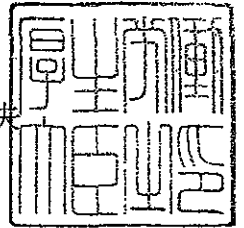


厚生労働省発食安第0628002号
平成19年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



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

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

クミルロン

クミルロン (案)

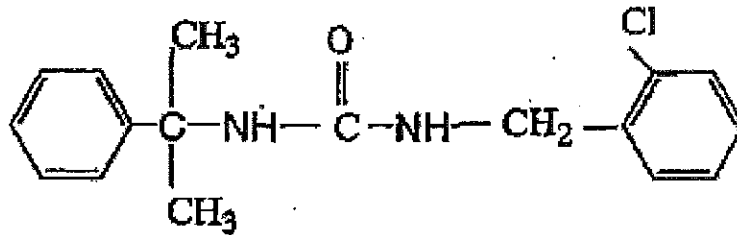
1. 品目名 : クミルロン (cumyluron)

2. 用途 : 除草剤

尿素系の除草剤であり、根部の細胞分裂及び細胞伸長を阻害することにより、雑草の発芽時～発生始期の発芽抑制、根伸長阻害及び生育抑制により枯死させるものと考えられている。

3. 化学名 : 1-(2-クロロベンジル)-3-(1-メチル-1-フェニルエチル)ウレア

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{17}H_{19}ClN_2O$
分子量	302.8
水溶解度	0.879 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 2.61$ (20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 8%粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生 カヤツクサ科雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ クログワイ シズイ(東北)	移植後1～12日 (ホタルイ1.5葉期 まで)	壤土～埴土 (減水深2cm/ 日以下)	3kg/10a	2回以内	湛水 散布	東北 北陸
		移植後1～10日 (ホタルイ1.5葉期 まで)	砂壤土～埴土 (減水深2cm/ 日以下)				関東・東山・ 東海の普通 期栽培地帯
		移植後1～7日 (ホタルイ1.5葉期 まで 但し九州 はホタルイ1葉期 まで)	砂壤土～埴土 (減水深1cm/ 日以下 但し九州は埴 壤土～埴土)				近畿以西の 普通期栽培 地帯

クミルロンを含む農薬の総使用回数:2回以内

(2) 草笛ジャンボ(クミルロン 15%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑 草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北海道)	植代後～移植 前4日 又は 移植直後～移 植後5日 (ノビエ1葉期ま で)	砂壤土～埴土	20個 (1kg) / 10a	1回	水田に 投げ 入れる	全域の普通 期及び早期 栽培地帯

(2) 草笛ジャンボ(クミルロン15%) (続き)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ	移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで) (移植後に使用する除草剤との体系で使用)	砂壤土～埴土	10個 (500g) / 10a	1回	水田に 投げ 入れる	北海道
	ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) クログワイ (北海道を除く)	植代後～移植前4日 又は 移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで) (移植後に使用する除草剤との体系で使用)					全域 (北海道を除く)の普通期及び早期栽培地帯

クミルロンを含む農薬の総使用回数:2回以内

(3) 草笛フロアブル (クミルロン27.4%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北海道、東北)	植代時～移植前4日 又は 移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで、但し近畿・中国・四国・九州はノビエ発生始期まで)	砂壤土～埴土	500ml / 10a	1回	原液 湛水 散布	全域の普通期及び早期栽培地帯

(3) 草笛フロアブル (クミルロン 27.4%) (続き)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く)	移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで) (移植後に使用する除草剤との体系で使用)	砂壤土～埴土	300ml/10a (少量散布)	1回	原液 湛水 散布	北海道
	コウキヤガラ (九州) クログワイ (東北、関東、東山、東海、近畿、中国、四国、九州)	植代後～移植前4日 又は 移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで) (移植後に使用する除草剤との体系で使用)					全域 (北海道を除く)の普通期及び早期栽培地帯

クミルロンを含む農薬の総使用回数:2回以内

6. 農薬の作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

クミルロン

② 分析法の概要

クミルロンはアセトンで抽出した後、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム及びC18カラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) により定量する。

定量限界 0.01~0.02ppm

(2) 作物残留試験結果

水稻

水稻 (玄米) を用いた作物残留試験(2例)において、8%粒剤を1回または2回湛水散布(3kg/10a)したところ、散布後73~124日のクミルロンの最大残留量^註は<0.02, <0.02ppmであった。

また、水稻 (玄米) を用いた作物残留試験(2例)において、15%ジャンボ剤を1回湛水散布(1kg/10a)したところ、散布後66日、95日のクミルロンの最大残留量

は<0.02, <0.02ppmであった。

なお、これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

7. 魚介類への推定残留量

本農薬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、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数(BCF: Bio Concentration Factor)から以下の通り推定残留量を算出した。

水産動植物被害予測濃度については、本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田PECtier 2^(注2)を算出したところ、1.9ppbとなった。

また、BCFについては実測値がないため、オクタノール/水分配係数($\log_{10}Pow$: 2.61)から、相関式($\log_{10}BCF=0.80\log_{10}Pow-0.52$)を用いて算出した。

水産動植物被害予測濃度：1.9ppb、BCF：37

$$\text{推定残留量} = 1.9 \text{ ppb} \times (37 \times 5) = 351.5 \text{ ppb} = 0.3515 \text{ ppm}$$

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

(参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品安全・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)

8. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年6月5日付け厚生労働省発食安第0605001号により、また同法同条第2項の規定に基づき、平成19年2月5日付け厚生労働省発食安第0205001号により、それぞれ食品安全委員会あて意見を求めたクミルロンに係る食品健康影響評価(案)について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1年間

安全係数：100

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

9. 諸外国の状況

コーデックス、米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国においても、残留基準は設定されていない。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

クミルロン

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

なお、別紙2中の「基準値現行」の欄において0.02ppmの基準値を設定している農産物は、本来、食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）である0.01ppmで規制するところ、分析法の状況を考慮し、0.01ppmまでの分析が困難と考えられたことから0.02ppmの残留基準を設定したものである。今回、本薬については、0.01ppmまでの分析が可能となったことから、0.02ppmの基準を削除し、一律基準0.01ppmで規制することとした。

また、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価（案）においては、暴露評価対象物質としてクミルロンを設定している。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のクミルロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量（TMDI））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を参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	10.5
幼小児 (1～6歳)	17.0
妊婦	9.3
高齢者 (65歳以上)	10.4

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

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

(別紙1)

クミルロン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	使用条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	8%粒剤	3kg/10a 湛水散布	1回又は2回	73,91,107,124日	圃場 A:<0.02 圃場 B:<0.02
水稻 (玄米)	2	15% ジャンボ剤	1kg/10a 湛水散布	1回	66, 95日	圃場 A:<0.02 圃場 B:<0.02

食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「クミルロン」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう)	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02/<0.02,<0.02
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.02				
小豆類(いんげん、ささげを含む)		0.02				
えんどう		0.02				
そらまめ		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう)		0.02				
こんにゃくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
さとうきび		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレソン		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)		0.02				
その他のさく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				
その他のせり科野菜		0.02				
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む)		0.02				
かぼちゃ(スカッシュを含む)		0.02				
しろうり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご		0.02				
日本なし		0.02				
西洋なし		0.02				
マルメロ		0.02				
びわ		0.02				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アブリコットを含む)		0.02				
すもも(プルーンを含む)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む)		0.02				
いちご		0.02				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハuckleベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パンパイヤ		0.02				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				
魚介類	0.4					

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

(別紙3)

クミルロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米)	0.1	18.5	9.8	14.0	18.9
魚介類	0.4	37.6	17.1	37.6	37.6
計		56.2	26.9	51.6	56.5
ADI比(%)		10.5	17.0	9.3	10.4

TMDI: 理論最大一日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成 8年	4月25日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成19年	2月 5日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年	2月 8日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年	5月28日	食品安全委員会農薬専門調査会確認評価部会
平成19年	6月 1日	農林水産省より魚介類に係る残留基準設定依頼
平成19年	6月 5日	厚生労働大臣から食品安全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追加要請
平成19年	6月 7日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年	6月20日	食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成19年	6月28日	食品安全委員会(報告)
平成19年	6月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年	7月 3日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申 (案)

クミルロン

食品名	残留基準値 ppm
魚介類	0.4

農薬クミルロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬クミルロンの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 7 月 4 日～平成 19 年 8 月 2 日

2. 現在までに寄せられた意見数

1 件

3. 対応

別紙により回答

- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 7 月 26 日に通報を実施。

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

(別添)

残留農薬基準案に関するパブリックコメントに対するコメント及び回答

【意見1】農作物に設定されていた暫定基準の撤回に賛成する。

【意見2】魚介類の残留基準を設定すべきでない。

【理由】

1、平成19年度厚生労働科学研究費補助金食の安心・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」の研究班による報告書「魚介類への残留基準の設定法」には、『一義的には、農家等の農薬の使用現場において止水管理等が適切に行われることが重要であり、不適切な農薬の管理による河川等への流出を前提に魚介類の残留基準等を策定することは適切でない。』とあり、魚介類に農薬が残留しないように使用することが第一にとられるべき策とされている。

2、農水省三局長連名通知「農薬適正使用の指導に当たっての留意事項について」(平成19年3月28日発出)や農水省・厚労省二局長連名通知「平成19年度農薬危害防止運動の実施について」(平成19年5月29日発出)において、魚介類への農薬残留を減らす手段を講ずるよう指導されている。

3、農水省は、基準を超えないよう、水田の止水管理、ドリフト防止、降雨対策、畦畔浸透防止など適切な対策をとるよう指導している。

4、現在、クミルロンの残留が一律基準以下のシジミが生産されており、一律基準を超えるシジミがどの程度生産されるかも明確でない。

5、関連領域でのクミルロンの使用量をどの程度にすれば、シジミにどの程度残留するか、水質や底質中濃度とシジミの残留農薬量との関係はどうかなどについて、科学的データがない。

6、クミルロンの残留基準の設定の根拠となった推定残留量の算出に際して、採用した生物濃縮係数は実測値でなく、オクタノール/水係数から得た推定値に補正係数を乗じたものである上、水産PECもいろいろな条件の中で、高い値が採用されている。このような推定残留量は科学的な数値とはいえない。

7、仮に、現行の40倍にあたる残留基準を設定すれば、上記1-3の農薬使用についての指導内容を遵守することがおろそかになる。

8、本来、水系汚染がなければ、残留基準を設ける必要がないにも拘わらず、高い数値を設定することは、汚染を容認することにつながる。

9、今後、他の農薬が、魚介類に残留した場合、今回と同様な方法で基準が設定されることは、出来るだけ農薬の摂取量を減らすことを望む消費者の安心・安全の意向を無視したものである。

(回答)

意見2について

厚生労働省としては、魚介類における農薬の残留については、一義的には、農薬の使用現場において止水管理等の措置が適切に行われ、水質汚染の防止が図られることが重要であると考えています。

しかしながら、適正な止水管理等の措置がなされたにもかかわらず、農薬等が河川等に流出し、魚介類に残留する可能性も否定できないことから、魚介類における農薬の残留基準の設定について、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（以下「部会」という。）において専門家による検討を行い、また、平成19年度厚生労働科学研究費補助金 食の安心・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」研究班において取りまとめられた報告書をもとに検討した結果、必要に応じて魚介類における農薬の残留基準を設定することとしたところです。

農薬クミルロンについても、部会において審議を行い、水産動植物被害予測濃度及び生物濃縮係数から残留量を推定し、残留基準値案として0.4ppmとしたところです。この審議の過程で、本農薬の適用作物である米の基準値と併せた理論最大摂取量（TMDI）試算による暴露評価を行い、食品を通じた本農薬の摂取量が許容一日摂取量（ADI）の範囲内であること（最大でも幼小児におけるADI比の17.0%）を確認しています。

農薬の使用現場における農薬の適切な使用管理については、農林水産省において従来から行われており、魚介類への農薬の残留基準の設定の有無にかかわらず、引き続き的確な指導がなされるものと認識しております。

(案)

農薬評価書

クミルロン

2007年6月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・目次	1
・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. 毒性等に関する科学的知見	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 薬物動態	7
(2) 排泄(単回経口)	7
(3) 排泄(反復経口)	7
(4) 胆汁排泄	8
(5) 体内分布	8
(6) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	9
3. 土壌中運命試験	9
(1) 土壌中運命試験(好氣的及び嫌氣的土壌)	9
(2) 畑土壌中運命試験及び後作物への移行性試験	10
(3) 土壌吸着試験	10
4. 水中運命試験	10
(1) 加水分解試験(緩衝液)	10
(2) 水中光分解試験(緩衝液及び田面水)	11
5. 土壌残留試験	11
6. 作物残留試験	11
7. 一般薬理試験	12
8. 急性毒性試験	13
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
10. 亜急性毒性試験	14
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	14
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	14

(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	15
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	16
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ).....	16
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	16
(3)2年間発がん性試験(マウス).....	17
12. 生殖発生毒性試験.....	17
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	17
(2)発生毒性試験(ラット)①.....	18
(3)発生毒性試験(ラット)②.....	19
(4)発生毒性試験(ウサギ)①.....	19
(5)発生毒性試験(ウサギ)②.....	19
13. 遺伝毒性試験.....	20
14. その他の試験－肝薬物代謝酵素誘導確認試験.....	21
Ⅲ. 総合評価.....	23
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	26
・別紙2:検査値等略称.....	27
・参照.....	28

<審議の経緯>

- 1996年 4月 25日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 2月 5日 厚生労働大臣より残留基準 (暫定基準) 設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0205001 号)
2007年 2月 6日 同接受 (参照 2、3)
2007年 2月 8日 食品安全委員会第 177 回会合 (要請事項説明) (参照 4)
2007年 5月 28日 農薬専門調査会確認評価第三部会第 4 回会合 (参照 5)
2007年 6月 1日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼 (魚介類)
2007年 6月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請 (厚生労働省発食安第 0605001 号)、同接受 (参照 6)
2007年 6月 7日 食品安全委員会第 193 回会合 (要請事項説明) (参照 7)
2007年 6月 20日 農薬専門調査会幹事会第 20 回会合 (参照 8)
2007年 6月 28日 食品安全委員会第 196 回会合 (報告)

<食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

小林裕子

布柴達男

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

要 約

尿素系除草剤である「クミルロン」(IUPAC: 1-(2-クロロベンジル)-3-(1-メチル-1-フェニルエチル)ウレア) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、クミルロン投与により主に肝臓に影響が認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌雄マウスに肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験等の結果から、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：クミルロン

英名：cumyluron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(2-クロロベンジル)-3-(1-メチル-1-フェニルエチル)ウレア

英名：1-(2-chlorobenzyl)-3-(1-methyl-1-phenylethyl)urea

CAS (No.99485-76-4)

和名：*N*-[(2-クロロフェニル)メチル]-*N*'-(1-メチル-1-フェニルエチル)ウレア

英名：*N*-[(2-chlorophenyl)methyl]-*N*'-(1-methyl-1-phenylethyl)urea

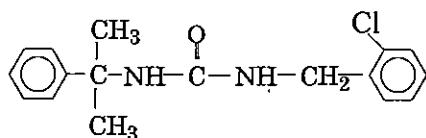
4. 分子式

$C_{17}H_{19}ClN_2O$

5. 分子量

302.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

クミルロンは、1984年に日本カーリット株式会社と丸紅株式会社により共同開発された尿素系の除草剤であり、水田雑草の中で一年性カヤツリグサ科雑草及びマツバイ、ホタルイ、クログワイ、ミズガヤツリ、シズイ等の多年性カヤツリグサ科雑草に対し選択的に作用して防除効果を示す。作用機構は十分に解明されていないが、他の尿素系除草剤と同様に雑草の基部及び根部より吸収され、根部の細胞分裂及び細胞伸長を阻害することにより、雑草の発芽抑制、根伸長阻害及び生育抑制により枯死させるものと考えられている。

日本では、1996年4月25日に農薬登録されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録（2006年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験（II-1~4）は、クミルロンの2-クロロベンジル環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（chl-¹⁴C-クミルロン）及びクミル環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（cum-¹⁴C-クミルロン）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クミルロンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に chl-¹⁴C-クミルロンを低用量及び高用量（5及び500 mg/kg 体重）単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿及び全血中の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、用量及び性別に関係なく1~2時間であった。低用量群の最高濃度（ C_{max} ）は血漿及び全血中で0.25~0.35 µg/gであり、二相性の減衰を示した。血漿中β相の半減期（ $T_{1/2}$ ）は16.2~16.8時間であり性差は認められなかったが、全血中β相の $T_{1/2}$ は雄で23.0時間、雌で31.9時間であり、雄よりも雌の方がやや長かった。また $T_{1/2}$ は全血中の方が血漿中よりも長かった。

高用量群の C_{max} は血漿及び全血中で3.93~6.80 µg/gであった。血漿中では雌雄とも一相性の一次減衰を示し、 $T_{1/2}$ は15.2~15.4時間であったが、全血中では、雄は一相性、雌は二相性の一次減衰を示し、 $T_{1/2}$ は雄で33.6時間、雌（β相）で24.8時間であった。（参照2）

(2) 排泄（単回経口）

Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンを低用量及び高用量（5及び500 mg/kg 体重）単回経口投与し、排泄試験が実施された。

全ての投与群で、投与後168時間に総投与放射能（TAR）の92.3~104%が回収され、性別、用量及び標識位置に関係なく、投与後48時間に89.8~102%TARが排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後168時間に70.5~96.0%TARが排泄された。尿中への排泄は3.44~28.4%TARと糞中への排泄に比べて少なかったが、性別、用量及び標識位置による差が認められ、高用量より低用量の方が、cum-¹⁴C-クミルロンより chl-¹⁴C-クミルロンの方が、また雄よりも雌の方が有意に高かった。（参照2）

(3) 排泄（反復経口）

Fischer ラット（一群雌雄各5匹）にクミルロンの非標識体を5 mg/kg 体重/日で14日間連続投与後、chl-¹⁴C-クミルロンを5 mg/kg 体重単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後48時間に88.0~95.8%TARが回収された。主要排泄経路は糞中であり、投与後168時間に58.7~64.4%TARが排泄された。尿中排泄は25.0~34.1%TARと単回投与群に比べて高く、雌では有意に高かった。（参照2）

(4) 胆汁排泄

胆管カニューレーション処理した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に chl-¹⁴C-クミルロンを低用量 (5 mg/kg 体重) 単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 24 時間に、胆汁中には雄で 7.78%TAR 及び雌で 6.52%TAR、尿中には雄で 5.32%TAR 及び雌で 0.23%TAR、糞中には雌雄とも最大で 0.03%TAR が排泄された。吸収率は雄で 20.2%、雌で 15.0% であると考えられた。(参照 2)

(5) 体内分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンを低用量及び高用量 (5 及び 500 mg/kg 体重) 単回経口投与し、臓器・組織内の放射能濃度が測定された。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも、消化管を除いては肝及び腎で最も高く、副腎、肺、脾、骨髄、脂肪、皮膚がこれに次いで高かった。全ての組織で投与 2 時間後 (血漿・全血中 T_{max} 付近) が最も高く、その後経時的に低下した。投与 168 時間後には、低用量群では全血、赤血球、肺、脾、肝、腎、皮膚、骨髄、脾、副腎、胸腺、甲状腺、カーカスに 0.1 µg/g 以下の濃度で認められたが、これ以外の組織からは検出されず、体内への残留は 0.11~0.12%TAR であった。高用量群では肝、腎、肺、赤血球、脂肪に比較的高い残留が認められたが、いずれも 1.27 µg/g 以下であり、体内への残留は 0.02~0.04%TAR であった。

また、[1.(3)]の試験群を用いて、反復経口投与による体内分布を検討した結果、168 時間後の体内分布に、単回経口投与との差は認められなかった。(参照 2)

(6) 代謝物同定・定量

chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンを低用量及び高用量単回経口投与[1.(2)]及び chl-¹⁴C-クミルロンを低用量反復経口投与[1.(3)]した Fischer ラットの投与後 48 時間の糞及び尿、chl-¹⁴C-クミルロンを低用量単回経口投与[1.(4)]した Fischer ラットの投与後 24 時間の胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中から認められた成分の大部分は、両標識体に共通な物質であった。主要成分は親化合物であり、低用量単回投与では 35~51%TAR、高用量単回投与では 79~86%TAR、低用量反復投与では 26~32%TAR を占めた。主要代謝物は X II または X III と仮同定されたスルホン酸抱合体であり、合計で低用量単回投与では 10~16%TAR、高用量単回投与では 2~3%TAR、低用量反復投与では 15~21%TAR であった。微量代謝物として IV、IX、X、X I 及び数種類の未同定代謝物が認められた。未同定代謝物 u25 が雄 (1~10%TAR) に比べて雌 (0.3~2%TAR) で低い点を除いて、糞中の代謝物プロファイルに性差は認められなかった。

尿中代謝物はいずれも両標識体のそれぞれに特有な代謝物であり、親化合物、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は検出されなかった。主要代謝物は III (5~14%TAR) 及び VI (1~8%TAR) であり、微量代謝物として II、IV 及び数種類の未同定代謝物が認められた。未同定代謝物 u18 及び u19 は、単回投与では雌にのみ 0.5~4%TAR 認められたものの、反復投与では雌雄ともに認められた。この代謝物を除いて、尿中代謝物プロファイ

ルの用量及び性別による差は顕著ではなかった。

胆汁中からは多数の代謝物が検出されたが、量的に少なかったため同定されなかった。ただし親化合物、VIIまたはVIIIは検出されず、うち少なくとも一種類の主要代謝物はグルクロン酸抱合体または硫酸抱合体であった。

クミルロンのラット体内における主要代謝経路は、クミルロンのベンジル位炭素の酸化 (VIIIの生成) に引き続いて起こる加水分解 (VIの生成) とグリシン抱合 (II及びIIIの生成) であると考えられた。その他、クミルロンの加水分解 (IVの生成) 及びベンジル位炭素またはこれに隣接するイミノ基窒素への硫酸抱合 (XIIまたはXIIIの生成) という経路も考えられた。(参照2)

2. 植物体内運命試験

フロアブル製剤にした chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンを稲(品種:Tebonnet種)に葉面塗布(3.2及び6.4 kg ai/ha 施用液を5 µl)及び田面施用(3.2及び6.4 kg ai/ha)し、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、塗布29日後で総残留放射能(TRR)の90.1~96.3%が処理葉の処理部に分布しており、塗布60日後でも表面洗浄後の処理葉に5.90~8.27%TRR、非処理部の地上部に7.23~14.9%TRRが分布したのみであった。

田面処理では、処理61日後において表面洗浄後の根部への分布(21.2~33.3%TRR)を上回る55.9~70.4%TRRが地上部に移行したほか、穂にも1.25~1.56%TRRが移行していた。地上部における放射能濃度は、処理61日後までほぼ経時的に上昇した。いずれの施用量及び標識体でも、収穫期(処理100日後)に最も高く分布していたのは葉(49.2~63.3%TRR)、最も低かったのは玄米(0.7~1.5%TRR)であり、3.2 kg ai/ha 施用ではそれぞれ42.7~58.6 mg/kg及び0.41~0.68 mg/kgであった。

葉及び稲わら抽出液中の主要成分は親化合物(13.5~20.0%TRR)、II(3.39~4.81%TRR)、VI(2.56~6.49%TRR)及びVII(0.49~3.61%TRR)であり、微量代謝物としてIV、IX及びXが検出された。玄米抽出液中の主要成分は親化合物(0.08~0.21%TRR)及びVI(0.08~0.10%TRR)であり、微量代謝物としてII、IV及びVIIが検出された。

稲におけるクミルロンの主要代謝経路は、加水分解と酸化であると推定された。(参照2)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験(好氣的及び嫌氣的土壌)

chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンを微砂質埴土(好氣的条件:米国ルイジアナ州土壌、嫌氣的条件:米国アーカンソー州土壌)に乾土あたり3.2 mg/kgの濃度で添加し、水と微砂質埴土が約4:1からなる好氣的及び嫌氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌では、両標識体とも、処理119日後までに9.3~26.9% TARがCO₂にまで分解された。cum-¹⁴C-クミルロンにおける主要分解物はVIであり、経時的に増加して処理119日後には16.3% TAR認められた。chl-¹⁴C-クミルロンでは微量分解物としてII及びVIIIが検出されたが、これらは試験期間中に速やかに消失した。両標識体とも、分解物はいずれも水面分に分布し、土壌画分(抽出液及び残渣)における残留物はほぼ全量

が未変化の親化合物であった。半減期は第一相が3~4日、第二相が約132日であり二相性の一次減衰を示した。

嫌氣的湛水土壤では、水画分及び土壤画分ともに残留物のほとんどが未変化の親化合物であり、微量分解物として cum-¹⁴C-クミルロンではVI、chl-¹⁴C-クミルロンではIVが検出された。半減期は約2.5~2.6年であった。(参照2)

(2) 畑土壤中運命試験及び後作物への移行性試験

chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンを砂壤土(群馬)に乾土あたり4.5 mg/kgの濃度で添加し、畑土壤中運命試験及び後作物(だいず、品種:白鳥)への移行性試験が実施された。

畑土壤中では、処理後84日で chl-¹⁴C-クミルロンで40.8% TAR、cum-¹⁴C-クミルロンで10.7% TARがCO₂にまで分解された。土壤中の主要成分は親化合物であり、84日後で31.7~32.9% TARを占めた。主要分解物VI及び抽出残渣中の残留放射能は経時的に増加し、84日後にはそれぞれ29.0% TAR及び20.3~24.4% TARに達した。微量分解物としてIV及びVIIIが検出された。半減期は両標識体とも約52日であった。

土壤中の主要残留物である親化合物は、だいず根部で両標識体固有の代謝物(chl-¹⁴C-クミルロンでは未同定の高極性物質、cum-¹⁴C-クミルロンではVI)に代謝された。播種33日後(中間期)におけるだいず植物体内の放射能濃度は、chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンでそれぞれ0.06% TAR及び0.15% TAR、82日後(収穫期)ではそれぞれ0.93% TAR及び4.13% TARであり、VIは地上部への移行が容易であることが示された。収穫期の放射能濃度は作物部位中で子実が最も低く、茎葉中の主要残留物はVIであり、収穫期に33% TRRを占めた。

土壤中でのクミルロンの分解は、VIIIを経てVI及びIIが生成されこれらがCO₂にまで分解される経路と、IVを経てCO₂にまで分解される経路が考えられ、一部が土壤粒子と結合または吸着して残留するものと考えられた。(参照2)

(3) 土壤吸着試験

クミルロンの土壤吸着試験が4種類の国内土壤(火山灰埴壤土:茨城、洪積埴壤土:大阪、壤土:群馬、沖積強グライ土:新潟)を用いて実施された。

Freundlichの吸着係数K_{ads}は5.64~24.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は613~845であった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験(緩衝液)

cum-¹⁴C-クミルロンを用い、pH5.0(酢酸緩衝液)、pH7.0(リン酸緩衝液)及びpH9.0(ホウ酸緩衝液)の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

クミルロンは緩衝液中でほとんど分解が認められなかった。半減期はpH5.0及びpH9.0でそれぞれ1500日及び2800日と計算された。(参照2)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び田面水)

chl-¹⁴C-クミルロン及び cum-¹⁴C-クミルロンを pH7.0 のリン酸緩衝液及びろ過滅菌田面水 (米国アーカンソー州) に添加し、キセノンランプ光 (光強度: 159 W/m²、波長: 290~759nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

緩衝液中では分解は認められず、分解物は検出されなかった。田面水中では、15 日間で VI (6.5%TRR) と多数の微量分解物が検出され、半減期は約 222 日と計算された。これは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 725 日であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

洪積火山灰軽埴土 (日植調研)、洪積埴壤土 (大阪)、火山灰軽埴土 (日植調研) 及び洪積砂壤土 (西日本グリーン研) を用い、クミルロン、分解物 VI 及び VIII を分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。推定半減期は表 1 に示されている。(参照 2)

表 1 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期	
				クミルロン	クミルロン+分解物
圃場試験	水田状態	2.4 kg ai/ha ¹⁾	洪積火山灰軽埴土	7 日以内	15 日以内
			洪積埴壤土	30 日以内	30 日以内
	畑地状態	9.0 kg ai/ha ²⁾	火山灰軽埴土	約 223 日	約 245 日
			洪積砂壤土	約 23 日	約 254 日
容器内試験	水田状態	2.4 mg/kg	洪積火山灰軽埴土	60~120 日	60~120 日
			洪積埴壤土	60~120 日	60~120 日
	畑地状態	10 mg/kg	火山灰軽埴土	約 38 日	約 42 日
			洪積砂壤土	約 52 日	約 189 日

1): 8%粒剤を使用 2): 45%フロアブルを使用 ※容器内試験は原体を使用

6. 作物残留試験

水稻を用い、クミルロン、代謝物 II 及び VI を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 2 に示されている。可食部 (玄米) では、クミルロン及び代謝物ともほとんどが定量限界未満であった。(参照 2)

表 2 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					クミルロン		II 及び抱合体		VI 及び抱合体		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稻 (玄米) 1992 年	1	2400 ^G	1	91	<0.02	<0.015	<0.02	<0.018	<0.02	0.018*	0.051*
	1		2	73	<0.02	<0.015	<0.02	<0.018	<0.02	0.018*	0.051*
	1		1	124	<0.02	<0.015	<0.02	<0.018	<0.02	<0.018	<0.051
	1		2	107	<0.02	<0.015	<0.02	<0.018	<0.02	<0.018	<0.051
水稻 (稲わら)	1		1	91	0.52	0.41	<0.08	<0.04	0.06	0.038	0.488*
	1		2	73	0.86	0.69	<0.08	0.052*	0.09	0.048	0.79*

1992年	1		1	124	0.09	0.07	<0.08	<0.04	0.04	0.025*	0.135*
	1		2	107	0.15	0.14*	<0.08	0.045*	0.04	0.028	0.213*
水稻 (玄米) 1994年	2	1500 ^J	1	66-95	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06	0.028*	0.068*
水稻 (稲わら) 1994年	2		1	66-95	0.30	0.17	0.16	0.072*	0.23	0.135	0.377*

- ・処理方法は湛水散布処理とし、G: 粒剤、J: クミロン 15.0%+ペントキサゾン 4.5%を用いた。
- ・複数の試験機関で定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した(例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で<0.008 の場合、<0.008 とした)。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。
- ・これらの作物の他、今後、魚介類に対する残留値について報告される予定である。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 3 に示されている。(参照 2)

表 3 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) 投与経路	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス	雄 10	0、300、 1000、3000 経口	3000	>3000	影響なし。
	自発運動 (Irwin 法)	マウス	雄 10	0、300、 1000、3000 経口	3000	>3000	影響なし。
呼吸・ 循環器系	呼吸数 呼吸振幅 血圧 心拍数 心電図	ウサギ	雄 3	0、1、3、10 静脈内注射	3	10	呼吸数: 10mg/kg 体重で 20 分後に 20.3%増加。 呼吸振幅: 10mg/kg 体重 で 30 分後に 7.5%の減少。 血圧: 10mg/kg 体重で 5 ~10 分後に軽度の低下。
平滑筋	摘出回腸	モルモット	雄 3	10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁴ g/ml <i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ g/ml	>10 ⁻⁴ g/ml	影響なし。 アセチルコリン及びヒス タミンによる収縮反応に も影響なし。
	摘出子宮	ラット	雌 3	10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁴ g/ml <i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ g/ml	>10 ⁻⁴ g/ml	影響なし。 アセチルコリン及びオキ シトシンによる収縮反応 にも影響なし。
消化管	消化管 機能	マウス	雄 10	0、300、 1000、3000 経口	3000	>3000	影響なし。
末梢 神経系	横隔膜 神経筋	ラット	雄 7	10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁴ g/ml Bulbing 久我法	10 ⁻⁴ g/ml	>10 ⁻⁴ g/ml	影響なし。 d-ツボクラリン及びフィ ズチグミンの反応に対 しても影響なし。

血液系	血液凝固	ラット	雄 10	0, 300、 1000、3000 経口	3000	>3000	血液凝固時間に影響なし。
	溶血	ウサギ	雄 3	10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁴ g/ml <i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ g/ml	>10 ⁻⁴ g/ml	溶血作用なし。

8. 急性毒性試験

クミルロン及び代謝物を用いた急性毒性試験が実施及び報告されており、結果は表 4 及び 5 に示されている。(参照 2)

表 4 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体	経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2070	961	自発運動低下、腹臥位、体温低下、下痢、軟便、被毛の汚れ、雄で呼吸促迫、雌で眼瞼下垂（症状は全て投与後 9 日には回復） >439 mg/kg 体重で死亡
	経口	B6C3F ₁ マウス 雌雄各 10 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
	経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
	吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		陰部周囲被毛の濡れ、雌で左側眼裂狭小及び鼻吻部被毛の汚れ（全て当日中及び翌日には回復）、死亡例なし
代謝物 VI	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	運動失調、屈背姿勢、嗜眠、下垂症、呼吸率の低下、呼吸困難、起毛 雄 1 例が死亡
代謝物 VIII	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし

表 5 急性毒性試験結果概要（代謝物 VII）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
代謝物 VII	経口	ラット	1300
			2250
	経口	マウス	1950
	経皮	ウサギ	4300

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜に対し軽度の刺激性が認められたが、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）が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、600 及び 3600 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。3600 ppm 投与群で認められた死亡例には、生存動物に観察された所見以外に、肺のうっ血、肝の壊死巣及び脂肪化、腎の石灰沈着、脾の色素沈着、脾及び副腎細胞の空胞化が認められた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.00 mg/kg 体重/日、雌：7.72 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 6 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3 例死亡 ・ 削瘦、立毛 ・ 体温及び自発運動低下 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ Ht、RBC 及び MCV 減少 ・ PLT 増加 ・ Glu、Alb 及び A/G 比低下 ・ T.Chol、T.Bil、ALP、BUN、Cre、TP、K 及び P 増加 ・ 尿量増加及び尿比重低下 ・ 脳、心、脾、副腎及び精巣絶対重量低下 ・ 脳、心、腎、脾、副腎及び精巣比重量¹増加 ・ 胸腺萎縮 ・ 腎表面の顆粒状化 ・ 精嚢小型化 ・ 甲状腺濾胞拡張 ・ 腎の組織学的変化（乳頭部浮腫、尿細管上皮色素沈着、リンパ球浸潤、線維化、尿細管拡張、タンパク円柱、移行上皮細胞過形成） ・ 肝の胆管増生 ・ 骨髄の造血低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 7 例死亡 ・ 削瘦、立毛 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ Hb、MCV 及び MCH 減少 ・ RBC 増加 ・ PLT 及び WBC 増加 ・ Neu 増加、Lym 減少 ・ Alb 及び A/G 比低下 ・ T.Chol、T.Bil、ALP、TP 及び P 増加 ・ 尿量増加及び尿比重低下 ・ 脳、心、副腎及び卵巣絶対重量低下 ・ 脳、心、腎、脾比重量増加、卵巣比重量低下 ・ 胸腺萎縮 ・ 腎表面の顆粒状化 ・ 子宮及び卵巣小型化 ・ 甲状腺濾胞拡張 ・ 腎の組織学的変化（乳頭部浮腫、尿細管上皮好塩基化及び色素沈着、リンパ球浸潤、線維化、尿細管拡張、タンパク円柱、移行上皮細胞過形成） ・ 肝の胆管増生 ・ 子宮、膈及び卵巣萎縮
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び MCH 減少 ・ Neu 増加、Lym 及び Mon 減少 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対・比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1600、6400

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

及び 25600 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。死亡例は、対照群を含む全群で認められなかった。25600 ppm 投与群雄で一過性の消瘦及び立毛が 1 例に認められたが、投与第 4 週以降には回復した。

本試験において、1600 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 67.5 mg/kg 体重/日、雌: 78.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 7 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PLT 増加 腎絶対重量低下 肝の褐色化 肝細胞壊死、核の大小不同亢進、胆管増生 (いずれも軽度) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重低下 Hb、MCH 及び MCHC 減少 TP 及び ALP 増加、BUN 低下 腎及び副腎絶対・比重量低下 肝の褐色化 軽度の肝細胞変性
6400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、食餌効率低下 T.Chol 低下 軽度の肝細胞変性 (腫脹を伴う) 	<ul style="list-style-type: none"> PLT 増加、T.Chol 低下
1600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> WBC 減少、ALP 増加 肝絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対・比重量増加
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、3、30 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 8 に示されている。死亡例は認められなかった。雌雄で嘔吐、軟便等、雌で脱毛、痂皮形成等が認められたが、発生頻度に有意差及び用量相関性は認められず、検体に起因する変化とは考えられなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 8 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 ALP 及び T.Bil 増加 肝の腫大 (1 例) 胆嚢膨満 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 ALP 増加 肝絶対・比重量増加 肝の腫大 (1 例)、うっ血 胆嚢膨満
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 胃幽門部の赤色斑 小葉中心性肝細胞肥大
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、10 及び 100 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。100 mg/kg 体重/日投与群雌 1 例 (切迫と殺) 及び 1 mg/kg 体重/日投与群雄 1 例が死亡した。剖検所見から食道の穿孔、呼吸器及び消化管における障害が死因と考えられたが、検体投与との関連は明らかでなかった。肝絶対・比重量については、有意差はないものの、100 mg/kg 体重/日投与群雌においても増加傾向が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 9 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対・比重量増加 肝の暗調化 	<ul style="list-style-type: none"> 1 例切迫と殺 ALP 増加 肝の暗調化
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800 及び 1600 ppm) 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。群により、体温低下及び立毛等の臨床症状が認められたが、発生数に群間差はなく、いずれも自然発生的な症状で、検体投与に起因すると考えられる症状は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で肝の肉芽腫等、雌で慢性腎症等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 2.67 mg/kg 体重/日、雌: 3.40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 10 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> MCV 低下 T.Bil 増加、LDH 低下 脾の髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 Ht 及び Hb 減少 甲状腺 C 細胞過形成
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び食餌効率低下 PLT 減少 肝、腎比重量増加 脾絶対重量低下 腎の色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 食餌効率低下 MCH 及び MCHC 低下 Neu 増加 LDH 及び K 低下 肝及び腎絶対・比重量増加 腎の硝子滴変性、リンパ球浸潤及び線維化
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> WBC 減少 副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> Cre、T.Chol 低下 慢性腎症

	・ 肝の肉芽腫及び腎尿細管内好酸性小体 (52週時のみ)	
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、600 及び 1200 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。雌雄ともに、呼吸促迫及び自発運動低下等の臨床症状が認められたが、いずれの症状もこの系統のマウスで老化に伴って観察されるものであり、発生率には群間差は認められず検体投与に起因した症状ではないと考えられた。

1200 ppm 投与群雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、雌雄とも悪性腫瘍である肝細胞癌には発生頻度増加が認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 14.4 mg/kg 体重/日、雌: 17.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 11 マウス 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1200 ppm	・ WBC 減少 ・ 肝細胞腺腫	・ 心絶対・比重量増加 ・ 脾絶対・比重量低下 ・ 変異肝細胞巣 ・ 肝細胞腺腫
600 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、600 及び 3600 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 12 に示されている。

3600 ppm 投与群において、P 世代親動物の雌雄で有意差はないものの受胎率が低下し、検体投与の影響が示唆された。F₁ 世代親動物では、雌雄各 21 例が死亡した。これらの死亡動物において、肉眼的病理所見では胸腺萎縮、肝及び腎の腫大または表面粗造化等の所見が認められ、病理組織学的所見では肝・腎以外に雄で精巣の巨細胞の出現を伴う精子形成の減少、精囊及び前立腺の萎縮、雌で卵巣、子宮及び膣の萎縮が認められた。その他の臓器では、雌の生殖器、胸腺、脾及びリンパ節の萎縮、骨髄における巨核球の変性がほとんどの例で認められ、更に種々の臓器で出血が認められた。

600 ppm 投与群 F₁ 世代親動物の雄における体重変化について、4~18 週には対照群との有意差は認められなかったが、いくつかの週で統計学的に有意に低い値を示したこと

から、検体の影響が示唆された。

F₁世代に対する検体投与の影響は、P世代と比べ明らかに強く発現したが、100 ppm投与群では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、親動物では600 ppm以上投与群の雄に体重増加抑制等、3600 ppm投与群の雌に受胎率低下等が認められ、児動物では3600 ppm投与群の雌雄に低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で100 ppm (P雄: 8.12 mg/kg 体重/日、F₁雄: 9.69 mg/kg 体重/日)、雌で600 ppm (P雌: 40.3 mg/kg 体重/日、F₁雌: 40.3 mg/kg 体重/日)、児動物及び繁殖能に対しては600 ppm (P雄: 49.3 mg/kg 体重/日、F₁雄: 58.7 mg/kg 体重/日、P雌: 40.3 mg/kg 体重/日、F₁雌: 40.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照2)

表 12 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親への影響	3600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死亡及び切迫と殺 削瘦、立毛、体温低下 体重増加抑制 摂餌量低下 受胎率低下 肝比重量増加 腎絶対・比重量増加 精巣絶対重量低下、比重量増加 肝の組織学的変化(壊死、線維化、細胞浸潤、胆管増生) 腎の組織学的変化(好塩基化、色素沈着、石灰沈着、リンパ球浸潤、線維化、管腔拡張、タンパク円柱) 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡及び切迫と殺 削瘦、立毛、体温低下 体重増加抑制 摂餌量低下 受胎率低下 肝絶対・比重量増加 卵巢絶対・比重量増加 肝の組織学的変化(出血、腫脹、壊死、肉芽腫、線維化、有糸分裂、細胞浸潤、胆管炎、胆管増生、血栓静脈炎) 膈の萎縮及び空胞化、卵巢壊死 胸腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 21例死亡 削瘦、立毛、体温低下、自発運動低下 摂餌量及び食餌効率低下 交尾率低下、受胎動物なし 	<ul style="list-style-type: none"> 21例死亡 削瘦、立毛、体温低下、自発運動低下 体重低下及び体重増加抑制 摂餌量及び食餌効率低下 交尾率低下、受胎動物なし
	600 ppm 以上	600 ppm 以下毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> 体重低下及び体重増加抑制 	600 ppm 以下毒性所見なし
	100 ppm				
児への影響	3600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 	毒性所見なし	
	600 ppm 以上	600 ppm 以下毒性所見なし			
	100 ppm				

(2) 発生毒性試験(ラット) ①

SDラット(一群雌25匹)の妊娠7~17日に強制経口(原体:0、14.3、100、700及び1500 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では検体投与による影響は認められず、死亡例もなかった。1500 mg/kg 体重/日投与群の胎盤重量が対照群と比べて有意に低かったが、背景データ内の軽微な変化であり、胎盤重量に関連すると考えられる胎児重量には変化は認められず、検体投与による変化とは考えられなかった。

胎児では、臍帯ヘルニア、多指、骨格及び内臓の変異等が対照群を含めて散見されており、これらの発生頻度には検体投与に起因すると考えられる明らかな増加は認められず、自然発生的な所見と考えられた。また、化骨遅延は全投与群で認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 1500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

コーンオイルを溶媒に用いた前述のラットにおける発生毒性試験[12.(2)]では、最高用量においても母動物及び胎児に対して検体の毒性兆候が認められなかったことから、メチルセルロース (MC) 水溶液を溶媒として、SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~17 日にクミルロンを 1000 mg/kg 体重/日で強制経口投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では検体投与による影響は認められず、死亡例もなかった。

胎児では、検体投与群で胸骨核の化骨数が有意な低値を示し、中手骨の化骨数が有意な高値を示したが、いずれも軽微な変化であり明らかな胎児の発育亢進を示唆する変化ではなかった。その他の骨化遅延、変異及び異常の発生率に対照群との差は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、60、120 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンオイル) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物での死亡例は、120 mg/kg 体重/日投与群の 1 例 (腰椎骨折が疑われたため切迫と殺) 及び対照群の 1 例 (肺への誤投与) のみであり、検体投与に起因すると考えられる死亡例はなかった。その他には、統計学的に有意な差が認められた検査項目があったものの、いずれも用量に依存した変化ではなく、検体投与による変化とは考えられなかった。

胎児の内臓検査において、肝奇形結節が対照群を含む各群の複数例に、また心室中隔欠損、右房室発育不全及び三尖弁狭窄などを伴った動脈管遺残及び肺動脈形成不全が重度な奇形として観察されたが、いずれもその発生率に用量依存性の増加は認められず、検体投与の影響を示唆する変化ではないと考えられた。その他に検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験の無毒性量は、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)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

コーンオイルを溶媒に用いた前述のウサギにおける発生毒性試験[12.(4)]では、最高用量においても母動物及び胎児に対して検体の毒性兆候が認められなかったことから、MC 水溶液を溶媒として、NZW ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日にクミルロンを強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、対照群に誤投与及び誤嚥によると考えられる死亡例が各 1 例、また対照群にもう 1 例及び 1000 mg/kg 体重/日投与群に 1 例死亡例が認められたが、死因は確定

出来なかった。更に 300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で腰椎骨折が疑われ、切迫と殺された。これら以外の死亡例は認められなかった。1000 mg/kg 体重/日投与群で流産が 1 例観察されたが、剖検の結果、肺の褐色斑点が認められたのみであり、流産の原因は不明であった。1000 mg/kg 体重/日投与群では脾絶対・比重量増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。

胎児では、どの試験項目においても用量依存性の変化は認められず、検体投与による変化は観察されなかった。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で脾絶対・比重量増加が認められたことから、母動物の無毒性量は 300 mg/kg 体重/日、胎児の無毒性量は 1000 mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

1.3. 遺伝毒性試験

クミルロン及び代謝物を用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。

クミルロンを用いた試験では、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験において弱い陽性結果が得られているが、その他の試験においては全て陰性であった。復帰突然変異試験では、代謝活性化系非存在下での *S.typhimurium* TA1535 株にのみ弱い遺伝子突然変異性が認められた。また、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で弱い染色体異常誘発作用が認められたが、同じ指標である染色体異常誘発性を *in vivo* で評価する小核試験において限界用量まで試験された結果が陰性であった点も考慮すると、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 VI を用いた復帰突然変異試験では、原体と同様 TA1535 株において弱い陽性が認められているが、陰性対照群の 2 倍を超えない程度のものであり、かつ代謝活性化系の導入により陰性となっていることから、問題はないと考えられた。代謝物 VI の小核試験を含め、他の代謝物に関する試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 13 遺伝毒性試験概要 (原体及び代謝物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> H17, M45 株	550~8800 µg/disc (-S9) 275~4400 µg/disc (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	(本試験) 156~5000 µg/plate (+/-S9) (追加試験 1・TA100 のみ) 10.0~320 µg/plate (+/-S9) (追加試験 2・TA1535 のみ) 0.63~20.0 µg/plate (+/-S9)	陽性 ¹⁾
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 線維芽細胞 (CHL/TU)	110~880 µg/ml (+/-S9)	陽性 ²⁾
	<i>in vivo</i> 小核試験	ICR マウス骨髄細胞	500, 1000, 2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

代謝物 VI	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	(本試験) 8.0~5000 µg/plate (+/-S9) (追加試験 1) 313~5000 µg/plate (+/-S9) (追加試験 2・TA1535 のみ) 313~5000 µg/plate (-S9)	弱陽性 ³⁾
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞	500, 1000, 2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 VIII	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	(本試験) 8.0~5000 µg/plate (+/-S9) (追加試験) 313~5000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 IX	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	(本試験) 8.0~5000 µg/plate (+/-S9) (追加試験) 313~5000 µg/plate (+/-S9)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1): 代謝活性化系非存在下における TA1535 株においてのみ陽性、他の試験系では陰性

2): 代謝活性化系存在下 (6 時間処理、18 時間培養後標本作製) で陽性

3): 代謝活性化系非存在下における TA1535 株において弱陽性、他の試験系では陰性

1.4. その他の試験—肝薬物代謝酵素誘導確認試験

B6C3F₁ マウス (一群雄各 16 匹、追加投与群は 12 匹) を用い、単回強制経口 (原体: 0、2500[追加投与群]及び 5000 mg/kg 体重、溶媒: コーンオイル) 投与による肝薬物代謝酵素誘導確認試験 (陽性対照: PB、150 mg/kg 体重) が実施された。

一般状態及び体重以外の検査項目は投与 1 日後及び 3 日後に実施された。死亡例は、対照群を含めた全群で認められなかった。

各投与群に認められた毒性所見は表 14 に示されている。クミルロン投与群と PB 投与群との間で P450 量の推移が異なったが、この原因として P450 誘導速度の違い、誘導された P450 のタイプの違い、もしくはクミルロン投与によって生じた肝細胞の障害等が考えられた。

また、PCNA 標識率について、クミルロン 5000mg/kg 体重投与群及び PB 投与群を対照群と比較した結果、投与 1 日後ではともに約 2 倍、3 日後ではそれぞれ約 12 倍及び 3 倍の陽性率を示し、肝細胞に対する増殖活性化はクミルロン投与群の方がより明らかであった。免疫組織化学検査ではクミルロン投与群と PB 投与群は同様な染色動態を示した。

以上の結果から、クミルロンの高用量をマウスに単回投与し、生化学的及び病理組織学的手法を用いて検索した結果、クミルロンは PB に類似した諸変化をマウスの肝に引き起こすことが確認された。従って、これらが発がん性試験における肝細胞腺腫増加に関与している可能性が示唆された。(参照 2)

表 14 マウス肝薬物代謝酵素誘導確認試験で認められた毒性所見

投与群	毒性所見
クミルロン 5000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び ALT 増加 (3 日後) ・ 肝絶対・比重量増加 (1 日後及び 3 日後) ・ 肝の黒色斑 (1 日後)

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 門脈周囲部の浮腫、出血を伴う肝細胞壊死 (1日後) ・ 肝細胞壊死の程度増強
クミルロン 2500 mg/kg 体重 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝白色及び赤色斑 (3日後) ・ 肝色素沈着、血管拡張及び細胞浸潤 (1日後) ・ 肝細胞壊死 (軽度～中程度)、線維化、胆管再生像及び核の有糸分裂 (3日後) ・ P450 増加 (1日後)
PB (陽性対照) 150 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ 歩行異常 (1~2時間)、腹臥位 (6時間) ・ 肝絶対・比重量増加 (1日後及び3日後) ・ 肝中心静脈周囲～中間帯の肝細胞腫脹 (3日後) ・ ミクロソーム蛋白含量増加 (3日後) ・ P450 増加 (3日後)

III. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クミルロン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、クミルロンは速やかに吸収、排泄された。主要排泄経路は糞中（70.5~96.0%TAR）であり、主要成分として親化合物、X II及びX IIIが検出された。尿中の主要成分はIII及びVIであり、親化合物は検出されなかった。推定代謝経路は、ベンジル位炭素の酸化と続いて起こる加水分解及びグリシン抱合であると考えられた。

稲を用いた植物体内運命試験において、主要成分は親化合物と代謝物II、VI及びVIIであった。推定代謝経路は加水分解と酸化と考えられた。

水稻を用いて、クミルロン、代謝物II及びVIを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、玄米での最高値は代謝物VIの0.06 mg/kg、他はいずれの化合物も定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、クミルロン投与により主に肝臓に影響が認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌雄マウスに肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験等の結果から、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあ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クミルロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表15に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 15 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 600, 3600 ppm	雄：7.00 雌：7.72
		雄：0, 7.00, 42.3, 257 雌：0, 7.72, 46.8, 280	雌雄：肝比重量増加等
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0, 50, 200, 800, 1600 ppm	雄：2.67 雌：3.40
		雄：0, 2.67, 10.8, 43.6, 90.8 雌：0, 3.40, 13.5, 54.7, 113	雄：肝の肉芽腫等 雌：慢性腎症等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 100, 600, 3600 ppm	親動物 P 雄：8.12 F ₁ 雄：9.69 P 雌：40.3 F ₁ 雌：40.3
		P 雄：0, 8.12, 49.3, 279 P 雌：0, 6.95, 40.3, 247 F ₁ 雄：0, 9.69, 58.7, 315 F ₁ 雌：0, 6.89, 40.3, 338	児動物及び繁殖能 P 雄：49.3 F ₁ 雄：58.7 P 雌：40.3 F ₁ 雌：40.3 親動物：体重増加抑制、受胎率低下等 児動物：低体重 繁殖能：受胎率低下等
発生毒性 試験①	0, 14.3, 100, 700, 1500	母動物及び胎児：1500 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
発生毒性 試験②	0, 1000	母動物及び胎児：1000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 400, 1600, 6400, 25600 ppm	雄：67.5 雌：78.8
		雄：0, 16.5, 67.5, 273, 1120, 4580 雌：0, 20.5, 78.8, 322, 1280, 5300	雌雄：肝絶対・比重量増加等
2年間 発がん性 試験	0, 100, 600, 1200 ppm	雄：14.4 雌：17.7	
	雄：0, 14.4, 87.3, 178 雌：0, 17.7, 109, 219	雌雄：体重増加抑制等 1200 ppm 投与群雌雄で肝細胞腺腫 の発生頻度増加	
ウサギ	発生毒性 試験①	0, 60, 120, 300	母動物及び胎児：300 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0, 100, 300, 1000	母動物：300 胎児：1000 母動物：脾絶対・比重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 3, 30, 300	雄：3 雌：3 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等

	1年間 慢性毒性 試験	0, 1, 10, 100	雄：1 雌：1 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
ADI			NOAEL：1 ADI：0.01 SF：100
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
II	2-クロロ安息香酸
III	2-クロロ馬尿酸
IV	2-クロロベンジルウレア
VI	α,α -ジメチルベンジルウレア
VII	2-フェニル-2-プロパノール
VIII	1-(2-クロロベンゾイル)-3-(1-メチル-1-フェニルエチル)ウレア
IX	<i>N</i> -ベンジル- <i>N</i> -(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)ウレア
X	<i>N</i> -ベンジル- <i>N</i> -(2-クロロ-6-ヒドロキシベンジル)ウレア
X I	(NIH シフトによるIXまたはXの OH と Cl の位置異性)
X II	{[(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ}(2-クロロフェニル)メタン sulfon 酸
X III	(ベンジルアミノ)カルボニル(2-クロロベンジル)アミド sulfate

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総処理 (投与) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	半減期
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録クミルロン（除草剤）平成 18 年 8 月 31 日改訂：丸紅株式会社
- 3 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 177 回会合資料 1 - 1
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai177/dai177kai-siryoul-1.pdf>)
- 4 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 177 回会合資料 1 - 3
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai177/dai177kai-siryoul-3.pdf>)
- 5 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第 4 回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai4/index.html)
- 6 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 193 回会合資料 1 - 1
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryoul-1.pdf>)
- 7 「クミルロン」及び「シメコナゾール」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 193 回会合資料 1 - 2
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryoul-2.pdf>)
- 8 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 20 回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai20/index.html)