状腺(9.97)、皮膚(8.64)、肺(5.12)、腎臓(4.93)、心臓(4.20)、下垂体(3.20)、脳(2.48)、脾臓(2.44)、筋肉(2.14)、子宮(1.99)、骨髄(1.76)、カーカス(1.09)、血漿(0.962)	脂肪(19.6)、卵巣(3.97)、肝臓(3.92)、副腎(3.40)、膵臓(3.15)、甲状腺(2.16)、腎臓(2.04)、皮膚(2.03)、肺(1.79)、子宮(1.37)、心臓(1.08)、脾臓(0.812)、脳(0.714)、筋肉(0.620)、カーカス(0.334)、骨髄(0.275)、血漿(0.266)
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	10	雄	脂肪(6.13)、副腎(6.02)、肝臓(5.42)、膵臓(3.31)、甲状腺(3.01)、肺(2.51)、精巣上体(2.48)、皮膚(2.39)、腎臓(2.21)、前立腺(1.57)、心臓(1.52)、下垂体(1.47)、精嚢(1.26)、脳(1.04)、筋肉(1.03)、骨髄(1.02)、脾臓(0.923)、精巣(0.828)、血漿(0.692)	脂肪(5.51)、精巣上体(1.25)、副腎(1.01)、肝臓(0.959)、膵臓(0.722)、腎臓(0.602)、甲状腺(0.544)、肺(0.381)、前立腺(0.355)、心臓(0.342)、皮膚(0.301)、下垂体(0.296)、精嚢(0.277)、筋肉(0.218)、脾臓(0.216)、脳(0.215)、精巣(0.187)、骨髄(0.187)、血漿(0.112)
		雌	副腎(5.12)、脂肪(5.04)、膵臓(3.33)、肝臓(3.11)、卵巣(2.86)、皮膚(2.86)、甲状腺(2.62)、肺(1.87)、腎臓(1.59)、心臓(1.30)、下垂体(1.12)、骨髄(0.989)、脳(0.785)、筋肉(0.765)、脾臓(0.737)、子宮(0.705)、血漿(0.445)	脂肪(6.63)、副腎(1.28)、膵臓(1.18)、卵巣(1.08)、肝臓(0.932)、腎臓(0.675)、皮膚(0.610)、甲状腺(0.513)、肺(0.415)、子宮(0.409)、心臓(0.360)、下垂体(0.325)、脾臓(0.263)、脳(0.249)、筋肉(0.221)、骨髄(0.219)、血漿(0.103)
	200	雄	肝臓(10.9)、副腎(10.6)、脂肪(8.94)、甲状腺(8.09)、膵臓(6.58)、腎臓(4.69)、肺(4.28)、精巣上体(3.57)、心臓(3.47)、皮膚(3.23)、前立腺(2.90)、脾臓(2.03)、脳(1.99)、骨髄(1.83)、筋肉(1.73)、カーカス(1.69)、精嚢(1.56)、精巣(1.48)、血漿(1.33)	脂肪(11.2)、精巣上体(3.35)、肝臓(2.23)、副腎(2.04)、膵臓(1.76)、腎臓(1.63)、肺(0.931)、甲状腺(0.923)、皮膚(0.887)、前立腺(0.837)、心臓(0.751)、精嚢(0.625)、筋肉(0.572)、脳(0.560)、脾臓(0.508)、精巣(0.454)、血漿(0.230)
		雌	副腎(8.87)、脂肪(8.17)、肝臓(8.01)、膵臓(7.65)、甲状腺(6.07)、皮膚(4.87)、卵巣(4.84)、腎臓(3.90)、肺(3.52)、心臓(3.14)、脳(2.25)、骨髄(2.04)、脾臓(1.98)、脳下垂体(1.43)、筋肉(1.34)、血漿(1.10)	脂肪(14.8)、副腎(2.99)、膵臓(2.74)、卵巣(2.49)、肝臓(2.25)、皮膚(2.01)、腎臓(1.92)、肺(1.06)、心臓(0.888)、甲状腺(0.818)、子宮(0.740)、脾臓(0.643)、脳(0.624)、筋肉(0.478)、血漿(0.246)

[a]：投与8時間後、ただし[Cb-^{14}C]標識体の高用量投与群雌では投与24時間後

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験［1. (1)④a.］で得られた糞、胆汁排泄試験［1. (1)④b.］で得られた胆汁並びに分布試験［1. (1)②］で採取された肝臓、脂肪及び血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に、肝臓、脂肪及び血漿中の代謝物は表 4 に示されている。

代謝物に標識体及び性別による差は認められなかった。

糞中では主要成分として未変化のフルキサメタミドが認められたほか、代謝物として B、C、D、E、G、H、M 及び X が認められた。

胆汁中では未変化のフルキサメタミドは認められず、代謝物として C、D、M、N 及び O が認められた。

肝臓では未変化のフルキサメタミドに加えて、主要代謝物として E 及び G が認められ、ほかに代謝物 B、C、D、F、H、I、M、N 及び S が認められた。

脂肪では主要成分として未変化のフルキサメタミドが認められた。代謝物として B、C 及び X が認められた。

血漿中では主要成分として未変化のフルキサメタミド、代謝物 C 及び D が認められたほか、代謝物 M が認められた。

フルキサメタミドのラットにおける主要代謝経路は、①クロロベンゼン環の水酸化、②イソキサゾリン環の開裂、③側鎖の加水分解と考えられた。（参照 2、3）

表 3　糞及び胆汁中の代謝物（%TAR）

標識体	投与量(mg/kg体重)	性別	試料	採取時間[a]	フルキサメタミド	代謝物
[Cb-^{14}C]フルキサメタミド	10	雄	糞	168	75.0	M(0.9)、B(0.7)、E(0.7)、D(0.4)、C(0.3)、G(0.3)、H(0.3)、未同定(2.7)[b]
			胆汁	48	ND	O(1.5)[c]、D(0.8)、N(0.5)、C(0.3)、M(0.1)、未同定(5.5)[b]
		雌	糞	168	81.2	B(0.7)、E(0.7)、C(0.6)、D(0.6)、H(0.3)、 G(0.2)、M(0.1) 、未同定(2.3)[b]
			胆汁	48	ND	O(1.5)[c]、N(0.9)、C(0.2)、D(0.2) 、未同定(3.1)[b]
	200	雄	糞	72	93.8	B(0.1)、G(0.1) 、未同定(0.6)[b]
		雌	糞	72	88.5	B(0.3) 、未同定(2.4)[b]
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	10	雄	糞	168	61.5	M(1.5)、B(1.3)、C(0.7)、E(0.7)、G(0.7)、D(0.6)、H(0.3)、X(0.3)、未同定(7.3)[b]
			胆汁	48	ND	O(1.1)[c]、D(0.9)、N(0.5)、C(0.3)、未同定(5.1)[b]
		雌	糞	168	67.8	E(2.4)、B(1.5)、C(0.7)、D(0.7)、G(0.7)、H(0.6)、M(0.4)、未同定(3.5)[b]
			胆汁	48	ND	O(0.8)[c]、N(0.5)、C(0.4)、D(0.1)、未同定(9.4)[b]
	200	雄	糞	72	80.4	B(1.2)、未同定(2.7)[b]
		雌	糞	72	86.7	B(0.5)、未同定(3.4)[b]

ND：検出せず
[a]：最終投与後時間
[b]：複数の未同定代謝物と水画分の合計
[c]：O 以外の未同定成分も含む。

表 4　肝臓、脂肪及び血漿中の代謝物（%TRR）

標識体	投与量(mg/kg体重)	性別	試料	採取時間[a]	フルキサメタミド	代謝物
[Cb-^{14}C]フルキサメタミド	10	雄	肝臓	8	2.4	G(47.3)、F(8.4)、H(6.2)、E(4.4)、M(2.5)、N(2.4)、I(1.9)、S(1.3)、C(1.0)、B(0.6)、未同定(8.7)[b]
			脂肪	8	88.8	C(2.9)、B(1.0) 、未同定(5.4)[c]
			血漿	8	26.6	D(36.3)、C(14.9)、M(3.7)、未同定(4.0)[d]
		雌	肝臓	8	3.7	G(28.1)、E(25.3)、F(7.7)、I(5.9)、C(5.0)、D(2.4)、B(1.1)、N(0.6) 、未同定(8.2)[b]
			脂肪	8	82.9	X(4.8)、C(2.2)、B(0.5)、未同定(3.1)
			血漿	8	29.6	D(39.4)、C(15.5)、M(2.4) 、未同定(10.1)[d]
	200	雄	肝臓	8	ND	G(39.5)、E(11.4)、N(5.6)、B(5.4)、S(3.0)、I(1.9)、未同定(12.7)[b]
			脂肪	8	76.0	C(8.1)、X(3.1) 、未同定(2.9)[c]
			血漿	8	34.5	D(34.1)、C(14.2)、M(4.4) 、未同定(ND)[d]
		雌	肝臓	24	1.2	G(36.5)、E(11.1)、N(7.4)、I(3.8)、B(3.4)、未同定(8.6)[b]
			脂肪	24	76.0	C(5.6)、X(2.7)、未同定(4.3)[c]
			血漿	24	21.6	D(30.6)、C(30.0) 、未同定(ND)[d]
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	10	雄	肝臓	8	3.1	G(30.9)、E(13.7)、I(6.7)、H(5.8)、F(5.7)、C(3.6)、N(2.0)、D(1.5)、未同定(16.3)[b]
			脂肪	8	78.7	C(1.6)、B(0.8)、X(0.7)、未同定(4.1)[c]
			血漿	8	23.1	D(30.4)、C(12.0)、M(5.6) 、未同定(23.1)[d]
		雌	肝臓	8	5.6	E(32.2)、G(26.9)、H(6.5)、D(3.6)、F(3.5)、C(2.2)、S(0.7)、未同定(11.3)[b]
			脂肪	8	56.0	C(1.5)、X(1.5)、未同定(7.1)[c]
			血漿	8	24.9	D(38.1)、C(14.7)、M(4.2)、未同定(18.1)[d]
	200	雄	肝臓	8	5.2	G(35.7)、E(11.9)、F(10.4)、B(2.9)、C(2.2)、D(2.0)、S(1.7)、未同定(13.6)[b]
			脂肪	8	64.9	C(9.5)、X(5.7)、未同定(1.2)[c]
			血漿	8	25.3	D(39.9)、C(21.0)、M(7.1) 、未同定(ND)[d]
		雌	肝臓	8	10.9	E(27.6)、G(16.3)、F(6.5)、D(4.7)、B(3.8)、未同定(17.5)[b]
			脂肪	8	54.4	C(6.9)、X(5.3)、未同定(2.7)[c]
			血漿	8	26.5	D(52.1)、C(11.9)、未同定(ND)[d]

ND：検出せず
[a]：最終投与後時間

[b]：複数の未同定代謝物と水画分の合計
[c]：複数の未同定代謝物とヘキサン画分の合計
[d]：複数の未同定代謝物の合計

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。なお、雌雄各 1 匹を用いて実施された予備試験において、呼気中に検出された放射能はいずれの標識体においても検出限界未満であったことから、本試験では呼気中への排泄は検討されなかった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は、80%TAR 以上が投与後 48 時間で速やかに排泄され、主に糞中に排泄された。標識体及び性別による差は認められなかった。（参照 2、3）

表 5　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[Cb-^{14}C]フルキサメタミド				[Mb-^{14}C]フルキサメタミド			
投与量（mg/kg 体重）	10		200		10		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.3	0.4	0.1	0.1	1.7	1.4	0.3	0.3
ケージ洗浄液	0.0	0.1	ND	0.0	0.3	0.2	0.0	0.0
糞	87.9	92.7	101	98.5	84.2	85.3	91.0	95.2
カーカス	6.1	6.8	0.9	1.2	7.2	7.5	0.8	0.9
合計	94.3	100	102	99.8	93.4	94.4	92.1	96.4

ND：検出せず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中排泄率は低用量投与群で 6.1%TAR～11.2%TAR、高用量投与群で 0.7%TAR～1.8%TAR であり、標識体及び性別による差は認められなかった。（参照 2、3）

表 6　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

標識体	[Cb-^{14}C]フルキサメタミド				[Mb-^{14}C]フルキサメタミド			
投与量（mg/kg 体重）	10		200		10		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	8.7	6.1	1.0	1.8	8.1	11.2	1.8	0.7
尿	0.5	1.1	0.0	0.1	1.0	2.7	0.4	0.3
糞	73.9	71.0	97.8	75.1	76.9	63.7	83.9	94.3
ケージ洗浄液	0.1	0.2	0.0	0.0	0.1	0.3	0.0	0.0
カーカス	7.5	9.9	1.6	10.1	9.5	12.3	1.7	2.0
肝臓	0.8	0.8	0.1	0.2	0.8	0.9	0.2	0.1
消化管 [a]	0.8	3.3	0.9	7.4	0.7	2.0	4.2	3.7
合計	92.3	92.4	101	94.7	97.1	93.1	92.2	101

[a]：胃腸管内容物を含む。

（２）ラット②（反復投与）

①　血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミドを低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与して、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

C_{max} 及び AUC に雌雄差は認められなかった。C_{max} は血漿に比べて全血で低かったことから、血球への移行は少ないと考えられた。（参照 2、4）

表 7　薬物動態学的パラメータ

性別		雄	雌
血漿	T_{max} (hr)	4	4
	C_{max} (μg/g)	2.16	2.24
	$T_{1/2}$ (hr)	120	152
	$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/g)	176	225
全血	T_{max} (hr)	24	4
	C_{max} (μg/g)	1.36	1.46
	$T_{1/2}$ (hr)	197	170
	$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/g)	120	155

②　分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミドを低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

最終投与 24 及び 168 時間後の主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

放射能濃度は雄より雌において高く、雌雄とも脂肪で比較的高く認められた。

（参照 2、4）

表 8　主要臓器及び組織中における残留放射能濃度（μg/g）

性別	最終投与 24 時間後	最終投与 168 時間後
雄	脂肪(77.1)、肝臓(19.3)、副腎(17.3)、膵臓(17.0)、精巣上体(16.2)、甲状腺(12.5)、腎臓(9.21)、前立腺(7.48)、肺(7.40)、皮膚(6.12)、心臓(5.23)、脾臓(4.06)、下垂体(3.86)、脳(3.39)、精巣(3.33)、精嚢(3.28)、骨髄(2.97)、筋肉(2.65)、血漿(1.93)	脂肪(27.6)、肝臓(8.35)、精巣上体(5.76)、膵臓(5.74)、副腎(4.84)、腎臓(3.07)、甲状腺(2.84)、肺(2.77)、前立腺(2.00)、精巣(1.50)、皮膚(1.49)、心臓(1.47)、下垂体(1.34)、脳(1.13)、精嚢(1.07)、筋肉(1.06)、脾臓(0.944)、骨髄(0.883)、カーカス（0.581)、血漿(0.487)
雌	脂肪(102)、卵巣(36.3)、膵臓(30.2)、副腎(25.9)、肝臓(14.7)、腎臓(11.0)、皮膚(8.57)、甲状腺(7.83)、肺(6.86)、心臓(6.28)、下垂体(5.71)、脾臓(4.53)、脳(4.42)、子宮(3.98)、筋肉(3.56)、骨髄(3.19)、血漿(1.87)	脂肪(69.0)、副腎(10.6)、卵巣(9.33)、膵臓(8.91)、肝臓(8.51)、腎臓(6.82)、甲状腺(4.98)、肺(4.37)、皮膚(3.87)、心臓(2.74)、下垂体(2.62)、子宮(2.04)、脳(2.04)、脾臓(2.04)[a]、骨髄(1.86)、筋肉(1.44)、カーカス（0.951)、血漿(0.787)

[a]：3 匹の平均値

③　代謝

尿及び糞中排泄試験［1. (2)④］で得られた糞、体内分布試験［1. (2)②］で採取された肝臓及び脂肪並びに血中濃度推移試験［1. (2)①］で得られた血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

代謝物は単回投与による試験［1. (1)③］と同様であり、雌雄差は認められなかった。（参照 2、4）

表 9　各試料中の代謝物

性別	試料	採取時間 c	フルキサメタミド	代謝物
雄	糞 a	168	94.6	C(3.2)、D(2.8)、G(2.6)、M(2.2)、H(1.9)、E(1.5)、B(1.3)、未同定(11.2)d
雌			82.3	C(5.9)、D(5.6)、G(4.9)、H(4.0)、E(2.1)、B(1.8)、M(1.4) 、未同定(9.2)d
雄	肝臓 b	24	5.8	C(23.1)、M(6.0)、H(4.2)、N(3.2)、B(1.5) 、F(1.3)、E(1.2)、D(1.0)、G(0.9)、未同定(31.4)d
雌			15.7	C(37.4)、H(6.8)、B(2.0) 、D(1.9)、E(1.1)、M(1.1)、G(1.0)、未同定(16.5)d
雄	脂肪 b	24	78.8	C(3.5)、X(2.3)、B(0.7) 、未同定(1.4)d
雌			74.2	C(2.6)、X(0.5)、未同定(3.8)d
雄	血漿 b	24	15.9	C(33.8)、D(12.4)、H(7.0)、M(6.7) 、未同定(5.6)e
雌			13.7	C(28.4)、D(14.3)、H(5.3)、未同定(19.4)e

a：%TAR　　b：%TRR
c：最終投与後時間
d：複数の未同定代謝物と水画分の合計
e：複数の未同定代謝物とヘキサン画分の合計

④　排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミドを低用量又で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与して、排泄試験が実施された。初回投与後 24 時間、7 回投与後 24 時間及び最終投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

単回投与による試験 ［1. (1)④］ と同様、雌雄差は認められず、投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、4）

表 10　反復投与における尿及び糞中排泄率 a

試料	初回投与後 24 時間		7 回投与後 24 時間		最終投与後 168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.1	0.1	0.8	0.6	3.0	2.5
糞	84.0	83.4	86.0	76.7	133	128
ケージ洗浄液	0.0	0.0	0.1	0.1	0.4	0.4
カーカス	/	/	/	/	25.9	50.0
合計	84.1	83.5	86.9	77.4	162	181

/：未実施
a：1 日当たりの投与量に対する割合（%）

（3）ラット③（静脈内投与）

①　血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミドを低

用量で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

AUC に雌雄差は認められなかったが、C_{max} は雄より雌で低かった。C_{max} は血漿に比べて全血で低かったことから、血球への移行は少ないと考えられた。（参照 2、5）

表 11　薬物動態学的パラメータ

性別		雄	雌
血漿	T_{max} (hr) [a]	0.083	0.083
	C_{max} (μg/g)	69.0	29.4
	$T_{1/2}$ (hr)	112	218
	$AUC_{0\text{-}120}$ (hr・μg/g)	129	130
全血	T_{max} (hr) [a]	0.083	0.083
	C_{max} (μg/g)	45.8	16.1
	$T_{1/2}$ (hr)	122	348
	$AUC_{0\text{-}120}$ (hr・μg/g)	86.9	84.1

[a]：初回採血時間

２．植物体内運命試験

（１）サラダ菜

サラダ菜（品種：岡山サラダ菜）に、乳剤に調製した[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 150 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 2 回散布し、最終散布直後及び 7 日後に茎葉部を、最終散布 14 日後に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で 1.83～1.96 mg/kg、最終散布 14 日後で 1.38～2.10 mg/kg であり、大部分（92.9%TRR 以上）は表面洗浄液中に認められた。根部の残留放射能濃度は検出限界未満であり、茎葉部から根部への投与放射能の移行は認められなかった。

茎葉部における残留放射能の主要成分は未変化のフルキサメタミドで、最終散布 14 日後で 96.3%TRR～97.7%TRR（1.34～2.02 mg/kg）が認められ、異性体比の変化は認められなかった。代謝物として B、C 及び D が検出されたが、いずれも 2%TRR 未満であった。（参照 2、6）

表 12　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識体	採取時期(処理後日数)	試料	総残留放射能(mg/kg)	抽出画分		抽出残渣
				フルキサメタミド	代謝物	
[Cb-^{14}C]フルキサメタミド	0	茎葉部	1.96	99.2	B(0.3)、C(0.1)、未同定(0.3)	0.1
	7		1.46	98.6	B(0.4)、C(0.2)、未同定(0.1)	0.5
	14		1.38	97.7	B(0.9)、C(0.5)、未同定(0.3)	0.6
		根部	<0.0005			
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	0	茎葉部	1.83	98.0	B(1.0)、C(0.5)、未同定(0.1)	0.4
	7		1.82	96.8	B(1.3)、C(0.9)、未同定(0.3)	0.6
	14		2.10	96.3	B(1.9)、C(0.8)、D(0.1)、未同定(0.2)	0.7
		根部	<0.0005			

/：分析せず

（2）いちご

いちご（品種：とちおとめ）に、乳剤に調製した[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 100 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 2 回散布し、最終散布直後及び 7 日後に果実及び茎葉部を、最終散布 14 日後に果実、茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で 2.64～4.84 mg/kg、最終散布 14 日後で 2.22～2.29 mg/kg、果実の残留放射能濃度は最終散布直後で 0.578～1.53 mg/kg、最終散布 14 日後で 0.488～1.56 mg/kg であり、大部分（それぞれ 94.2%TRR 以上及び 87.3%TRR 以上）は表面洗浄液中に認められた。根部の残留放射能濃度は検出限界未満であり、茎葉部から根部への放射能の移行は認められなかった。

茎葉部及び果実における残留放射能の主要成分は未変化のフルキサメタミドで、最終散布 14 日後で茎葉部では 97.7%TRR～98.0%TRR（2.18～2.23 mg/kg）が、果実では 98.0%TRR～98.4%TRR（0.478～1.53 mg/kg）が認められ、いずれの試料においても異性体比の変化は認められなかった。代謝物として B 及び C が検出されたが、いずれも 1%TRR 以下であった。（参照 2、7）

表 13　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識体	採取時期(処理後日数)	試料	総残留放射能(mg/kg)	抽出画分		抽出残渣
				フルキサメタミド	代謝物	
[Cb-^{14}C]フルキサメタミド	0	果実	0.578	99.3	未同定(0.6)	0.1
		茎葉部	2.64	99.0	C(0.2)、未同定(0.5)	0.3
	7	果実	0.510	99.5	未同定(0.4)	0.1
		茎葉部	2.87	98.2	C(0.5)、B(0.3)、未同定(0.7)	0.3
	14	果実	0.488	98.0	C(0.6)、B(0.3)、未同定(0.4)	0.2
		茎葉部	2.29	97.7	B(1.0)、C(0.7)、未同定(0.3)	0.3
		根部	<0.0005			
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	0	果実	1.53	99.7	未同定(0.3)	0.0
		茎葉部	4.84	99.3	未同定(0.6)	0.1
	7	果実	0.898	99.4	未同定(0.6)	0.1
		茎葉部	4.83	98.8	B(0.6)、C(0.1)、未同定(0.3)	0.1
	14	果実	1.56	98.4	B(0.4)、未同定(0.3)	0.1
		茎葉部	2.22	98.0	B(0.8)、C(0.4)、未同定(0.3)	0.5
		根部	<0.0005			

/：分析せず

（3）なす

なす（品種：千両二号）に、乳剤に調製した[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 150 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 2 回散布し、最終散布直後及び 7 日後に果実及び茎葉部を、最終散布 14 日後に果実、茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で 3.76～4.21 mg/kg、最終散布 14 日後では 4.45～5.01 mg/kg、果実の残留放射能濃度は最終散布直後で 0.194～0.257 mg/kg、最終散布 14 日後では 0.087～0.208 mg/kg であった。茎葉部及び果実の残留放射能の大部分（それぞれ 92.0%TRR 以上及び 86.0%TRR 以上）は表面洗浄液中に認められた。根部の残留放射能濃度は検出限界未満であり、茎葉部から根部への放射能の移行は認められなかった。

茎葉部及び果実における残留放射能の主要成分は未変化のフルキサメタミドで、最終散布 14 日後で茎葉部では 93.4%TRR～96.2%TRR（4.28～4.68 mg/kg）が、果実では 95.3%TRR～96.2%TRR（0.083～0.198 mg/kg）が認められ、いずれの試料においても異性体比の変化は認められなかった。代謝物として茎葉部では B、C 及び D が、果実では B 及び C が検出されたが、いずれも 2.7%TRR 以

下であった。（参照 2、8）

表 14　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識体	採取時期 PHI	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分		抽出残渣
				フルキサメタミド	代謝物	
[Cb-^{14}C]フルキサメタミド	0	果実	0.257	98.6	未同定(0.3)	0.1
		茎葉部	4.21	97.9	B(0.7)、C(0.4)、未同定(0.4)	0.5
	7	果実	0.420	97.2	B(0.4)、C(0.3)、未同定(0.2)	0.6
		茎葉部	4.18	96.4	B(1.5)、C(0.9)、D(0.1)、未同定(0.7)	0.4
	14	果実	0.087	96.2	B(0.4)、C(0.2)	2.3
		茎葉部	4.45	96.2	B(1.9)、C(1.0)、D(0.1)、未同定(0.1)	0.5
		根部	<0.0005			
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	0	果実	0.194	95.8	C(0.7)、未同定(1.0)	0.3
		茎葉部	3.76	95.0	B(2.7)、C(1.0)、未同定(0.6)	0.6
	7	果実	0.050	88.5	B(0.8)、C(0.4)、未同定(0.6)	1.3
		茎葉部	4.10	94.2	B(2.7)、C(1.6)、D(0.1)、未同定(0.7)	0.9
	14	果実	0.208	95.3	C(0.5)、未同定(0.7)	0.7
		茎葉部	5.01	93.4	B(2.5)、C(2.1)、未同定(0.6)	1.0
		根部	<0.0005			

/：分析せず

フルキサメタミドの植物体内における主要代謝経路は、メチルベンゼン環側鎖の加水分解と考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験

水深 1 cm の湛水条件にした軽埴土（茨城）を 25±2℃、暗条件下で約 3 週間プレインキュベートした後、[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 0.3 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 181 日間インキュベートして、好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 15 に示されている。

投与放射能は水層から土壌層へ速やかに移行し、処理 1 日後に土壌層で 96.8%TAR 以上、水層で 0.2%TAR 以下となった。

水層及び土壌層を合わせた系全体において、未変化のフルキサメタミドは経時的に減少し、処理 3 日後には 49.2%TAR～50.0%TAR、処理 90 日後には 2.7%TAR～5.1%TAR 認められた。土壌層において、主要分解物として C、E、G、H 及び

L がそれぞれ最大 10.9%TAR、18.5%TAR、28.4%TAR、26.9%TAR 及び 32.2%TAR 認められたほか、分解物 B、D、I、K、Y、Ab、Ad、Af 及び Ah が認められた。

揮発性成分として、$^{14}CO_2$ が処理 181 日後に 0.3%TAR～2.1%TAR 検出され、揮発性有機物の生成は認められなかった。

処理 181 日後における抽出残渣中放射能は、フルボ酸、腐植酸及びフミンにそれぞれ 7.0%TAR～7.6%TAR、12.9%TAR～13.5%TAR 及び 7.4%TAR～8.0%TAR 認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は 3.6 日と算出された。（参照 2、9）

表 15　試料中の残留放射能濃度及び分解物[a]（%TAR）

標識体	処理後日数	0	3	14	90	181
[Cb-^{14}C] フルキサメタミド	水層	68.0	0.5	1.8	2.6	2.1
	土壌層	30.7	98.0	93.3	91.7	94.0
	抽出画分	98.2	95.1	85.8	71.7	68.5
	フルキサメタミド	97.3	49.2	16.5	2.7	1.4
	C	ND	10.9	5.9	1.9	0.4
	E	ND	17.1	13.0	4.6	0.2
	G	ND	12.8	28.4	9.9	6.8
	H	ND	0.7	8.1	22.6	22.8
	L	ND	ND	0.6	14.6	25.8
	CO_2	－	－	ND	0.2	0.3
	抽出残渣	0.5	3.3	9.3	22.7	27.6
[Mb-^{14}C] フルキサメタミド	水層	76.7	0.4	1.7	2.5	2.1
	土壌層	25.6	99.8	102	94.7	87.3
	抽出画分	102	95.9	92.6	69.9	60.8
	フルキサメタミド	99.5	50.0	22.4	5.1	2.0
	C	0.3	10.8	6.6	0.7	0.4
	E	ND	18.2	17.6	1.2	0.3
	G	ND	12.5	26.9	9.4	4.6
	H	ND	0.8	7.5	26.9	15.6
	L	ND	ND	0.3	17.6	32.2
	CO_2	－	－	ND	1.3	2.1
	抽出残渣	0.6	4.2	10.6	27.2	1.3

ND：検出せず　－：分析せず

[a]：最大 10%TAR 以上検出された分解物を記載した。

（２）嫌気的湛水土壌中運命試験

水深 4.5 cm の湛水条件にした砂壌土（埼玉）を還元層の形成が確認されるまで 10 日間プレインキュベートし、[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを水層中 53 mg/L

の濃度となるように処理し、嫌気的条件下、25±1℃の暗所で 29 日間インキュベートして嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。なお、同条件で撹拌した試料についても実施された。

投与放射能は経時的に土壌に移行し、処理 15 日後では水層に 45.7%TAR、土壌に 52.4%TAR 認められた。撹拌した試料では土壌への移行は速くなり、処理 15 日後では水層に 20.7%TAR、土壌に 75.3%TAR 認められた。

主要分解物として H が処理 29 日後に 15.9%TAR 認められたほか、分解物 B、C、D、E、G、K、L、Ab、Ad、Ae、Af 及び Ah が認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は水層中で 7.1 日、試験系全体で 13.9 日と算出された。（参照 2、10）

（３）好気的土壌中運命試験

壌土（高知）の土壌水分を最大容水量の 60%に調整し、25±2℃、暗条件下で 19 日間プレインキュベートした後、[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 0.3 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 181 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 16 に示されている。

未変化のフルキサメタミドは経時的に減少し、処理 90 日後には 26.2%TAR～28.5%TAR 認められた。主要分解物として C 及び D がそれぞれ最大で 58.9%TAR 及び 12.6%TAR 認められたほか、分解物 B 及び W が認められた。

$^{14}CO_2$ は[Mb-^{14}C]フルキサメタミド処理土壌において 0.1%TAR 検出され、揮発性有機物の生成は認められなかった。

処理 181 日後の抽出残渣中放射能は、腐植酸及びフミンにそれぞれ 6.0%TAR～6.3%TAR 及び 7.8%TAR～8.2%TAR 認められ、フルボ酸中には 0.05%TAR 未満であった。

フルキサメタミドの推定半減期は 52.0 日と算出された。（参照 2、11）

表 16　試料中の残留放射能濃度及び分解物（%TAR）

標識体	処理後日数	0	30	90	181
[Cb-^{14}C]フルキサメタミド	抽出画分	100	97.7	92.7	83.0
	フルキサメタミド	99.7	72.6	26.2	11.8
	B	ND	5.9	4.0	0.9
	C	ND	16.3	51.9	54.9
	D	ND	1.6	8.1	12.6
	W	ND	1.1	2.3	2.5
	CO_2	－	ND	ND	ND
	抽出残渣	0.4	3.3	7.6	14.5
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	抽出画分	96.6	94.2	90.5	81.8
	フルキサメタミド	95.4	70.8	28.5	8.77
	B	0.2	6.60	4.8	0.9
	C	0.74	13.1	50.0	58.9
	D	ND	2.5	5.9	10.5
	W	ND	0.8	1.4	2.6
	CO_2	－	0.1	0.1	0.1
	抽出残渣	1.2	3.7	7.8	13.8

ND：検出せず　－：分析せず

（４）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

砂壌土（英国）の土壌水分を pF 2 となるように調整し、[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 0.3 mg/kg 乾土となるよう処理し、好気的条件下、20±2℃の暗所で 30 日間インキュベートした後湛水し、窒素通気による嫌気的湛水条件下で 122 日間インキュベートして、好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 17 に示されている。

フルキサメタミドは嫌気的湛水条件において経時的に減少し、嫌気的湛水条件 122 日後には 71.9%TAR～74.4%TAR 認められた。分解物として B、C、D 及び W が、それぞれ最大 3.5%TAR、9.0%TAR、8.9%TAR 及び 1.6%TAR 認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は 498 日と算出された。（参照 2、12）

表 17　試料中の残留放射能濃度及び分解物（%TAR）

標識体	試験条件		好気的条件		嫌気的条件		
	処理後日数 a		0	30	37(7)	61(31)	157(122)
[Cb-^{14}C]フルキサメタミド	水層		－	－	0.6	0.3	0.6
	抽出画分		92.5	90.1	94.4	94.5	93.0
		フルキサメタミド	90.9	79.5	93.2	88.1	74.4
		B	ND	1.2	3.5	ND	ND
		C	ND	2.0	6.5	6.7	7.3
		D	ND	ND	ND	ND	7.0
		W	ND	N	ND	ND	1.6
	CO_2		－	ND	ND	ND	ND
	抽出残渣		6.9	11.4	4.5	3.7	5.5
[Mb-^{14}C]フルキサメタミド	水層		－	－	0.5	0.7	1.4
	抽出画分		91.8	90.9	94.3	93.6	91.0
		フルキサメタミド	90.9	82.8	85.5	77.6	71.9
		B	ND	1.5	1.6	0.9	ND
		C	ND	2.3	3.7	8.6	7.4
		D	ND	ND	ND	ND	8.9
		W	ND	ND	ND	ND	1.4
	CO_2		－	ND	ND	ND	0.1
	抽出残渣		7.1	10.9	4.0	3.6	4.8

ND：検出せず　－：分析せず
a：括弧内は湛水後日数を表す。

（５）土壌表面光分解試験

埴土（英国）の土壌薄層に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 3 μg/cm^2 となるように処理し、20±2℃で 15 日間、キセノン光（光強度：33.9～42.2 W/m^2、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

未変化のフルキサメタミドは経時的に減少し、照射 15 日後で 71.1%TAR～84.2%TAR 認められた。分解物として C が最大 13.1%TAR、$^{14}CO_2$ が最大 5.0%TAR 認められた。照射区における抽出残渣中放射能は経時的に増加し、照射 15 日後には 3.7%TAR～6.1%TAR 認められた。暗所対照区ではフルキサメタミドはほとんど分解せず、処理 15 日後で 97.6%TAR～98.5%TAR 認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は 41.9 日、東京春太陽光換算で 203 日と算出された。（参照 2、13）

（６）土壌吸脱着試験

[Cb-^{14}C]フルキサメタミドを用いて、5 種類の土壌［砂土（英国）、砂質埴壌土（英国）、砂壌土（①英国及び②埼玉）及びシルト質埴壌土（米国）］におけ

る土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着係数及び脱着係数は表 18 に示されている。（参照 2、14）

表 18　各土壌における吸着係数及び脱着係数

土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂土	389	35,400	1,140	104,000
砂質埴壌土	291	7,460	1,110	28,500
砂壌土①	700	20,000	3,950	113,000
シルト質埴壌土	371	15,500	956	39,800
砂壌土②	1,120	38,600	1,480	51,000

K^{ads}_{F}：Freundlich の吸着係数　　K^{ads}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数
K^{des}_{F}：Freundlich の脱着係数　　K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した脱着係数

（７）土壌吸脱着試験（分解物 C）

分解物 C を用いて、3 種類の土壌［砂壌土、埴壌土及び壌質砂土（いずれも英国）］における土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着係数及び脱着係数は表 19 に示されている。（参照 2、15）

表 19　各土壌における吸着係数及び脱着係数（分解物 C）

土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂壌土	460	15,300	424	14,100
埴壌土	299	9,350	455	14,200
壌質砂土	150	9,360	200	12,500

K^{ads}_{F}：Freundlich の吸着係数　　K^{ads}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数
K^{des}_{F}：Freundlich の脱着係数　　K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した脱着係数

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 0.025 mg/L となるように添加し、25±1℃、暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液ではフルキサメタミドは安定であったため、半減期は算出されなかった。

pH 4.0 の緩衝液ではフルキサメタミドは経時的に分解し、処理 30 日後には 21.9%TAR～24.7%TAR となった。主要分解物は B 及び C で、それぞれ最大 30.2%TAR 及び 54.5%TAR 認められた。フルキサメタミドの推定半減期は 14.3 日と算出された。

処理 30 日後の各緩衝液においてフルキサメタミドの異性体比の変化は認められなかった。（参照 2、16）

（２）水中光分解試験①（緩衝液）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7.0）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 0.0256～0.0262 mg/L となるように添加した後、25±2℃で最長 7 日間キセノン光（光強度 : 425 W/m^2、波長 : 290 nm 未満をカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

フルキサメタミドは、照射 7 日後には 49.9%TAR～55.9%TAR に減少し、主要分解物として C が照射 7 日後に 35.1%TAR～43.4%TAR 認められたほか、分解物 B、D 及び V が認められた。フルキサメタミドの異性体比の変化は認められなかった。

フルキサメタミドの推定半減期は 8.5 日、東京春太陽光換算で 36.7 日と算出された。暗所対照区ではフルキサメタミドは安定であった。（参照 2、17）

（３）水中光分解試験②（自然水）

滅菌自然水（pH 7.51～7.69、河川水、茨城）に[Cb-^{14}C]フルキサメタミド又は[Mb-^{14}C]フルキサメタミドを 0.0241～0.0259 mg/L となるように添加した後、25±2℃で最長 7 日間キセノン光（光強度：425 W/m^2、波長：290 nm 未満をカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

フルキサメタミドは、照射 7 日後には 47.2%TAR～53.8%TAR に減少し、主要分解物として C が照射 5 日後に 18.9%TAR 認められたほか、分解物 B、D、G、V 及び Ad が認められた。フルキサメタミドの異性体比の変化は認められなかった。

フルキサメタミドの推定半減期は 5.6 日、東京春太陽光換算で 24.0 日と算出された。暗所対照区ではフルキサメタミドは安定であった。（参照 2、17）

５．土壌残留試験

沖積土・壌土（高知）及び火山灰土・壌土（茨城）を用いて、フルキサメタミド並びに分解物 B、C 及び D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 2、18）

表 20　土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）	
			フルキサメタミド	フルキサメタミド＋分解物
ほ場試験	150 g ai /ha [a] (2 回)	沖積土・壌土	7	54
		火山灰土・壌土	22	39

[a]：10%乳剤を使用

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

豆類、野菜等を用い、フルキサメタミドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

フルキサメタミドの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したリーフレタス（茎葉）で認められた 5.23 mg/kg であった。（参照 2、19、20）

（２）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、フルキサメタミドを暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 21 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請に基づく使用方法からフルキサメタミドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 21　食品中から摂取されるフルキサメタミドの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児 (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
推定摂取量 (μg/人/日)	142	62.3	138	163

７．一般薬理試験

フルキサメタミドのラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。（参照 2、21）

表 22　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雌 5	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	－	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数及び 1 回換気量				2,000	－	影響なし
	血圧及び心拍数				2,000	－	影響なし

注：溶媒は 1%MC 水溶液を使用

－：最小作用量は設定できなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

フルキサメタミドのラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 23 に示されている。（参照 2、22～24）

表 23　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*[a]	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮[b]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入[c]	Wistar Hannover ラット 雌雄各 3 匹	LC_{50} (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.27	>5.27	

/：該当なし
*：毒性等級法による評価
[a]：溶媒は 1%MC 水溶液を使用
[b]：1%MC 水溶液に懸濁し 24 時間塗布
[c]：4 時間鼻部暴露

代謝物 B、C 及び D 並びに原体混在物①、②及び③を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 2、25～30）

表 24　急性毒性試験概要（代謝物/原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重) 雄	LD_{50} (mg/kg 体重) 雌	観察された症状
代謝物 B*	経口 [a]	ICR マウス 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 C*		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D*		SD ラット 雌 3 匹	/	300～2,000	自発運動の低下、鼻周囲の汚れ、下腹部の汚れ及び軟便 300 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物①		ICR マウス 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物②*		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物③*		ICR マウス 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

/：該当なし
*：毒性等級法による評価
[a]：溶媒は 1%MC 水溶液を使用

（２）急性神経毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、31）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルキサメタミド原体の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対してごく軽度の刺激性が認められたが、24 時間後には全て消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、32～34）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	140	1,430
	雌	17	174	1,670

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

20,000 ppm 投与群雄及び 2,000 ppm 以上投与群雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったので、適応性変化であると考えられた。

本試験において 2,000 ppm 以上投与群の雌雄で空腸上皮細胞空胞化、肺胞マクロファージ集簇等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：14 mg/kg 体重/日、雌：17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 26　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・尿量増加	
2,000 ppm 以上	・尿 pH 上昇及び尿タンパク増加 ・空腸上皮細胞空胞化 [a§] ・肺胞マクロファージ集簇 [§§]	・空腸上皮細胞空胞化 [a] ・肺胞マクロファージ集簇
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：PAS 染色陰性及びオイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴であると考えられた。
[§]：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[§§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料[2]＞

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、80、800 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.0	123	1,170
	雌	15.0	144	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

80 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が、800 ppm 以上投与群の雌で肝絶対

[2] 病理組織学的検査が実施されていないため参考資料とした。

増加が認められたが、8,000 ppm 投与群の雄以外では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化がみられなかったので、適応性変化であると考えられた。（参照 2、36）

表 28　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・肝絶対重量増加 ・AST 増加	8,000 ppm 以下 毒性所見なし
800 ppm 以上	・精巣上体絶対及び比重量減少 ・肝比重量増加	
80 ppm 以上	・T.Chol 減少	

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、37）

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、160、1,600 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	1,600 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.96	102	1,030
	雌	12.2	121	1,190

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において 16,000 ppm 投与群雌雄で空腸上皮細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,600 ppm（雄：102 mg/kg 体重/日、雌：121 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、38）

表 30　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm	・空腸上皮細胞空胞化 [a§]	・空腸上皮細胞空胞化 [a§]
1,600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：オイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴であると考えられた。
[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（５）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、39）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で T.Chol 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、40）

表 31　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・T.Chol 減少 [a] ・尿 pH 低下 ・胸腺退縮/萎縮	・体重増加抑制 [§] ・ALT 増加 ・T.Chol 減少 [§] ・胸腺絶対及び比重量減少 ・胸腺退縮/萎縮
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：全投与群において認められたが、100 及び 10 mg/kg 体重/日投与群は背景データの範囲内であったため、1,000 mg/kg 体重/日投与群のみを検体投与の影響と判断した。

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（２）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	慢性毒性試験群	雄	1.0	10.3	103	1,050
		雌	1.4	13.9	134	1,350
	発がん性試験群	雄	0.85	8.6	89	899
		雌	1.2	12.1	120	1,250

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、甲状腺における腫瘍性病変の発生頻度は表 34 に示されている。

腫瘍性病変として、雌雄の甲状腺ろ胞細胞腺腫については、雄では Peto の傾向検定で有意差が認められ、2,000 ppm 以上投与群雄及び 20,000 ppm 投与群雌での発生頻度（2,000 及び 20,000 ppm 投与群雄でそれぞれ 16%及び 28%、20,000 ppm 投与群雌で 10%）は背景データの範囲（雄：0%～15.3%、雌：0%～10.0%）を超えて認められたので、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：1.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、41）

（甲状腺の腫瘍発生メカニズムに関しては、［14. (2)］を参照。）

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

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・肝及び腎絶対重量増加 ・甲状腺（上皮小体含む）絶対及び比重量増加 ・細気管支/肺胞上皮過形成 ・肺血管周囲炎症性細胞浸潤 ・胸腺退縮/萎縮及び嚢胞 ・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食 ・回腸粘膜上皮肥大/空胞化§ ・甲状腺ろ胞上皮細胞嚢胞状過形成 ・網膜変性/萎縮 ・好塩基性尿細管増加	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・WBC、Lym、Mon、Neu 及び LUC 増加 ・肝絶対重量増加 ・子宮絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・肺胞上皮過形成 ・胸膜炎症 ・胸腺退縮/萎縮 ・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食 ・膵臓腺房細胞空胞化 c ・網膜変性/萎縮 ・膣粘膜粘液状変化
2,000 ppm 以上	・尿蛋白増加 ・肝及び腎比重量増加 ・心絶対及び比重量増加 ・び漫性肺胞マクロファージ増加 ・十二指腸粘膜上皮肥大/空胞化 b	・体重増加抑制 a 及び摂餌量減少(投与 1～104 週) ・肝比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・び漫性肺胞マクロファージ増加 ・肺胞マクロファージ集簇 ・肺コレステロール裂 ・細気管支/肺胞上皮過形成 ・肺血管周囲炎症性細胞浸潤 ・十二指腸粘膜上皮肥大/空胞化 b ・回腸粘膜上皮肥大/空胞化§ ・卵巣セルトリ細胞様過形成
200 ppm 以上	・肺コレステロール裂 ・肺胞マクロファージ集簇 ・小葉中心性肝細胞空胞化 c ・空腸粘膜上皮肥大/空胞化 b	・小葉中心性及び門脈周囲性肝細胞空胞化 c ・空腸粘膜上皮肥大/空胞化 b§§
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a：20,000 ppm 投与群では 0～28、28～92 及び 0～104 週、2,000 ppm 投与群では 28～92 週の各累積増加量で認められた。
b：PAS 染色陰性、アルシアンブルー染色陰性及びオイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴と考えられた。
c：オイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴と考えられた。
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§§：200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 34　甲状腺における腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群（ppm）		0	20	200	2,000	20,000	0	20	200	2,000	20,000
甲状腺	検査動物数	50	49	50	50	50	49	50	50	50	50
	ろ胞細胞腺腫	3*	5	4	8	14	0	1	3	0	5
	ろ胞細胞癌	1	0	2	2	2	0	0	1	1	0
	腺腫＋腺癌	4*	5	6	10	16	0	1	4	1	5

*：Peto 検定で有意差あり（$p<0.05$）

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 35　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.99	10.1	104	877
	雌	1.10	11.1	114	951

各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 36 に、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 37 に示されている。

100 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化がみられず、1,000 ppm 以上投与群では肉眼的に著しい腫大が認められたので、適応性変化であると考えられた。

腫瘍性病変として、雄の肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計について、Peto の傾向検定で有意差が認められた。8,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫（23.5%）及び肝細胞癌（9.8%）の発生頻度はそれぞれ背景データ（5.8%～26%及び 0%～10%）の範囲内であったが、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計（33.3%）の発生頻度は背景データ（5.9%～32%）を上回っていたので、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄及び 1,000 ppm 以上投与群雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm（0.99 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（11.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、42）

（精巣毒性に関しては、［14. (3)］を参照。）

表 36　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・体重増加抑制（投与 0～78 週の累積増加量）	
1,000 ppm 以上		・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 [a]
100 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 [a] ・肝細胞空胞化 [§] ・精巣精細管変性 ・精巣上体管腔内細胞残渣	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

[a]：小葉中心性及びび漫性に認められた。
[§]：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 37　肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌				
投与群(ppm)	0	10	100	1,000	8,000	0	10	100	1,000	8,000
検査動物数	51	51	51	51	51	50	51	51	51	51
肝細胞腺腫	2**	4	1	8	12	0	0	0	0	1
肝細胞癌	2	0	0	2	5	0	0	0	0	1
腺腫＋癌	4**	4	1	10	17	0	0	0	0	2

** Peto 検定で有意差あり　($p<0.01$)

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F_1 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、60 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。F_2 児動物については性成熟完了時まで実施された。なお、予備試験において、400 ppm 以上の用量で児動物の生存率が低下したため、本試験の最高用量は 200 ppm と設定された。

表 38　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	20 ppm	60 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.82	1.6	4.7	16.2
		雌	0.90	1.8	5.5	18.2
	F_1 世代	雄	0.97	1.9	5.5	19.2
		雌	1.11	2.1	6.2	20.1

親動物では、200 ppm 投与群の F_1 世代雄において、異常形態精子割合の上昇及び精巣上体管内変性精子形成細胞が認められた。

児動物では、200 ppm 投与群の F_1 世代 5 例において、腹部（胃及び消化管）膨満（生後 9～13 日）が認められ、切迫と殺された。また、同投与群 F_1 世代及び 60 ppm 以上投与群 F_2 世代の雄で包皮分離遅延が、200 ppm 投与群 F_2 世代雌雄で肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。

本試験における無毒性量は親動物では雄で 60 ppm（P 雄：4.7 mg/kg 体重/日、F_1 雄：5.5 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（P 雌：18.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：20.1 mg/kg 体重/日）、児動物では雄で 20 ppm（P 雄：1.6 mg/kg 体重/日、F_1 雄：1.9 mg/kg 体重/日）、雌で 60 ppm（P 雌：5.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：6.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、43）

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% MC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で過剰肋骨等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、44）

表 39　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	
300 mg/kg 体重/日以上		・過剰肋骨(短小過剰肋骨) ・腰椎仙椎化
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% MC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少等が、胎児で肺分葉異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、45）

表 40　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・死亡(1 例、妊娠 23 日) ・切迫と殺(1 例、妊娠 20 日) [横臥位、緩徐呼吸] ・流産（5 例）[自発運動低下(2 例、妊娠 19～22 日)、軟便(1 例、妊娠 19 日)、赤色様物質及び肛門周囲の被毛汚れ(1 例、妊娠 19 日)] ・排糞量減少(妊娠 12 日以降) ・体重増加抑制(妊娠 14 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 8 日以降)	・低体重[a]及び胎盤重量減少 ・肺分葉異常(副葉欠損) ・仙椎前椎骨数 27
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[　]：切迫と殺又は流産で認められた毒性所見

１３．遺伝毒性試験

フルキサメタミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットの甲状腺及び子宮並びにマウスの肝臓及び腺胃を用いたコメット試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 41 に示されているとおり全て陰性であり、フルキサメタミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、46～52）

表 41　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	***Salmonella typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ***Escherichia coli*** (WP2***uvrA*** 株)	①5～5,000 μg/プレート(+/−S9)[a] ②1.5～5,000 μg/プレート (+/−S9)[a]	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK$^{+/-}$)	①25～300 μg/mL(+S9) (3 時間処理) ②5～150 μg/mL(−S9) (3 時間処理) ③5～40 μg/mL(−S9) (24 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①50～400 μg/mL(+S9) (3 時間処理後 18 時間で標本作製) ②25～300 μg/mL(−S9) (3 時間処理後 18 時間で標本作製) ③5～25 μg/mL(−S9) (21 時間処理後標本作製)	陰性
in vivo	コメット試験	Wistar Hannover ラット (甲状腺) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後採取)	陰性
	コメット試験	Wistar Hannover ラット (子宮) (一群雌 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後採取)	陰性
	コメット試験	ICR マウス (肝臓及び腺胃) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後採取)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 24 時間後採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：+S9 の 500 μg/プレート以上、-S9 の 150 μg/プレート以上で析出が認められた。

動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 B、C 及び D 並びに原体混在物①、②及び③について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 42 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、53～58）

表 42　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	***S. typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ***E. coli*** (WP2***uvrA*** 株)	①5～5,000 μg/プレート(+/−S9)* ②1.5～5,000 μg/プレート(+/−S9)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	***S. typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ***E. coli*** (WP2***uvrA*** 株)	2.44～78.1 μg/プレート(−S9) 2.44～78.1 μg/プレート(+S9) (TA1535 及び TA1537 株) 9.77～313 μg/プレート(+S9) (TA98、TA100 及び WP2***uvrA*** 株)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	***S. typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ***E. coli*** (WP2***uvrA*** 株)	156～5,000 μg/プレート(+/−S9) (TA98 及び WP2***uvrA*** 株) 39.1～1,250 μg/プレート(+/−S9) (TA1535 及び TA1537 株) 39.1～1,250 μg/プレート(−S9) (TA100 株) 156～5,000 μg/プレート(+S9) (TA100 株)	陰性
原体混在物 ①	復帰突然変異試験	***S. typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ***E. coli*** (WP2***uvrA*** 株)	5～5,000 μg/プレート(+/−S9)	陰性
原体混在物 ②	復帰突然変異試験	***S. typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ***E. coli*** (WP2***uvrA*** 株)	2.44～78.1 μg/プレート(+/−S9) (TA1535 及び TA1537 株) 9.77～313 μg/プレート(+/−S9) (TA98、TA100 及び WP2uvrA 株)	陰性
原体混在物 ③	復帰突然変異試験	***S. typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ***E. coli*** (WP2***uvrA*** 株)	①5～5,000 μg/プレート(+/−S9)* ②5～5,000 μg/プレート(+/−S9)	陰性

注）各検体において、菌株の種類や代謝活性化系存在下又は非存在下等の条件により、高濃度で検体の析出及び菌の生育阻害が認められた。
+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：プレート法で実施された。その他の試験は全てプレインキュベーション法で実施された。

１４．その他の試験

（１）交叉哺育による児動物への影響試験（ラット）

2 世代繁殖試験の予備試験において、400 ppm 以上の用量で児動物の生存率が低下したため、妊娠期間中及び授乳期間中の暴露による影響を確認するために、以下の試験を実施した。

Wistar Hannover ラット（一群雌 14 又は 16 匹）を用いて妊娠 0 日から生後

14 日まで混餌 （原体：0 及び 400 ppm、平均検体摂取量は妊娠期：27.5 mg/kg 体重/日、授乳期：52.3 mg/kg 体重/日）投与し、対照群児動物の一部を投与群母動物に交叉哺育させることにより、授乳期暴露（乳汁摂取）による児動物への影響について検討された。試験設計は表 43 に示されている。母動物及び児動物の血漿並びに児動物胃内容物中におけるフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D の濃度が測定された。

表 43　試験設計

	飼料中濃度（ppm）			
児動物試験群	C/C 群	T/C 群	C/T 群	T/T 群
妊娠期	0	400	0	400
授乳期	0	0	400	400

C/C 群：妊娠期及び授乳期ともに暴露せず、T/C 群：妊娠期のみ暴露
C/T 群：授乳期のみ暴露、T/T 群：妊娠期及び授乳期ともに暴露

血漿及び胃内容物中のフルキサメタミド及び代謝物濃度は表 44 に示されている。

投与群において母動物では体重増加抑制（妊娠 7 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 0～14 日）が認められた。児動物では C/T 及び T/T 群の雌雄で体重増加抑制（生後 4 日以降）が認められた。

母動物のフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D の血漿中濃度は経時的に減少した。

児動物の血漿中濃度はフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D とも C/T 群及び T/T 群で高かった。また、児動物の胃内容物中濃度はフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D いずれも母動物の血漿中濃度と比較して顕著に高かった。

いずれの成分とも、児動物の血漿中濃度は母動物より高いことから、乳汁を介した授乳期の暴露により児動物の体重増加抑制が引き起こされたものと考えられた。（参照 2、59）

表 44　血漿及び胃内容物中のフルキサメタミド及び代謝物濃度（μg/g）

試料	成分	検査期間	性別	母動物	児動物			
					C/C 群	T/C 群	C/T 群	T/T 群
血漿	フルキサメタミド	妊娠 21 日	雄					2.02
			雌	3.25				2.17
		授乳 7 日	雄		ND	0.07	7.21	8.10
			雌	1.86	ND	0.06	6.27	8.26
		授乳 14 日	雄		ND	0.05	7.43	5.99
			雌	1.11	ND	0.05	7.40	5.71
	代謝物 C	妊娠 21 日	雄					1.89
			雌	2.83				2.04
		授乳 7 日	雄		ND	0.63	5.05	6.05
			雌	2.12	ND	0.50	4.61	5.90
		授乳 14 日	雄		ND	0.31	6.42	5.66
			雌	0.95	ND	0.27	6.51	5.35
	代謝物 D	妊娠 21 日	雄					0.80
			雌	0.28				0.83
		授乳 7 日	雄		ND	0.19	3.71	3.57
			雌	0.17	ND	0.18	3.35	3.44
		授乳 14 日	雄		ND	0.13	4.87	3.21
			雌	0.07	ND	0.10	4.16	3.11
胃内容物	フルキサメタミド	授乳 14 日	雌雄平均		ND	ND	248	283
	代謝物 C				ND	ND	11.7	13.7
	代謝物 D				ND	ND	0.3	ND

／：測定せず
ND：定量限界未満

（2）甲状腺腫瘍発生メカニズム試験（ラット）

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［11. (2)］において雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められたことから、Wistar Hannover ラット（一群雄 8 匹）にフルキサメタミドを 28 日間混餌（原体：0、20 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は 0、2.0 及び 1,830 mg/kg 体重）投与して、甲状腺腫瘍発生メカニズム試験が実施された。本試験においては血中甲状腺関連ホルモン及び肝 UGT 活性が測定された。

各投与群で認められた影響は表 45 に示されている。

フルキサメタミドの 20,000 ppm 投与により、肝 UGT を誘導し、血漿中 T_4 を減少させると考えられた。（参照 2、60）

表 45　甲状腺腫瘍発生メカニズム試験（ラット）で認められた影響

投与群	雄
20,000 ppm	・体重増加抑制(投与 7 日以降)及び摂餌量減少(投与 7 及び 14 日) ・肝絶対及び比重量増加 ・下垂体及び甲状腺絶対重量減少 ・T_4 減少(53.5%) ・肝 UGT 活性上昇(56.4%)
20 ppm	影響なし

（３）精巣毒性メカニズム試験（マウス）

マウスの 18 か月間発がん性試験[11. (3)]の雄において精巣精細管変性及び精巣上体管腔内細胞残渣が認められたことから、マウスを用いた精巣毒性メカニズム試験が実施された。

ICR マウス（一群雄 20 匹）にフルキサメタミドを 28 日間混餌（原体：0 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は 0 及び 1,210 mg/kg 体重）投与し、血漿中ホルモン濃度測定及び精巣及び精巣上体の病理組織学的検査が実施された。各群 20 匹のうち 5 匹は 4 週間、5 匹は 9 週間の休薬期間が設定された。

各投与群で認められた病理組織学的影響は表 46 に示されている。

投与群において LH 及び FSH に変化は認められなかった。テストステロンが投与群の 3/10 例で高値を示したが、精巣における所見は同群の他の個体と同程度であり、テストステロン産生に関連する LH の変化及び間細胞に病理組織学的影響は認められなかったので、毒性学的意義はないと考えられた。投与終了後では、投与群において精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少が有意に認められたが、休薬終了後では顕著な変化は認められなかった。

病理組織学的に精巣では精子遺残と精上皮の空胞化が、精巣上体では管腔内細胞残渣と精子の減少が認められた。精上皮の空胞化はセルトリ細胞の障害が関与した可能性があり、精巣上体の変化は精巣の変化に起因した二次的な変化と考えられた。精巣及び精巣上体での変化には回復性が認められた。（参照 2、61）

表 46　精巣毒性メカニズム試験（マウス）で認められた病理組織学的影響

投与群		28 日投与群	休薬 4 週	休薬 9 週
精巣	精子遺残	軽度、10/10 例	軽微、3/5 例	0/5 例
	精上皮の空胞化	軽度、10/10 例	0/5 例	0/5 例
精巣上体	管腔内細胞残渣	軽度、10/10 例	0/5 例	0/5 例
	精子の減少	軽度、10/10 例	0/5 例	0/5 例

（４）Hershberger 試験（アンドロゲン作用）

フルキサメタミドのアンドロゲン作用を確認するため、去勢手術を施した Wistar Hannover ラット（一群雄 6 匹）に 1 日 1 回、10 日間、フルキサメタミ

ドを強制経口（原体：0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、Hershberger 試験が実施された。陽性対照群としてテストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、10 日間皮下投与した。

副生殖器の重量に検体投与の影響は認められなかったので、フルキサメタミドはアンドロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、62）

（５）Hershberger 試験（抗アンドロゲン作用）

フルキサメタミドの抗アンドロゲン作用を確認するため、去勢手術を施した Wistar Hannover ラット（一群雄 6 匹）に 1 日 1 回、10 日間、フルキサメタミドを強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与した後、テストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与して、Hershberger 試験が実施された。陽性対照群としてフルタミドを 3 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与後、テストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与をいずれも 1 日 1 回、10 日間実施した。

副生殖器の重量に検体投与の影響は認められなかったので、フルキサメタミドは抗アンドロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、63）

（６）子宮肥大試験（エストロゲン作用）

フルキサメタミドのエストロゲン作用を確認するため、20 日齢の Wistar Hannover ラット（一群雌 6 匹）に 1 日 1 回、3 日間、フルキサメタミドを強制経口（0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、子宮肥大試験が実施された。陽性対照群としてエチニルエストラジオールを 0.6 μg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、3 日間皮下投与した。

子宮重量の増加は認められなかったので、フルキサメタミドはエストロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、64）

（７）子宮肥大試験（抗エストロゲン作用）

フルキサメタミドの抗エストロゲン作用を確認するため、20 日齢の Wistar Hannover ラット（一群雌 6 匹）に 1 日 1 回、3 日間、フルキサメタミドを強制経口（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与した後、エチニルエストラジオールを 0.6 μg/kg 体重/日の用量で皮下投与して、子宮肥大試験が実施された。陰性対照群にはエチニルエストラジオールを 0.6 μg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、3 日間皮下投与した。

子宮重量に検体投与の影響は認められなかったので、フルキサメタミドは抗エストロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、65）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルキサメタミド」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルキサメタミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群では 17.6%～27.4%、高用量投与群では 2.7%～12.2%と算出された。残留放射能は、脂肪で安定的に認められた。投与放射能は、投与後 168 時間でほとんど排泄され、主に糞中に排泄された。糞及び脂肪中の主要成分は未変化のフルキサメタミドであり、代謝物として B、C、D、E、G、M 等が検出された。

^{14}C で標識したフルキサメタミドを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のフルキサメタミドであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

フルキサメタミドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルキサメタミドの最大残留値は、リーフレタス（茎葉）の 5.23 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルキサメタミド投与による影響は、主に肺（肺胞マクロファージ集簇等）、小腸（上皮細胞空胞化）及び肝臓（肝細胞空胞化等）に認められた。神経毒性、繁殖能に関する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルキサメタミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 47 に示されている。

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

また、フルキサメタミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した。

ADI	0.0085 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.85 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	設定の必要なし

表 47　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、14、140、1,430 雌：0、17、174、1,670	雄：14 雌：17	雄：140 雌：174	雌雄：空腸上皮細胞空胞化、肺胞マクロファージ集簇等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、160、1,600、16,000 ppm 雄：0、9.96、102、1,030 雌：0、12.2、121、1,190	雄：102 雌：121	雄：1,030 雌：1,190	雌雄：空腸上皮細胞空胞化 (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、0.85、8.6、89、899 雌：0、1.2、12.1、120、1,250	雄：0.85 雌：1.2	雄：8.6 雌：12.1	雌雄：小葉中心性肝細胞空胞化等 (雌雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫)
	2 世代繁殖試験	0、10、20、60、200 ppm P 雄：0、0.82、1.6、4.7、16.2 P 雌：0、0.90、1.8、5.5、18.2 F_1 雄：0、0.97、1.9、5.5、19.2 F_1 雌：0、1.11、2.1、6.2、20.1	親動物 P 雄：4.7 P 雌：18.2 F_1 雄：5.5 F_1 雌：20.1 児動物 P 雄：1.6 P 雌：5.5 F_1 雄：1.9 F_1 雌：6.2	親動物： P 雄：16.2 P 雌：– F_1 雄：19.2 F_1 雌：– 児動物 P 雄：4.7 P 雌：18.2 F_1 雄：5.5 F_1 雌：20.1	親動物 雄：異常形態精子割合の上昇等 雌：毒性所見なし 児動物 雄：包皮分離遅延 雌：腹部膨満等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100	母動物：– 胎児：300	母動物：毒性所見なし 胎児：過剰肋骨等 (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間発がん性	0、10、100、1,000、8,000 ppm	雄：0.99 雌：11.1	雄：10.1 雌：114	雌雄：肝絶対及び比重量増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
	試験	雄：0、0.99、10.1、104、877 雌：0、1.10、11.1、114、951			(雄：肝細胞腺腫)
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：300	母動物：1000 胎児：1000	母動物：体重増加抑制等 胎児：肺分葉異常等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000	雄：1,000 雌：1,000	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	1 年間慢性毒性試験	0、10、100、1,000	雄：100 雌：100	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：T.Chol 減少等
ADI			NOAEL：0.85 SF：100 ADI：0.0085		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
－：最小毒性量が設定できなかった。
1)：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
B	CM-2	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-***N***-formyl-2-methylbenzamide
C	CM-3	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzamide
D	CM-4	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzoic acid
E	CM-5	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-***N***-[(***EZ***)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
F	CM-6	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-***N***-formyl-2-methylbenzamide
G	CM-7	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-2-methylbenzamide
H	CM-8	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-2-methylbenzoic acid
I	CM-9	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihydroxybutyl)-***N***-[(***EZ***)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
K	CM-11	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihydroxybutyl)-2-methylbenzamide
L	CM-12	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihydroxybutyl)-2-methylbenzoic acid
M	CM-13	4-(5-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-***N***-[(***EZ***)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
N	CM-14	4-(5-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-***N***-formyl-2-methylbenzamide
O	CM-15	4-(5-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzamide
S	CM-19	4-(3-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-4,4,4-

		trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-2-methylbenzamide
V	CM-22	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-*N*-methoxy-2-methylbenzamide
W	CM-23	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzoate
X	CM-24	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-*N*-[(*EZ*)-(hydroxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
Y	C-1	1-(3,5-dichlorophenyl)-2,2,2-trifluoroethanol
Ab	M-1	4-acetyl-*N*-[(*EZ*)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
Ad	M-3	4-acetyl-2-methylbenzamide
Ae	M-4	4-acetyl-2-methylbenzoic acid
Af	M-5	4-(1-hydroxyethyl)-*N*-[(*EZ*)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
Ah	M-7	4-(1-hydroxyethyl)-2-methylbenzamide
原体混在物①	－	－
原体混在物②	－	－
原体混在物③	－	－

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）0］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
C_{max}	最高濃度
FSH	卵胞刺激ホルモン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値 ［＝血中血球容積（PCV）］
LH	黄体形成ホルモン
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Mon	単球数
Neu	好中球数
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
さといも (露地) (塊茎) 平成 25 年	1	95 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	91 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
さといも (施設) (塊茎) 平成 25 年	1	85 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
かんしょ (露地) (塊根) 平成 25 年	1	100 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	116 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
かんしょ (露地) (塊根) 平成 26 年	1	100 EC	2	7	<0.01	<0.01
	1	122 EC	2	7	<0.01	<0.01
	1	100 EC	2	7	<0.01	<0.01
	1	104 EC	2	7	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (根部) 平成 25 年	1	100 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成 25 年	1	100 EC	2	7 14 21	0.78 0.42 0.37	0.76 0.42 0.35
だいこん (露地) (根部) 平成 25 年	1	100 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成 25 年	1	100 EC	2	7 14 21	2.38 1.63 1.48	2.36 1.62 1.46
だいこん (露地) (根部) 平成 26 年	1	143 EC	2	7	0.01	0.01
	1	150 EC	2	7	0.03	0.03
	1	125 EC	2	7	0.03	0.03
	1	150 EC	2	7	0.03	0.03
だいこん (露地) (葉部) 平成 26 年	1	143 EC	2	7	3.45	3.44
	1	150 EC	2	7	2.06	2.04
	1	125 EC	2	7	1.60	1.60
	1	150 EC	2	7	3.68	3.64
はくさい (露地) (茎葉) 平成 25 年	1	149 EC	2	7 14 21	0.08 0.04 0.01	0.08 0.04 0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	109 EC	2	7 14 21	0.42 0.07 0.01	0.42 0.07 0.01
はくさい (露地) (茎葉) 平成 26 年	1	143 EC	2	7	0.16	0.16
	1	84 EC	2	7	0.33	0.32
	1	125 EC	2	7	0.16	0.16
	1	116 EC	2	7	0.12	0.12
キャベツ (露地) (葉球) 平成 25 年	1	127, 142EC	2	7 14	0.19 0.03	0.19 0.03
		111, 127EC	2	21	<0.01	<0.01
	1	100 EC	2	7 14 21	0.53 0.16 0.04	0.53 0.16 0.04
キャベツ (露地) (葉球) 平成 26 年	1	147 EC	2	7	0.03	0.03
	1	134 EC	2	7	0.09	0.08
	1	119 EC	2	7	0.11	0.11
	1	147 EC	2	7	0.02	0.02
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 25 年	1	121 EC 121 EC 104 EC 104 EC	2	7 14 21 28	0.26 0.10 <0.01 <0.01	0.26 0.10 <0.01 <0.01
	1	137 EC 137 EC 109 EC 109 EC	2	7 14 21 28	0.16 0.06 <0.01 <0.01	0.16 0.06 <0.01 <0.01
	1	141 EC	2	7 14 21 28	0.83 0.35 0.01 <0.01	0.82 0.35 0.01 <0.01
レタス (茎葉) (施設) 平成 25 年	1	125 EC	2	3 7 14	2.86 1.43 0.92	2.78 1.41 0.90
	1	125 EC	2	3 7 14	0.55 0.69 0.07	0.54 0.68 0.07
レタス (茎葉) (施設) 平成 26 年	1	144 EC	2	3	0.13	0.13
	1	143 EC	2	3	0.12	0.12
	1	148 EC	2	3	0.43	0.42
	1	116 EC	2	3	0.94	0.94
リーフレタス (施設) (茎葉) 平成 26 年	1	100 EC	2	3 7 14	4.42 2.22 1.05	4.39 2.19 1.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	90 EC	2	3 7 14	5.23 4.42 3.36	5.22 4.37 3.34
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 26 年	1	92 EC	2	3 7 14	1.51 1.20 0.89	1.50 1.20 0.89
	1	77 EC	2	3 7 12	2.53 1.40 0.73	2.48 1.36 0.72
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 26 年	1	100 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	88 EC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 27 年	1	90 EC	2	7	<0.01	<0.01
	1	100 EC	2	7	<0.01	<0.01
	1	91 EC	2	7	<0.01	<0.01
	1	84 EC	2	7	<0.01	<0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 平成 25 年	1	94 EC	2	7 14 21 28	0.21 0.05 0.02 <0.01	0.20 0.05 0.02 <0.01
	1	93 EC	2	7 14 21 28	0.58 0.15 0.07 0.02	0.57 0.15 0.07 0.02
ねぎ (露地) (茎葉) 平成 26 年	1	97 EC	2	7	0.13	0.13
	1	100 EC	2	7	0.09	0.09
	1	96 EC	2	7	0.02	0.02
	1	95 EC	2	7	0.47	0.47
ミニトマト (施設) (果実) 平成 25 年	1	130 EC	2	1 3 7 14 28	0.24 0.21 0.20 0.18 0.05	0.24 0.20 0.20 0.18 0.05
	1	141 EC	2	1 3 7 14 28	0.31 0.28 0.21 0.19 0.19	0.30 0.28 0.21 0.19 0.18

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	131 EC	2	1 3 7 14 28	0.48 0.43 0.37 0.26 0.17	0.48 0.42 0.36 0.26 0.17
ミニトマト (施設) (果実) 平成 26 年	1	148 EC	2	1	0.31	0.31
	1	135 EC	2	1	0.23	0.23
	1	133 EC	2	1	0.42	0.42
ピーマン (施設) (果実) 平成 25 年	1	130 EC	2	1 3 7 14	0.39 0.31 0.24 0.11	0.39 0.31 0.24 0.11
	1	131 EC	2	1 3 7 14	0.17 0.15 0.05 0.02	0.17 0.15 0.05 0.02
	1	125 EC	2	1 3 7 14	0.61 0.58 0.42 0.16	0.60 0.58 0.42 0.16
なす (施設) (果実) 平成 26 年	1	115, 129 EC	2	1 3 7 14	0.09 0.07 0.04 <0.01	0.09 0.07 0.04 <0.01
	1	125 EC	2	1 3 7 14	0.06 0.05 0.02 <0.01	0.06 0.05 0.02 <0.01
なす (施設) (果実) 平成 27 年	1	111 EC	2	1	0.06	0.06
	1	104 EC	2	1	0.09	0.08
	1	150 EC	2	1	0.07	0.07
	1	142 EC	2	1	0.13	0.13
きゅうり (施設) (果実) 平成 26 年	1	134 EC	2	1 3 7	0.15 0.05 0.01	0.15 0.05 0.01
	1	140 EC	2	1 3 7	0.22 0.09 0.01	0.22 0.09 0.01
きゅうり (施設) (果実) 平成 27 年	1	113, 141 EC	2	1	0.13	0.13
	1	148 EC	2	1	0.10	0.10
	1	139 EC	2	1	0.05	0.05
	1	140 EC	2	1	0.15	0.15

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
すいか (施設) (果肉) 平成 26 年	1	135 EC	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) (果実) 平成 26 年	1	135 EC	2	1 3 7 14	0.06 0.04 0.02 <0.01	0.06 0.04 0.02 <0.01
すいか (施設) (果肉) 平成 26 年	1	130 EC	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) (果実) 平成 26 年	1	130 EC	2	1 3 7 14	0.03 0.02 0.02 0.01	0.03 0.02 0.02 0.01
すいか (施設) (果肉) 平成 27 年	1	139 EC	2	1	<0.01	<0.01
	1	134 EC	2	1	<0.01	<0.01
	1	139 EC	2	1	<0.01	<0.01
	1	140 EC	2	1	<0.01	<0.01
すいか (施設) (果実) 平成 27 年	1	139 EC	2	1	0.06	0.06
	1	134 EC	2	1	0.05	0.05
	1	139 EC	2	1	0.08	0.08
	1	140 EC	2	1	0.04	0.04
メロン (施設) (果肉) 平成 25 年	1	115 EC	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
		114 EC	2	14	<0.01	<0.01
メロン (施設) (果実) 平成 25 年	1	115 EC	2	1 3 7	0.10 0.08 0.06	0.10 0.08 0.06
		114 EC	2	14	0.03	0.02
メロン (施設) (果肉) 平成 25 年	1	139 EC	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) (果実) 平成 25 年	1	139 EC	2	1 3 7 14	0.13 0.17 0.17 0.13	0.13 0.16 0.17 0.13

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
メロン (施設) (果肉) 平成 25 年	1	116 EC	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
		117 EC	2	14	<0.01	<0.01
メロン (施設) (果実) 平成 25 年	1	116 EC	2	1 3 7	0.09 0.11 0.06	0.09 0.10 0.06
		117 EC	2	14	0.06	0.06
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 25 年	1	100 EC	2	7[a] 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	95 EC	2	7[a] 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 26 年	1	92 EC	2	7[a] 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	95 EC	2	7[a] 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	100 EC	2	7[a] 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	90 EC	2	7[a] 14 21	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01
さやいんげん (施設) (さや) 平成 25 年	1	87 EC	2	1 3 7	0.48 0.36 0.26	0.46 0.35 0.26
	1	85 EC	2	1 3 7	0.69 0.56 0.45	0.67 0.56 0.44
	1	90 EC	2	1 3 7	0.28 0.44 0.31	0.28 0.44 0.30
さやえんどう (施設) (さや) 平成 25 年	1	100 EC	2	1 3 7	1.42 1.32 1.28	1.37 1.28 1.26
	1	94 EC	2	1 3 7	0.15 0.17 0.12	0.14 0.16 0.11

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
えだまめ (露地) (さや) 平成 25 年	1	100 EC	2	1 3 7 14	0.48 0.41 0.22 0.11	0.48 0.40 0.22 0.10
	1	75 EC	2	1 3 7 14	1.68 0.84 0.63 0.33	1.67 0.84 0.62 0.33
	1	93 EC	2	1 3 7 14	0.26 0.23 0.16 0.09	0.26 0.23 0.16 0.09
いちご (施設) (果実) 平成 25 年	1	90 EC	2	1 3 7 14	0.33 0.28 0.29 0.08	0.32 0.28 0.28 0.08
	1	89 EC	2	1 3 7 14	0.48 0.46 0.23 0.11	0.48 0.46 0.22 0.10
	1	83 EC	2	1 3 7 14	0.23 0.23 0.11 0.03	0.23 0.23 0.11 0.03
茶 (露地)(荒茶) 平成 25 年	1	161～ 162 EC	1	7[a] 14 21	11.9 3.06 0.20	11.9 2.97 0.20
茶 (露地)(浸出液) 平成 25 年	1	161～ 162 EC	1	7[a] 14 21	0.23 0.05 <0.01	0.23 0.05 <0.01
茶 (露地)(荒茶) 平成 25 年	1	160 EC	1	7[a] 14 21	12.6 0.76 0.08	12.4 0.76 0.08
茶 (露地)(浸出液) 平成 25 年	1	160 EC	1	7[a] 14 21	0.17 <0.01 <0.01	0.17 <0.01 <0.01
茶 (露地) (荒茶) 平成 26 年	1	167 EC	1	7[a] 14	11.6 1.40	11.2 1.37
	1	192 EC	1	7[a] 14	10.9 1.84	10.6 1.81
	1	181 EC	1	7[a] 14	3.22 0.55	3.21 0.54

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	193 EC	1	7[a] 14	6.74 0.61	6.72 0.58
茶 (露地) (浸出液) 平成 26 年	1	167 EC	1	7[a] 14	0.11 0.01	0.11 0.01
	1	192 EC	1	7[a] 14	0.10 0.01	0.10 0.01

EC：10%乳剤　／：分析せず

・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

・農薬の使用時期（PHI）が申請された使用方法から逸脱している場合は PHI に [a] を付した。

＜別紙 4：推定摂取量＞

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均（体重：55.1 kg）		小児（1～6 歳）（体重：16.5 kg）		妊婦（体重：58.5 kg）		高齢者（65 歳以上）（体重：56.1 kg）	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいこん類（根）	0.03	33.0	0.99	11.4	0.34	20.6	0.62	45.7	1.37
だいこん類（葉）	3.64	1.7	6.19	0.6	2.18	3.1	11.3	2.8	10.2
はくさい	0.42	17.7	7.43	5.1	2.14	16.6	6.97	21.6	9.07
キャベツ	0.53	24.1	12.8	11.6	6.15	19.0	10.1	23.8	12.6
カリフラワー	0.82	0.5	0.41	0.2	0.16	0.1	0.08	0.5	0.41
ブロッコリー	0.82	5.2	4.26	3.3	2.71	5.5	4.51	5.7	4.67
レタス	5.22	9.6	50.1	4.4	23.0	11.4	59.5	9.2	48.0
ねぎ	0.57	9.4	5.36	3.7	2.11	6.8	3.88	10.7	6.10
トマト	0.48	32.1	15.4	19.0	9.12	32.0	15.4	36.6	17.6
ピーマン	0.60	4.8	2.88	2.2	1.32	7.6	4.56	4.9	2.94
なす	0.13	12.0	1.56	2.1	0.27	10.0	1.30	17.1	2.22
きゅうり	0.22	20.7	4.55	9.6	2.11	14.2	3.12	25.6	5.63
すいか	0.08	7.6	0.61	5.5	0.44	14.4	1.15	11.3	0.90
メロン類果実	0.17	3.5	0.60	2.7	0.46	4.4	0.75	4.2	0.71
未成熟えんどう	1.37	1.6	2.19	0.5	0.69	0.2	0.27	2.4	3.29
未成熟いんげん	0.67	2.4	1.61	1.1	0.74	0.1	0.07	3.2	21.4
えだまめ	1.67	1.7	2.84	1.0	1.67	0.6	1.00	2.7	4.51
いちご	0.48	5.4	2.59	7.8	3.74	5.2	2.50	5.9	2.83
茶	2.97	6.6	19.6	1.0	2.97	3.7	11.0	9.4	27.9
合計			142		62.3		138		163

注）・残留値は、申請されている使用量、使用時期・回数による各試験区のフルキサメタミドの平均残留値のうち最大の値を用いた（参照別紙 3）。
・ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 66）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたフルキサメタミドの推定摂取量（μg／人／日）
・さといも、かんしょ、たまねぎ及びだいずのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
・『カリフラワー』については、ブロッコリーの値を用いた。
・『レタス』については、レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いリーフレタスの値を用いた。
・『トマト』については、ミニトマトの値を用いた。
・『茶』については、荒茶及び浸出液のうち残留値の高い荒茶の値を用いた。

＜参照＞

1. 食品健康影響評価について（平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 8 号）
2. 試験成績の概要及び考察：フルキサメタミド：日産化学株式会社、一部公表
3. NC-515: Metabolism in Rats after Single Oral Doses（GLP 対応）: Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
4. NC-515: Metabolism in Rats after Repeat Oral Dosing（GLP 対応）：Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
5. NC-515: Pharmacokinetics in Rats after Single Intrevenous Doses（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2014 年、未公表
6. NC-515: Metabolism in Lettuces (Boston Lettuces)（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
7. NC-515: Metabolism in Strawberries（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
8. NC-515: Metabolism in Eggplants（GLP 対応）: 日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
9. NC-515: Route and Rate of Degradation in Aerobic Aquatic Soil：日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
10. NC-515: Rate of Degradation in Aquatic Sediment（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
11. NC-515: Route and Rate of Degradation in Aerobic Soil（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
12. NC-515: Route and Rate of Degradation in Anaerobic Soil（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
13. NC-515: Soil Photolysis（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
14. NC-515: Adsorption/Desorption in Five Soils（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
15. CM-3 (Metabolite of NC-515): Adsorption Desorption on Soil（GLP 対応）：Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
16. NC-515: Hydrolysis（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
17. NC-515: Photodegradation in Water（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
18. NC-515 乳剤　土壌残留試験（畑地）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
19. NC-515 乳剤　作物残留試験（GLP 対応）: 一般社団法人日本植物防疫協会、2014

～2016 年、未公表
20. NC-515 乳剤　作物残留試験：一般財団法人残留農薬研究所、2013～2014 年、未公表
21. NC-515 の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
22. NC-515: Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method)（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2013 年、未公表
23. NC-515: Acute Dermal Toxicity to the Rat（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2013 年、未公表
24. NC-515: Acute (Four-Hour) Inhalation Study in Rat（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
25. CM-2 のマウスを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
26. Acute Oral Toxicity Study of CM-3 in Rats（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
27. CM-4 のラットを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
28. CM-27 のマウスを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
29. Acute Oral Toxicity Study of CM-29 in Rats（GLP 対応）: BoZo Research Center Inc、2016 年、未公表
30. M-10 のマウスを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
31. NC-515: Neurotoxicity Study by a Single Oral Administration to Sprague-Dawley Rats followed by a 14-Day Observation Period（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
32. NC-515: Skin Irritation to the Rabbit（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
33. NC-515: Eye Irritation to the Rabbit（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
34. NC-515: Delayed Dermal Sensitisation Study in Guinea Pigs (Magnusson and Kligman Test)（GLP 対応）：Research Toxicology Centre S.p.A.、2014 年、未公表
35. NC-515：Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
36. NC-515：Preliminary Toxicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表

37. NC-515：Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
38. NC-515: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to Sprague-Dawley Rats for 13 weeks（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
39. NC-515 のラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、 2015 年、未公表
40. NC-515: Toxicity Study by Oral Capsule Administraton to Beagle Dogs for 52 Weeks （GLP 対応）：Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
41. NC-515: Combined Carcinogenicity and Toxicology Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 weeks（GLP 対応）：Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
42. NC-515: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 weeks（GLP 対応）：Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
43. NC-515: Two Generation Reproduction Performance Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats（GLP 対応）: Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
44. NC-515 のラットを用いた経口投与による出生前発生毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、 2014 年、未公表
45. NC-515 のウサギを用いた経口投与による出生前発生毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、 2015 年、未公表
46. NC-515: Bacterial Reverse Mutation Test（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
47. NC-515: In Vitro Mutation Test Using Mouse Lymphoma L5178Y Cells（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
48. NC-515: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
49. NC-515: CD1 Mouse in Vivo Micronucleus Test（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
50. NC-515 のラットを用いるコメットアッセイ（甲状腺）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
51. NC-515 のラットを用いるコメットアッセイ（子宮）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
52. NC-515 のマウスを用いるコメットアッセイ（肝臓、腺胃）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
53. CM-2 の細菌を用いる復帰変異試験：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
54. A Bacterial Reverse Mutation Test of CM-3：BoZo Research Center Inc.、2015

年、未公表
55. IOBA の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：財団法人化学物質評価研究機構、2009 年、未公表
56. CM-27 の細菌を用いる復帰変異試験（プレインキュベーション法）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
57. A Bacterial Reverse Mutation Test of CM-29：BoZo Research Center Inc.、2016 年、未公表
58. M-10 の細菌を用いる復帰変異試験：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
59. NC-515 のラットを用いる一世代繁殖毒性試験（交叉哺育試験）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
60. NC-515 のラットを用いる 4 週間反復投与試験（混餌）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
61. NC-515 の雄マウスを用いる 4 週間反復投与による精巣及び性ホルモン影響確認試験：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
62. NC-515 の去勢成熟雄ラットを用いるハーシュバーガー試験（アンドロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
63. NC-515 の去勢成熟雄ラットを用いるハーシュバーガー試験（抗アンドロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
64. NC-515 の幼若雌ラットを用いる子宮肥大試験（エストロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
65. NC-515 の幼若雌ラットを用いる子宮肥大試験（抗エストロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
66. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 10 日）

厚生労働省発生食0307第6号
平成３０年３月７日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　充　殿

厚生労働大臣　加藤　勝信

諮問書

食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項及び第１８条第１項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和２６年厚生省令第５２号）に、新たに調製液状乳に係る規格基準を設けること。

平成３０年３月７日

食品衛生分科会
分科会長　村田　勝敬　　殿

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　充

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令について（付議）

標記について、平成３０年３月７日付けで下記のとおり厚生労働大臣より諮問があったので、薬事・食品衛生審議会規程第２条の規定に基づき、貴分科会において審議方願いたい。

記

・乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和２６年厚生省令第５２号）に調製液状乳に係る規格基準を設けること。

以上

別紙

平成 30 年 4 月 19 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課　御中

一般社団法人日本乳業協会

乳児用液体ミルク（仮称）についての報告

平成 30 年 2 月 28 日付けで提出いたしました標記報告につきまして、下記の箇所を修正しましたので、添付の通り差し替えをお願いいたします。

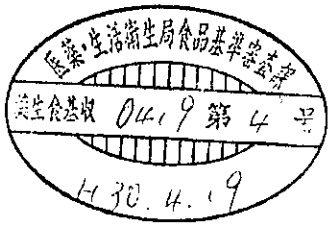
記

乳児用液体ミルク（仮称）検討データ中

・＜微生物管理のデータ＞　②レトルトパウチ　部分

・＜栄養成分に係るデータ＞（2）保存中の栄養素の減衰について　部分

以上



＜微生物管理のデータ＞

②レトルトパウチ

	調合液	製造直後	6ヶ月	11ヶ月
一般細菌数	$2.6 \sim 4.0 \times 10^5$/g	0	0	0
大腸菌群	陽性	陰性	陰性	陰性
酵母数	陰性	陰性	陰性	陰性
セレウス菌	陽性	陰性	陰性	陰性
サルモネラ属菌	陰性	陰性	陰性	陰性
サカザキ菌	陰性	陰性	陰性	陰性

※11ヶ月後の保存期間後、製品にて、発育し得る微生物「陰性」を確認。

＜栄養成分に係るデータ＞

（２）保存中の栄養素の減衰について

①缶

製造直後の製品中の含有量を 100%として、その後の時間経過に伴う栄養成分の増減について確認。特別用途食品の基準の範囲内であることを確認。

成分	製造直後 分析値（/100g）	6ヵ月 残存率	15ヵ月 残存率
たんぱく質(g)	100%	100%	100%
脂質(g)	100%	100%	100%
炭水化物(g)	100%	99%	99%
水分(g)	100%	100%	100%
ナイアシン(mg)	100%	110%	95%
パントテン酸(mg)	100%	118%	113%
ビオチン(μg)	100%	100%	95%
ビタミン A(μg)	100%	99%	97%
ビタミン B_1(mg)	100%	83%	83%
ビタミン B_2(mg)	100%	100%	100%
ビタミン B_6(mg)	100%	90%	86%
ビタミン B_{12}(μg)	100%	109%	100%
ビタミン C(mg)	100%	84%	74%
ビタミン D(μg)	100%	90%	100%
ビタミン E(mg)	100%	100%	100%
葉酸(μg)	100%	94%	88%
イノシトール(mg)	100%	94%	88%
亜鉛(mg)	100%	100%	98%
塩素(mg)	100%	100%	105%
カリウム(mg)	100%	102%	105%
カルシウム(mg)	100%	95%	90%
鉄(mg)	100%	100%	96%
銅(μg)	100%	100%	100%
ナトリウム(mg)	100%	102%	106%
マグネシウム(mg)	100%	100%	104%
リン(mg)	100%	99%	97%
α-リノレン酸(g)	100%	100%	117%
リノール酸(g)	100%	98%	98%
コレステロール(mg)	100%	100%	100%
ビタミン K(μg)	100%	100%	100%
β-カロテン(μg)	100%	100%	100%
セレン(μg)	100%※	100%※※	88%※※

※定量下限未満であったため、原料からのキャリーオーバー及び配合量の理論値から算出。

※※定量下限未満であったため、サンプルを凍結乾燥し濃縮した上で測定。

②レトルトパウチ

製造直後の製品中の含有量を100%として、その後の時間経過に伴う栄養成分の増減について確認。特別用途食品の基準の範囲内であることを確認。

成分	製造直後	6ヵ月	11ヵ月
		残存率	残存率
たんぱく質(g)	100%	—	100%
脂質(g)	100%	—	97%
炭水化物(g)	100%	—	101%
水分(g)	100%	—	100%
ナイアシン(mg)	100%	79%	90%
パントテン酸(mg)	100%	106%	100%
ビオチン(μg)	100%	—	100%
ビタミンA(μg)	Ⓐ100% Ⓑ100%	Ⓐ99% Ⓑ100%	99% —
ビタミンB_1(mg)	Ⓐ100% Ⓑ100%	Ⓐ83% Ⓑ100%	83% —
ビタミンB_2(mg)	100%	100%	100%
ビタミンB_6(mg)	100%	92%	90%
ビタミンB_{12}(μg)	100%	97%	91%
ビタミンC(mg)	Ⓐ100% Ⓑ100%	Ⓐ96% Ⓑ91%	89% —
ビタミンD(μg)	100%	100%	100%
ビタミンE(mg)	Ⓐ100% Ⓑ100%	Ⓐ91% Ⓑ100%	91% —
葉酸(μg)	100%	108%	108%
イノシトール(mg)	100%	—	93%
亜鉛(mg)	100%	—	103%
塩素(mg)	100%	—	100%
カリウム(mg)	100%	—	106%
カルシウム(mg)	100%	—	101%
鉄(mg)	100%	—	96%
銅(μg)	100%	—	100%
ナトリウム(mg)	100%	—	109%
マグネシウム(mg)	100%	—	104%
リン(mg)	100%	—	100%
α-リノレン酸(g)	100%	—	100%
リノール酸(g)	100%	—	100%
ビタミンK(μg)	100%	100%	100%
コレステロール(mg)	100%	—	100%
β-カロテン(μg)	—※※※	—※※※	—※※※
セレン(μg)	100%※	—	94%※※

※定量下限未満であったため、原料からのキャリーオーバー及び配合量の理論値から算出。

※※定量下限未満であったため、サンプルを凍結乾燥し濃縮した上で測定。

※※※定量下限未満であったため参考

③紙パック

製造直後の製品中の含有量を100%として、その後の時間経過に伴う栄養成分の増減について確認。特別用途食品の基準の範囲内であることを確認。

成分	製造直後	3ヵ月	6ヵ月	7.5ヶ月
		残存率	残存率	残存率
たんぱく質(g)	100%	—	—	93%
脂質(g)	100%	—	—	97%
炭水化物(g)	100%	—	—	103%
水分(g)	100%	—	—	100%
ナイアシン(mg)	100%	—	—	97%
パントテン酸(mg)	100%	—	—	109%
ビオチン(μg)	100%	—	—	90%
ビタミンA(μg)	100%	—	—	99%
ビタミンB_1(mg)	100%	—	—	82%
ビタミンB_2(mg)	100%	—	—	100%
ビタミンB_6(mg)	100%	94%	83%	87%
ビタミンB_{12}(μg)	100%	95%	82%	77%
ビタミンC(mg)	100%	89%	84%	84%
ビタミンD(μg)	100%	—	—	100%
ビタミンE(mg)	100%	—	—	100%
葉酸(μg)	100%	—	—	100%
イノシトール(mg)	100%	—	—	75%
亜鉛(mg)	100%	—	—	103%
塩素(mg)	100%	—	—	100%
カリウム(mg)	100%	—	—	97%
カルシウム(mg)	100%	—	—	94%
鉄(mg)	100%	—	—	105%
銅(mg)	100%	—	—	100%
ナトリウム(mg)	100%	—	—	94%
マグネシウム(mg)	100%	—	—	100%
リン(mg)	100%	—	—	94%
ビタミンK(μg)	100%	—	—	100%
α-リノレン酸(g)	100%	—	—	100%
リノール酸(g)	100%	—	—	104%
β-カロテン(mg)	100%	—	—	110%

平成 30 年 2 月 28 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課　御中

一般社団法人日本乳業協会

乳児用液体ミルク（仮称）についての報告

平成 29 年 3 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会にて、乳児用液体ミルク（仮称）の規格基準の設定に必要とされた微生物増殖や保存試験に関するデータ、情報等を取りまとめましたので、別添資料にて報告いたします。

＜別添資料＞

1、乳児用液体ミルク（仮称）検討データ

2、乳児用液体ミルク（仮称）における、常温下での汚染菌増殖動態確認報告

3、【論文】調製粉乳（PIF）の調乳および保存方法が、*Enterobacter sakazakii* の生残と増殖に及ぼす影響

4、【COMBASE】調製粉乳調乳液における、常温下でのサルモネラ属の増殖報告

以上

医薬・生活衛生局食品基準審査課
薬生食基収 0228 第 1 号
H30.2.28

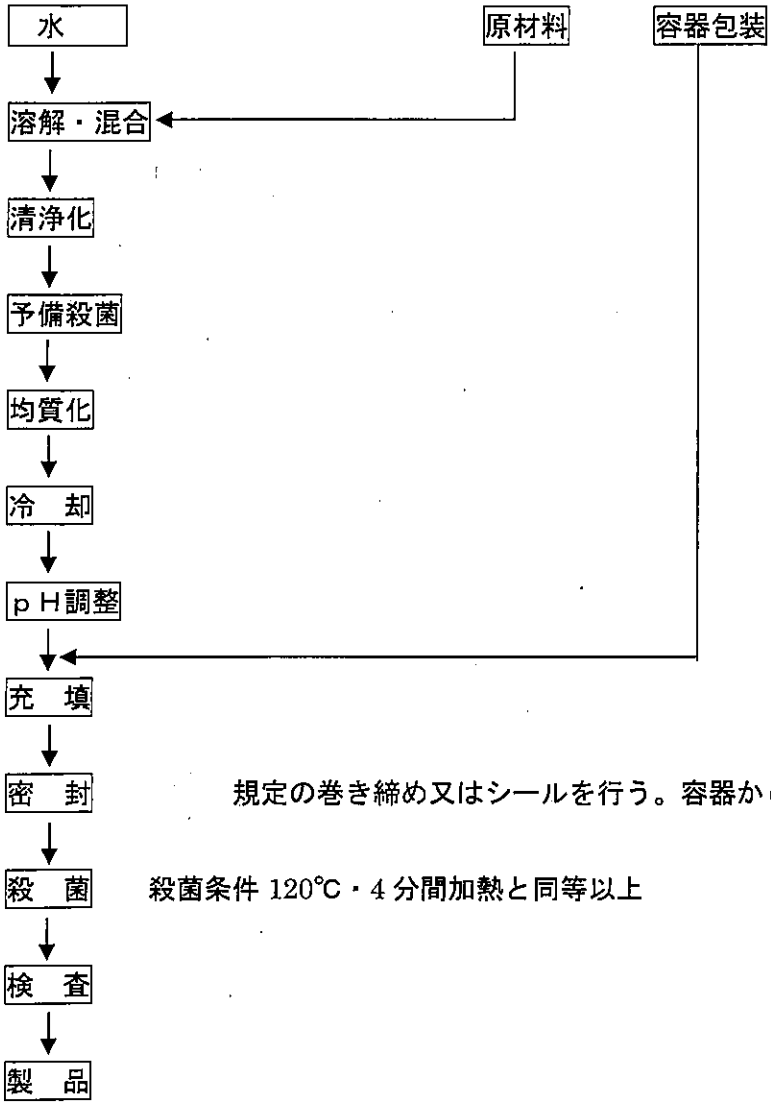
乳児用液体ミルク(仮称) 検討データ

記載事項	内容
製品の名称	乳児用液体ミルク
主な原材料の名称等	＜食品原材料＞ 調整食用油脂（大豆油，パーム核油，エゴマ油，アラキドン酸含有油脂等），コレステロール，ホエイパウダー，乳糖，脱脂粉乳，たんぱく質濃縮ホエイパウダー，バターミルクパウダー，カゼイン，乳清たんぱく質濃縮物，ガラクトオリゴ糖，デキストリン，食塩，酵母　等 ＜食品添加物＞ レシチン，ビタミンA，ビタミンB1，ビタミンB2，ビタミンB6，ビタミンB12，ビタミンC，ビタミンD3，ビタミンE，β－カロテン，炭酸カリウム，炭酸カルシウム，塩化カリウム，塩化カルシウム，塩化マグネシウム，水酸化カルシウム，クエン酸鉄ナトリウム，イノシトール，タウリン，5'-アデニル酸，5'-イノシン酸ナトリウム，5'-ウリジル酸ナトリウム，5'-グアニル酸ナトリウム，5'-シチジル酸二ナトリウム，硫酸銅，硫酸亜鉛，ビオチン，亜セレン酸ナトリウム，ニコチン酸アミド，パントテン酸カルシウム，葉酸，Lーカルニチン　等
使用基準のある添加物と使用基準	亜セレン酸ナトリウム： （対象食品）母乳代替食品（厚生労働大臣の承認を受けたものを除く）、調製粉乳。 （使用基準）母乳代替食品（厚生労働大臣の承認を受けたものを除く）にあっては、セレンとして5.5μg/100kcal。 ビオチン： （対象食品）母乳代替食品（厚生労働大臣の承認を受けたものを除く）、調製粉乳、特定保健用食品、栄養機能食品。 （使用基準）母乳代替食品（厚生労働大臣の承認を受けたものを除く）にあっては、含有量10μg/100kcal。 硫酸亜鉛： （対象食品）母乳代替食品 （使用基準）母乳代替食品にあっては、標準調乳濃度に調乳したとき、亜鉛として6.0mg/L（厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合を除く）。 硫酸銅： （対象食品）母乳代替食品 （使用基準）標準調乳濃度に調乳したとき、銅として0.60mg/L（厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合を除く）。
容器包装の材質及び形態 材質：外側→内面	①缶 材質：（缶胴）スチール／PET、 （缶蓋）アルミ／エポキシアクリル樹脂 ②レトルトパウチ

	材質：PET／ナイロン／アルミ／PP ③紙パック 材質：LLDPE／PE／アルミ／LDPE／紙／LDPE テープ：LLDPE／LDPE／接着層／PET／接着層／LDPE／LLDPE
殺菌条件	①１２０℃・４分間と同等以上 ②１２０℃・４分間と同等以上 ③１３５～１５０℃・数秒
製品の規格	細菌規格：①発育し得る微生物「陰性」 ②発育し得る微生物「陰性」 ③細菌数「０」 製品規格：①特別用途食品に係る必要栄養素の確保 ②特別用途食品に係る必要栄養素の確保 ③特別用途食品に係る必要栄養素の確保
賞味期限及び保存の方法	賞味期限：①②9 ヶ月～12 ヶ月 ③6 ヶ月 保存方法：①②③常温を超えない温度
喫食又は利用の方法	①②③そのまま飲用又は容器を移し替えてから温めて飲用
喫食の対象者	乳児

＜製造工程＞

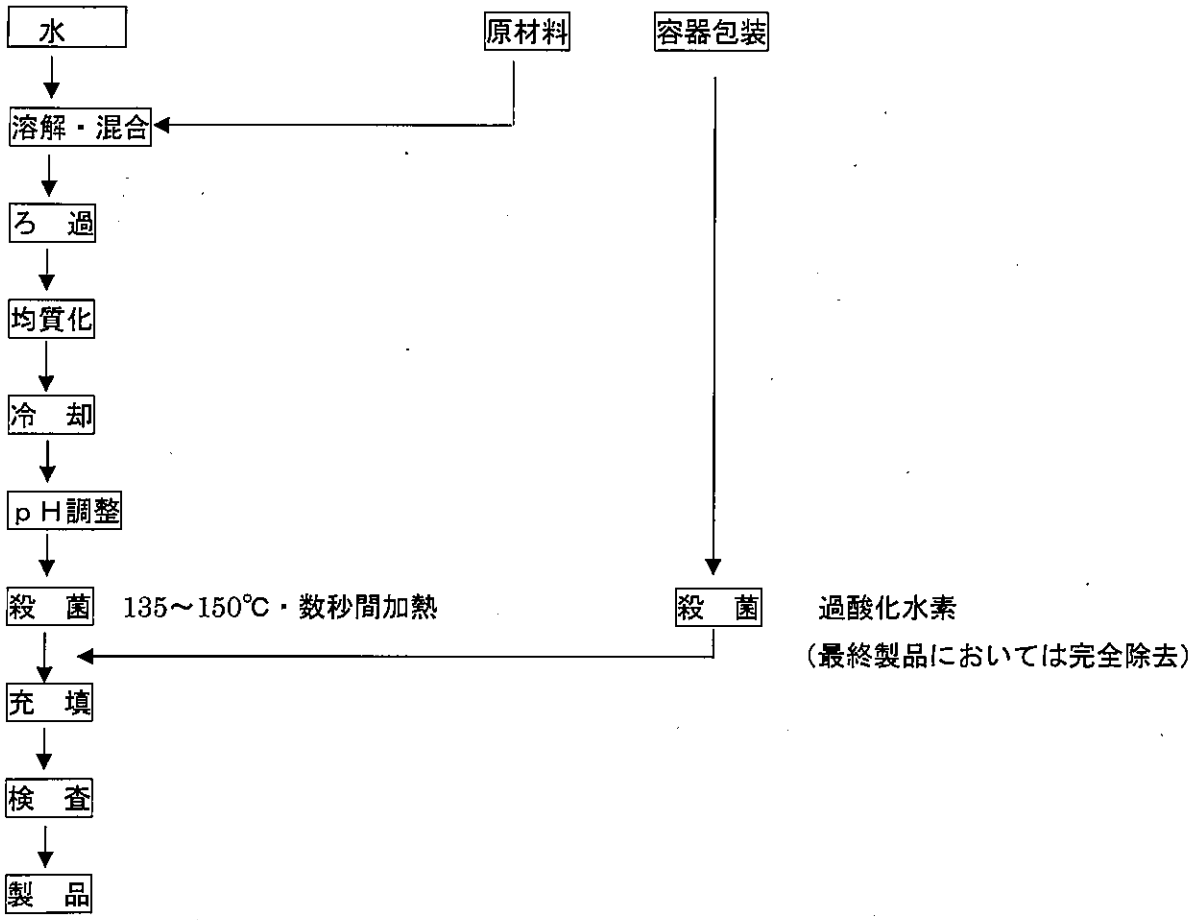
①　缶　②　レトルトパウチ（加圧加熱殺菌）



規定の巻き締め又はシールを行う。容器から漏れの無いことを確認。

殺菌条件 120℃・4 分間加熱と同等以上

③　紙パック（常温保存可能品）



＜微生物管理のデータ＞

①缶

	調合液	製造直後	6ヶ月	12ヶ月	15ヶ月
一般細菌数	$2.6\sim4.0\times10^5$/g	0	0	0	0
大腸菌群	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性
酵母数	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
セレウス菌	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性
サルモネラ属菌	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
サカザキ菌	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

※15ヶ月後の保存期間後、製品にて、発育し得る微生物「陰性」を確認。

②レトルトパウチ

	調合液	製造直後	6ヶ月	12ヶ月
一般細菌数	$2.6\sim4.0\times10^5$/g	0	0	0
大腸菌群	陽性	陰性	陰性	陰性
酵母数	陰性	陰性	陰性	陰性
セレウス菌	陽性	陰性	陰性	陰性
サルモネラ属菌	陰性	陰性	陰性	陰性
サカザキ菌	陰性	陰性	陰性	陰性

※12ヶ月後の保存期間後、製品にて、発育し得る微生物「陰性」を確認。

③紙パック（常温保存可能品）

	調合液	製造直後	3ヶ月	6ヶ月	7.5か月
一般細菌数	1.2×10^2/ml	0	0	0	0
大腸菌群	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
酵母数	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
セレウス菌	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
サルモネラ属菌	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
サカザキ菌	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
黄色ブドウ球菌	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
リステリア菌	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

紙パックにおける製造時の微生物管理

	調合液	充填開始直後	30秒	1分	2分
細菌数	1.2×10^2/ml	0	0	0	0

	5分	10分	30分	60分	90分
細菌数	0	0	0	0	0

	120分	150分	180分	210分
細菌数	0	0	0	0

（参考）

紙パックにおける製品への過酸化水素残存

過酸化水素残留試験：残存なし

＜栄養成分に係るデータ＞

栄養素の減衰について、確認を行ったところ、以下のとおりとなった。

なお、栄養素の確保については製造時の加熱等による減衰や保管時による減衰が認められたが、いずれの減衰を踏まえても、特別用途食品の表示基準値の栄養成分を確保することが可能であることが確認された。

（1）製造に伴う栄養成分の減衰について

①缶②レトルトパウチ

製造工程での加熱時の栄養成分の変化については、最も影響を受けると考えられるビタミンCを用いて検証した。

ビタミンCの製造工程での減衰率は、20~45%であった。これら減衰率と下記の保存中の減衰率を考慮して栄養成分の配合量を設定することにより、最終製品の栄養成分確保が確認された。

③紙パック

製造工程での加熱による栄養成分の変化については、影響を受けると考えられる栄養素について加熱処理を含む製造直後の残存を検証した。

製造工程では、ビタミンC、ビタミンB6、葉酸、パントテン酸が、数%～5%の範囲で減衰することが確認された。これら減衰率と下記の保存中の減衰率を考慮して栄養成分の配合量を設定することにより、最終製品の栄養成分確保が確認された。

（２）保存中の栄養素の減衰について

①缶

製造直後の製品中の含有量を 100%として、その後の時間経過に伴う栄養成分の増減について確認。特別用途食品の基準の範囲内であることを確認。

成分	製造直後	6 ヵ月	15 ヵ月 （最終製品）
たんぱく質	100%	97%	97%
脂質	100%	101%	101%
炭水化物	100%	99%	99%
水分	100%	100%	100%
ナイアシン	100%	111%	96%
パントテン酸	100%	118%	112%
ビオチン	100%	101%	95%
ビタミン A	100%	98%	97%
ビタミン B_1	100%	86%	86%
ビタミン B_2	100%	101%	101%
ビタミン B_6	100%	90%	86%
ビタミン B_{12}	100%	110%	100%
ビタミン C	100%	101%	95%
ビタミン D	100%	97%	104%
ビタミン E	100%	104%	104%
葉酸	100%	88%	85%
イノシトール	100%	89%	85%
亜鉛	100%	101%	98%
塩素	100%	101%	106%
カリウム	100%	102%	105%
カルシウム	100%	95%	90%
鉄	100%	100%	96%
銅	100%	105%	105%
ナトリウム	100%	102%	106%
マグネシウム	100%	100%	104%
リン	100%	98%	97%
コレステロール	100%	104%	104%
ビタミン K	100%	104%	104%
β-カロテン	100%	97%	97%
セレン	100%	133%	120%

②レトルトパウチ

製造直後の製品中の含有量を100%として、その後の時間経過に伴う栄養成分の増減について確認。特別用途食品の基準の範囲内であることを確認。

成分	製造直後	6ヵ月	12ヵ月 (最終製品)
たんぱく質	100%	—	98%
脂質	100%	—	98%
炭水化物	100%	—	101%
水分	100%	—	100%
ナイアシン	100%	79%	89%
パントテン酸	100%	107%	101%
ビオチン	100%	—	98%
ビタミンA	100%	99~100%	98%
ビタミンB_1	100%	93~100%	89%
ビタミンB_2	100%	93%	99%
ビタミンB_6	100%	92%	90%
ビタミンB_{12}	100%	98%	91%
ビタミンC	100%	91~98%	90%
ビタミンD	100%	97%	103%
ビタミンE	100%	98~100%	94%
葉酸	100%	103%	106%
イノシトール	100%	—	97%
亜鉛	100%	—	104%
塩素	100%	—	101%
カリウム	100%	—	106%
カルシウム	100%	—	101%
鉄	100%	—	96%
銅	100%	—	109%
ナトリウム	100%	—	109%
マグネシウム	100%	—	104%
リン	100%	—	100%
ビタミンK	100%	97%	97%
コレステロール	100%	—	104%
β-カロテン	100%	111%	111%
セレン	100%	—	123%

③紙パック

製造直後の製品中の含有量を100%として、その後の時間経過に伴う栄養成分の増減について確認。特別用途食品の基準の範囲内であることを確認。

成分	製造直後	3ヵ月	6ヵ月	7.5ヵ月 (最終製品)
たんぱく質	100%			93%
脂質	100%			95%
炭水化物	100%			103%
水分	100%			100%
ナイアシン	100%			97%
パントテン酸	100%			109%
ビタミンA	100%			99%
ビタミンB1	100%			82%
ビタミンB2	100%			100%
ビタミンB6	100%	94%	83%	80%
ビタミンB12	100%	95%	82%	77%
ビオチン	100%			90%
ビタミンC	100%	89%	84%	84%
ビタミンD	100%			98%
ビタミンE	100%			100%
葉酸	100%			100%
イノシトール	100%			75%
亜鉛	100%			103%
塩素	100%			100%
カリウム	100%			97%
カルシウム	100%			94%
鉄	100%			105%
銅	100%			100%
ナトリウム	100%			94%
マグネシウム	100%			100%
リン	100%			94%
ビタミンK	100%			103%
α-リノレン酸	100%			100%
リノール酸	100%			104%
β-カロテン	100%			103%

＜容器包装に係るデータ＞

①金属缶

乳等省令乳飲料の販売用の容器包装に係る規格基準に適合していることを確認。

（内容）

溶出試験、材質試験

②レトルトパウチ

乳等省令乳飲料の販売用の容器包装に係る規格基準に適合していることを確認。

（内容）

溶出試験、材質試験、強度試験

③紙パック

乳等省令乳飲料の販売用の容器包装に係る規格基準に適合していることを確認。

（内容）

溶出試験、材質試験、強度試験

＜沈殿等に係るデータ＞

○色調

①缶、②アルミパウチ

製造直後の色調は、調製粉乳を溶解したものと比較してわずかに茶褐色を呈す。

保存中にわずかに褐色の程度が高くなるが、その程度は問題となるレベルではない。

包装形態による大きな差はない。

③紙パック

調製粉乳を溶解したものと比較して色調が濃くなる。保存中にも褐変の進行が見られた。

○.風味

①缶、②アルミパウチ、③紙パック

製造直後から賞味期限内のものについては、異常は認められなかった。

○沈殿

①缶、②アルミパウチ、③紙パック

保存中に沈殿が若干認められるが、開封前に振とうすることで容易に分散する。

○外観（膨張、漏れ等の異常）

①缶、②アルミパウチ、③紙パック

いずれも保存中に膨張や漏れ等の異常は認められなかった。

＜開封後の微生物増殖について＞

○E.coli 及び黄色ブドウ球菌

乳児用液体ミルクの研究開発を行っている製造者において、乳児用液体ミルクに E.coli 及び黄色ブドウ球菌を接種し常温下における増殖動態を確認した。（別添１）

○*E.sakazakii* 及び *Salmonella spp*

文献等の調査を行ったところ、乳児用液体ミルクを用いたものではないが調製粉乳を調乳後に *E.sakazakii* 及び *Salmonella spp* を接種したデータ等が確認できたので報告する。

E.sakazakii については、平成 20 年萩原氏らにより、調製粉乳の調乳時に二次汚染を想定した場合の研究がされている。（別添２）

Salmonella spp については、Combase※に蓄積されているデータによると、調製粉乳を調乳後、菌を接種し、その増殖について研究結果の報告がされている。（別添３）

※：種々の食品環境における微生物挙動を 50,000 件以上収録している データベース。微生物挙動データを把握することが可能。（Combase ホームページ https://www.combase.cc/index.php/ja/より引用）

以　上

（別添１）

『乳児用液体ミルク（仮称）』における、常温下での汚染菌増殖動態確認報告

（日本乳業協会）

1. 背景

● 『乳児用液体ミルク（仮称）』の制度化、販売に先立ち、調乳した乳児用調製粉乳と同様に開封した液体ミルクについて、消費者へ安全な取り扱い方法の普及が課題となっている。

2. 目的

今後上市予定の乳児用液体ミルク中の、常温下での汚染菌の増殖動態を確認する。

3. 方法

3-1. 供試菌株

1. *Staphylococcus aureus* 2101株
2. *Staphylococcus aureus* 2181株
3. *Escherichia coli* 9167株
4. *Escherichia coli* 9219株

3-2. 供試サンプル

乳児用液体ミルク（2品A社製及びB社製、以下乳児ミルクと略記）

3-3. プロトコール

① 供試菌株をそれぞれ標準寒天培地にて継代後、コロニーを1つ釣菌して普通ブイヨン培地で1代の賦活培養に供し、前培養を行った。

② 前培養にて得られた各菌液を遠心分離して上清を廃棄し、乳児ミルクで適宜希釈した菌希釈液を接種後菌数が1E+03 CFU/mlになるように滅菌メジウム瓶中の乳児ミルク100mlに接種し、培養試験（25℃/静置培養）を開始した。
培養試験は、途中で適宜サンプリングを供しながら最長で24時間実施した。

③ サンプリングした培養試験サンプルを希釈し、下記の培地*1)で混釈培養した。培養後、算定対象とした平板の集落数を算定し、その集落数に希釈倍率を乗じたものを生菌数とした。

*1 供試培地は以下。

	非選択培地	菌種特異的選択培地
S. aureus	標準寒天培地	マンニット食塩寒天培地
E. coli	標準寒天培地	デソキシコレート寒天培地 もしくは TBX寒天培地

4. 結果

試験結果を図1～4に示した（SPC：標準寒天培地、MSA：マンニット食塩添加培地、DESO：デソキシコレート寒天培地、TBX：TBX寒天培地）。

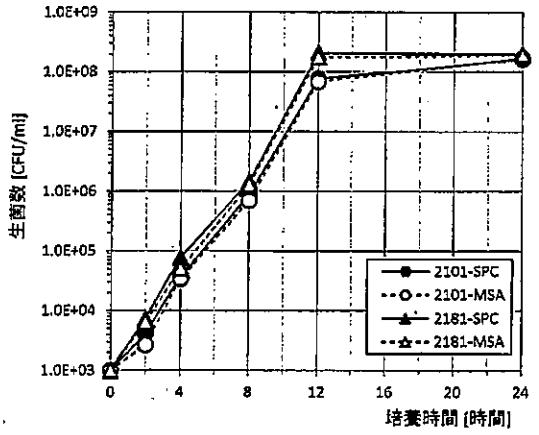


図1. *S.aureus*の増殖推移（A社品、N=2, duplicate）

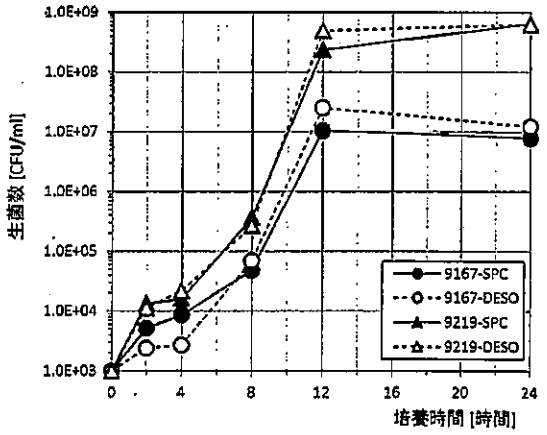


図2. *E. coli*の増殖推移（A社品、N=2*, duplicate）

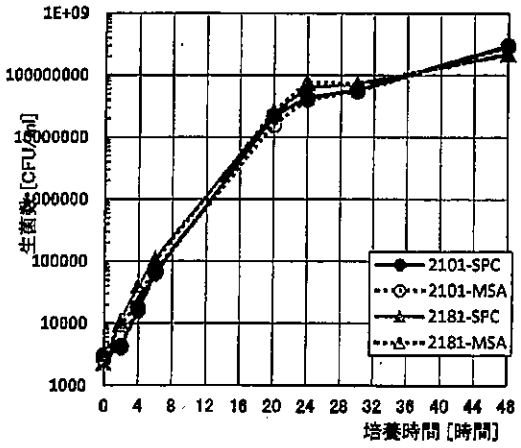


図3. *S.aureus* の増殖推移（B社品、N=2, duplicate）

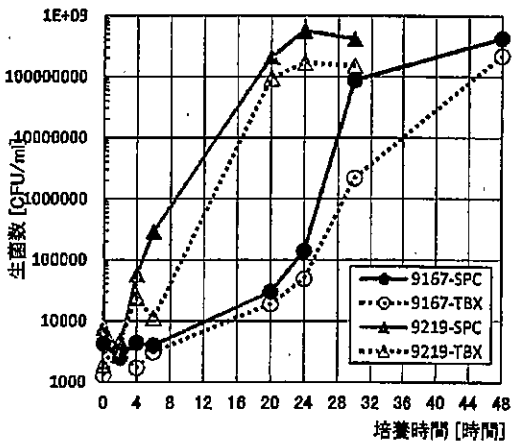


図4. *E.coli* の増殖推移（B社品、N=2, duplicate）

S. aureus ： 2検体の両菌株とも、培養初期から菌数がピークに達する培養後12時間もしくは24時間まで、直線的な増殖が見られた。

E. coli ： 9219株においては、菌数がピークに達する培養後12時間もしくは24時間まで、ほぼ直線的な増殖が見られた。
9167株では、4～20時間程度の増殖のタイムラグの後に直線的な増殖が見られる傾向にあった。

乳飲料の一般細菌数規格基準である3E+04 CFU/mlに達する時間は、S. aureusでは4時間程度、E. coliでは4～20時間程度であった。

以上

報 文

乳児用調製粉乳 (PIF) の調乳および保存方法が *Enterobacter sakazakii* の生残と増殖に及ぼす影響

(平成20年10月31日受理)

荻原博和[1,*] 鷺木朝子[1] 古川壮一[1] 森永 康[1] 五十君靜信[2]

Effects of the Reconstitution and Storage Conditions of Powdered Infant Formula (PIF) on the Survival and Growth of *Enterobacter sakazakii*

Hirokazu OGIHARA[1,*], Asako TUYUKI[1], Soichi FURUKAWA[1], Yasushi MORINAGA[1] and Shizunobu IGIMI[2]

[1] Department of Food Bioscience and Biotechnology, College of Bioresource Sciences, Nihon University: Kameino 1866, Fujisawa, Kanagawa 252-8510, Japan; [2] National Institute of Health Sciences: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; * Corresponding author

The effect of the reconstruction and storage conditions of powdered infant formula (PIF) on the survival and growth of three *Enterobacter sakazakii* strains, ATCC 29004, HT 022 and HT 028, was investigated. *D* values of *E. sakazakii* ATCC 29004 and HT 022 at 60°C were 8.6 and 1.6 min, respectively, and that of HT 028 at 52°C was 1.6 min. The effect of the temperature of the water used for the reconstruction of PIF on the inactivation of the three *E. sakazakii* strains was also investigated. One to 2 log order inactivation occurred at 70°C, and above 5 log order inactivation at 80°C. Storage tests at 5, 10 and 25°C showed that none of the strains could grow at 5°C, HT 028 grew slightly at 10°C, and at 25°C all three strains started growth after 4 hr incubation and reached up to 8 log CFU/mL after 16 hr incubation. From the above results, it is concluded that a suitable temperature of the hot water for reconstruction of PIF is above 70°C, and the preferred storage temperature of reconstructed PIF, which is recommended to be consumed within 2 hr, is below 5°C.

(Received October 31, 2008)

Key words: *Enterobacter sakazakii*; 乳児用調製粉乳 PIF (Powdered Infant Formula); 調乳 preparing a feed using PIF; *D* 値 *D* values; 保存 storage

緒 言

Enterobacter sakazakii は腸内細菌科に属する通性嫌気性のグラム陰性桿菌で[1]，ヒトや動物のみならず食品や自然環境などにも広く分布していると考えられている[2),3)]．

E. sakazakii は健康な人にとって発症するリスクは少ないものの，乳幼児，特に未熟児や免疫不全児，低体重出生児では感染すると敗血症や壊死性腸炎を発症することがあり，重篤な場合には髄膜炎を併発することも知られている[4)]．現在，*E. sakazakii* の感染経路については十分に解明されてはいないものの，乳児用調製粉乳 (Powdered Infant Formula; PIF) を媒介とした感染例が報告[5),6)]されており，PIF は最も有力な感染源の１つとして認識されている[2),7),8)]．他の感染例では，PIF を溶解する際のブレンダーやスプーンなどを介した二次汚染例も報告されており[9)]，さらに調乳段階で環境からの汚染や人を介した人為的な汚染の可能性も考えられている．

一方，PIF への *E. sakazakii* の汚染は製造工程において二次汚染の可能性も高く，本菌の感染にかかわる経路は多岐にわたると考えられる．特に PIF の製造において，生産コストを前提とした製造技術では *E. sakazakii* および他の病原細菌の完全な除去は難しく，常に汚染リスクが想定され，さらに発症菌数なども十分に把握されていないことから，調乳環境における温度管理や衛生管理の徹底などで予防しなければならないのが現状である．また，低レベルの汚染であっても乳幼児に対しては重大な危険因子と考えられるので，保管・調乳・授乳時におけるリスクを効果的に減じる手立てが必要と思われる．

わが国における PIF の調乳に関連する研究報告は，古くは吉岡ら[10)]，松山ら[11)]による報告があるが，*E. saka-*

* 連絡先
[1] 日本大学生物資源科学部食品生命学科：〒252-8510 神奈川県藤沢市亀井野 1866
[2] 国立医薬品食品衛生研究所：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

zakii を対象とした調乳方法とリスク低減に関する報告は見当たらない．今回このような背景から，PIF に基づく *E. sakazakii* の発症リスクの軽減を目的として，調乳の際に用いる湯温が *E. sakazakii* の死滅に寄与しているのか，さらに調乳後に残存や汚染があった場合に，保存温度が *E. sakazakii* の増殖にどのような影響を与えるかについて検討を行った．

材料および方法

供試材料

実験に使用した乳児用調製粉乳 (PIF; Powdered Infant Formula) は M 社製の調製粉乳 900 g を使用した．哺乳瓶は N 社製 120 mL 容ガラス製哺乳瓶とポリプロピレン製哺乳瓶を用いた．

供試菌株

供試した菌株は *E. sakazakii* ATCC 29004 株 (ATCC 株)，Asakura らにより PIF から分離された *E. sakazakii* HT 022 株 (HT 022 株)，*E. sakazakii* HT 028 株 (HT 028 株) の計 3 菌株[12] を使用した．各菌株は Tripticase Soy Broth (TSB 培地; BD 社製) を用いて，37℃ で 24 時間，2 代継代培養したものを使用した．

生菌数および *E. sakazakii* 数の計測

PIF からの生菌数の測定は食品衛生検査指針[13] に準じて行った．すなわち PIF 25 g をストマフィルターに採取し，225 mL の 0.1% ペプトン加生理食塩水を加えてストマッキング処理を行った．懸濁液は適宜希釈して Plate count agar (PCA; BD 社製) に塗抹し，37℃ で 48 時間培養後，発育した集落を計測して，生菌数および生残菌数を求めた．接種実験における *E. sakazakii* の計測は，生菌数と同様の方法で行い，発育した黄色の集落を計測した．また，PIF からの *E. sakazakii* の検出および計測は，ESA 培地 (Merck 社製) を用いて平板塗抹し，45℃ で 24 時間培養後，青色の集落を計測した．

調乳における温度変化の測定

各実験における温度の測定は，デジタル温度計・SK-1250 MCIIIa と THERMAL PRINTER・DPU-414 (SATO KEIRYOKI 社製) を用いて計測した．

1. *E. sakazakii* の殺菌に関する基礎的検討

1) 湯温温度が殺菌効果に及ぼす影響

ガラス製哺乳瓶に所定量の PIF を添加し，加温した 99 mL の滅菌精製水 (SDW) を加えスターラーで撹拌溶解後，オートマチック電子恒温槽 (T-105・トーマス科学機器社製) を用いて 55, 60, 65, 70, 75, 80℃ に保持した．各設定温度を確認後，*E. sakazakii* (供試 3 菌株) を最終菌量 6～7 log CFU/mL になるように菌液 1 mL を接種し，撹拌しながら 2 分間加熱処理を行った．処理後試料を取り出し，残存菌数を計測した．

2) 熱抵抗性 (*D* 値) の検討

ガラス製哺乳瓶に所定量の PIF と SDW を加え溶解後，PIF を撹拌しながら 60℃ の恒温槽に保持した．設定温度を確認後，ATCC と HT 022 株を 1.1) と同様に接種し，0, 2, 4, 6, 8, 10 分後に試料を取り出し直ちに氷水中で急冷後，生残菌数を計測した．HT 028 株については 52℃ の温度を選択し，同様に処理および菌液を接種し，0, 1, 2, 3, 4, 5 分加熱後，氷水中で急冷し同様に残存菌数を計測した．これらの結果から供試 3 菌株の *D* 値を算出した．

2. *E. sakazakii* の増殖に及ぼす保存温度の影響

保存温度下での *E. sakazakii* の増殖を検討した．保存温度の条件はインキュベーター (CR-14C・(株)日立製) で 5℃ (冷蔵庫)，10℃ (冷蔵庫の上限)，25℃ (室温) を設定した．ガラス哺乳瓶に所定量の PIF と SDW を加えて溶解後，設定温度を確認後，供試 3 菌株を 2～3 log CFU/mL なるように接種し各温度に保存した．保存開始後 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 時間ごとに試料を取り出し，生菌数を計測した．

3. 調乳の湯温ならびに調乳後の保存温度が *E. sakazakii* の消長に及ぼす影響

1) 湯温と保存温度が及ぼす影響

ガラス哺乳瓶を用いて，調乳する際の湯温による *E. sakazakii* の殺菌効果と調乳後の保存温度における増殖を検討した．まず，調乳時の環境温度を考慮し，ガラス哺乳瓶を冬期温度 10℃，春秋期温度 25℃，夏期温度 30℃ に保温した．調乳に用いる湯温は 60, 70, 80℃ の 3 温度を選択した．さらに調乳後の保存温度は 10, 25, 30℃ を設定した．すなわち，10, 25, 30℃ に保時した哺乳瓶に所定の PIF と供試 3 菌株を 1.1) と同様に接種した後，99 mL (60, 70, 80℃) の SDW を加えて 2 分間撹拌溶解を行った．その後 10, 25, 30℃ で 300 分まで保存し，保存開始 0, 30, 120, 300 分後に試料を取り出し生残菌数の計測を行った．なお，調乳の湯温と保存温度の組み合わせは，湯温 60℃＋保存 25℃，湯温 70℃＋保存 10℃，湯温 70℃＋保存 25℃，湯温 70℃＋保存 30℃，湯温 80℃＋保存 25℃の 5 条件について検討した．

2) 哺乳瓶容器が及ぼす影響

哺乳瓶の材質，すなわちガラス製とポリプロピレン製の哺乳瓶が湯温における *E. sakazakii* の死滅に及ぼす影響を検討した．各哺乳瓶は 25℃ に保温し，所定量の PIF と ATCC 株を 1.1) と同様に接種し，さらに 70℃ の SDW 99 mL を分注し，2 分間撹拌溶解を行った．撹拌溶解後 25℃ で 300 分保持した．保存開始 0, 30, 120, 300 分後に試料を取り出し，その間の生残菌数を計測した．

3) 哺乳瓶の予備加熱が及ぼす影響

哺乳瓶の材質がガラスの場合，分注した際に湯温が低下するので，ガラス哺乳瓶をあらかじめ保温した状態での殺菌効果について検討した．すなわち，25℃ に保温した哺乳瓶に 70℃ の SDW 50 mL を加え，1 分間撹拌後取り除き，哺乳瓶に所定量の PIF と ATCC 株を 1.1) と同様に接種した．次に 70℃ SDW を 99 mL 加え，2 分間撹拌溶解した．溶解後 25℃ で 300 分間保存し，保存開始 0, 30, 120, 300 分後に試料を取り出し，生残菌数を計測し

た．なお，予備加熱しない処理も同様に行った．

結　果

1．*E. sakazakii* の殺菌に関する基礎的検討

1）湯温温度が殺菌効果に及ぼす影響

加熱温度が *E. sakazakii* に対する殺菌効果を Table 1 に示した．PIF に各菌を接種し，加熱による菌数の減少を検討したところ，ATCC 株では 55℃ で 0.16 log CFU/mL, 60℃ で 0.69 log CFU/mL, 65℃ で 3.96 log CFU/mL と菌数の減少が認められた．温度が高い湯温 70, 75, 80℃ 処理では殺菌効果が高くいずれも平板に検出されなかった．次に HT 022 株では，55℃ で 0.80 log CFU/mL, 60℃ で 3.99 log CFU/mL と菌数の減少が見られたが，65～80℃ 処理ではいずれも検出されなかった．さらに HT 028 株については，55℃ の湯温でのみ検出されたのに対して，60℃ 以上の温度条件ではいずれも検出されなかった．これらのことより，加熱温度が高くなるにつれて菌数は減少し，70℃ 以上で有効な殺菌効果が認められた．耐熱性は菌株により異なり，ATCC 株が最も強く，次いで HT 022 株，HT 028 株の順で，HT 028 株は他の菌株に比べ耐熱性が低かった．なお，供試した市販 PIF からは *E. sakazakii* は検出されなかった．

2）熱抵抗性値（*D* 値）の測定結果

食品製造で加熱殺菌の指標となる *D* 値について，哺乳瓶を用いた条件での結果を Fig. 1 に示した．*D* 値は一定の温度において微生物が 1/10 に減少するのに要する時間を示す指標である．今回，供試菌株はあらかじめ 50～80℃ の条件で予備実験を行い，ATCC と HT 022 株については加熱温度 60℃ で，HT 028 株は 52℃ を採用して検討を行った．その結果 ATCC 株では *D* 値が 60℃ で 3.6 分，HT 022 株では 60℃ において 1.9 分であった．HT 028 株では他の 2 菌株に比較して耐熱性が低く，*D* 値は 52℃ で 1.6 分となった．

2．*E. sakazakii* の増殖に及ぼす保存温度の影響

調乳後において *E. sakazakii* の二次汚染を想定し，保存温度における *E. sakazakii* の増殖を検討した (Fig. 2)．

冷蔵庫内の温度に相当する 5 と 10℃ 保存では，ATCC と HT 022 株の増加は認められなかった．一方，耐熱性

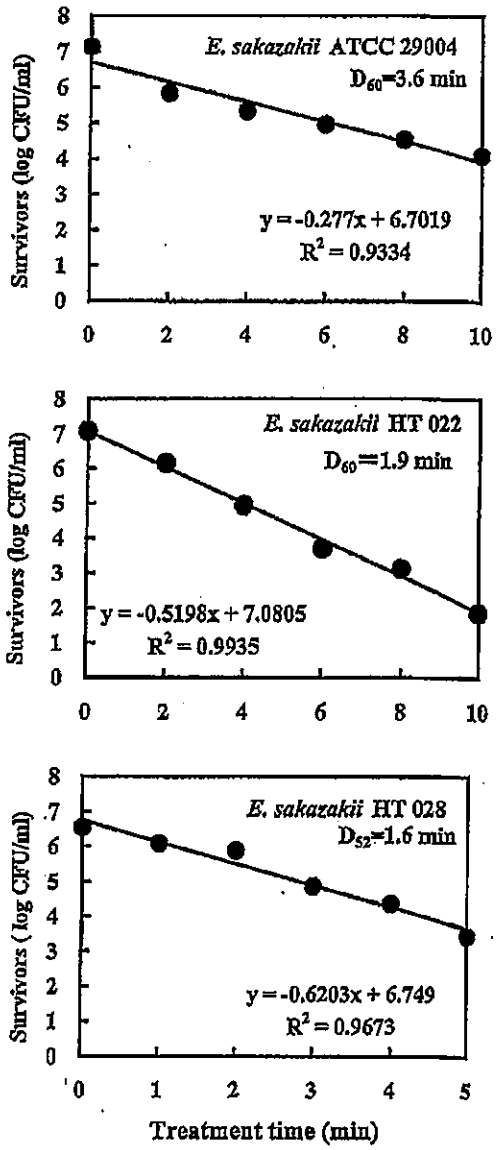


Fig. 1. Thermal inactivation of *E. sakazakii* in reconstituted PIF

Table 1. Survival of *E. sakazakii* ATCC 29004, *E. sakazakii* HT 022 and *E. sakazakii* HT 028 after reconstitution of powdered infant formula (PIF) with hot water at different temperatures

Temperature (℃) of hot water added to PIF	*E. sakazakii* ATCC 29004		*E. sakazakii* HT 022		*E. sakazakii* HT 028	
	Before (0 min)	After (2 min)	Before (0 min)	After (2 min)	Before (0 min)	After (2 min)
55℃	7.00±0.11	6.84±0.10*	6.90±0.14	6.10±0.07	6.39±0.20	0.67±0.19
60℃		6.31±0.10		2.91±0.11		ND
65℃		3.04±0.29		ND		ND
70℃		ND**		ND		ND
75℃		ND		ND		ND
80℃		ND		ND		ND

*: log CFU/mL

**: ND, not detected: <1 CFU/mL of PIF by direct plating on plate count agar.

の低い HT 028 株では，5℃ 保存においては他2菌株と同様に増殖が認められなかったのに対して，10℃ 保存では保存 16 時間以降に増加する傾向が認められた．室温を想定した 25℃ では，供試3菌株とも保存4時間後には増殖が観察され，保存8時間後には 5～6 log CFU/mL に，さらに保存 16 時間後には3菌株とも 8 log CFU/mL に増加した．特に HT 028 株については 10℃ でも増殖する可能性が示唆され，25℃ 保存では供試3菌株とも急激な増加が確認された．

3. 調乳の湯温ならびに調乳後の保存温度が *E. sakazakii* の消長に及ぼす影響

1) 湯温と保存温度が及ぼす影響

調乳の湯温が *E. sakazakii* の殺菌に及ぼす影響と調乳後の保存温度が菌数の増減に及ぼす影響を Table 2 に示した．

湯温 60℃ 処理における ATCC と HT 022 株では，殺菌効果は1オーダー以下しか認められないのに対して，HT 028 株では 2.85 log CFU/mL と菌数の減少が見られた．次に 70℃ 湯温と保存温度 (10, 25, 30℃) での調乳後の殺菌効果は，ATCC 株では 0.63～1.26 log CFU/mL，HT 022 株で 2.37～5.92 log CFU/mL，HT 028 株で 4.18～6.75 log CFU/mL の範囲で殺菌効果が認められ，湯温 60℃ 処理よりも良好な殺菌効果が確認された．さらに湯温 80℃ 処理では，いずれの菌株も5オーダー以上の有効な殺菌効果が得られた．

保存試験については，ATCC 株では湯温 80℃＋保存 25℃ 条件のみに増加が観察されたものの，他の条件ではいずれも増殖が抑制された．次に HT 022 株では湯温 60℃＋保存 25℃ と湯温 70℃＋保存 10℃ 条件でのみ増殖が抑制された．さらに HT 028 株では湯温 70℃＋保存

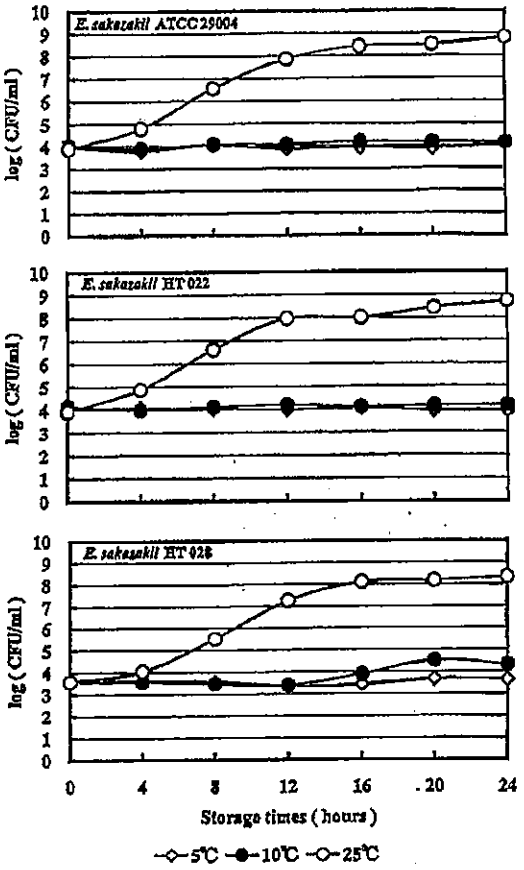


Fig. 2. The relationship between storage temperature and the growth of *E. sakazakii* in reconstituted PIF

Table 2. Effect of the hot water temperature and the storage temperature of reconstituted PIF on survival and growth of *E. sakazakii* ATCC 29004, *E. sakazakii* HT022 and *E. sakazakii* HT 028

Strain	Temperature (℃) Hot water & Storage	Reconstitution		Storage time (min)		
		Before (0 min)	After (2 min)	30 min	120 min	300 min
E. sakazakii ATCC 29004	60℃-25℃	6.91±0.28*	6.54±0.18	6.76±0.12	6.67±0.41	7.32±0.12
	70℃-10℃	6.95±0.01	6.32±0.17	6.23±0.05	6.14±0.16	6.19±0.08
	70℃-25℃	7.04±0.07	6.14±0.09	5.93±0.13	5.70±0.43	5.85±0.11
	70℃-30℃	6.94±0.10	5.68±0.12	5.22±0.13	5.13±0.23	5.16±0.61
	80℃-25℃	6.96±0.01	1.41±0.95	1.34±1.07	1.73±1.28	2.66±1.72
E. sakazakii HT 022	60℃-25℃	6.92±0.07	6.20±0.02	6.27±0.62	6.00±0.08	6.07±0.26
	70℃-10℃	6.61±0.09	4.24±0.22	4.04±0.19	4.14±0.26	3.83±0.69
	70℃-25℃	6.99±0.11	2.38±0.69	2.59±0.64	2.92±0.91	4.01±0.82
	70℃-30℃	6.84±0.07	0.92±0.31	0.84±0.23	0.68±0.52	2.56±0.59
	80℃-25℃	6.93±0.01	0.16±0.23	1.94±0.78	2.38±0.71	3.62±0.71
E. sakazakii HT 028	60℃-25℃	6.27±014	3.42±0.05	2.91±0.59	3.20±0.87	3.84±0.32
	70℃-10℃	6.20±0.00	2.02±0.33	2.60±0.69	2.58±0.80	2.60±0.79
	70℃-25℃	6.34±0.14	ND**	0.47±0.47	1.17±0.42	1.74±0.22
	70℃-30℃	6.75±0.16	ND	1.15±1.13	1.35±0.96	1.92±1.71
	80℃-25℃	6.27±0.14	ND	0.30±0.24	0.41±0.58	0.74±0.74

*: log CFU/mL

**: ND, not detected: <1 CFU/mL of PIF by direct plating on plate count agar.

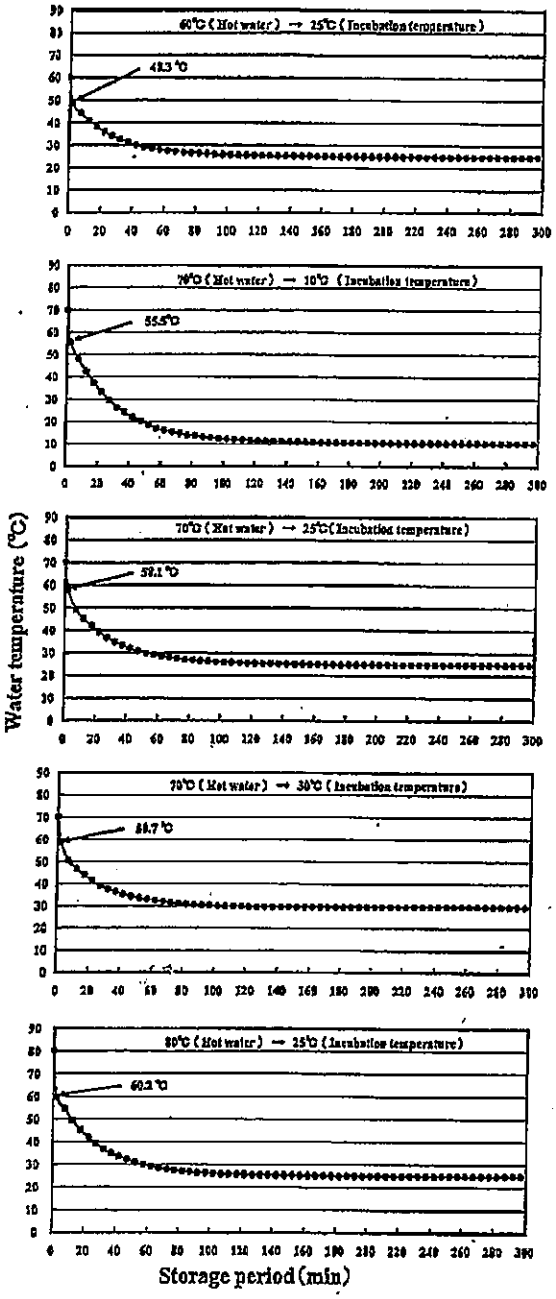


Fig. 3. Temperature profile of PIF reconstituted with hot water at 60, 70 and 80℃, followed by storage at 10, 25 and 30℃ for 300 minutes

10℃ 条件のみが *E. sakazakii* の増殖を抑制した．したがって，調乳に用いる湯温 60℃ では殺菌効果が弱いために，70℃ 以上がより殺菌効果が得られるものと考えられた．菌株についての殺菌効果は，HT 022 株＞HT-028 株＞ATCC 株の順であった．保存試験については保存 10℃ 条件のみが供試 3 菌株の増殖を抑制した．

上記の実験における哺乳瓶中の温度の変化を Fig. 3 に示した．撹拌調乳後の温度を測定した結果，湯温 60℃＋25℃ では 48.3℃，湯温 70℃＋保存 10℃ で 55.5℃，湯温 70℃＋保存 25℃ で 58.1℃，湯温 70℃＋保存 30℃ で 58.7℃，湯温 80℃＋保存 25℃ で 60.2℃ を示し，調乳後は緩やかな温度低下が観察され，100～160 分でほぼ設定した温度に達した．

2) 哺乳瓶容器が及ぼす影響

哺乳瓶の材質が *E. sakazakii* の殺菌と保存中の増殖に及ぼす影響について検討を行った (Table 3)．25℃ に保持したガラスおよびポリプロピレン製哺乳瓶に所定量の PIF と ATCC 株を 1.1) と同様に接種し，湯温 70℃ の SDW 99 mL を加え，2 分間撹拌処理を行った．その結果，ガラス製哺乳瓶では 0.87 log CFU/mL の減少であったのに対して，ポリプロピレン製哺乳瓶では 2.11 log CFU/mL の減少が得られ，ガラス製に比較してポリプロピレン製の哺乳瓶では 1 log ほど高い殺菌効果が得られた．処理時のガラス製哺乳瓶中の PIF 温度は 57.9℃，ポリプロピレン製では 61.5℃ とガラス製より 4℃ ほど保持温度が高い結果であった．保存試験については両哺乳瓶で菌数の増加は認められなかった．

3) 哺乳瓶の予備加熱が及ぼす影響

ガラス哺乳瓶をあらかじめ加熱処理した後に，所定量の PIF と ATCC 株を 1.1) と同様に接種し，湯温 70℃ で調乳した際の殺菌効果を Table 4 に示した．未処理で調乳をした際の殺菌効果は 0.90 log CFU/mL であったのに対して，予備加熱処理後では 1.79 log CFU/mL と菌数の減少が認められ，予備加熱処理を行うことで未処理よりも 1 log 程度の高い殺菌効果が得られた．処理時の温度は未処理で 58.1℃，予備加熱処理で 62.7℃ と予備加熱したほうが 5℃ ほど高い結果であった．なお，保存試験では両処理とも保存期間中菌数の増加は見られなかった．

考　　察

わが国では *E. sakazakii* は日和見感染菌として知られていたものの，近年では乳幼児の重篤な感染症を引き起こ

Table 3. Effect of the materials of feeding bottles on survival and growth of *E. sakazakii* ATCC 29004 in PIF reconstituted with hot water (70℃) and stored at 25℃

Feeding bottle (Material)	Reconstitution		Storage time (min)		
	Before (0 min)	After (2 min)	30 min	120 min	300 min
Glass bottle	7.01±0.06*	6.14±0.09	5.93±0.13	5.70±0.43	5.85±0.11
Polypropylene bottle	7.05±0.10	4.94±0.44	4.34±0.16	4.23±0.17	4.64±0.49

*: log CFU/mL

Table 4. Effect of pre-heating treatment on survival and growth of *E. sakazakii* ATCC 29004 in reconstituted PIF

Preparation conditions	Reconstitution		Storage time (min)		
	Before (0 min)	After (2 min)	30 min	120 min	300 min
No treatment[a)]	7.04±0.11*	6.14±0.09	5.93±0.13	5.70±0.43	5.85±0.11
Treatment[b)]	7.13±0.03	5.34±0.25	4.81±0.34	4.70±0.43	4.67±0.51

*: log CFU/mL
a): PIF was reconstituted with 100 mL of hot water at 70°C by mixing for 2 min in a glass bottle.
b): The glass bottle was pre-heated for 30 sec with 50 mL of hot water at 70°C, then the hot water was discarded, and the PIF was reconstituted with 100 mL of hot water at 70°C.

す原因菌としても注目されている．FAO/WHO は 2004 年および 2006 年に "乳児用調製粉乳中の *E. sakazakii* に関する FAO/WHO 合同専門家会議" を開催し，PIF の *E. sakazakii* よる汚染は乳児の感染および疾患の原因となることを勧告し，新生児，特に早産，未熟児，免疫障害児におけるリスクが高いために，*E. sakazakii* の汚染は低レベルであっても重大な危険因子であると報告している[14),15)]．そこで FAO/WHO は *E. sakazakii* の対策と感染リスク低減のためのガイドラインを発表している[16)]．2008 年にはコーデックスの PIF の規格にも取り入れられた．このような背景から日本でも PIF における *E. sakazakii* の汚染実態の把握や感染防止に対する対策が必要となってきた．

E. sakazakii はグラム陰性の桿菌で食品や環境に広く分布しているが，わが国の食品における分布や汚染菌数などについての情報は十分ではなく，五十君らの報告[17)]があるに過ぎない．現在の食品製造技術では乳製品である PIF の完全無菌化は商業的に困難といわれているため，*E. sakazakii* や他の病原菌による汚染リスクは常に想定されなければならない．しかしながら，汚染菌数や発症に必要となる菌数も十分に把握されていないため，調乳および保存時の温度管理や衛生管理などで予防しなければならないのが現状である．

今回，*E. sakazakii* における感染リスク低減の対策の一つとして，PIF の調乳における殺菌効果とその保存における *E. sakazakii* の増殖を検討し，調乳における *E. sakazakii* のリスク低減の検討を試みた．供試した *E. sakazakii* の耐熱性は 55°C から 80°C の範囲で 2 分間の加熱処理を行ったところ，ATCC 株が最も耐熱性が高く，次いで食品から検出された HT 022 株，HT 028 株の順であった．さらに食品の加熱の指標とされている *D* 値については，ATCC 株と HT 022 株は 60°C で 3.6 分と 1.9 分となり，HT 028 株は 52°C において 1.6 分であった．Nazarowec-White ら[18)]は食品と臨床由来の *E. sakazakii* 株を用いて PIF 中での *D* 値を検討しているが，52～60°C での *D* 値は 54.8～2.2 分の範囲で，臨床菌株のほうが食品由来株より耐熱性が高いと報告している．Breeuwer ら[19)]も 58°C での *D* 値を測定しているが，0.27～0.50 分であったと報告している．また，Iversen ら[20)]も *D* 値は 54～62°C で 16.4～0.3 分と算出している．われわれの結果からも，菌株によって耐熱性が異なることが明らかとなった．*E. sakazakii* は菌株による熱抵抗性の違いが大きい点が殺菌するうえで注意を要するものと考えられた．

次に実際の PIF 調乳に用いられる湯温の殺菌効果を検討したところ，菌株による差が認められ，25°C に保持した哺乳瓶と 60°C の湯温を用いた場合には，供試した ATCC 株および HT 022 株では有効な殺菌効果は見られなかった．70°C の湯温では耐熱性の ATCC 株でも 1 log CFU/mL ほどの殺菌効果が得られ，さらに食品から検出された HT 022 株および HT 028 株では 4～6 log CFU/mL 以上の有効な殺菌効果が得られた．さらに 80°C の湯温では，供試菌株ではいずれも 5 log 以上の高い殺菌効果が認められた．実際の PIF 汚染菌数[5),7),8)]は非常に低いことから，湯温が 70°C 以上であれば有効な殺菌効果が得られるものと思われた．一方，湯温を 80°C にした場合本菌に対する殺菌効果は増大するものの，乳幼児への火傷のリスクが増大することも考慮する必要がある．

次に，哺乳瓶の材質が調乳時の湯温に影響を及ぼすことが考えられたので，哺乳瓶の材質について検討を行った．その結果，ガラス製哺乳瓶を使用しての PIF の調製は，60°C の湯温ではガラスに熱が吸収され，*E. sakazakii* の死滅に有効な温度を維持できなかったのに対して，70°C の湯温では比較的高い温度が保持され有効な殺菌効果が得られた．ポリプロピレン製哺乳瓶の場合では，ガラス製に比べて材質の特徴から比較的湯温の温度低下が少ないために，高い殺菌効果が得られたものと考えられた．したがって，ガラス哺乳瓶で調乳する際には，お湯であらかじめ温めておいてから PIF を溶解させたほうが *E. sakazakii* の殺菌効果がより得られるものと考えられた．

調乳後の保存温度については，保存 25°C および 30°C では時間の経過とともに菌数増加の可能性が明らかにされた．さらに 10°C 保存でも菌株によっては保存中に増加する傾向も認められるので，安全性を考慮すると調乳後の PIF を保存する場合は 10°C よりも 5°C での保存が望ましいことが確認された．Gurtler ら[21)]も還元乳に *E. sakazakii* を接種して各温度での発育を検討しているが，12, 21, 30°C では増殖が認められたものの，4°C では増殖が抑制されることを確認し，直ちに供与しない場合は

4℃ 以下で保存することを推奨している．Nazarowec-White ら[23] も，PIF 中での *E. sakazakii* の増殖最低温度を検討しており，臨床株では 5.5～8.0℃，食品由来株では 5.5～7.5℃ であることを報告している．これらのことからも，調製後の PIF の長時間保存は 5℃ 以下で行うことが望ましいと考えられた．なお，WHO と FAO による安全な調乳，保存および取り扱いのガイドラインでも 5℃ 以下での保存を勧告している[16]．

以上のことから，調乳に用いる湯温は 70℃ 以上が推奨され，*E. sakazakii* を死滅させるに有効で感染防止に貢献できるものと考えられた．調乳後の保存は 5℃ 以下で行い 2 時間以上の保存を避けることが *E. sakazakii* の感染リスクを低減するために重要であると推察された．

要　約

E. sakazakii における感染リスク低減の対策として，PIF の調乳における湯温の殺菌効果とその保存温度における増殖を検討した．

その結果，供試した *E. sakazakii* 菌株の中では，ATCC 株が最も耐熱性が高く，次いで HT 022 株，HT 028 株の順であった．さらに *D* 値は，ATCC 株が 60℃ で 3.6 分，HT 022 株が 60℃ で 1.9 分，HT 028 株が 52℃ で 1.6 分であった．なお，菌株によって耐熱性が異なることが明らかとなった．調乳の湯温については，60℃ では有効な殺菌効果は見られないのに対し，70℃ では 1～2 log CFU/mL の死滅効果が得られた．さらに 80℃ では供試 3 菌株とも 5 log 以上の殺菌効果が得られた．調乳後は 5℃ に保存することにより供試 3 菌株の増殖を抑制した．

以上のことから，調乳に使用する湯温は 70℃ 以上を用いることが，*E. sakazakii* の感染防止に有効な対策と考えられた．さらに調乳後は 5℃ 以下で保存することが *E. sakazakii* の感染リスク低減には有効と考えられた．

文　献

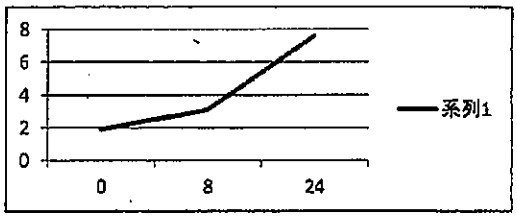
1) Yoshizaki, Y. *Enterobacter sakazakii*. Medical Technology Jpn., 10, 255–258 (1982).
2) Iversen, C., Forsythe, S. Risk profile of *Enterobacter sakazakii*, an emergent pathogen associated with infant milk formula. Trends in Food Science & Technology, 14, 443–454 (2003).
3) Friedemann, M. *Enterobacter sakazakii* in food and beverages. (Other than infant formula and milk powder.) Int. J. Food Microbiol., 116, 1–10 (2007).
4) Igimi, S., Asakura, H. A brief review of *Enterobacter sakazakii* in powdered infant formula. Shokuhin Eiseigaku Zasshi (J. Food Hyg. Soc. Japan), 48, 229–233 (2007).
5) Simmons, B. P., Gelfand, M. S., Haas, M., Metts, L., Ferguson, J. *Enterobacter sakazakii* infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 10, 398–401 (1989).
6) Himelright, I., Harris, E., Lorch, V., Anderson, M. *Enterobacter sakazakii* infections associated with the use of powdered infant formula-tennessee, 2001. J. Am. Med. Assoc., 287, 2204–2205 (2002).
7) Muytjens, H. L., Roelofs-Willemse, H., Jaspar, G. H. Quality of powdered substitutes for breast milk with regard to members of the family Enterobacteriaceae. J. Clin. Microbiol., 26, 743–746 (1988).
8) Iversen, C., Forsythe, S. Isolation of *Enterobacter sakazakii* and other Enterobacteriaceae from powdered infant formula milk and related products. Food Microbiol., 21, 771–777 (2004).
9) Noriega, F. R., Kotloff, K. L., Martin, M. A., Schwalbe, R. S. Nosocomial bacteremia caused by *Enterobacter sakazakii* and *Leuconostoc mesenteroides* resulting from extrinsic contamination of infant formula. The Pediatric Infectious Disease Journal, 9, 447–449 (1990).
10) Yoshioka, T., Murata, B., Ozawa, A., Ozeki, M. Sterilization and preservation of formulas for infants. Shouni Hoken Kenkyu (The Journal of Child Heath. Jpn.), 25, 69–73 (1967).
11) Matsuyama, M., Funaki, M. The influences of the preparing methods of milk formula using modified milk powder on the nutritional and bacteriological storage life. Shouni Hoken Kenkyu (The Journal of Child Heath. Jpn.), 25, 289–298 (1967).
12) Asakura, H., Morita-Ishihara, T., Yamamoto, S., Igimi, S. Genetic characterization of thermal tolerance in *Enterobacter sakazakii*. Microbiol. Immunol., 51, 671–677 (2007).
13) 厚生労働省監修，食品衛生検査指針微生物編，日本食品衛生協会，p. 116–145 (2004).
14) Food and Agriculture Organization of the United Nation and World Health Organization. Joint FAO/WHO workshop on *Enterobacter sakazakii* and other microorganisms in powdered infant. Meeting Report, 2004.
15) Food and Agriculture Organization of the United Nation and World Health Organization. *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* in powdered infant formula. Meeting Report, 2006.
16) World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nation. Safe preparation, storage and handling of powdered infant formula guidelines. (http: //www. who. int/foodsafety/publications/micro/pif-guideline.pdf)
17) 五十君静信，朝倉　宏．乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の曝露調査に関する基礎的研究，平成 17 年度厚生労働省研究費，総括・分担研究報告書，p. 45–48 (2006).
18) Nazarowec-White, M., Farber, J. M. Thermal resistance of *Enterobacter sakazakii* in reconstituted dried-infant formula. Lett. Appl. Microbiol., 24, 9–13 (1997).
19) Breeuwer, P., Lardeau, A., Peterz, M., Joosten, H. M. Desiccation and heat tolerance of *Enterobacter sakazakii*. J. Appl. Microbiol., 95, 967–973 (2003).
20) Iversen, C., Lane, M., Forsythe, S. J. The growth profile, thermotolerance and biofilm formation of *En-*

terobacter sakazakii grown in infant formula milk. Lett. Appl. Microbiol., 38, 378–382 (2004).
21) Gurtler, J. B., Beuchat, L. R., Growth of *Enterobacter sakazakii* in reconstituted infant formula as affected by composition and temperature. J. Food Prot., 70, 2095–2103 (2007).
22) Nazarowec-White, M., Farber, J. M. Incidence, survival, and growth of *Enterobacter sakazakii* in infant formula. J. Food Prot., 60, 226–230 (1997).

Combase ホームページより：https://www.combase.cc/index.php/ia/
検索キーワード「Salmonella」、「Infant and water」、「25°C」

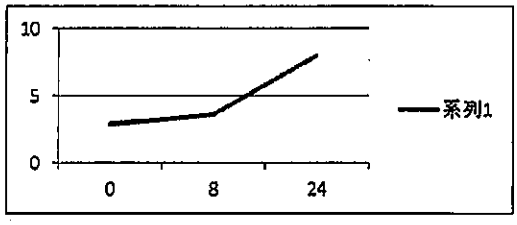
①ComBase ID　CA_1211
Organism　Salmonella spp
Matrix　Infant_food (In: infant formula hydrated with water)
Temperature(ツ−C)　25
Aw　0.964
pH　6.66
Max.rate(logc.conc/h)　Fit data
Logcs:

Time (h	0	8	24
Logc	1.9	3.1	7.6



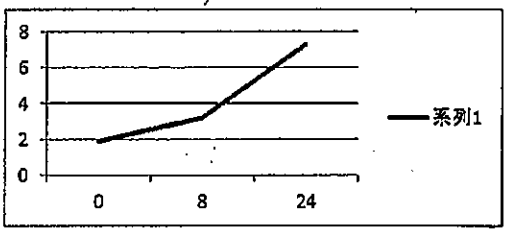
②ComBase ID　CA_1238
Organism　Salmonella spp
Matrix　Infant_food (In: infant formula hydrated with water)
Temperature(ツ−C)　25
Aw　0.964
pH　6.66
Max.rate(logc.conc/h)　Fit data
Logcs:

Time	0	8	24
Logc	2.9	3.6	8



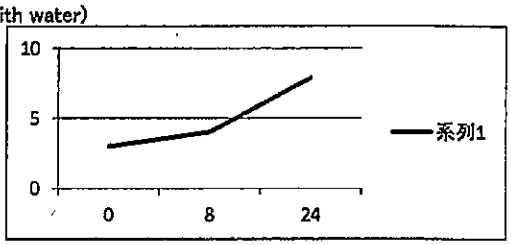
③ComBase ID　CA_1202
Organism　Salmonella spp
Matrix　Infant_food (In: infant formula hydrated with water)
Temperature(ツ−C)　25
Aw　0.964
pH　6.68
Max.rate(logc.conc/h)　Fit data
Logcs:

Time	0	8	24
Logc	1.9	3.2	7.3



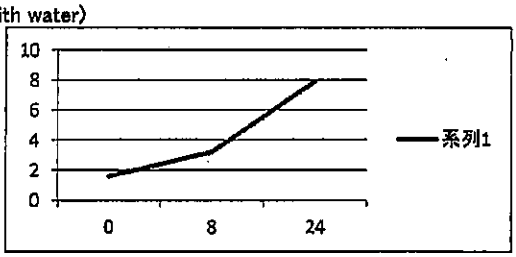
④ComBase ID　CA_1229
Organism　Salmonella spp
Matrix　Infant_food (In: infant formula hydrated with water)
Temperature(ツ−C)　25
Aw　0.964
pH　6.68
Max.rate(logc.conc/h)　Fit data
Logcs:

Time	0	8	24
Logc	3	4	7.9



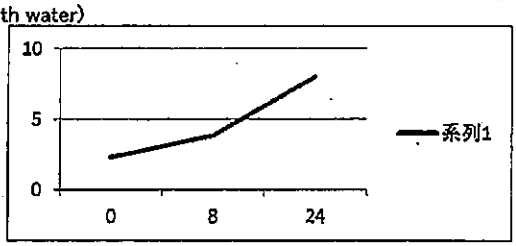
⑤ComBase ID　CA_1193
Organism　Salmonella spp
Matrix　Infant_food (In: infant formula hydrated with water)
Temperature(ツ−C)　25
Aw　0.964
pH　7.08
Max.rate(logc.conc/h)　Fit data
Logcs:

Time	0	8	24
Logc	1.6	3.2	7.9

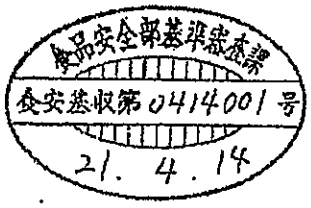


⑥ComBase ID　CA_1220
Organism　Salmonella spp
Matrix　Infant_food (In: infant formula hydrated with water)
Temperature(ツ−C)　25
Aw　0.964
pH　7.08
Max.rate(logc.conc/h)　Fit data
Logcs:

Time	0	8	24
Logc	2.3	3.8	8



参考1



平成21年4月13日

厚生労働大臣
舛添　要一　様

社団法人日本乳業協会
会長　浅野茂太郎

食品衛生法に基づく乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の改正に関する要望

乳等食品の安全性確保につきましては、常日頃からご指導を賜り感謝申し上げます。

さて、当協会といたしましては、常日頃、食品衛生法に基づく安全で衛生的な乳及び乳製品を消費者に提供することが最重要との考えから事業を進めておりますが、近年の乳及び乳製品の多様化、製造技術の進展、流通形態の変化等から現行の食品衛生法(昭和22年法律第233号)に基づく「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和26年厚生省令第52号)(以下「乳等省令」という)」では対応できない事例が出てまいりましたので下記につき、乳等省令を改正されますよう要望いたします。

記

1　「乳製品」の定義について

現行乳等省令上の「乳製品」の定義については個別の製品について規定されているが、乳を原材料とする食品は、製造技術の進展等により、別添1のとおり乳成分から構成される食品でありながら「乳製品」の定義に当てはまらない製品が製造されている実態があります。

これらの食品は「乳製品」と表示できず、「乳等を主要原料とする食品」に分類されているため、「乳製品（アイスクリーム、調製粉乳、発酵乳、乳酸菌飲料及び乳飲料を除く）を調合し、加工し、又は乳成分のみで構成されるもの若しくはこれらからミネラル等微量成分を除去したもの」についても「乳製品」の定義に含まれるようにしていただきたい。

2　「成分調整牛乳」等の成分規格（比重および酸度）の見直しについて

成分調整牛乳の酸度並びに低脂肪牛乳及び無脂肪牛乳の比重について、乳等省令に基づき適正に処理したものを測定した結果及びこれらの数値から推定した結果、別添2のとおり同省令の成分規格に適合しない実態があるので、成分調整牛乳の酸度について現行「0.18%以下」を「0.21%以下」に、低脂肪牛乳の比重の上限について現行「1.036」を「1.039」に、無脂肪牛乳の比重について現行「1.032－1.038」を「1.030－1.0531」に改めていただきたい。

3　「脱脂濃縮乳」のたんぱく質量調整について

脱脂粉乳については、たんぱく質量の調整のため乳糖及び生乳、牛乳、特別牛乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳又は無脂肪牛乳からろ過により得られたものの使用が認められているが、脱脂濃縮乳についてはそれらの使用が認められていません。

流通形態の変化から脱脂粉乳の乾燥前の形態である脱脂濃縮乳の流通が増えてきており、脱脂粉乳同様、たんぱく質量の調整が必要となってきていることから、脱脂濃縮乳に乳糖及び生乳、牛乳、特別牛乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳又は無脂肪牛乳からろ過により得られたものによるたんぱく質量の調整を認めていただきたい。

4　乳飲料の成分規格に乳固形分の規定を設けることについて

乳飲料については成分規格として乳固形分の規定はないが、清涼飲料水と区別する必要から乳固形分 3%以上のものを乳飲料として取り扱っている実態があるのでこれを乳等省令で明確に規定していただきたい。

5　乳幼児のための調製液状乳について

乳幼児のための食品として、乳等省令では調製粉乳が規定されているが、消費者の利便を考慮して調製粉乳と同様に調製液状乳の規定を設けていただきたい。

この場合、保存の方法の基準として１０℃以下で流通するものと、常温で流通するものを認めていただきたい。

以上

乳等省令における乳及び乳製品の分類

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（乳等省令）
（昭和26年厚生省令第52号）

乳及び乳製品並びにこれらを主要原料とする食品に関する規格基準を定めるもの

【乳】

- 生乳
- 牛乳
- 特別牛乳
- 生山羊乳
- 殺菌山羊乳
- 生めん羊乳
- 成分調整牛乳
- 低脂肪牛乳
- 無脂肪牛乳
- 加工乳

【乳製品】

- クリーム
- バター
- バターオイル
- チーズ
- 濃縮ホエイ
- アイスクリーム類
- 濃縮乳
- 脱脂濃縮乳
- 無糖練乳
- 無糖脱脂練乳
- 加糖練乳
- 加糖脱脂練乳
- 全粉乳
- 脱脂粉乳
- クリームパウダー
- たんぱく質濃縮ホエイパウダー
- バターミルクパウダー
- 加糖粉乳
- 調製粉乳※1
- 発酵乳
- 乳酸菌飲料
- 乳飲料※2

※1：（定義）生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は 主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたもの

※2：（定義）生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を主要原料とした飲料である乳製品

参考2

参考3

乳等省令における規定（抜粋）

第一条　乳及び乳製品並びにこれらを主要原料とする食品（以下「乳等」という。）に関し、食品衛生法（昭和22年法律第233号。以下「法」という。）第９条第１項に規定する厚生労働省令で定める場合、法第11条第１項に規定する成分規格及び製造等の方法の基準、法第13条第２項（同条第４項及び第14条第２項において準用する場合を含む。）に規定する総合衛生管理製造過程の製造又は加工の方法及びその衛生管理の方法の基準並びに第13条第３項（同条第４項及び第14条第２項において準用する場合を含む。）に規定する承認の申請手続並びに法第18条第１項に規定する器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準の要領については、この省令の定めるところによる。ただし、組換えＤＮＡ技術（酵素等を用いた切断及び再結合の操作によって、ＤＮＡをつなぎ合わせた組換えＤＮＡ分子を作製し、それを生細胞に移入し、かつ、増殖させる技術をいう。）を応用した乳等の成分規格及び製造の方法の基準、農薬等（農薬取締法（昭和23年法律第82号）第１条の二第１項に規定する農薬、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第35号）第２条第３項の規定に基づく農林水産省令で定める用途に供することを目的として飼料に添加、混和、浸潤その他の方法によって用いられる物又は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第２条第１項に規定する医薬品であって専ら動物のために使用されることが目的とされているもの（以下「動物用医薬品」という。）をいう。以下同じ。）の成分である物質（その物質が化学的に変化して生成した物質を含む。以下同じ。）の量の限度に係る成分規格、添加物の成分規格及び製造等の方法の基準並びに器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造の方法の基準については、この省令に定めるもののほか、食品衛生法施行規則（昭和23年厚生省令第23号）及び食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の定めるところによる。

第二条　この省令において「乳」とは、生乳、牛乳、特別牛乳、生山羊乳、殺菌山羊乳、生めん羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳及び加工乳をいう。

12　この省令において「乳製品」とは、クリーム、バター、バターオイル、チーズ、濃縮ホエイ、アイスクリーム類、濃縮乳、脱脂濃縮乳、無糖練乳、無糖脱脂練乳、加糖練乳、加糖脱脂練乳、全粉乳、脱脂粉乳、クリームパウダー、ホエイパウダー、たんぱく質濃縮ホエイパウダー、バターミルクパウダー、加糖粉乳、調製粉乳、発酵乳、乳酸菌飲料（無脂乳固形分3.0%以上を含むものに限る。）及び乳飲料をいう。

37　この省令において「調製粉乳」とは、生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたものをいう。

40　この省令において「乳飲料」とは、生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を主要原料とした飲料であって、第２項から第11項まで及び第13項から前項までに掲げるもの以外のものをいう。

別表二　乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準

（二）　牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳及び加工乳の成分規格並びに製造及び保存の方法の基準

（1）牛乳

1　成分規格

無脂乳固形分　8.0%以上

乳脂肪分　3.0%以上

比重（摂氏15度において）　1.028以上

酸度（乳酸として）

ジャージー種の牛の乳のみを原料とするもの以外のもの　0.18%以下

ジャージー種の牛の乳のみを原料とするもの　0.20%以下

細菌数（標準平板培養法で1ｍｌ当たり）　50,000以下

大腸菌群　陰性

2　製造の方法の基準

保持式により摂氏63度で30分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌すること。

3　保存の方法の基準

a　殺菌後直ちに摂氏10度以下に冷却して保存すること。ただし、常温保存可能品（牛乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳、加工乳又は乳飲料のうち、連続流動式の加熱殺菌機で殺菌した後、あらかじめ殺菌した容器包装に無菌的に充てんしたものであつて、食品衛生上摂氏10度以下で保存することを要しないと厚生労働大臣が認めたものをいう。以下同じ。）にあっては、この限りでない。

b　常温保存可能品にあっては、常温を超えない温度で保存すること。

（三）　乳製品の成分規格並びに製造及び保存の方法の基準

(23) 調製粉乳

成分規格

乳固形分　50.0%以上

水分　5.0%以下

細菌数（標準平板培養法で1ｇ当たり）　50,000以下

大腸菌群　陰性

(26) 乳飲料

1　成分規格

細菌数（標準平板培養法で1ｍｌ当たり）　30,000以下

大腸菌群　陰性

2　製造の方法の基準

原料は、殺菌の過程において破壊されるものを除き、保持式により摂氏63度で30分間加熱殺菌する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法により殺菌すること。

3　保存の方法の基準

保存性のある容器に入れ、かつ、摂氏120度で4分間加熱殺菌する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法により加熱殺菌したものを除き、牛乳の例によること。

（五）乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準

（1）　常温保存可能品にあっては、(二)の（1）の1、（4）の1、（5）の1、（6）の1若し

くは（7）の1又は（三）の（26）の1に定める成分規格のほか、次に掲げるそれぞれの成分規格に適合していること。

1　牛乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳及び加工乳

アルコール試験（摂氏30度±1度で14日間保存又は摂氏55度±1度で7日間保存する前及び保存した後において）　陰性

酸度（摂氏30度±1度で14日間保存又は摂氏55度±1度で7日間保存する前と保存した後の差が乳酸として）　0.02%以内

細菌数（摂氏30度±1度で14日間保存又は摂氏55度±1度で7日間保存した後において標準平板培養法で1ｍｌ当たり）　0

2　乳飲料

細菌数（摂氏30度±1度で14日間保存又は摂氏55度±1度で7日間保存した後において標準平板培養法で1ｍｌ当たり）　0

（6）　調製粉乳にあっては乳（生山羊乳、殺菌山羊乳及び生めん羊乳を除く。）又は乳製品のほか、その種類及び混合割合につき厚生労働大臣の承認を受けて使用するもの以外のものを使用しないこと。

（七）　乳等の成分規格の試験法

8　乳及び乳製品の細菌数の測定法

b　牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳、加工乳、クリーム、乳飲料、濃縮乳、脱脂濃縮乳、無糖練乳、無糖脱脂練乳、加糖練乳乳、加糖脱脂練乳、全粉乳、脱脂粉乳、クリームパウダー、ホエイパウダー、たんぱく質濃縮ホエイパウダー、バターミルクパウダー、加糖粉乳及び調製粉乳の標準平板培養法による細菌数（生菌数）の測定法

A　検体の採取及び試料の調製法

牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳、加工乳、クリーム及び乳飲料にあっては容器包装のまま採取するか、又はその成分規格に適合するかしないかを判断することのできる数量を滅菌採取器具を用いて無菌的に滅菌採取瓶に採り、濃縮乳及び脱脂濃縮乳にあってはａ　生乳及び生山羊乳の直接個体鏡検法による細菌数の測定法Ａ　検体の採取に定める方法により約200ｇを採取する。この場合四度以下の温度で保持し運搬する。検体はその後四時間以内に試験に供しなくてはならない。四時間を超えた場合は、その旨を成績書に付記しなければならない。

次に、濃縮乳及び脱脂濃縮乳を除き、滅菌採取瓶に採取したものにあってはそのまま、容器包装のまま採取したものにあってはその全部を滅菌広口瓶に無菌的に移し、25回以上よく振り滅菌牛乳用ピペットをもつて滅菌希釈瓶を用いて10倍及び100倍の希釈液を、更に希釈をする場合には滅菌化学用ピペットをもつて同様に希釈液をつくる。

無糖練乳、無糖脱脂練乳、加糖練乳乳、加糖脱脂練乳、全粉乳、脱脂粉乳、クリームパウダー、ホエイパウダー、たんぱく質濃縮ホエイパウダー、バターミルクパウダー、加糖粉乳及び調製粉乳にあっては容器包装のまま採取するか、又はその成分規格に適合するかしないかを判断することのできる数量を滅菌採取器具を用いて無菌的に滅菌採取瓶に採り、濃縮乳及び脱脂濃縮乳にあっては滅菌採取瓶のまま、25回以上よく振り、滅菌スプーンで検体10ｇを共栓三角フラスコ（栓を除いて重量85ｇ以下で100ｍｌの所にかく線を有する

もの）に採り、滅菌生理食塩水を加え100ｍｌとして10倍希釈液をつくり、以下牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳、加工乳、クリーム及び乳飲料と同様に希釈液をつくる。

B　測定法

牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳、加工乳、クリーム、乳飲料、濃縮乳、脱脂濃縮乳、加糖練乳乳、加糖脱脂練乳、全粉乳、脱脂粉乳、クリームパウダー、ホエイパウダー、たんぱく質濃縮ホエイパウダー、バターミルクパウダー、加糖粉乳及び調製粉乳の各希釈液で一平板に、30個から300個までの集落が得られるような希釈液を選択し、同一希釈液に対し滅菌ペトリー皿二枚以上を用意し滅菌ピペットでそれぞれの希釈液各１ｍｌずつを正確に採り、これにあらかじめ加温溶解して43度から45度までの温度に保持した標準寒天培養基約15ｍｌを加え、静かに回転、前後左右に傾斜して混合し、冷却凝固させる。

試料をペトリー皿に採つてから培養基を注加するまでに20分以上を経過してはならない。

培養基が凝固したならば、これを倒置して32度から35度までの温度で48時間（前後３時間の余裕を認める。）培養後発生した集落数を算定する。この場合培養時間を経過した後、直ちに算定できない場合は、これを取り出して５度以下の冷蔵庫に保存すれば、24時間以内は算定に供し得る。

試料を加えないで希釈用液１ｍｌと培養基とを混合したものを対照とし、ペトリー皿、希釈液及び培養基の無菌であつたこと並びに操作が完全であつたことを確かめなくてはならない。

ペトリー皿は直径９ｃｍから10ｃｍまで、深さ1.5ｃｍとする。

無糖練乳及び無糖脱脂練乳は調製した10倍希釈液10ｍｌを２ｍｌずつ滅菌ペトリー皿五枚に採り、以下牛乳と同様に実施する。

細菌数算定は、次の要領による。

無糖練乳及び無糖脱脂練乳を除いては一平板の集落数30個から300個までの場合及び拡散集落があってもその部分が平板の二分の一以下で他の集落がよく分散していて、算定に支障のないものを選び出し、集落計算器を用いて常に一定した光線の下で集落数を計測し、一平板の集落数又は二枚以上の平均集落数に希釈倍数を乗じた数字を記載する場合、高位から三けた目を四捨五入して二けたのみを記載しそれ以下は０を附する。

次の場合はこれを試験室内事故とする。

イ　集落の発生のなかつた場合（常温保存可能品、無糖練乳、無糖脱脂練乳及び摂氏115度で15分間以上加熱殺菌した乳飲料の場合を除く。）

ロ　拡散集落の部分が平板の二分の一を超えた場合

ハ　汚染されたことが明らかなもの

ニ　その他不適当と思われるもの

○培地

標準寒天培養基

ペプトン５ｇ、酵母エキス2.5ｇ、ブドウ糖１ｇ及び寒天15ｇを精製水1,000ｍｌに合して加熱して溶かし、高圧滅菌する（滅菌後のｐＨは7.0から7.2までとする。）。

参考４

衛　乳　第　２７号
平成９年１月29日
（最終改正：平成28年5月9日）

各（都道府県／保健所設置市／特別区）衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
生活衛生・食品安全部監視安全課長
（　公　印　省　略　）

乳等に使用する添加物、乳等の容器包装等に係る厚生労働大臣の承認について

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（以下「乳等省令」という。）に基づく乳等に使用する添加物、乳等の容器包装等に係る厚生労働大臣の承認については、昭和54年４月27日環乳第16号によりその申請の手続き等を定めているところであるが、これらについては、平成８年３月29日に閣議決定された「規制緩和推進計画の改訂について」により、その手続きの簡素化等を図ることとされたところである。

ついては、乳等に使用する添加物、乳等の容器包装等に係る厚生労働大臣の承認手続き等については、平成９年２月３日から、下記により行うこととしたので、留意されるとともに、関係営業者への周知方併せてお願いする。これに係る申請様式については、当該申請書への申請者の捺印を不要とすることとしたので、これについても、営業者へ周知されるようお願いする。

また、昭和54年４月27日付け環乳第16号の記の７及び別添様式１から４までは削除する。ただし、この通知の施行の際、現にある旧様式による用紙については、当分の間、これを取り繕って使用することができる。

記

１　申請書の提出先

次に掲げる者は、必要事項を記載した申請書を厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に直接送付又は持参すること。また、製造を他法人に委託する場合には、委託元と委託先それぞれの法人が申請する

こと。この場合において申請書には、当該法人間の関係が明確となるよう、関係する法人の委託契約書や事業の分担、責任体制等に関する資料を添付すること。

（１）　乳等省令別表の二の(五)の(５)のただし書きの規定に基づき、無糖練乳、無糖脱脂練乳、加糖練乳、加糖脱脂練乳、全粉乳、脱脂粉乳及び加糖粉乳に使用する添加物の種類及びその混合割合について厚生労働大臣の承認を受けようとする者

（２）　乳等省令別表の二の(五)の(６)の規定に基づき、調製粉乳に使用する乳又は乳製品以外のものの種類及びその混合割合について厚生労働大臣の承認を受けようとする者

（３）　乳等省令別表の四の(二)の(１)の３及び同(２)の２に規定する乳等の容器包装以外の容器包装の使用について厚生労働大臣の承認を受けようとする者

２　申請書の作成等

（１）　申請の簡素化

前記１に掲げる者が行う申請が、同一の乳・乳製品の種類別に対する同一の添加物又は容器包装について複数の製造所に係る場合には、当該承認に係る申請書類をまとめて一つの申請とすることができること。

なお、この場合、前記１の(３)に係る者にあっては、乳等の容器包装に係る申請に当たり、申請書に添付する書類のうち、当該容器包装の洗浄、殺菌方法並びに当該容器包装を用いた場合の充てん方法(調製粉乳の容器包装の場合は充てん方法及び密封方法)及び当該容器包装を用いた場合の衛生保持上の効果に関する製造所ごとの書類を添付すること。

（２）　申請の様式等

申請の様式は別記様式１から４までを用いること。

また、申請書は２部作成し提出すること。

３　承認を受けたものを同一法人の他の製造所で使用する場合の手続

既に承認を受けた添加物又は容器包装を、同一法人の他の製造所において使用しようとする場合は、あらかじめ当職まで届け出ること。

この場合において、前記１の(３)に係る者にあっては、乳等の容器包装に係る届出に当たり、当該容器包装の洗浄、殺菌方法並びに当該容器包装を用いた場合の充てん方法(調製粉乳の容器包装の場合は充てん方法及び密封方法)及び当該容器包装を用いた場合の衛生保持上の効果に関する製造所ごとの書類を添付すること。また、届出をしようとする容器包装につ

いて、既に承認を受けたものと容量が変わる場合にあっては、届出の際、当該容器包装の強度試験の成績に関する書類を添付すること。

4　承認内容の連絡

厚生労働省は、承認された添加物、容器包装又は調製粉乳については、承認書の写し及び関係書類を、当該承認に係る施設を所管する都道府県等に送付する。

5　承認された乳等の容器包装の一般規格化について

厚生労働省は、厚生労働大臣の承認を受けた乳等の容器包装については、原則として、承認後おおむね二年以内に、薬事・食品衛生審議会における審議結果を踏まえて一般規格化することとする。

別記様式１

平成　　年　　月　　日

厚生労働大臣　　殿

申請者
住　所(法人の場合はその所在地)
氏　名(法人の場合はその名称及び代表者の氏名)

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に基づく
練乳、粉乳に使用する添加物の承認申請書

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の項(五)乳等の製造又は保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(５)のただし書きの規定に基づき、練乳、粉乳に使用する添加物の種類及びその混合割合について承認を受けたく、下記により申請します。

記

１　製造所の名称及び所在地
２　練乳、粉乳の種類及び商品名
３　承認を受けようとする理由
４　混合しようとする添加物の名称、成分及び混合割合並びに当該添加物の購入先
５　製品の製造方法
６　その他参考事項

(注)１　２の練乳、粉乳の種類は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令第２条に規定する定義の区分に従い記載すること。
２　添加物の名称については、食品衛生法施行規則(昭和 23 年厚生省令第 23 号)別表第２又は既存添加物名簿(平成８年４月厚生省告示第 120 号)に掲げる名称を用いること。
３　６その他参考事項として、混合しようとする添加物の純度試験等の成績書を添付すること。また、製造を他法人に委託する場合には、関係する法人の委託契約書、事務の分担、責任体制等の書類を添付すること。

別記様式２

平成　　年　　月　　日

厚生労働大臣　　殿

申請者
住　所(法人の場合はその所在地)
氏　名(法人の場合はその名称及び代表者の氏名)

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に基づく
調製粉乳に使用する栄養素の承認申請書

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の項(五)乳等の製造又は保存の方法に関するその他の基準の款(６)の規定に基づき、調製粉乳に使用する乳又は乳製品以外のものの種類及びその混合割合について承認を受けたく、下記により申請します。

記

１　製造所の名称及び所在地
２　商品名
３　承認を受けようとする理由
４　当該製品の製造に用いる原材料及び混合割合
５　乳又は乳製品以外に使用するものの種類及び成分並びに混合割合
６　乳又は乳製品以外に使用するものの製造者及び製造方法
７　当該製品の製造方法
８　当該製品の成分分析表
９　その他参考事項

(注)１　既に承認を受けているものの一部を変更したことに伴う承認申請にあっては、３の承認を受けようとする理由のほか変更の要点及びその理由を記載し、９のその他参考事項として変更前後の比較表を添付すること。
２　製造を他法人に委託する場合には、９その他参考事項として、関係する法人の委託契約書、事務の分担、責任体制等の書類を添付すること。

別記様式３

平成　　年　　月　　日

厚生労働大臣　　殿

申請者
住　所(法人の場合はその所在地)
氏　名(法人の場合はその名称及び代表者の氏名)

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に基づく
乳等の容器包装の使用承認申請書

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の四乳等の器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準の項(二)乳等の容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準の款(１)の３の規定に基づき、乳等に使用する容器包装について承認を受けたく、下記により申請します。

記

１　乳処理場又は製造所の名称及び所在地
２　内容品の種類、商品名及び内容量
３　承認を受けようとする理由
４　当該容器包装の原材料、製造方法及び形態図、断面図等形状を示す図面並びに溶出試験、材質試験、強度試験等の成績
５　当該容器包装の洗浄、殺菌方法並びに当該容器包装を用いた場合の充てん方法
６　当該容器包装を用いた場合の衛生保持上の効果
７　その他参考事項

(注)１　２の内容器の種類は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令第２条に規定する定義の区分に従い記載すること。
２　４の溶出試験、材質試験、強度試験等の成績については、その成績書を添付すること。
３　６の衛生保持上の効果としては、細菌試験、化学試験、強度試験等衛生保持上参考となるものを添付すること。
４　乳処理又は製造を他法人に委託する場合には、７その他参考事項として、関係する法人の委託契約書、事務の分担、責任体制等の書類を添付すること。

別記様式４

平成　　年　　月　　日

厚生労働大臣　　殿

申請者
住　所(法人の場合はその所在地)
氏　名(法人の場合はその名称及び代表者の氏名)

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に基づく
調製粉乳の容器包装の使用承認申請書

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の四乳等の器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準の項(二)乳等の容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準の款(２)の２の規定に基づき、調製粉乳に使用する容器包装について承認を受けたく、下記により申請します。

記

１　製造所の名称及び所在地
２　内容品の種類、商品名及び内容量
３　承認を受けようとする理由
４　当該容器包装の原材料、製造方法及び形態図、断面図等形状を示す図面並びに溶出試験、材質試験、強度試験等の成績
５　当該容器包装の洗浄、殺菌方法並びに当該容器包装を用いた場合の充てん方法並びに密封方法
６　当該容器包装を用いた場合の衛生保持上の効果
７　その他の参考事項

(注)１　４の溶出試験、材質試験、強度試験等の成績については、その成績書を添付すること。
２　６の衛生保持上の効果としては、保存試験(保存期間は、少なくとも当該内容品が流通する通常の期間の２倍の期間とする。)成績書のほか、細菌試験、化学試験、強度試験等衛生保持上参考となるものを添付すること。
３　製造を他法人に委託する場合には、７その他参考事項として、関係する法人の委託契約書、事務の分担、責任体制等の書類を添付すること。

参考５

生食発 0515 第１号
平成 29 年５月 15 日

各 (都道府県知事 / 保健所設置市長 / 特別区長) 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
生活衛生・食品安全部長
（　公　印　省　略　）

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に規定する常温保存可能品の審査事項の改正について

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）に規定する常温保存可能品の取扱いについては、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部改正について」（平成 23 年８月 31 日付け食安発 0831 第５号）の別添「常温保存可能品の認定に係る実施要領」により実施しているところです。

今般、規制改革実施計画（平成 28 年６月２日閣議決定）を受けた検討を踏まえ、同実施要領別紙３「常温保存可能品の審査事項」について別添新旧対照表のとおり改正し、本日から施行することとしたので、御了知の上、貴管下関係者への周知、指導をお願いします。

食安発０８３１第５号
平成２３年８月３１日

各 都道府県知事
保健所設置市長
特別区長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部改正について（通知）

食品衛生法施行規則及び乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する命令（平成２３年内閣府・厚生労働省令第５号）が本日公布され、これにより乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和２６年厚生省令第５２号。以下「乳等省令」という。）の一部改正が９月１日より施行されるところであるが、常温保存可能品の取扱いについては、下記のとおりとしたので、その運用に遺漏なきよう取り計らわれたい。

なお、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部改正について」（昭和６０年７月８日衛乳第３０号）については廃止する。

記

１．厚生労働大臣が常温保存可能品として、これを認めるに当たり、これまでの取扱いを整理し、別添のとおり実施要領を策定したので関係営業者に周知されたい。

２．従前の常温保存可能品の規定に基づき厚生労働大臣又は内閣総理大臣が認めたものについては、改正後の乳等省令により常温保存可能品として厚生労働大臣が認めたものとみなすこと。

３．常温保存可能品の認定を受けようとする場合には、原則として、食品衛生法第13条第１項に基づく承認を得るよう関係営業者を指導されたい。

別添

常温保存可能品の認定に係る実施要領

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和２６年厚生省令第５２号）別表二中（二）の（１）の３のａ中に規定する常温保存可能品（以下「常温保存可能品」という。）の認定に係る手続等を定める。

１．申請

（１） 認定を受けようとする営業者は別紙１の申請書様式により、厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課（以下「厚生労働本省」という。）に、必要事項を記載した申請書を、正副２通を作成し、直接送付又は持参する。

（２） 申請書に添付する資料は別紙２に掲げるものとする。なお、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号。以下「法」という。）第13条第１項及び法第14条第１項（以下「法第13条第１項等」という。）に基づく承認（食品衛生法施行令（昭和２８年政令第２２９号）第１条第１項第１号に規定する食品についての承認に限る。以下同じ。）を得た後に常温保存可能品の認定を受けようとする場合には、法第13条第１項等に基づく承認書の写しを添付することにより、常温保存可能品の申請書に添付する資料は省略することができる。

（３） 外国の営業者が申請を行う場合、営業者は厚生労働本省に、必要事項を記載した申請書を直接送付又は持参する。

なお、原則として、日本国内に当該申請に係る対応者（以下「対応者」という。）を定め、申請書中の申請者欄に付記する。

２．審査

（１） 法第13条第１項等に基づく承認書の写しが添付されたものにあっては、その承認内容を地方厚生局に確認の上、速やかに認定を行う。

（２） 添付資料の審査にあっては、別紙３「常温保存可能品の審査事項」に基づき行う。

（３） 必要に応じて、申請書及び申請書に添付すべき資料の内容について、申請者又は対応者から詳細な聴取を行う。

（４） 厚生労働本省は、認定に当たっては、必要に応じ、施設を管轄する都道府県、保健所設置市及び特別区（以下「都道府県等」という。）の協力を得て、申請の内容及び試行により得られた記録等について現地調査を行う。

（５） 厚生労働本省は、外国の営業者については、当該国政府と協議の上、申請に係る施設について現地調査を行うか、又は当該国政府にその確認を要請すること等により対応する。

3．認定

（1） 厚生労働本省は、常温保存可能品として認定したときは、認定書を申請者に交付する。ただし、外国の申請に係る場合は、対応者又は当該国政府を経由して認定書を申請者に交付する。

（2） 厚生労働本省は、認定した常温保存可能品を製造する施設を管轄する地方厚生局（法第 13 条第１項等に基づく承認施設の場合に限る。以下同じ。）及び都道府県等に対し、申請書等の副本及び認定書の写しを送付する。

（3） 厚生労働本省は、外国の営業者に係る認定をした場合は、その内容等を検疫所に連絡する。

4．認定後の事務

（1） 認定した常温保存可能品を製造する施設を管轄する都道府県等は、当該施設に対して法第 28 条に基づく臨検検査を行う際には、認定された常温保存可能品の製造が確実に実施されていることについても併せて確認する。

（2） 営業者が、認定された常温保存可能品の製造を確実に実施していない場合又は変更の届出をせずに変更したことが判明した場合（5．（1）のただし書きの場合を除く。）は、直ちに厚生労働本省に通報する。

（3） 法第 13 条第１項等に基づく承認書の写しを添付することにより、申請書の資料添付を省略し認定を得た営業者であって、法第 13 条第１項等に基づく承認を返上しようとする場合又は法第 14 条第１項に基づく更新の申請を行わない場合には、1．（2）に定める申請書に添付する資料を速やかに厚生労働本省に提出すること。

（4） 外国の承認施設については、厚生労働本省が当該国政府と協議の上必要な対応を行う。

（5） 認定した常温保存可能品を製造する施設を管轄する都道府県等は、法第 28 条に基づく臨検検査等において、食品衛生法に違反又はその疑いがある事例があった場合は、直ちに厚生労働本省に通報する。

（6） 厚生労働本省は、地方厚生局及び都道府県等と連携して調査を行い、次のいずれかに該当すると認められる場合、認定を取り消すことを検討し、取消しを行った場合にはその旨を営業者に通知するとともに、当該認定に係る施設を管轄する地方厚生局及び都道府県等に連絡する。

① 当該認定に係る製造方法及びその衛生管理の方法が、別紙３の規定に適合しなくなったとき。

② 認定取得者が、当該認定に係る製造方法の一部を届出せずに変更したとき（5．（1）のただし書きの場合を除く。）。

③ 厚生労働大臣が、必要があると認めて、外国において当該認定に係る製造を行う認定取得者（以下「外国製造認定取得者」という。）に対し、

必要な報告を求めた場合において、その報告がされず、又は虚偽の報告がされたとき。

④　厚生労働大臣が、必要があると認めて、その職員に、外国製造認定取得者の製造又は加工の施設、事務所、倉庫その他の場所において食品、帳簿書類その他の物件についての検査をさせようとした場合において、その検査が拒まれ、妨げられ、又は忌避されたとき。

⑤　法第 13 条第１項等に基づく承認が取り消されたとき。

５．変更の届出

（１）　認定を受けた営業者は、申請内容を変更しようとする場合は、あらかじめ変更の届出を行う。ただし、法第 13 条第１項等に基づく承認書の写しを添付することにより、申請書の資料添付を省略している場合を除く。

（２）　変更の届出を行おうとする営業者は、別紙４の変更届出書様式により、厚生労働本省に、必要事項を記載した届出書を、正副２通を作成し、直接送付又は持参する。

（３）　変更届出書に添付する資料は別紙５に掲げるものとする（当該変更事項に係る新旧の対照を含む。）。

（４）　外国の営業者が変更届出を行う場合、営業者は厚生労働本省に、必要事項を記載した変更届出書を直接送付又は持参する。なお、原則として、対応者を変更届出書中の届出者欄に付記する。

（５）　添付資料の審査にあっては、別紙３「常温保存可能品の審査事項」に基づき行う。

別紙１

平成　　年　　月　　日

厚生労働大臣　　殿

申請者
住所（法人の場合はその所在地）
氏名（法人の場合はその名称及び代表者の氏名）㊞

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令
に基づく常温保存可能品の認定申請書

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表二中（二）の（１）の３のａの規定に基づき、常温保存可能品の認定を受けたく、下記により申請します。

記

１．製造所の名称及び所在地

２．製品の種類、商品名及び種類別計画生産量

３．製品の賞味期限(製造日以後の日数)

４．常温保存可能品の審査事項の審査に必要な資料

５．その他参考事項

別紙２

常温保存可能品の申請書に添付する資料

１．　施設の配置図
２．　製造施設の平面図（設備・機器の配置が分かるもの。）
３．　原料乳の路線別実態表（常温保存可能品の原料を予定しているもの。）
（１）　集乳路線別、農家数、乳量、バルククーラー設置率、搾乳から受乳（処理場）までの最長、最短、平均の時間、受入時の乳温等
　なお、受け入れの別等（処理施設での直接受け入れ、クーラーステイション、他工場等経由）を備考に記載すること。
（２）　集乳路線別、月別細菌数検査成績表（直接個体鏡検法による過去１年間の月別細菌数の最高値、最低値、平均値）
４．　常温保存可能品の製造系統図（原料から製品までの流れが明示されたもの並びに工程毎に乳温及び必要に応じ保持時間が明らかな系統図。）
５．　常温保存可能品の製造に係る設備機器（ストレージタンク、殺菌機、均質機、サージタンク、充填機等）の仕様書
６．　常温保存可能品の作業標準等詳細な製造管理マニュアル
７．　容器殺菌剤の除去が確実に行われていることが確認できる検査成績書（注１）
注1　容器殺菌剤を使用する充填機について、充填機毎に公的検査機関又は食品衛生法に基づく登録検査機関（以下「登録検査機関」という。）による製品中の過酸化水素の検査（酸素電極法による。）及び当該検査成績の解析を行い、当該充填機において容器殺菌剤の除去が確実に行われたことが分かるように整理したもの。この場合、供試検体は原則として牛乳とするが、牛乳の処理を行わない施設にあっては製造する品目の中から１品目を選び供試検体とする。
　なお、検査は、充填開始直前並びに充填開始直後、５分後、10 分後、15 分後、20 分後、25 分後及び 30 分後に採取した後直ちに行うこと。
８．　常温保存可能品の充填室の概要
９．　常温保存可能品の製造ラインの洗浄・殺菌系統図（CIP のラインが明示されたもの。４.の製造系統図に色分けし記載しても差し支えないこと。）
１０．　洗浄・殺菌装置の管理マニュアル（洗浄・殺菌プログラムを含む。）
１１．　常温保存可能品に用いる容器包装資材の管理マニュアル
１２．　常温保存可能品の製造施設・設備に係る温度の計測機器の管理マニュアル
１３．　常温保存可能品の品質確保に係る検査成績（注２）
注2　当該施設で製造される常温保存可能品の全品目について、各製品毎に７日間にわたる製品を採取し、公的検査機関又は登録検査機関による検査

及び営業者による自主検査を行い、その成績を品目別に整理したもの。

なお、検査は品目毎に毎日、次の要領で採取したものを 30℃以上で当該製品に定める賞味期限を超える期間保存したものについて、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二中（五）の（１）で規定する成分規格について行うこと。

（１）公的検査機関又は登録検査機関による検査を供する検体

殺菌機、サージタンク各１台及び充填機による構成を１ラインとし、各ライン毎にそれぞれ以下により採取すること。

ア　充填機が１台の場合

充填の前半、中頃、後半において各３検体計９検体を採取すること。

イ　充填機が２台以上の場合

いずれかの１台について、アにより採取し、その他の充填機については充填の前半、中頃、後半において各１検体採取すること。

（２）営業者による自主検査に供する検体

各ライン毎にそれぞれ以下により採取すること。

この場合の採取数は各採取時点において２検体以上とすること。

ア　充填機が１台の場合

(ｱ) 充填開始直後、30 秒後、１分後、２分後、５分後、10 分後

(ｲ) 充填開始から 30 分毎

(ｳ) 容器包装資材を追加交換した場合その直後

イ　充填機が２台以上の場合

いずれかの１台について、アにより採取し、その他の充填機についてはアの(ｱ)及び(ｳ)により採取する。

１４．常温保存可能品の出荷要件（スクリーニング検査の条件・方法等）

１５．常温保存可能品の検査（省令で定める成分規格の検査及びスクリーニング検査）マニュアル（ロット構成及びサンプリング方法を含む。）

１６．検査施設の平面図（設備の配置が分かるもの。）

１７．無菌検査設備の概要

１８．培養保存室の概要（検体の保存能力等が分かるもの。）

１９．常温保存可能品の保管施設の概要

２０．製品の回収に当たっての体制（フローチャート）

２１．サンプル保存プログラム

２２．容器包装の構造及び形態

２３．その他参考資料

別紙３

常温保存可能品の審査事項

１　次の要件を満たす原料乳が安定的に確保できること。

（１）搾乳後速やかに冷却し、処理施設における受乳までの間冷蔵されたもの

（２）搾乳から処理施設における受乳までの温度及び時間が次のいずれかによること

ア　搾乳から処理施設における受乳までの時間が 48 時間以内であること

イ　原料乳を３℃以下に管理し、搾乳から処理施設における受乳までの時間が 96 時間以内であること（事前に各段階での温度管理について検証すること）

（３）処理施設における受乳時の細菌数が直接個体鏡検法で 30 万/ml 以下のもの

２　ストレージタンクが特定化されていること。また、当該ストレージタンクは原料乳を低温（３℃以下）に保持するための十分な機能を有していること。

３　殺菌機は、連続流動式加熱殺菌機であって温度及び時間の自動制御機能、殺菌不完全乳の自動転換機能等製品が商業的無菌を得るのに十分な構造、機能を有していること。

４　殺菌は、殺菌機等の適正な運転管理マニュアルに基づき、商業的無菌を得るのに十分な効力を有する温度及び時間で行われること。

５　殺菌した牛乳等は直ちに 25℃以下に冷却されること。

６　殺菌工程の後に均質機又はサージタンクを設ける場合にあっては、これらの機器は牛乳等の無菌状態を保持するのに十分な構造、機能を有していること。

７　均質機による均質化及びサージタンクにおける保存に当たっては、適正な管理マニュアルに基づき行われること。

８　充填機は、無菌充填確保のための十分な構造、機能を有していること。

９　容器の殺菌に殺菌剤を使用する充填機にあっては、使用した容器殺菌剤の十分な除去機能を有していること。

10　充填室（充填機が設置されている室）は、無菌空気の供給設備、人及び物品の除菌設備を有する等室内の空気が清浄に保たれる構造、機能を有していること。

11　充填は充填室の管理を含め、無菌充填機の適正な管理マニュアルに基づき無菌的に行われること。

12　乳が接触する製造機器の洗浄、殺菌が確実に行われる十分な構造、機能を持つ CIP 装置を有していること。

13　洗浄・殺菌は、洗浄・殺菌プログラムを含む適正な管理マニュアルに基づき行われること。

14　容器包装資材の運搬及び保管は、適正な管理マニュアルに基づき行われること。

15　製造施設、設備に係る温度の計測機器の管理は、適正な管理マニュアルに基づき行われること。

16　製品は、当該製品に定める賞味期限を超える時点においてもなお成分規格に適合することが確認されたものであること。

17　製品はスクリーニング検査（30℃で５日間以上培養した後の検査）により次の規格に適合していることを確認した上で販売する体制が確立されていること。

（１）牛乳、部分脱脂乳、脱脂乳及び加工乳

ア　アルコール試験　陰性

イ　酸度（乳酸として）　培養前後の差が 0.02%以内

ウ　細菌数（標準平板培養法で１ml 当たり）　０

（２）乳飲料

細菌数（標準平板培養法で１ml 当たり）　０

18　製品の検査（省令で定める成分規格の検査及びスクリーニング検査）はサンプリング及び検査についての適正なマニュアルに基づき行われること。

19　十分な無菌検査能力を有する試験検査設備を有していること。

20　十分な容積と温度コントロール機能を有する専用の培養保存室を有していること。

21　スクリーニング検査が終了するまでの間、製品の適正な保存が可能な施設を有していること。

22　省令で定める成分規格の検査において規格に適合しない製品が見つかった場合の回収体制が確立されていること。

23　流通時における食品衛生上の問題発生時に備え、適正なサンプル保存プログラムが設定されていること。

24　その他常温保存可能品の衛生確保に当たって必要な要件が整備されていること。

別紙４

変更届出書の様式

平成　　年　　月　　日

厚生労働大臣　　殿

届出者
住所（法人の場合はその所在地）
氏名（法人の場合はその名称及び代表者の氏名）㊞

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令
に基づく常温保存可能品の変更届出書

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表二中（二）の（１）の３のａの規定に基づき常温保存可能品の認定を受けた下記の品目について、申請内容に変更がありますので下記により届け出ます。

記

１．認定品目に係る事項
（１）製造所の名称及び所在地
（２）製品の種類、商品名
（３）認定年月日

２．変更内容

３．その他参考事項

別紙５

変更届出書に添付する資料

１．設備機器（滅菌機、サージタンク及び充填機に限る。）を変更・追加する場合

（１）滅菌機及びサージタンクを変更・追加する場合には、別紙２の 13 に関する資料
（２）充填機を変更・追加する場合には、別紙２の７及び 13 に関する資料
（３）新しい設備機器のスペック等
（４）新しい設備機器導入に係るマニュアル等の変更が生じる場合はその関連
（５）その他、変更内容に係る資料

２．製品（商品アイテムを含む。）を追加する場合

（１）別紙２の３に関する資料
（２）別紙２の 13 に関する資料
（３）別紙２の 19 に関する資料
（４）その他、変更内容に係る資料

３．賞味期限を延長する場合

（１）別紙２の 13 に関する資料
（２）別紙２の 19 に関する資料
（３）その他、変更内容に係る資料

４．その他の変更の場合、変更内容に係る資料

参考6

容器包装詰加圧加熱殺菌食品の規格基準（抜粋）

1 容器包装詰加圧加熱殺菌食品（食品（清涼飲料水、食肉製品、鯨肉製品及び魚肉ねり製品を除く。）を気密性のある容器包装に入れ、密封した後、加圧加熱殺菌したものをいう。以下同じ。）の成分規格

容器包装詰加圧加熱殺菌食品は、当該容器包装詰加圧加熱殺菌食品中で発育し得る微生物が陰性でなければならない。この場合の微生物の試験法は、次のとおりとする。

（1） 恒温試験

検体を容器包装のまま採取し、35.0° （上下1.0° の余裕を認める。）で14日間保持する。この間において容器包装の膨張の有無又は内容物の漏えいの有無を観察する。この場合容器包装の膨張の有無は約 20° に冷却して観察するものとし、容器包装の膨張又は漏えいを認めたものは、当該容器包装詰加圧加熱殺菌食品中で発育し得る微生物が陽性であるとみなす。

恒温試験で陰性の結果を得た検体については、細菌試験を行う。

（2） 細菌試験

1．試料の調製

恒温試験の結果陰性であった検体について、その開封部の表面をアルコール綿でよくふき、滅菌した器具を用いて開封し、その内容物（内容物の全部又は一部が固形状のものである場合は、滅菌ハサミ等を用いて細切する。）の全部を無菌的に混合した後、その 25ｇを無菌的に採り、滅菌リン酸緩衝希釈水225mlを加えて細砕する。その1mlを滅菌ピペットを用いて滅菌試験管に採り、滅菌リン酸緩衝希釈水9mlを加えてよく混和し、これを試料とする。

2．試験法

試料を1mlずつ5本のチオグリコール酸塩培養基に接種し、35.0° （上下1.0° の余裕を認める。）で 48 時間（前後3時間の余裕を認める。）培養する。この場合、培養基のいずれかに菌の増殖を認めたものは陽性とする。

チオグリコール酸塩培養基 L—シスチン0.5ｇ、ブドウ糖5ｇ、酵母エキス5ｇ、ペプトン15ｇ、チオグリコール酸塩0.5ｇ、食塩2.5ｇ、レサズリン0.001ｇ及び粉末寒天0.8ｇを精製水1,000mlに加えて加温溶解し、これをpH7.0～7.2に修正し、試験管に10mlずつ分注した後、121° で15分間滅菌する。

2 容器包装詰加圧加熱殺菌食品の製造基準

（1） 製造に使用する野菜等の原料は、鮮度その他の品質が良好なものでなければならない。

（2） 製造に使用する野菜等の原料は、必要に応じ十分に洗浄したものでなければならない。

（3） 製造に当たっては、保存料又は殺菌料として用いられる化学的合成品たる添加物（次亜塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウムを除く。）を使用してはならない。

（4） 缶詰食品又は瓶詰食品以外の容器包装詰加圧加熱殺菌食品の容器包装の封かんは、熱溶融又は巻締めにより行わなければならない。

（5） 製造の際に行う加圧加熱殺菌は、自記温度計を付けた殺菌器で行い、自記温度計によるその記録は3年間保存しなければならない。

（6） 製造の際に行う加圧加熱殺菌は、次の二つの条件に適合するように加圧加熱殺菌の方法を定

め、その定めた方法により行わなければならない。

1．原材料等に由来して当該食品中に存在し、かつ、発育し得る微生物を死滅させるのに十分な効力を有する方法であること。

2．その pH が 4.6 を超え、かつ、水分活性が 0.94 を超える容器包装詰加圧加熱殺菌食品にあっては、中心部の温度を 120° で４分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法であること。

（７） 加圧加熱殺菌後の冷却に水を用いるときは、流水（食品製造用水に限る。）で行うか、又は遊離残留塩素を 1.0ppm 以上含む水で絶えず換水をしながら行わなければならない。

（８） 製造に使用する器具は、十分に洗浄したうえ殺菌したものでなければならない。

参考7

府食第２５８号
平成３０年４月１０日

厚生労働大臣
加藤　勝信　殿

食品安全委員会
委員長　佐藤

食品健康影響評価の結果の通知について

平成30年３月29日付け厚生労働省発生食0329第８号をもって貴職から食品安全委員会に意見を求められた事項について、下記のとおり回答します。

記

以下の１に掲げる事項については、法令上の整理に関するものであり、管理措置が適正に実施される場合にあっては、人の健康に影響を及ぼすものではないと考えられることから、食品安全基本法第 11 条第１項第１号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

また、以下の２及び３に掲げる事項については、各項目において示す理由により、改正後の規格基準が遵守される限りにおいて、同法第 11 条第１項第２号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。

１　乳飲料の規格基準の枠組みの見直しについて

（１）現行の「乳飲料」の規格基準の中から、「調製液状乳」を区分して規格基準を設定すること。

（２）現行の「常温保存可能品」の「乳飲料」の成分規格並びに製造及び保存

の方法の基準を、「常温保存可能品」の「調製液状乳」の規定として維持すること。

（3）現行の「乳飲料」で規定されている、①ろ過、殺菌、小分及び密栓の操作（以下「処理」という。）を行うこと、②処理は乳製品製造業の許可を受けた施設で一貫して行うこと、③びんに小分して密栓する場合には、びん詰機械及び打栓機械によって行うこと、及び④自動販売機の中に保存する場合には、密せん又は密閉してある容器包装のまま保存することを、「調製液状乳」の規定として維持すること。

（4）現行の「乳飲料」の容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造の方法の基準を、「調製液状乳」の規定として維持すること。

2　調製液状乳の規格基準の設定

（1）現行の「乳飲料」の保存の方法の基準として規定されている「保存性のある容器に入れ、かつ、摂氏120度で4分間加熱殺菌する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法により加熱殺菌」することを「調製液状乳（常温保存可能品を除く。）」の製造の方法の基準として規定し、常温を超えない温度で保存することを保存の方法の基準として規定すること。

（理由）

現行の「乳飲料」の保存の方法の基準として規定されている「保存性のある容器に入れ、かつ、摂氏120度で4分間加熱殺菌する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法により加熱殺菌」する製造の方法は、既に「容器包装詰加圧加熱殺菌食品」で用いられている方法であり、適切に管理が行われる限りにおいて、人の健康に悪影響を及ぼすとは考え難い。

また、現行の「乳飲料」の保存の方法の基準で「牛乳」の例によるものとして規定されている「常温を超えない温度で保存すること」は、既に「常温保存可能品」で用いられており、適切な加熱殺菌が行われる限りにおいて、人の健康に悪影響を及ぼすとは考え難い。

（2）現行の「容器包装詰加圧加熱殺菌食品」の成分規格として規定されている、当該食品中で「発育し得る微生物が陰性でなければならない」ことを、「調製液状乳（常温保存可能品を除く。）」の成分規格として規定すること。

（理由）

「容器包装詰加圧加熱殺菌食品」の成分規格として規定されている、食品中で「発育し得る微生物が陰性でなければならない」ことは、当該食品が適切な管理の下で製造されたことが検証できるものであり、人の健康に悪影響を及ぼすとは考え難い。

（3）現行の「調製粉乳」で規定されている「乳（生山羊乳、殺菌山羊乳及び生めん羊乳を除く。）又は乳製品のほか、その種類及び混合割合につき厚生労働大臣の承認を受けて使用するもの以外のものを使用しないこと」を、「調製液状乳」について規定すること。

（理由）

「調製液状乳」の原材料等についても、「調製粉乳」と同様に適切に承認が行われる限りにおいて、人の健康に悪影響を及ぼすとは考え難い。

3　添加物の規格基準の見直し

「亜セレン酸ナトリウム」及び「ビオチン」について、「調製液状乳」に使用できるよう、添加物の規格基準を改正すること。

（理由）

「亜セレン酸ナトリウム」については平成 27 年 11 月 17 日付け府食第 869 号により、「ビオチン」については平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 59 号により食品健康影響評価結果を通知したところであり、その後、新たな科学的知見の存在は確認できない。

なお、両添加物の一日摂取量の推計について、本改正は、乳幼児を対象とする「調製粉乳」の代替として「調製液状乳」への添加を可能とするものであることから、上記２件の評価結果において示された一日摂取量と比べ、増加することはない。