

分科会審議品目（農薬①）

○新規登録等による新規設定に係る品目

- ・イミシアホス（国内登録）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
- ・テフリトリオン（国内登録）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7 1
- ・ピラスルホトール（インポートトレランス(以下、IT))
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 3 5

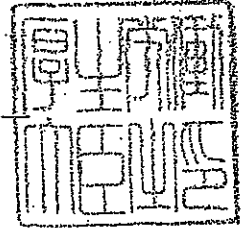
各剤について、

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。

厚生労働省発食安第0304003号
平成21年3月4日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

イミシアホス

平成21年5月26日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年3月4日厚生労働省発食安第0304003号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくイミシアホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

イミシアホス

1. 品目名：イミシアホス (Imicyafos)

2. 用途：殺線虫剤

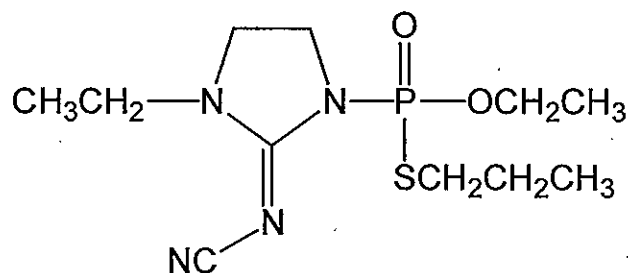
有機リン系殺線虫剤である。線虫に対する作用機序は究明されていないが、その構造からコリンエステラーゼ活性を阻害することにより、殺虫効果を示すと考えられている。

3. 化学名

(*E*)-(*RS*)-(2-cyanoimino-3-ethylimidazolidin-1-yl) *O*-ethyl *S*-propyl phosphonothioate (IUPAC)

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

4. 構造式及び物性



分子式	C ₁₁ H ₂₁ N ₄ O ₂ PS
分子量	304.35
水溶解度	77.63 g/L (20°C, pH4.5)
分配係数	log ₁₀ Pow=1.64 (25°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方法は以下のとおり。

1. 5%イミシアホス粒剤

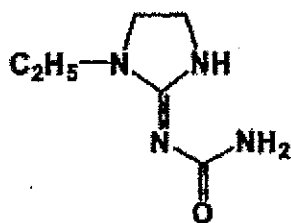
作物名	適用害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イミシアホスを含む農薬の総使用回数
だいこん	ネグサレセンチュウ	20 kg/10a	播種前	1回	全面土壌混和	1回
にんじん			定植前			
いちご			播種前 または 定植前			
なす	ネコブセンチュウ		定植前			
トマト ミニトマト			播種前 または 定植前			
きゅうり			定植前			
メロン			定植前			
すいか			定植前			
かんしょ	ジャガイモシスト センチュウ		植付前			
ばれいしょ			植付前			

6. 作物残留試験結果

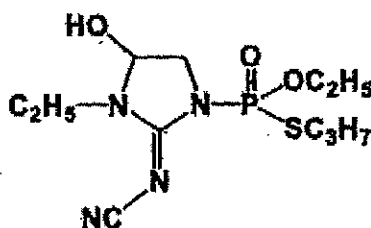
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

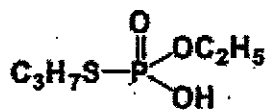
- ・ イミシアホス
- ・ (1-ethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)urea (以下、M6A)
- ・ (2-cyanoimino-3-ethyl-4-hydroxy-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid *O*-ethyl ester *S*-propyl ester (以下、M19)
- ・ *O*-ethyl hydrogen *S*-propyl phosphorothioate (以下、M5)
- ・ *O*-ethyl (2-imino-3-ethyl-1-imidazolidinyl) phosphonothioate (以下、M10)



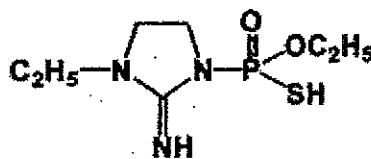
[M6A]



[M19]



【M5】



【M10】

② 分析法の概要

試料をアセトニトリルで抽出し、抽出液A画分（イミシアホス、M5、M10及びM19）とB画分（M6A）に分け、A画分は溶媒を減圧留去した後、M19の抱合体を酵素加水分解し、C18ミニカラムによりイミシアホス及びM19とM5及びM10に分離する。イミシアホス及びM19画分はグラファイトカーボンミニカラム及びフロリジルカラムで、M5及びM10画分はグラファイトカーボンミニカラムでそれぞれ精製し、高速液体クロマトグラフ（質量分析計）を用いて定量する。B画分は溶媒を減圧留去した後、M6A抱合体を加水分解し、陽イオン交換ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ（質量分析計）を用いて定量する。

定量限界 イミシアホス：0.001～0.005 ppm

M6A：0.001～0.005 ppm

M19：0.0004～0.005 ppm

M5：0.001～0.005 ppm

M10：0.001～0.005 ppm

(2) 作物残留試験結果

各試験の結果において、各代謝物の最大残留量^(注)を参考として示した。

① トマト

トマト（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後61～78日の最大残留量^(注)は以下のとおりであった。

イミシアホス：0.054、0.068 ppm

(参考) M6A：0.006、0.006 ppm

M19：0.0122、0.0078 ppm

M5：0.002、0.003 ppm

M10：0.028、0.013 ppm

② ミニトマト

ミニトマト（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後37～71日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス：0.042、0.081 ppm

（参考）M6A：0.006、0.008 ppm

M19：0.0108、0.0197 ppm

M5：0.002、0.004 ppm

M10：0.016、0.020 ppm

ミニトマト（果実）を用いた作物残留試験（4例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後56～100日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス：<0.001、0.028、0.020、0.012 ppm

（参考）M6A：<0.001、0.002、0.003、0.002 ppm

M19：<0.0004、0.0043、0.0038、0.0029 ppm

M5：<0.001、0.002、<0.001、0.001 ppm

M10：<0.001、0.007、0.007、0.010 ppm

③ なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後42～63日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス：0.056、0.050 ppm

（参考）M6A：0.014、0.005 ppm

M19：0.0082、0.0066 ppm

M5：<0.001、<0.001 ppm

M10：0.011、0.006 ppm

④ きゅうり

きゅうり（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後33～47日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス：0.047、0.024 ppm

(参考) M6A : 0.014、0.001 ppm
M19 : 0.0014、0.0012 ppm
M5 : 0.001、0.002 ppm
M10 : <0.001、<0.001 ppm

きゅうり（果実）を用いた作物残留試験（4例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後30～52日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス : 0.012、0.003、0.029、0.025 ppm

(参考) M6A : 0.006、<0.001、0.005、0.002 ppm
M19 : <0.0004、<0.0004、0.0010、0.0008 ppm
M5 : <0.001、<0.001、0.003、0.001 ppm
M10 : <0.001、<0.001、<0.001、<0.001 ppm

⑤ メロン

メロン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後75～91日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス : 0.002、0.010 ppm

(参考) M6A : 0.004、0.006 ppm
M19 : 0.0005、0.0026 ppm
M5 : <0.001、0.001 ppm
M10 : <0.001、<0.001 ppm

⑥ すいか

すいか（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後59～75日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス : 0.004、0.003 ppm

(参考) M6A : 0.002、<0.001 ppm
M19 : <0.0004、<0.0004 ppm
M5 : <0.001、<0.001 ppm
M10 : <0.001、<0.001 ppm

⑦ いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回定植前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後86～118日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス：0.017、0.032 ppm

（参考）M6A：0.002、0.003 ppm

M19：0.0033、0.0037 ppm

M5：<0.001、0.002 ppm

M10：0.001、0.001 ppm

⑧ ばれいしょ

ばれいしょ（塊茎）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回植付前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後80～107日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス：<0.001、0.020 ppm

（参考）M6A：<0.001、0.005 ppm

M19：<0.0004、0.0048 ppm

M5：<0.001、0.002 ppm

M10：<0.001、0.005 ppm

⑨ かんしょ

かんしょ（塊根）を用いた作物残留試験（2例）において1.5%粒剤を計1回植付前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後110～127日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス：<0.001、<0.001 ppm

（参考）M6A：0.004、0.006 ppm

M19：<0.0004、0.0006 ppm

M5：<0.001、0.002 ppm

M10：<0.001、<0.001 ppm

⑩ にんじん

にんじん（根部）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計1回播種前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後93～119日の最大残留量^注は以下のとおりであった。

イミシアホス : 0.008、0.008 ppm

(参考) M6A : 0.002、0.018 ppm
M19 : 0.0020、0.0014 ppm
M5 : <0.001、0.002 ppm
M10 : <0.001、<0.001 ppm

⑩ だいこん

だいこん(根部)を用いた作物残留試験(2例)において、1.5%粒剤を計1回播種前全面土壌混和(20kg/10a)したところ、散布後48~70日の最大残留量^{注)}は以下のとおりであった。

イミシアホス : 0.010、0.012 ppm

(参考) M6A : 0.005、<0.001 ppm
M19 : <0.0004、<0.0004 ppm
M5 : <0.001、<0.001 ppm
M10 : <0.001、<0.001 ppm

だいこん(葉部)を用いた作物残留試験(2例)において、1.5%粒剤を計1回播種前全面土壌混和(20kg/10a)したところ、散布後48~70日の最大残留量^{注)}は以下のとおりであった。

イミシアホス : 0.012、0.005 ppm

(参考) M6A : 0.058、0.004 ppm
M19 : 0.0315、0.0046 ppm
M5 : 0.005、0.012 ppm
M10 : <0.001、<0.001 ppm

だいこん(根部)を用いた作物残留試験(4例)において、1.5%粒剤を計1回播種前全面土壌混和(20kg/10a)したところ、散布後58~90日の最大残留量^{注)}は以下のとおりであった。

イミシアホス : 0.010、0.003、<0.001、<0.001 ppm

(参考) M6A : <0.001、<0.001、<0.001、0.005 ppm
M19 : <0.001、<0.001、<0.001、<0.001 ppm

M5 : <0.001、<0.001、<0.001、<0.001 ppm

M10 : <0.001、<0.001、<0.001、<0.001 ppm

だいこん（葉部）を用いた作物残留試験（4例）において、1.5%粒剤を計1回播種前全面土壌混和（20kg/10a）したところ、散布後58～90日の最大残留量^{注）}は以下のとおりであった。

イミシアホス : <0.005、<0.005、<0.005、<0.005 ppm

（参考）M6A : <0.005、0.007、<0.005、0.078 ppm

M19 : <0.005、<0.005、<0.005、<0.005 ppm

M5 : <0.005、<0.005、<0.005、<0.005 ppm

M10 : <0.005、<0.005、<0.005、<0.005 ppm

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. 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18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904003号により食品安全委員会あて意見を求めたイミシアホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 0.05 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数 : 100

ADI : 0.0005 mg/kg 体重/day

8. 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、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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

イミシアホス本体のみ

作物残留試験において、イミシアホス、M6A、M19、M5 及び M10 の分析が行われているが、代謝物は全体的に見て残留量が微量であることから、規制対象としてはイミシアホス本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてイミシアホス（親化合物のみ）と設定されている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(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イミシアホス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（推定1日摂取量(EDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、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。

	EDI/ADI (%)
国民平均	11.1
幼小児 (1~6歳)	22.4
妊婦	9.8
高齢者 (65歳以上)	10.0

イミシアホス 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【イミシアホス】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	61, 68, 75日 64, 71, 78日	圃場A:0.054 圃場B:0.068
ミニトマト (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	57, 64, 71日 37, 44, 51日	圃場A:0.042 圃場B:0.081
ミニトマト (果実)	4	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	76, 83, 90日 70, 77, 84日 56, 63, 70日 86, 93, 100日	圃場A:<0.001 圃場B:0.028 圃場C:0.020 圃場D:0.012
なす (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	49, 56, 63日 42, 49, 56日	圃場A:0.056 圃場B:0.050
きゅうり (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	33, 40, 47日	圃場A:0.047 圃場B:0.024
きゅうり (果実)	4	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	31, 38, 45日 31, 38, 45日 30, 37, 44日 38, 45, 52日	圃場A:0.012 圃場B:0.003 圃場C:0.029 圃場D:0.025
メロン (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	75, 82, 89日 77, 84, 91日	圃場A:0.002 圃場B:0.010
すいか (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	59, 66, 73日 61, 68, 75日	圃場A:0.004 圃場B:0.003
いちご (果実)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 定植前全面土壌混和	1回	104, 111, 118日 86, 93, 100日	圃場A:0.017 圃場B:0.032
ばれいしょ (塊茎)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 植付前全面土壌混和	1回	93, 100, 107日 80, 87, 94日	圃場A:<0.001 圃場B:0.020
かんしょ (塊根)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 植付前全面土壌混和	1回	113, 120, 127日 110, 117, 124日	圃場A:<0.001 圃場B:<0.001
にんじん (根部)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1回	105, 112, 119日 93, 100, 107日	圃場A:0.008 圃場B:0.008
だいこん (根部)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1回	48, 55, 62日 56, 63, 70日	圃場A:0.010 圃場B:0.012
だいこん (葉部)	2	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1回	48, 55, 62日 56, 63, 70日	圃場A:0.012 圃場B:0.005
だいこん (根部)	4	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1回	58, 65, 72日 76, 83, 90日 61, 68, 75日 64, 71, 78日	圃場A:0.010 圃場B:0.003 圃場C:<0.001 圃場D:<0.001
だいこん (葉部)	4	1.5%粒剤	20kg/10a 播種前全面土壌混和	1回	58, 65, 72日 76, 83, 90日 61, 68, 75日 64, 71, 78日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005 圃場C:<0.005 圃場D:<0.005

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	
ぼれいしよ	0.1		申			<0.001, 0.020(\$)
かんしよ	0.01		申			<0.001, <0.001
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.03		申			0.010, 0.012(\$) / 0.010, 0.003, <0.001, <0.001 0.012(\$), 0.005 / <0.005, <0.005, <0.005, <0.005
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	0.03		申			
にんじん	0.03		申			0.008, 0.008
トマト	0.3		申			0.054, 0.068(トマト) 0.042, 0.081 / <0.001, 0.028, 0.020, 0.012(ミニ トマト)
なす	0.3		申			0.056, 0.050
きゅうり	0.1		申			0.047(\$), 0.024 / 0.012, 0.003, 0.029, 0.025
すいか	0.02		申			0.004, 0.003
メロン類果実	0.05		申			0.002, 0.010(\$)
いちご	0.2		申			0.017, 0.032(\$)

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

(別紙3)

イミシアホス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価 に用いた 数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	0.1	0.0105	3.7	0.4	2.1	0.2	4.0	0.4	2.7	0.3
かんしょ	0.01	0.001	0.2	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む) の根	0.03	0.0062	1.4	0.3	0.6	0.1	0.9	0.2	1.8	0.4
だいこん類 (ラディッシュを含む) の葉	0.03	0.0062	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
にんじん	0.03	0.008	0.7	0.2	0.5	0.1	0.8	0.2	0.7	0.2
トマト	0.3	0.061	7.3	1.5	5.1	1.0	7.4	1.5	5.7	1.2
なす	0.3	0.053	1.2	0.2	0.3	0.0	1.0	0.2	1.7	0.3
きゅうり (ガーキンを含む)	0.1	0.023	1.6	0.4	0.8	0.2	1.0	0.2	1.7	0.4
すいか	0.02	0.0035	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.05	0.006	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.0	0.0	0.0
いちご	0.2	0.0245	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
計			16.2	3.0	9.6	1.8	15.1	2.7	14.5	2.7
ADI比 (%)			60.7	11.1	121.9	22.4	54.4	9.8	53.4	10.0

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成18年 8月21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡(ばれいしよ、かんしよ、にんじん等)
- 平成18年 9月 4日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成18年 9月 7日 食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成19年 2月 7日 第8回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 平成20年 5月13日 第21回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 平成20年 9月30日 第43回農薬専門調査会幹事会
- 平成20年10月 9日 食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成20年11月13日 食品安全委員会(報告)
- 平成20年11月13日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成21年 3月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成21年 4月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●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]

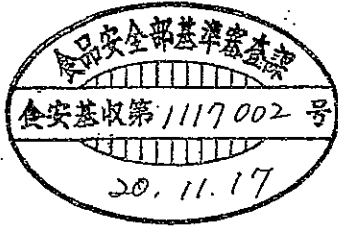
- | | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部部長 |
| 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 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー |
| 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)

イミシアホス

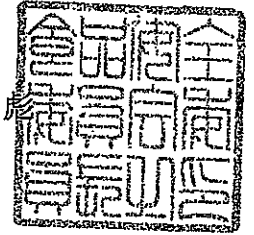
食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.1
かんしょ	0.01
だいこん類の根	0.03
だいこん類の葉	0.03
にんじん	0.03
トマト	0.3
なす	0.3
きゅうり	0.1
すいか	0.02
メロン類果実	0.05
いちご	0.2



府食第1234号
平成20年11月13日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904003号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイミシアホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イミシアホスの一日摂取許容量を0.0005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

イミシアホス

2008年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験（ラット）.....	9
(1) 血中濃度推移.....	9
(2) 排泄.....	9
(3) 胆汁中排泄.....	10
(4) 体内分布.....	10
(5) 代謝物同定・定量.....	12
(6) ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝.....	14
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) トマト.....	14
(2) ばれいしょ①.....	15
(3) ばれいしょ②.....	16
(4) だいこん.....	16
(5) レタス.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	19
(3) 分解物 M6A の好氣的土壌中運命試験.....	19
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	19
(5) 分解物 M6A の嫌氣的土壌中運命試験.....	20
(6) 土壌吸脱着試験.....	20
(7) 分解物 M6A の土壌吸脱着試験.....	21

(8) 土壌カラムリーチング試験.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 分解物 M6A の加水分解試験.....	22
(3) 水中光分解試験.....	22
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	25
(1) 急性毒性試験.....	25
(2) 急性神経毒性試験.....	26
(3) 遅発性神経毒性試験.....	26
9. 皮膚感作性試験.....	27
10. 亜急性毒性試験.....	27
(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	27
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (追加試験) (ラット)	28
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	29
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	29
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 1 年間慢性毒性試験 (追加試験) (ラット)	31
(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	31
(5) 18 カ月間発がん性試験 (追加試験) (マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験.....	34
14. その他の試験.....	36
(1) コリンエステラーゼ活性影響試験.....	36
(2) 解毒試験.....	36
III. 食品健康影響評価.....	37
・別紙 1: 代謝物/分解物略称.....	40
・別紙 2: 検査値等略称.....	41
・別紙 3: 作物残留試験成績.....	42

・別紙 4 : 推定摂取量.....	45
・参照.....	46

<審議の経緯>

- 2006年 8月 21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ、かんしょ、にんじん、トマト等）
- 2006年 9月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904003号）、関係書類の接受（参照1～67）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）（参照68）
- 2007年 2月 7日 第8回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照72）
- 2008年 1月 28日 追加資料受理（参照73）
- 2008年 5月 13日 第21回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照74）
- 2008年 9月 30日 第43回農薬専門調査会幹事会（参照75）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（報告）
- 2008年 10月 9日 より11月7日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 11月 11日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 11月 13日 第262回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

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

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<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
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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
布柴達男

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

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

根岸友恵
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

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

有機リン系殺線虫剤である「イミシアホス」(CAS No. 140163-89-9) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(トマト、ばれいしょ、だいこん及びレタス)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びニワトリ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、イミシアホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性ならびに血液系に認められた。急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量及び中用量で有機リン系化合物特有の神経症状が認められたが、神経組織に病理組織学的所見はみられず、低用量では症状の発現もみられなかった。遅発性神経毒性も認められなかった。繁殖試験では、高用量投与群で哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた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0.05 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.0005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺線虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：イミシアホス

英名：imicyafos (ISO 申請中)

3. 化学名

IUPAC

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

英名：(E)-(RS)-(2-cyanoimino-3-ethylimidazolidin-1-yl) O-ethyl
S-propyl phosphonothioate

CAS (No. 140163-89-9)

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

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

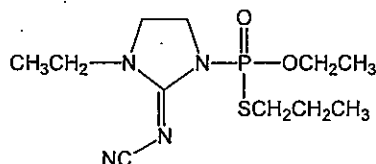
4. 分子式

$C_{11}H_{21}N_4O_2PS$

5. 分子量

304.35

6. 構造式



7. 開発の経緯

イミシアホスは、アグロカネシヨウ株式会社が開発した有機リン系殺線虫剤である。線虫に対する作用機序は究明されていないが、その構造から ChE 活性阻害剤と考えられる。殺虫活性を示す濃度より低い濃度で線虫の運動機能と植物の根部への進入機能を阻害する。2006年8月にアグロカネシヨウ株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：ばれいしよ、かんしよ、にんじん、トマト等）がなされている。本剤の諸外国における農薬登録の実績はない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、イミシアホスのイミダゾリジン環の2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの ([imi-¹⁴C]イミシアホス) 及びリン酸エステルのエチル基及びプロピル基の炭素でPに最も近いものを¹⁴Cで標識したもの ([epr-¹⁴C]イミシアホス) を用いて実施された。また、本剤の主要代謝/分解物であるM6Aの標識体(¹⁴C-M6A)は、[imi-¹⁴C]イミシアホスを加水分解して調製されたため、[imi-¹⁴C]イミシアホスと同じイミダゾリジン環の2位の炭素を¹⁴Cで標識した化合物となった。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はイミシアホスに換算した。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(ラット)

(1) 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各3匹) に、[imi-¹⁴C]イミシアホスを低用量 (1 mg/kg 体重) または高用量 (30 mg/kg 体重) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

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

表1 血漿中放射能濃度推移

パラメータ	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	1.0	0.5	1.0	0.7
C_{max} (µg/g)	0.76	0.70	14.1	16.4
$T_{1/2}$ (時間)	2.6	3.5	6.5	6.9

(2) 排泄

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

投与後96時間 ([imi-¹⁴C]イミシアホス) または168時間 ([epr-¹⁴C]イミシアホス) における糞及び尿中排泄率は表2に示されている。

[imi-¹⁴C]イミシアホス投与群では、投与後96時間の尿中排泄量は総投与放射能 (TAR) の68~79%、糞中排泄量は7~12%TAR、[epr-¹⁴C]イミシアホス投与群では投与後168時間の尿中排泄量は46~65%TAR、糞中排泄量は6~10%TARであり、主要排泄経路は尿中であつた。放射能の排泄量に性差はみられなかった。

[epr-¹⁴C]イミシアホス投与群では物質収支が低かったため、雄ラット (2 匹) に低用量または高用量の[epr-¹⁴C]イミシアホスを単回経口投与し、ブリッジ試験で確認したところ、表 3 に示されているように、これは呼気中放射能排泄によるものであった。(参照 2)

表 2 投与後 96 時間または 168 時間における糞及び尿中排泄率(%TAR)

投与量	低用量単回				高用量単回				低用量反復	
	[imi- ¹⁴ C] イミシアホス ¹⁾		[epr- ¹⁴ C] イミシアホス ²⁾		[imi- ¹⁴ C] イミシアホス ¹⁾		[epr- ¹⁴ C] イミシアホス ²⁾		[imi- ¹⁴ C] イミシアホス ¹⁾	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	74.4	72.1	49.5	46.4	78.6	76.1	64.9	60.5	74.2	67.9
糞	8.4	9.6	6.1	8.9	7.4	6.9	10.2	9.4	8.9	12.0
ケージ洗浄液	12.6	15.9	11.4	14.9	10.3	12.7	9.6	13.6	8.4	13.9

¹⁾ [imi-¹⁴C]イミシアホス投与群：投与後 96 時間

²⁾ [epr-¹⁴C]イミシアホス投与群：投与後 168 時間

表 3 投与後 72 時間における呼気及び糞尿中放射能排泄率(%TAR)

試料		低用量	高用量
尿		60.2	77.8
糞		3.9	4.2
ケージ洗浄液		0.3	0.4
呼気	二酸化炭素	18.8	10.5
	その他	5.0	2.5
カーカス		6.1	2.0

(3) 胆汁中排泄

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

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

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

表 4 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	低用量	高用量
胆汁	9.3	8.4
尿	72.1	74.8
糞	4.8	3.1

(4) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[imi-¹⁴C]イミシアホスまたは[epr-¹⁴C]イミシアホスを低用量また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。

T_{max} に相当する投与 1 時間後及び最終と殺時における主要組織（消化管を除く）の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

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

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

表 5 主要組織における残留放射能濃度($\mu g/g$)

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

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

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]で採取された糞尿ならびに胆汁中排泄試験[1. (3)]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 6 に示されている。

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

糞中の主要代謝物は、極性蛋白、ペプチド及びアミノ酸の混合物として特徴付けられた極性代謝物 (1.8~4.0%TAR) であり、他の代謝物及び親化合物はすべて 2%TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は Dihydroxy-M1 (2.0~2.5%TAR) で、他に少量の M2、M14、M1、M19 が親化合物とともに検出された。

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

糞中からは M10 及び M19 が検出され、高用量投与群では親化合物及び Metabolite 29 も検出されたが、すべて 2%TAR 未満であった。

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

表 6 尿、糞及び胆汁における代謝物(%TAR)

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

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

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

ND：検出されず MI：微量のM10を含む。

(6) ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝

ラットを用いた体内分布試験[1. (4)]において、[epr-¹⁴C]イミシアホス投与群における体内残留量が[imi-¹⁴C]イミシアホス投与群より多い傾向が認められたため、[epr-¹⁴C]イミシアホスを投与したラットにおける体内残留放射能の特性について検討された。

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

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

[imi-¹⁴C]イミシアホスまたは[epr-¹⁴C]イミシアホスを、3 kg ai/haの用量で鉢に入れたシルト質壤土に混和処理し、直ちにトマト(品種：Bush Beefstake)の苗(播種後5週間、4～5葉期)を移植して植物体内運命試験が実施された。試料として、移植31日後に茎葉部、68日後に成熟果実、75日後に未成熟果実、成熟果実及び成熟茎葉部を採取した。

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

成熟果実中に検出された残留放射能は、総処理放射能(TAR)の0.04～0.12%であった。茎葉部における残留放射能は、未成熟茎葉で0.2～0.4%TAR、成熟茎葉で1.1～9.3%TARであった。

成熟果実では親化合物、代謝物M6A([imi-¹⁴C]標識体のみ)及びM10が検出された。さらに、極性物質が最も高濃度で検出され、糖など植物体成分への取り込みが示唆された。成熟茎葉部では親化合物の残留([epr-¹⁴C]標識体のみ)とM6A、M10及びM19の存在が確認された。(参照4)

表 7 各試料における総残留放射能

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

表 8 成熟果実及び成熟茎葉部における抽出放射能の主要成分

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

ND : 検出されず

(2) ばれいしょ①

[imi-¹⁴C]イミシアホスを、3.04 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた砂壤土に混和処理し、直ちにばれいしょ（品種：Charlott）の発芽した種イモを植え付けて植物体内運命試験が実施された。試料として、植え付け 57 日後に未熟期塊茎、79 日後に成熟期塊茎及び茎葉部を採取した。

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

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

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

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

ND：検出されず

(3) ばれいしょ②

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

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

未熟期及び成熟期塊茎からは親化合物、M10 及び M19 が検出された。成熟期塊茎中放射能の最多成分である HPLC の非保持成分は、植物体成分に取り込まれた極性物質であることが示唆された。成熟期茎葉部では、主要代謝物として M19 のグルコース抱合体が検出され、その他に親化合物及び M19 が認められた。

(参照 6)

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

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

ND：検出されず

(4) だいこん

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

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

[imi-¹⁴C]イミシアホス処理区では、成熟期根部中放射能の主要成分は親化合物及び HPLC の非保持成分であった。未熟期及び成熟期葉部では親化合物は認められず、主要成分は HPLC の非保持成分及び M6A であった。その他に、M19 のグルコース抱合体が検出された。成熟期葉部では M2 も検出された。HPLC の非保持成分には M6A をアグリコンとする極性抱合体が含まれていることが示唆された。

[epr-¹⁴C]イミシアホス処理区においても、成熟期根部中放射能の主要成分は親化合物及び HPLC の非保持成分であった。未熟期及び成熟期葉部では親化合物は認められず、主要成分は HPLC の非保持成分及び M5 であった。その他に M19 のグルコース抱合体及び M5 が検出された。HPLC の非保持成分は、植物体に取り込まれた極性物質（グルコースやマルトースを含む）と推定された。（参照 7）

表 11 各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分

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

ND：検出されず

(5) レタス

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

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

が示唆された。(参照 8)

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

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

[^{14}C]イミシアホスを砂壤土 (火山灰土壌：茨城) 及び壤質砂土 (非火山灰土壌：米国オハイオ州) に、それぞれ乾土あたり 2.0 及び 1.5 mg ai/kg となるように混和処理し、25°C (茨城) 及び 20°C (米国) の暗条件下でインキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。培養期間は、非滅菌土壌 (茨城及び米国) で最長 275 日間、滅菌土壌 (茨城) で最長 105 日間とした。

各土壌における分解物は表 12 に示されている。

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

滅菌茨城土壌では、親化合物は経時的に減少した。主要分解物である M6A は経時的に増加し、105 日後に最大となった。M1 は 21 日後に最大 (11.8% TAR) となり、105 日後に 3.8% TAR まで減少した。

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

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

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

ND：検出されず

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[^{14}C]イミシアホスを軽壤土（火山灰土壤：茨城）及び壤質砂土（米国オハイオ州）に、それぞれ乾土あたり 2.0 及び 1.54 mg ai/kg となるように混和処理し、25°C（茨城）及び 20°C（米国）の暗条件下でインキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。培養期間は、茨城土壤で最長 180 日間、米国土壤で最長 120 日間とした。

各土壤における分解物は表 13 に示されている。

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

[^{14}C]イミシアホスの好氣的条件下における土壤中での推定半減期は、茨城土壤で 27 日、米国土壤で 36 日であった。（参照 10）

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

土壤	親化合物	未同定物	未分離成分	二酸化炭素	抽出残渣
茨城土壤 (180 日後)	6.2	0.3	0.1	69.1	20.9
米国土壤 (120 日後)	16.6	1.4	0.2	58.2	19.9

(3) 分解物 M6A の好氣的土壤中運命試験

^{14}C -M6A を軽埴土（千葉）に乾土あたり 1.04 mg/kg の用量で混和処理し、25°C の暗所で最長 181 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

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

M6A の好氣的土壤中における推定半減期は 670 日であった。（参照 11）

(4) 嫌氣的土壤中運命試験

[^{14}C]イミシアホスまたは [^{14}C]イミシアホスを、埴壤土（福岡）及び壤土（英国 Suffolk 州）にそれぞれ乾土あたり 1.54 及び 2.0 mg/kg の用量で添加し、福岡土壤は 25±2°C で 181 日間、英国土壤は 20±2°C で 180 日間、暗所でインキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤における分解物は表 14 に示されている。

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

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

表14 各土壌における分解物(%TAR)

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

ND：検出されず

(5) 分解物M6Aの嫌氣的土壌中運命試験

¹⁴C-M6Aを軽埴土(福岡)に乾土あたり1.03 mg/kgの用量で添加し、25°Cの暗所で181日間インキュベートして、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

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

M6Aの嫌氣的土壌中における推定半減期は500日であった。(参照13)

(6) 土壌吸脱着試験

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

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

(7) 分解物 M6A の土壤吸脱着試験

英国の 3 種類の畑地土壤（埴壤土：Rutland 州、壤土：Derby 州、砂壤土 Nottingham 州）及び国内の畑地土壤（砂質埴壤土：茨城）を用いて、M6A の土壤吸脱着試験が実施された。

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

(8) 土壤カラムリーチング試験

イミシアホス及び M6A は、土壤及び水中で比較的安定で土壤吸着性が低く、水溶性も高いことから、畑地に処理した場合地下浸透が懸念されるため、砂壤土（英国 Suffolk 州）を用いた土壤カラムリーチング試験が実施された。

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

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

pH 7 では M6A の生成はみられず、M1、M8、M9 及び M11 がみられた。特に、M9 は 62°C で 10 日後から 22 日まで約 85% TAR、M1 は 74°C で 3 日後から 22 日まで約 87% TAR 検出された。

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

イミシアホスの推定半減期は、pH 1.2（37°C）で 9.6 時間（0.4 日）、pH 4（15~25°C）で 179~785 日、pH 5（15~25°C）で 255~1,023 日、pH 7（15~25°C）

で 178~610 日、pH 9 (15~25°C) で 8~31 日であった。(参照 17)

(2) 分解物 M6A の加水分解試験

^{14}C -M6A を、pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (トリスマレイン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 5.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように添加し、50°C の暗条件下で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

培養 5 日後において、pH 4 では M6A の約 2% が加水分解され、pH 7 では最大約 5% が、pH 9 では最大約 8% が加水分解された。M6A の 5 日間培養後の残存率は、いずれの pH でも 90% 以上であったことから、M6A の一般環境条件下における推定半減期は 1 年以上と考えられた。また、いずれの pH でも 2% TAR を超える分解物は認められなかった。(参照 18)

(3) 水中光分解試験

[$\text{imi-}^{14}\text{C}$]イミシアホスを、pH 5 のフタル酸緩衝液及び自然水 (湖水：英国ヨークシャー州) に 2.55 mg/mL または 2.72 mg/mL の用量で添加した後、25 \pm 1°C で 31 日間 (緩衝液) または 30 日間 (自然水)、キセノン光 [光強度：324 W/m^2 (緩衝液)、325 W/m^2 (自然光)；波長：300~800 nm] を照射して水中光分解試験が実施された。

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

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

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

5. 土壌残留試験

風積・砂土 (宮崎) 及び火山灰・砂壤土 (鹿児島) を用いて、イミシアホス及び M6A を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 15 に示されている。(参照 20)

表 15 土壤残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度 ^a	土壌	イミシアホス	イミシアホスと M6A の含量
容器内試験	2 mg/kg	風積・砂土	約 28 日	約 59 日
		火山灰・砂壤土	約 29 日	約 88 日
圃場試験	3 kg ai/ha 1 回	風積・砂土	約 6 日	約 6 日
		火山灰・砂壤土	約 3 日	約 3 日

^a: 容器内試験では純品、圃場試験では粒剤を使用

6. 作物残留試験

ばれいしょ、かんしょ、にんじん等を用いて、イミシアホス、M19、M10、M6A 及びM5を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

イミシアホスの最高値は、最終散布37日後に収穫したミニトマト (果実) の0.081 mg/kgであった。各代謝物の最終散布後における作物での最高値は、M19では48日後のだいこん葉部の0.032 mg/kg、M10では61日後のトマト果実の0.028 mg/kg、M6Aでは71日後のだいこん葉部の0.080 mg/kg、M5では56及び72日後のだいこん葉部の0.012 mg/kgであった。(参照21、22)

別紙3の作物残留試験成績に基づき、イミシアホスを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表16に示されている (別紙4参照)。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からイミシアホスが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請されたすべての適用作物 (だいこん、にんじん、いちご、なす、トマト、ミニトマト、きゅうり、メロン、すいか、かんしょ、ばれいしょ) に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中から摂取されるイミシアホスの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	3.64	2.19	3.37	3.27

7. 一般薬理試験

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

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
末梢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 mg/kg 体重以上投与群 で投与直後に流涎、120 mg/kg 体重投与群で縮瞳
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 mg/kg 体重以上投与群 で振戦、歩行失調、120 mg/kg 体重投与群で腹臥 位、体温低下、歩行異常、 眼球突出等、投与後 96 時 間以内の症状消失。
	自発運動量	ICR マウス	雄 5	0、1、3、10、 30、100 (強制経口)	3	10	10 及び 30 mg/kg 体重投 与群で投与後 180 分まで 自発運動量低下。100 mg/kg 体重投与群で投与 後 30 分から著しい自発運 動量低下。
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (強制経口)	10	30	電撃刺激に対する痙攣発 現数及び死亡発現数に影 響なし。30 及び 100 mg/kg 体重投与群で強直 性痙攣発現数減少。
	体 温	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 及び 120 mg/kg 体重投 与群で投与後 1~6 時間ま で体温低下。120 mg/kg 体重投与群では 48 時間ま で低下傾向あり。
呼吸・ 循環器系	呼吸数、 血 圧、 心拍数	ビーグ ル犬	雄 3	0、12.5、 25、50 (強制経口)	25	50	50 mg/kg 体重投与群で投 与 6 及び 24 時間後の平均 血圧低下。心電図、心拍数、 呼吸数には影響なし。
腎機 能	尿、 電解質、 排泄量	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 及び 120 mg/kg 体重投 与群で尿量、ナトリウム及 びクロール排泄量増加。 120 mg/kg 体重投与群で 浸透圧増加。
骨格筋	握 力	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	120	—	影響なし
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	120	—	影響なし

消化器系	炭末輸送	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (強制経口)	30	100	100 mg/kg 体重投与群で 炭末移行率増加
------	------	------------	-----	---------------------------	----	-----	-----------------------------

—：最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

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

表 18 急性毒性試験概要(原体)

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

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

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

表 19 急性経口毒性試験概要(代謝物)

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

(2) 急性神経毒性試験

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

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

(3) 遅発性神経毒性試験

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

本試験では、症状及び病理組織学的に遅発性神経毒性を示唆する所見は認められなかったが、脳及び脊髄の AChE 及び神経障害標的エステラーゼ (NTE) 活性に有意な影響がみられたため、さらに、産卵鶏 (一群 24 羽、対照群 10 羽、陽性対照群 23 羽) に 0.2~25 mg/kg 体重の用量でイミシアホスを経口投与し、無影響量及び回復性を検討するための追加試験が実施された。その結果、5 mg/kg

体重以上の用量で、神経組織中 AChE 及び NTE 活性阻害が誘発されたが、約 3 週間で回復し、1 mg/kg 体重以下の用量では、AChE 及び NTE 活性に影響を及ぼさないことが示唆された。(参照 38)

9. 皮膚感作性試験

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。パッチ除去 24 及び 48 時間後の観察で、すべての動物に軽度から中等度の皮膚反応が認められ、イミシアホスには皮膚感作性があるものと判断された。(参照 39)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)

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

表 20 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

血液学的検査において、50 ppm 投与群の雌雄で認められた Hb 及び Ht の減少は統計学的に有意ではないものの、同群において、軽度の貧血を示唆する網状赤血球率増加及び RBC 減少が認められたことから、検体投与の影響によるものと考えられた。

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

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雌雄とも 0.28 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 40)

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

投与群	雄	雌
50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球率増加 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球率増加 ・RBC 減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験(追加試験)(ラット)

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

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) に、0 及び 50 ppm (平均検体摂取量は雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 4.8 mg/kg 体重/日) の濃度で 90 日間混餌投与し、各群雌雄各 10 匹を投与終了時に剖検し、残りは 4 週間の休薬期間終了後に剖検した。

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

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

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

(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、0.25、2.5 及び 25 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び高用量群については、投与終了後に 4 週間の休薬期間を設け、回復試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

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

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

表 22 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 体重増加量抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht 減少 ・ PT、APTT 延長傾向 ・ ALT 活性低下 ・ カルシウム、Alb、TP、A/G 比、Glu、カリウム減少 ・ 脳 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 体重増加量抑制 ・ 摂餌量減少 ・ PT、APTT 延長 ・ ALT 活性低下 ・ カリウム減少 ・ 脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・ 胸腺絶対重量減少
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 網状赤血球率増加 ・ 赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) ・ 胸骨及び大腿骨の骨髓造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ Hb、Ht 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) ・ 胸骨及び大腿骨の骨髓造血亢進
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹、ただし、対照群及び高用量群雌雄各 5 匹を休業試験群とした) を用いた経皮 (原体 : 0、2.5、25 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

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

表 23 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害(20%以上)
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

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

表 24 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・好酸球比率増加 ・PT、APTT 延長 ・Alb 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) ・脾臓絶対：比重量¹⁾増加 ・胃、盲腸：好酸球増加 ・直腸杯細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・好酸球比率増加 ・好酸球数増加 ・Alb 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) ・脾臓比重量増加 ・胃、十二指腸、空腸：好酸球増加 ・盲腸、結腸：形質細胞増生
1 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 減少 ・好酸球数増加 ・MCHC 減少 ・直腸形質細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・盲腸好酸球増加 ・結腸、直腸：好酸球増加、杯細胞減少
0.2 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・骨髓造血亢進 ・脾臓：髓外造血、色素沈着 ・クッパー細胞色素沈着 ・回腸好酸球増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 減少 ・RBC 減少 ・骨髓造血亢進 ・脾臓：髓外造血、色素沈着 ・クッパー細胞色素沈着 ・回腸好酸球増加 ・直腸形質細胞増生
0.05 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

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

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

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

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

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球率増加 ・カリウム増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球率増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上)
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol、無機リン増加 ・Glu 低下 ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 1年間慢性毒性試験(追加試験)(ラット)

前述の試験[11. (2)]において、低用量の 3 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、ChE 活性阻害作用が発現しない用量を確認するための追加試験として、Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1 及び 2 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1年間慢性毒性試験(追加試験)(ラット)の平均検体摂取量

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

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

(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)

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

表 28 18カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、3 ppm 以上投与群の雄及び 10 ppm 以上投与群の雌に赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雄では 3 ppm（0.36

mg/kg 体重/日) 未満、雌で 3 ppm (0.45 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 47)

表 29 18 カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・副腎絶対・比重量、脳絶対・比重量増加 ・副腎：皮質細胞肥大、鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・MCV 減少 ・副腎絶対・比重量増加 ・心臓絶対・比重量、脾臓絶対重量減少 ・副腎：皮質細胞肥大、鉍質沈着
30 ppm 以上	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・WBC、MCHC 増加
10 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	3 ppm 投与群において 毒性所見なし

(5) 18 カ月間発がん性試験(追加試験) (マウス)

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

表 30 18 カ月間発がん性試験(追加試験) (マウス)の平均検体摂取量

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

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

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

以上より、本試験における無毒性量は雄雌とも 1.0 ppm (雄: 0.12 mg/kg 体重/日、雌: 0.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 48)

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

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

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

表 31 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	18 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	0.2	1.2	6.7
		雌	0.3	1.8	10.5
	F ₁	雄	0.3	1.7	10.3
		雌	0.3	1.9	11.4

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

100 ppm 投与群の F₁ 世代において、哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雌雄 (P 雌及び F₁ 雌雄) に体重増加抑制等が、児動物では 100 ppm 投与群で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 18 ppm (P 雄: 1.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 1.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 49)

表 32 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・精巣上体重量 増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・全同腹児死亡 がみられた腹 数増加
	18 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	・生存率低下 ・低体重		・生存率低下 ・低体重	
	18 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験(ラット)

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

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

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

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

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

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

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

1.3. 遺伝毒性試験

イミシアホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が実施された。結果は表 33 に示されている。

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

表 33 遺伝毒性試験概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)	220~2,048 µg/mL (+/-S9)	+S9 で陽性
in vivo	小核試験	Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	0, 7.5, 15, 30 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回静脈内投与)	陰性
	小核試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 7 匹)	0, 2.5, 5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M1、M2、M5、M6A、M8、M10 及び M19 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

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

表 34 遺伝毒性試験概要(代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M6A	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M8	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M10	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M19	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) コリンエステラーゼ活性影響試験

Wistar ラット (一群雄 5 匹) にイミシアホスを単回経口 (0、1、5 及び 20 mg/kg 体重) または 14 日間反復経口 (0 及び 5 mg/kg 体重/日) 投与して、投与後の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

ChE 活性の推移を検討した結果、単回投与では、血漿 ChE 活性は投与 7 日後、赤血球 ChE 活性は 28 日後、脳 ChE 活性は 7 日後には回復したと考えられた。反復投与では、血漿 ChE 活性は最終投与 3 日後、赤血球 ChE 活性は 84 日後、脳 ChE 活性は 14 日後には回復したと考えられた。

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

(2) 解毒試験

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

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

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イミシアホス」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験では、経口投与されたイミシアホスの吸収及び排泄は速やかであり、主な排泄経路は尿中であった。臓器・組織への蓄積性は認められなかった。主要代謝経路は、*N*-もしくは *O*-脱アルキル化、水酸化、環の開裂、CN 基の加水分解等であり、イミシアホスは多くの部位で代謝され、複雑な混合物になると考えられた。

トマト、ばれいしょ及びだいこんを用いた植物体内運命試験では、土壌処理したイミシアホスの挙動はこれらの作物で類似しており、根から吸収され、多くは茎葉部に移行するが、一部は果実や塊茎や根部に移行した。主要残留物は親化合物及び M6A であり、その他に微量の M1、M2、M3、M5、M10、M19 が検出された。ばれいしょ及びだいこん茎葉では、植物のみに存在する代謝物として M19 のグルコース抱合体が検出された。イミシアホスの植物における代謝経路は、P-N 結合の開裂、脱アルキル化、環の水酸化、CN 基の加水分解、抱合化等と考えられた。

野菜及び果物を用いて、イミシアホス、M19、M10、M6A 及び M5 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、イミシアホスの最高値は、最終散布 37 日後に収穫したミニトマト（果実）の 0.081 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イミシアホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性ならびに血液系に認められた。急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量及び中用量で有機リン系化合物特有の神経症状が認められたが、神経組織に病理組織学的所見はみられず、低用量では症状の発現もみられなかった。遅発性神経毒性は認められなかった。繁殖試験では、高用量投与群で哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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

各試験における無毒性量等は表 35 に示されている。

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg体重日)	最小毒性量 (mg/kg体重日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間亜急性 毒性/神経毒性 併合試験	雄：0.28 雌：0.28	雄：0.93 雌：0.99	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) (神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0.15 雌：0.19	雄：0.51 雌：0.64	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等 (発がん性は認められない)
	1年間慢性 毒性試験 (追加試験)	雄：0.12 雌：0.15	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし
	2世代繁殖試験	親動物・児動物 P 雄：1.2 P 雌：1.8 F ₁ 雄：1.7 F ₁ 雌：1.9	親動物・児動物 P 雄：6.7 P 雌：10.5 F ₁ 雄：10.3 F ₁ 雌：11.4	親動物：体重増加抑制等 児動物：生存率低下等 (全同腹児死亡がみられた腹数 増加)
	発生毒性試験	母動物：10 胎児：10	母動物：— 胎児：—	母動物・胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性試験	雄：— 雌：0.45	雄：0.36 雌：1.48	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等 (発がん性は認められない)
	18カ月間 発がん性試験 (追加試験)	雄：0.12 雌：0.17	雌雄：—	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：5 胎児：5	母動物：— 胎児：—	母動物・胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	雌雄：0.25	雌雄：2.5	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等
	1年間慢性 毒性試験	雌雄：0.05	雌雄：0.2	雌雄：骨髄造血亢進等

—：無毒性量または最小毒性量が設定できない。

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた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0.05 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.0005 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.05 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

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

<別紙 2 : 検査値等略称>

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

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2003年	2	3,000	4	80	0.012	0.010	0.002	0.002	0.003	0.002	0.002	0.002*	0.002	0.002*
				87	0.021	0.016	0.005	0.004	0.005	0.004	0.005	0.004	0.002	0.002*
				93~94	0.014	0.006	0.003	0.001*	0.003	0.002*	0.003	0.002*	0.002	0.001*
				100	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				107	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かんしょ (露地) (塊根) 2003年	2	3,000	1	110~113	<0.001	<0.001	0.001	0.0004*	<0.001	<0.001	0.006	0.005	0.002	0.001*
				117~120	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.003	0.002	0.001	0.001*
				124~127	<0.001	<0.001	0.001	0.0004*	<0.001	<0.001	0.003	0.002	0.002	0.001*
だいこん (露地) (根部) 2003年 2004年	6	3,000	1	48	0.010	0.009	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.005	0.004	<0.001	<0.001
				55~58	0.010	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.001*	<0.001	<0.001
				61~65	0.011	0.005*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.002*	<0.001	<0.001
				68~72	0.012	0.005*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.002*	<0.001	<0.001
				75~78	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.003*	<0.001	<0.001
				83	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
90	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
だいこん (露地) (葉部) 2003年 2004年	6	3,000	1	48	0.012	0.008	0.032	0.019	<0.001	<0.001	0.058	0.040	0.005	0.005
				55~58	0.005	0.004*	0.005	0.005*	<0.005	<0.003	0.024	0.012*	0.012	0.005*
				61~65	<0.005	0.004*	0.005	0.004*	<0.005	<0.003	0.063	0.014*	0.007	0.004*
				68~72	<0.005	0.004*	<0.005	0.003	<0.005	<0.003	0.080	0.020*	0.012	0.006*
				75~78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.064	0.025*	<0.005	<0.005
				83	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005
90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.007	0.007	<0.005	<0.005				
にんじん (露地) (根部) 2003年	2	3,000	1	93	0.008	0.008	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.015	0.014	0.002	0.002*
				100	0.007	0.006	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.016	0.001	0.001*
				105~107	0.008	0.005	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.009	<0.001	<0.001
				112	0.003	0.003	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
119	0.006	0.005	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.002	<0.001	<0.001				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	61~64	0.069	0.057	0.013	0.008	0.028	0.017	0.007	0.005	0.002	0.002
				68~71	0.055	0.042	0.007	0.006	0.017	0.012	0.004	0.004	0.002	0.002
				75~78	0.045	0.036	0.008	0.007	0.012	0.010	0.006	0.004	0.003	0.002*
ミニトマト (施設) (果実) 2003、 2004年	2	3,000	1	56~57	0.042	0.032	0.011	0.007	0.016	0.011	0.007	0.004	0.002	0.002*
				63~64	0.024	0.023	0.004	0.004	0.009	0.008	0.003	0.002	0.002	0.002
				70~71	0.019	0.016	0.027	0.026	0.008	0.008	0.002	0.002	<0.001	<0.001
	37			0.081	0.076	0.020	0.019	0.020	0.014	0.008	0.007	0.004	0.003	
	44			0.062	0.056	0.011	0.011	0.010	0.009	0.006	0.006	0.003	0.002	
	51			0.056	0.050	0.007	0.006	0.009	0.007	0.004	0.004	0.002	0.002	
	76			<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	83			<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	90			<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	70			0.028	0.028	0.004	0.004	0.006	0.006	0.003	0.002	0.002	0.002	0.002
	77			0.022	0.022	0.003	0.003	0.007	0.007	0.002	0.002	0.001	0.001	
	84			0.023	0.022	0.003	0.003	0.007	0.007	0.002	0.002	0.002	0.002	
	86			0.012	0.012	0.003	0.003	0.006	0.006	0.002	0.002	0.001	0.001	
93	0.011	0.010	0.002	0.002	0.010	0.010	0.002	0.002	0.001	0.001				
100	0.010	0.010	0.002	0.002	0.008	0.008	0.002	0.002	0.001	0.001				
なす (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	42	0.051	0.046	0.007	0.006	0.006	0.004	0.005	0.004	<0.01	<0.01
				49	0.058	0.041	0.009	0.006	0.011	0.006	0.011	0.008	<0.01	<0.01
				56	0.048	0.038	0.007	0.005	0.005	0.003	0.015	0.008	<0.01	<0.01
				63	0.038	0.026	0.005	0.003	0.004	0.002	0.013	0.010	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実) 2003、 2004年	6	3,000	1	30~33	0.049	0.023	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	0.014	0.006*	0.003	0.002*
				37~40	0.026	0.016	0.001	0.001*	<0.001	<0.001	0.011	0.005*	0.003	0.001*
				44~47	0.025	0.016	0.001	0.001*	<0.001	<0.001	0.010	0.004*	0.001	0.001*
				52	0.017	0.016	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.002	<0.001	<0.001
すいか (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	59~61	0.004	0.003	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.002	0.001*	<0.001	<0.001
				66~68	0.003	0.002	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.001	0.001*	<0.001	<0.001
				73~75	0.002	0.002*	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	75~77	0.010	0.006	0.003	0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.004	0.001	0.001*
				82~84	0.007	0.004	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.004	<0.001	<0.001
				89~91	0.005	0.003	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.004	<0.001	<0.001
いちご (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	86	0.033	0.027	0.004	0.003	0.001	0.001	0.003	0.002	0.002	0.002
				93	0.023	0.018	0.003	0.002	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.001	0.001*
				100	0.018	0.018	0.002	0.002	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.002	0.002*
				104	0.017	0.014	0.003	0.002	0.001	0.001*	0.002	0.002	<0.001	<0.001
				111	0.014	0.009	0.002	0.001	0.001	0.001*	0.002	0.002*	<0.001	<0.001
118	0.008	0.007	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001				

注) ・散布には粒剤(有効成分量1.5%)を用いた。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。

・すべてのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は大きい値を示した(例えばA機関で0.006検出され、B機関で<0.008の場合、<0.008とした)。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児(1～6歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ばれいしょ	0.016	36.6	0.59	21.3	0.34	39.8	0.64	27.0	0.43
かんしょ	0.001	15.7	0.02	17.7	0.02	13.8	0.01	16.8	0.02
だいこん(根)	0.009	45.0	0.41	18.7	0.17	28.7	0.26	58.5	0.53
だいこん(葉)	0.008	2.2	0.02	0.5	0.00	0.9	0.01	3.4	0.03
にんじん	0.008	24.6	0.20	16.3	0.13	25.1	0.20	22.3	0.18
トマト	0.076	24.3	1.85	16.9	1.28	24.5	1.86	18.9	1.44
なす	0.046	4.0	0.18	0.9	0.04	3.3	0.15	5.7	0.26
きゅうり	0.023	16.3	0.37	8.2	0.19	10.1	0.23	16.6	0.38
すいか	0.003	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン類	0.006	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
いちご	0.027	0.3	0.01	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00
合計			3.64		2.19		3.37		3.27

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区でイミシアホスの平均残留値のうち最大のものを用いた(別紙3参照)。

- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査(参照69～71)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたイミシアホスの推定摂取量(μg/人/日)
- ・トマトとミニトマトについては、残留値の高いミニトマトの値を用いた。

<参照>

1. 農薬抄録 イミシアホス (殺線虫剤) : アグロカネショウ株式会社、2007年、未公表
2. ¹⁴C 標識イミシアホスを用いたラット体内における代謝試験 (GLP 対応) : Ricerca Bioscience (米国)、2003年、未公表
3. ラットの脳、肝臓及び血液中における EPR 標識イミシアホスの代謝 (GLP 対応) : Ricerca Bioscience (米国)、2004年、未公表
4. ¹⁴C-イミシアホスを用いたトマトにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Ricerca Bioscience (米国)、2002年、未公表
5. [¹⁴C-IMI]イミシアホスを用いた馬鈴薯における植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004年、未公表
6. [¹⁴C-EPR]イミシアホスを用いた馬鈴薯における植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004年、未公表
7. [¹⁴C]イミシアホスを用いたダイコンにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004年、未公表
8. 代謝物 M6A のレタスにおける植物代謝試験 : Covance Laboratories (英国)、2003年、未公表
9. イミシアホスの好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Ricerca Bioscience (米国)、2002年、未公表
10. イミシアホスの好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Ricerca Bioscience (米国)、2003年、未公表
11. M6A の好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003年、未公表
12. イミシアホスの嫌氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004年、未公表
13. 代謝物 M6A の嫌氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004年、未公表
14. イミシアホスの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004年、未公表
15. M6A の土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003年、未公表
16. イミシアホスの好氣的土壤中における分解及び土壌浸透性予備試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002年、未公表
17. イミシアホスの加水分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003年、未公表
18. M6A の加水分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003年、未公表
19. イミシアホスの水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2005年、未公表
20. イミシアホスの土壌残留試験成績 : (株) 化学分析コンサルタント、未公表
21. イミシアホス及び代謝物の作物残留試験成績 : (株) 化学分析コンサルタント 2004~2005年、未公表
22. イミシアホス及び代謝物の作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2004~2005年、未公表
23. 生体機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
24. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2000年、未公表
25. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2001年、未公表
26. マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2000年、未公表
27. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2000年、

未公表

28. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
29. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
30. 代謝物 M1 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
31. 代謝物 M2 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
32. 代謝物 M5 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
33. 代謝物 M6A のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
34. 代謝物 M8 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
35. 代謝物 M10 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
36. 代謝物 M19 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
37. ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Safepharma Laboratories (英国)、2004 年、未公表
38. ニワトリを用いた遅発性神経毒性試験 (GLP 対応) : Wildlife International (米国)、2005 年、未公表
39. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
40. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
41. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
42. イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
43. ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
44. ビーグル犬を用いた経口投与による 1 年間反復投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
45. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
46. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
47. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
48. マウスを用いた飼料混入投与による 78 週間反復経口投与試験 (追加試験) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
49. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
50. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2001 年、未公表
51. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2001 年、未公表
52. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2000 年、

- 未公表
53. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
 54. チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
 55. ラットの骨髄を用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2001 年、未公表
 56. ラットの肝臓を用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
 57. 代謝物 M1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
 58. 代謝物 M2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
 59. 代謝物 M5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
 60. 代謝物 M6A の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
 61. 代謝物 M8 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
 62. 代謝物 M10 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
 63. 代謝物 M19 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2005 年、未公表
 64. ラットにおけるコリンエステラーゼ活性阻害作用 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
 65. ラットにおける解毒試験 (1) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
 66. ラットにおける解毒試験 (2) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
 67. 食品健康影響評価について
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-imicyafos-180904.pdf>)
 68. 第 158 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/index.html>)
 69. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2000 年
 70. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2001 年
 71. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2002 年
 72. 第 8 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai8/index.html)
 73. イミシアホス コメント回答資料 : アグロカネショウ株式会社、2007 年、未公表
 74. 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai21/index.html)
 75. 第 43 回食品安全委員会幹事会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai43/index.html)

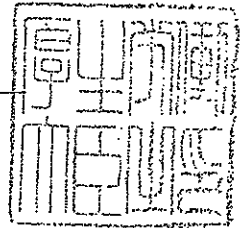
厚生労働省発食安第0615007号

平成21年6月15日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

テフリルトリオン

(案)

平成21年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年6月15日厚生労働省発食安第06.15007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項の規定に基づくテフリルトリオンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

テフリルトリオン (案)

1. 品目名：テフリルトリオン (Tefuryltrione)

2. 用途：除草剤

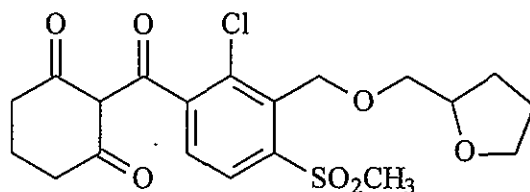
トリケトン系の除草剤である。4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) 活性を阻害することにより、作用すると考えられている。

3. 化学名：

2-{2-chloro-4-mesyl-3-[(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)methyl]benzoyl}
cyclohexane-1,3-dione (IUPAC)

1,3-cyclohexanedione, 2-(2-chloro-4-(methylsulfonyl)-3-[[tetrahydro-2-
-furyl)methoxy]methyl]benzoyl (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₇ S
分子量	442.91
水溶解度	64.2 g/L (20°C、pH7)
分配係数	log ₁₀ Pow =1.9 (25±1°C、pH2.0)

(メーカー提出資料より)

5. 適用雑草の範囲及び使用方法

本薬の適用雑草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 3.0%テフリルトリオン粒剤

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	水田一年生雑草 (イネ科雑草を除く) 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ	移植後 15～30日まで	壤土～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	関東・東山・ 東海

テフリルトリオンを含む農薬の総使用回数：2回

② 2.0%オキサジクロメホン・10.0%テフリルトリオン粒剤

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	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ(北海道) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ セリ(北陸、九州を除く)	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 但し、移植後 30日まで	壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 (300g) /10a	1回	水田に 小包装 (パック) のまま 投入 れる	北海道 東北 北陸
							関東・ 東山・東海、 近畿・中国・ 四国、九州

テフリルトリオンを含む農薬の総使用回数：2回

オキサジクロメホンを含む農薬の総使用回数：2回

③ 1.2%オキサジクロメホン・6.0%テフリルトリオン フロアブル

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 ヘラオモダカ (北海道、東北) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ セリ (北陸、九州を除く)	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 但し、移植後 30日まで	壤土～ 埴土	500 ml/10a	1回	原液 湛水 散布	北海道 東北 北陸
							関東・東山・ 東海、近畿・ 中国・四国、 九州

テフリルトリオンを含む農薬の総使用回数：2回

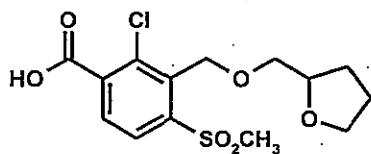
オキサジクロメホンを含む農薬の総使用回数：2回

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・テフリルトリオン
- ・2-クロロ-4-メシル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)メチル]安息香酸
(以下、代謝物[B]という。)



代謝物[B]

② 分析法の概要

粉碎した試料に水を入れて膨潤させた後、アセトニトリルで抽出し、塩酸酸性下で C₁₈ ミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製し、親化合物及び代謝物[B]を LC-MS/MS で定量する。

なお、以下に記載の代謝物[B]の濃度は、1.27 を乗じて、テフリルトリオンに換算した値である。

定量限界 テフリルトリオン：0.005～0.04 ppm
代謝物[B]：0.007～0.06 ppm

(2) 作物残留試験結果

水稻（玄米）を用いた作物残留試験(2例)において、3.0%テフリルトリオン・0.8%オキサジクロメホン粒剤を計2回散布(1kg/10a)したところ、散布後87、90日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

テフリルトリオン：<0.005、<0.005 ppm
代謝物[B]：<0.007、<0.007 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験(2例)において、3.0%テフリルトリオン・0.8%オキサジクロメホン粒剤を計2回散布(1kg/10a)したところ、散布後87、90日の最大残留量は以下のとおりであった。

テフリルトリオン：<0.04、<0.04 ppm
代謝物[B]：<0.06、<0.06 ppm

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1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、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. 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20年1月11日付け厚生労働省発食安第0111005号により食品安全委員会あて意見を求めたテフリルトリオンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.08 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験
(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.0008mg/kg 体重/day

8. 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、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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

テフリトリオン本体のみ

作物残留試験において、テフリトリオン及び代謝物[B]の分析が行われているが、代謝物[B]は全て定量限界以下であったことから、規制対象としてはテフリトリオン本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてテフリトリオン（親化合物のみ）と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

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テフリトリオ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1日摂取量(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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	8.7
幼小児 (1~6歳)	15.5
妊婦	6.3
高齢者 (65歳以上)	8.7

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

テフリトリオン 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【テフリトリオン/代謝物[B】】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	3.0%粒剤	1kg/10a	2回	87日	圃場A:<0.005/<0.007
					90日	圃場B:<0.005/<0.007
水稻 (稲わら)	2	3.0%粒剤	1kg/10a	2回	87日	圃場A:<0.04/<0.06
					90日	圃場B:<0.04/<0.06

※最大残留量欄に記載している代謝物[B]については、係数1.27を乗じてテフリトリオンに換算した値である。

農薬名 テフリトリオン

(別紙2)

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	0.02		申			<0.005,<0.005

(別紙3)

テフリトリオン推定摂取量 (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	0.02	3.7	2.0	2.8	3.8
計		3.7	2.0	2.8	3.8
ADI比 (%)		8.7	15.5	6.3	8.7

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成19年12月26日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係わる連絡及び基準設定依頼（新規：水稻）
- 平成20年 1月11日 厚生労働大臣より食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成20年 1月17日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成20年 6月27日 第21回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成20年10月17日 第24回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成20年12月 9日 第46回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年 1月15日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成21年 2月19日 食品安全委員会（報告）
- 平成21年 2月19日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成21年 6月15日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成21年 6月19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 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○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 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元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 |
| 松田 りえ子 | 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 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー |
| 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）

テフリルトリオン

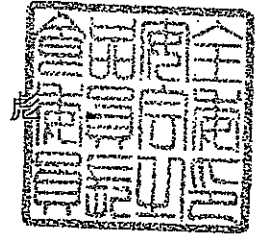
食品名	残留基準値
米	DDM 0.02



府食第169号
平成21年2月19日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年1月11日付け厚生労働省発食安第0111005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テフリトリオンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

テフリトリオンの一日摂取許容量を0.0008 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

テフリルトリオン

2009年2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.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 血中濃度推移.....	7
(2) 排泄.....	7
(3) 胆汁中排泄.....	8
(4) 体内分布.....	8
(5) 代謝物同定・定量.....	9
(6) 体内分布・排泄.....	11
(7) 排泄及び代謝物同定・定量.....	11
2. 植物体内運命試験.....	13
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(3) 土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び水田水）.....	17
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物残留試験.....	18
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	21

10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	32
(1) 4-HPPDase 活性に対する <i>in vitro</i> 阻害作用試験	32
(2) 単回経口投与したラット、マウス及びウサギにおける 血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験	32
(3) 単回経口投与したイヌにおける血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験	32
(4) 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験	33
(5) 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験	33
(6) 異なる動物種の培養肝細胞を用いた 4-HPPDase 活性阻害後の チロシン代謝能比較試験	34
(7) 単回経口投与後のラット及びマウスにおける血漿中チロシン濃度 及び尿中チロシン代謝物濃度の測定	35
(8) ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験	36
III. 食品健康影響評価	38
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	42
・別紙2: 検査値等略称	43
・参照	44

<審議の経緯>

- 2007年 12月 26日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稲）
- 2008年 1月 11日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0111005 号）、関係書類の接受（参照 1~53）
- 2008年 1月 17日 第 222 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 54）
- 2008年 6月 27日 第 21 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 55）
- 2008年 10月 3日 追加資料受理（参照 56）
- 2008年 10月 17日 第 24 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 57）
- 2008年 12月 9日 第 46 回農薬専門調査会幹事会（参照 58）
- 2009年 1月 15日 第 269 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 1月 15日 より 2月 13日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 2月 17日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 2月 19日 第 274 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>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	大谷 浩	津田洋幸
林 真（座長代理）	小澤正吾	出川雅邦
赤池昭紀	小林裕子	長尾哲二
石井康雄	三枝順三	中澤憲一
泉 啓介	佐々木有	納屋聖人
上路雅子	代田眞理子	西川秋佳
白井健二	高木篤也	布柴達男
江馬 眞	玉井郁巳	根岸友恵
大澤貫寿	田村廣人	平塚 明
太田敏博	津田修治	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

(2008年4月1日から)

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

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

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

*:平成21年1月19日まで

要 約

トリケトン系除草剤である「テフリルトリオン」(CAS No. 473278-76-1)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稲)、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、テフリルトリオン投与による影響は主に眼(ラット及びイヌ)、体重増加量、血液(貧血、イヌ)及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.08 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0.0008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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：テフリルトリオン

英名：tefuryltrione (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-{2-クロロ-4-メシル-3-[(*RS*)-テトラヒドロ-2-フリルメトキシメチル]ベンゾイル}シクロヘキサン-1,3-ジオン

英名：2-{2-chloro-4-mesyl-3-[(*RS*)-tetrahydro-2-furylmethoxymethyl]benzoyl}cyclohexane-1,3-dione

CAS (No. 473278-76-1)

和名：2-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-[[[(テトラヒドロ-2-フランイル)メトキシ]メチル]ベンゾイル]-1,3-シクロヘキサンジオン

英名：2-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)-3-[[[(tetrahydro-2-furyl)methoxy]methyl]benzoyl]-1,3-cyclohexanedione

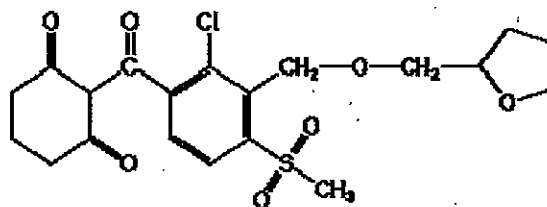
4. 分子式

$C_{20}H_{23}ClO_7S$

5. 分子量

442.91

6. 構造式



7. 開発の経緯

テフリルトリオンは、1989年にヘキストシェーリングアグレボ株式会社(現：バイエルクロップサイエンス株式会社)により開発されたトリケトン系除草剤である。本剤は、ノビエ、一年生及び多年生広葉雑草、一年生及び多年生カヤツリグサ科に加え、スルホニルウレア抵抗性雑草に対して殺草活性を示す。作用機序は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(4-HPPDase)を阻害することにより、植物色素の生合成を阻害し、枯死させる。

2007年に農薬取締法に基づく新規登録申請(水稻)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、テフリルトリオンのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]テフリルトリオン）、シクロヘキサン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン）及びテトラヒドロフラン環の2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[tet-¹⁴C]テフリルトリオン）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、テフリルトリオンの濃度に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]テフリルトリオンを2 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または200 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。[phe-¹⁴C]テフリルトリオンは速やかに吸収され、全投与群で1時間以内に最高濃度（C_{max}）に達した。C_{max}は低用量群の雄が雌よりも高く、高用量群では、雌雄でほぼ同等であった。高用量群のC_{max}を低用量群と比較すると、ほぼ用量比に等しかった。消失半減期（T_{1/2}）はα相で0.003~0.13時間、β相で0.07~27.3時間であった。（参照2）

表1 血中放射能濃度推移

投与量		2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)		0.31	0.13	1.0	0.8
C _{max} (µg/g)		3.4	1.9	277	284
T _{1/2} (時間)	α相	0.13	0.004	0.003	0.006
	第一β相	1.07	0.30	0.07	0.45
	第二β相	2.37	2.95	1.97	1.41
	第三β相	17.8	27.3	16.0	12.3

(2) 排泄

血中濃度推移検討試験[1.(1)]で得られた尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後72時間の尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

尿への排泄は24時間後までに、糞への排泄は48時間後までにほぼ終了し

た。放射能は主に糞中を介して、速やかに排泄された。高用量群の雌では尿中への排泄量が糞中より高かったが、親化合物は尿中に、代謝物は胆汁中に排泄されやすいことによる可能性が考えられた。(参照 2)

表 2 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR : 総投与放射能)

投与量	2 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
[phe- ¹⁴ C]テフリルトリオン	8.8	80.9	31.4	56.6	15.9	81.4	56.0	31.2

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレションした Wistar ラット (雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] テフリルトリオンを低用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞、また剖検時 (投与 48 時間後) に血液、消化管、皮膚、カーカス¹を採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能は表 3 に示されている。雌雄とも胆汁中への排泄率が最も高く、雄で顕著であった。一方、尿中排泄率は雌の方が高かった。吸収されないまま糞として排泄された放射能は少量で、雄で 5.5% TAR、雌で 9.5% TAR であった。排泄試験 [1. (2)] と比較して、雌雄いずれにおいて尿中放射能の割合は変化しなかった。本試験の結果から、腸肝循環の寄与は小さいと考えられた。吸収率は、尿、胆汁及びカーカス (消化管及び皮膚を除く。) の放射能の合計から、雄で 92.1%、雌で 88.3% であった。(参照 3)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能 (%TAR)

標識体	性別	胆汁	尿	糞	皮膚	カーカス	消化管
[phe- ¹⁴ C] テフリルトリオン	雄	75.4	10.9	5.5	0.03	5.7	0.6
	雌	47.5	33.7	9.5	0.04	7.1	1.1

(4) 体内分布

血中濃度推移検討試験 [1. (1)] において採取した臓器・組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与 72 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

残留放射能濃度が高かったのは、肝臓及び腎臓であり、それぞれ 2.1~5.4 及び 0.62~1.9 µg/g であった。各臓器・組織における残留放射能濃度と投与

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)。

量に相関性は認められなかった。その他の臓器・組織中の残留放射能濃度は低く、低用量群で0.001~0.02 µg/g、高用量群で0.04~0.65 µg/gであった。残留放射能濃度に性差は認められなかった。(参照2)

表4 投与72時間後の主要組織における残留放射能濃度(µg/g)

投与量	性別	投与72時間後
2 mg/kg 体重	雄	肝臓(2.1)、腎臓(0.62)、精巣(0.02)、消化管(0.005)、副腎(0.005)、血漿(0.001)、その他(0.005 未満)
	雌	肝臓(3.1)、腎臓(1.3)、消化管(0.009)、副腎(0.007)、血漿(0.001)、その他(0.005 未満)
200 mg/kg 体重	雄	肝臓(3.9)、腎臓(1.5)、甲状腺(0.65)、副腎(0.21)、消化管(0.18)、赤血球(0.12)、ハーダー腺(0.10)、血漿(0.07)、その他(0.10 未満)
	雌	肝臓(5.4)、腎臓(1.9)、甲状腺(0.55*)、消化管(0.49)、卵巣(0.34)、副腎(0.15)、皮膚(0.15)、ハーダー腺(0.12)、赤血球(0.10)、その他(0.10 未満)(血漿<LOD)

*: 1匹のみの動物の値 LOD: 検出限界

(5) 代謝物同定・定量

血中濃度推移検討試験[1. (1)]及び胆汁中排泄試験[1. (3)]で得られた糞、尿及び胆汁中の代謝物について、同定・定量試験が実施された。

血中濃度推移検討試験における尿及び糞中代謝物は表5に、胆汁中排泄試験における尿、胆汁及び糞中代謝物は表6に示されている。

血中濃度推移検討試験で得られた尿及び糞中に認められた親化合物の検出量について性差が認められ、テフリルトリオンが雌よりも雄で、より代謝されやすいことが示された。高用量群においても、同様の傾向が認められた。

投与量及び性別にかかわらず、尿及び糞中の主要代謝物はF及びKであった。その他に、E、G、I等が検出されたが、Gが最大で11.1%TAR(雄、糞中) 検出された以外は、いずれも5%TAR 未満であった。なお、C及びDは糞中からは検出されなかった。

胆汁中排泄試験で得られた尿、胆汁及び糞中の代謝物の種類に性差は認められなかったが、量的な差が認められた。すなわち、血中濃度推移検討試験と同様に、尿、胆汁及び糞中から検出された親化合物は雌の方が多く、テフリルトリオンが雄の方でより活発に代謝されていた。

代謝物は概して雌雄ともに胆汁中に多く認められた。主要代謝物はFであった。その他に、E、G、K等が検出されたが、Kが最大6.6%TAR(雌、

尿中) 検出された以外は、いずれも 5%TAR 未満であった。なお、C は胆汁中からのみ検出された。抱合体の生成は認められなかった。

表 5 血中濃度推移検討試験における尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	テフリル トリオン	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	尿	0.07	F(6.1)、K(0.77)、E(0.73)、G(0.27)、 H/I(0.16)、D(0.13)、C(0.03)、未同定(0.48)
		糞	3.8	F(60.5)、K(4.1)、G(2.9)、E(2.3)、H/I(0.33)、 未同定(5.4)
	雌	尿	20.3	K(4.0)、F(3.5)、E(1.1)、H/I(0.42)、D(0.18)、 G(0.14)、未同定(1.0)
		糞	2.2	F(40.1)、K(5.3)、E(3.7)、G(1.3)、H/I(0.07)、 未同定(2.8)
200 mg/kg 体重	雄	尿	9.7	F(2.7)、D(0.80)、H/I(0.67)、G(0.65)、J(0.50)、 K(0.26)、E(0.14)、C(0.13)、未同定(0.22)
		糞	5.4	F(43.3)、G(11.1)、E(5.6)、J(4.9)、H/I(3.1)、 K(2.3)、未同定(4.5)
	雌	尿	51.9	F(0.72)、K(0.38)、J(0.36)、E(0.20)、D(0.16)、 H/I(0.15)、G(0.05)、未同定(0.68)
		糞	6.2	F(16.0)、E(2.3)、J(2.2)、K(1.6)、G(0.87)、 H/I(0.14)、未同定(0.90)

注) 尿は投与 24 時間後、糞は投与 48 時間後に採取した。

表 6 胆汁中排泄試験における尿、胆汁及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	テフリル トリオン	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	尿	0.18	F(7.7)、K(0.65)、E(0.58)、G(0.54)、D(0.08)、 未同定(0.57)
		胆汁	2.1	F(61.6)、G(3.9)、K(2.1)、C(0.84)、E(0.23)、 未同定(3.9)
		糞	4.0	F(0.50)、E(0.19)、K(0.14)、G(0.07)、未同 定(0.39)
	雌	尿	14.1	F(9.0)、K(6.6)、E(1.7)、D(0.12)、G(1.1)、 未同定(1.0)
		胆汁	2.7	F(36.7)、K(2.7)、G(1.9)、E(1.0)、C(0.48)、 未同定(2.1)
		糞	8.1	E(0.28)、F(0.21)、K(0.12)、未同定(0.57)

注) 尿及び胆汁は投与 24 時間後、糞は投与 48 時間後に採取した。

以上よりテフリルトリオンの主要代謝経路は、テトラヒドロフラン環における酸化 (E、F、G 及び K の生成) であった。その他、シクロヘキサン環

の水酸化 (J の生成) 及び側鎖のエーテル結合の開裂 (B 及び D の生成) も起こると考えられた。(参照 2)

(6) 体内分布・排泄

Wistar ラット (雌雄各 9 匹) に [phe-¹⁴C] テフリトリオンを 3 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 168 時間までの主要臓器・組織における放射能濃度をオートラジオグラフィを用いて測定する体内分布・排泄試験が実施された。

経口投与された [phe-¹⁴C] テフリトリオンは速やかに吸収され、雌雄とも投与 1 時間後には、各臓器・組織における放射能濃度は C_{max} に達した。投与 1 時間後では肝臓 (雄: 4.2 µg/g、雌: 5.2 µg/g)、腎臓 [雄: 1.6 µg/g (皮質)、雌: 2.7 µg/g (髄質)] 及び血液 (雄: 0.7 µg/g、雌: 0.42 µg/g) で高濃度の放射能が検出された。その後、ほとんどの臓器で経時的な濃度の減少が認められた。投与 24~48 時間後には、肝臓及び腎臓を除くほとんどの臓器において検出限界未満であった。肝臓及び腎臓における減少は緩やかであり、投与 24~168 時間後において肝臓では雄で 1.3~1.5 µg/g、雌で 1.6~2.3 µg/g、腎皮質では雄で 0.6~0.9 µg/g、雌で 0.7~1.1 µg/g、腎髄質では雄で 0.3~0.4 µg/g、雌で 1.1~1.4 µg/g の放射能が認められた。

[phe-¹⁴C] テフリトリオンは、投与 168 時間後までに、雄では約 84~88% TAR、雌では約 60% TAR が糞中へ排泄された。尿中には雄で約 7~11% TAR、雌で約 30~40% TAR が排泄された。投与 48 時間後には雄で約 90~95% TAR、雌で約 88~96% TAR の放射能が排泄された。呼気への排泄は雌雄ともに 0.01% TAR 未満であった。(参照 4)

(7) 排泄及び代謝物同定・定量

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C] テフリトリオンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 0.5、24 及び 168 時間に得られた尿ならびに投与 0.5、24 及び 168 時間後に得られた血液、肝臓及び腎臓について、排泄及び代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び臓器・組織中放射能分布は表 7 に、尿、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物は表 8 に示されている。

排泄試験 [1. (2)] と同様に、尿からの排泄は速やかであり、投与 24 時間後までに放射能のほとんどが排泄された。尿中への排泄には性差がみられ、雌の方が多かった。臓器・組織中の放射能濃度は、雌雄ともいずれの組織・臓器においても投与 0.5 時間後で最大であった。いずれの採取時期においても、肝臓における放射能濃度が最も高く、次いで腎臓における放射能濃度が高かった。肝臓及び腎臓は投与 168 時間後においても、残留放射能が認められたが、その他の臓器・組織では投与 24 時間後までに速やかに減少し、0.05 µg/g

以下となった。

尿中代謝物については、雌雄とも投与 0.5 時間後から 24 時間後の間に増加した。排泄試験[1. (2)]と同様に、代謝物のプロファイルに性差が認められ、雄では F が最大 6.2%TAR 検出され、親化合物は 1.1%TAR と少量であったのに対し、雌では親化合物が主要成分であり最大 28%TAR 検出され、次いで K 及び F が投与後 24 時間にそれぞれ最大 3.9 及び 3.7%TAR 認められた。

血漿、肝臓及び腎臓中の主要成分は雌雄とも親化合物であり、次いで F 及び K が検出された。代謝物の種類は、尿と同様であり、組織・臓器固有の代謝物は認められなかった。血漿、肝臓及び腎臓中の親化合物及び代謝物はいずれも減少し、投与 168 時間後には検出されないか、または、0.3%TAR 以下であった。(参照 5)

表 7 尿及び臓器・組織中放射能分布 (%TAR)

性別	雄		雌	
	0.5	168	0.5	168
採取時間 (時間)	0.5	168	0.5	168
尿	2.8	10.2	11.4	37.2
消化管+糞	65.5	81.4	55.4	63.7
赤血球	0.29 (1.05)	0.00 (0.004)	0.18 (0.72)	0.00 (0.003)
血漿	1.4 (4.8)	0.00 (0.003)	0.64 (2.5)	0.00 (0.001)
肝臓	13.9 (15.8)	2.4 (2.8)	14.6 (18.2)	2.8 (3.4)
腎臓	1.3 (8.6)	0.11 (0.68)	5.8 (8.3)	0.05 (1.1)
カーカス	7.2 (0.63)	0.03 (0.003)	5.8 (0.47)	0.05 (0.004)
皮膚	4.0 (0.81)	0.02 (0.004)	2.2 (0.48)	0.00 (0.001)

注) ()内はµg/g。

表 8 尿、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TAR)

採取時間 (時間)		0.5		168	
性別	試料	テフリルトリオン	代謝物	テフリルトリオン	代謝物
雄	尿	0.06	F(1.8)、K(0.32)、 E(0.26)、G(0.11)、 D(0.04)	1.1	F(6.2)、K(0.95)、 E(0.70)、G(0.50)、 D(0.28)
	血漿	1.2	F(0.09)、K(0.07)、 G(0.01)	n.d.	n.d.
	肝臓	8.9	F(2.3)、K(0.99)、 G(0.30)、D(0.18)、 E(0.16)	1.4	F(0.30)、K(0.30)、 G(0.07)、D(0.06)、 E(0.03)、C(0.01)
	腎臓	0.57	F(0.51)、K(0.09)、 E(0.05)、G(0.04)、 C(0.01)、D(0.01)	0.05	F(0.03)、K(0.01)、 C(0.00)、E(0.00)、 G(0.00)
雌	尿	8.3	K(1.3)、F(1.0)、 E(0.39)、G(0.14)、 D(0.04)	27.0	K(3.8)、F(3.4)、 E(1.1)、G(0.58)、 D(0.21)
	血漿	0.59	F(0.02)、K(0.02)	n.d.	n.d.
	肝臓	11.0	F(1.4)、K(1.2)、 E(0.26)、G(0.20)	1.9	K(0.33)、F(0.16)、 E(0.08)、G(0.04)、 D(0.03)
	腎臓	0.93	F(0.17)、K(0.11)、 E(0.04)、G(0.02)、 C(0.01)、D(0.01)	0.11	E(0.01)、F(0.01)、 K(0.01)、C(0.00)、 D(0.00)、G(0.00)

n.d. : 検出せず。

2. 植物体内運命試験

第3葉期の水稻(品種:コシヒカリ)をワグネルポットに移植7日後、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオンまたは[tet-¹⁴C]テフリルトリオンを、300 g ai/ha 相当の用量で田面水に施用して、植物体内運命試験が実施された。処理42日後(中間採取期)に茎葉部、処理91日後(登熟期)に玄米、もみ殻、稲わら及び根部を採取し、試料とした。

水稻試料中における放射能分布は表9に示されている。

中間採取期に茎葉部の残留放射能濃度は0.08~0.11 mg/kgであり、登熟期水稻の稲わらでは若干増加して、0.14~0.28 mg/kgであった。登熟期水稻中の残留放射能濃度は、根部で最も高く(1.1~1.5 mg/kg)、可食部である玄米では低かった(0.01~0.06 mg/kg)。標識体間で比較すると、稲わらでは[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理試料で最も放射能が高かったが、玄米及びもみ殻では[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理試料が最も低かった。[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン及び[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理試料の間に顕著な差は認められなかった。

なお、登熟期に非処理対照区試料からも放射能が検出され、特に[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン及び[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理した玄米及びもみ殻で高かった（玄米：0.02 mg/kg、もみ殻：0.02 mg/kg）。この原因は、土壤中運命試験結果から明らかのようにこれらの標識体処理区土壤中での分解により発生した ¹⁴CO₂ が稲体に吸収され、炭酸同化作用により植物成分（デンプン等）に取り込まれ、それが玄米中の主要な放射性残留物となっているためと考えられた。

登熟期の玄米試料から抽出された放射性残留物は総残留放射能（TRR）の 2.1~4.5% であり、その大部分が抽出残渣中に残存した（95%TRR 以上）。この玄米試料の抽出残渣について酵素処理（ α -アミラーゼ及びプロテアーゼ）を実施した。いずれの標識体処理試料においても、酵素処理前には 2.7~4.5%TRR の放射能が検出されたのみであったが、 α -アミラーゼ処理により 41.5~46.2%TRR、プロテアーゼ処理により 13.3~16.8%TRR が可溶化された。これらの結果から、玄米の抽出残渣中の放射性残留物はデンプン、蛋白質、植物体構成成分等に取り込まれていると考えられた。この原因は、これらの標識体処理区土壤中での分解により発生した ¹⁴CO₂ が稲体に吸収され、炭酸同化作用により成分に取り込まれ、それが玄米中の主要な放射性残留物となっているためと考えられた。

中間採取期の茎葉及び稲わらの抽出液中の放射能成分を分析した結果、いずれの標識体においても、主要成分は親化合物であり、0.01~0.03 mg/kg（3.1~10.6%TRR）検出された。主要代謝物として、L が 0.005~0.017 mg/kg（5.6~6.8%TRR）検出された。次いで HPLC 画分 8（9.2~13.7%TRR）が検出されたが、これはいずれの標識体試料でも未分離であり、B または D を含む 2~3 種の成分を含有しており、個々の成分は最大で約 6%TRR であった。その他に微量放射性ピークが認められたが、いずれも 7%TRR 以下であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの水稻における主要代謝経路は、ベンゾイル基の加水分解による B の生成、テトラヒドロフラン環の酸化的開裂による L の生成と、その後の脱炭酸による D の生成であると考えられた。また、それ以外に、テフリルトリオンは水田土壤中 CO₂ に分解され（主にシクロヘキサン環及びテトラヒドロフラン環の炭素）、発生した CO₂ が炭酸同化作用で稲体内に吸収された後にトリカルボン酸回路に取り込まれ、最終的にデンプン、蛋白質、セルロース等の植物成分に取り込まれ、結合性残留物となるものと考えられた。玄米中の残留物は、ほぼ全量がこれらの成分で構成されていた。（参照 6）

表 9 水稻試料中における放射能分布 (mg/kg)

採取時期		中間採取期	登熟期			
分析部位		茎葉	玄米	籾殻	稲わら	根部
標 識 体	[phe- ¹⁴ C]テフリル トリオン	0.11	0.01	0.03	0.28	1.5
	[cyc- ¹⁴ C]テフリル トリオン	0.08	0.06	0.06	0.14	1.1
	[tet- ¹⁴ C]テフリル トリオン	0.09	0.04	0.05	0.16	1.4

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]テフリルトリオン、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオンまたは[tet-¹⁴C]テフリルトリオンを、土壌厚約 4.4 cm、水深約 1.3 cm の湛水条件とした埋壊土(埼玉)に乾土あたり 0.3 mg/kg (300 g ai/ha 相当)となるように添加し、暗条件下 20±2°Cで 196 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理において、田面水中の放射能は、処理直後に総処理放射能 (TAR) の約 21.2%であったが、その後、土壌への吸着等により減少し、処理 14 日後には 12.0%TAR となった。その後の減少は穏やかに進み、処理 196 日に約 8%TAR となった。土壌抽出液中の放射能は、処理直後の約 70%TAR から急速に減少し、処理 14 日後には約 45%TAR となったが、その後は穏やかに減少し、処理 196 日後には約 34%TAR となった。土壌残渣中の放射能は、抽出液中の放射能の減少に伴って、処理直後の約 8%TAR から、処理 14 日後の約 43%TAR まで急速に増加したが、その後の増加は穏やかとなり、処理 196 日後には約 56%TAR であった。[cyc-¹⁴C]テフリルトリオンまたは[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理においても、放射能分布は[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理と同様の挙動を示した。処理後 196 日の累積 ¹⁴CO₂ は、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン及び[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理でそれぞれ 6.6 及び 3.8%TAR であり、テフリルトリオン分子の開裂により離脱したシクロヘキサン環またはテトラヒドロフラン環は比較的容易に無機化されることが示された。[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理では、処理後 196 日の累積 ¹⁴CO₂ は 0.2%TAR と他の標識体より少なかった。これは、ベンゼン環がシクロヘキサン環またはテトラヒドロフラン環に比べ無機化されにくいことによるものと考えられた。

いずれの標識体においても施用量の 50%TAR 以上の放射能が 112 日以降の抽出後、土壌残渣中に残留していた、その後約 70%はフルボ酸画分に、約

17~19%がヒューミン画分に分布していた。

土壌抽出液及び田面水中の放射能の主要成分は、いずれの標識体処理においても親化合物であり、処理 196 日後の土壌抽出液で 27.2~30.1%TAR、田面水中で 4.1%TAR であった。主要分解物は、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理において、D (土壌抽出液中及び田面水中の合計で最大 2.8%TAR)、B (最大 2.6%TAR) 及び L (最大 1.2%TAR)、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン処理で D (最大 2.0%TAR) 及び L (最大 1.3%TAR)、[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理で B (最大 2.8%TAR) 及び L (最大 1.2%TAR) が検出された。その他に 1%TAR を超える分解物は認められなかった。

テフリルトリオンは好氣的湛水条件下で二相性の減衰曲線を示した。テフリルトリオンの推定半減期は 13.8~18.4 日 (第 1 相 : 5.0~6.0 日、第 2 相 : 357~433 日) であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの主要分解経路は、シクロヘキサン環の開裂による B 及びテトラヒドロフラン環の開裂による D の生成であり、その後比較的速やかに CO₂ まで分解される、あるいは結合性残留物となると考えられた。(参照 7)

(2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]テフリルトリオン、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオンまたは[tet-¹⁴C]テフリルトリオンを、軽埴土 (埼玉) に乾土あたり 0.3 mg/kg (300 g ai/ha 相当) となるように添加し、暗条件下 25±2°C で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液中の放射能は、非滅菌土壌において処理直後に 93.8~96.0%TAR 認められたが、経時的に減少し、処理 120 日後には 34.0~45.5%TAR となった。土壌残渣中の未抽出性放射能は、処理直後の 5.5~6.0%TAR から、増加して処理 120 日後に 34.4~39.9%TAR となった。そのうち、フルボ酸画分に約 15%TAR が分布し、ヒューミン画分及びフミン画分に 2.0~6.2%TAR 分布していた。

土壌抽出液中の主要成分はいずれの標識体処理においても親化合物であり、処理 120 日後に 26.2~32.6%TAR 検出された。主要分解物として、B が処理 120 日後に、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン及び[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理土壌からそれぞれ 4.4 及び 4.5%TAR 認められた。その他に 5%TAR を超える分解物は認められなかった。

好氣的土壌中におけるテフリルトリオンの推定半減期は、12.3~18.3 日であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの主要代謝経路は、シクロヘキサン環の開裂による B の生成、土壌有機物への結合による未抽出性残留物の形成及び CO₂ への無機化であると考えられた。(参照 8)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [2 種類の畑地土壌 (砂丘未熟土 : 宮崎及び火山灰土 : 茨城) 及び 2 種類の水田土壌 (沖積土 : 北海道及び岡山)] を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.8~20.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 108~1,230 であった。テフリルトリオンは極めて低い移動性から中程度の移動性を示すと考えられた。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

テフリルトリオンを pH 4 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 100 mg/L となるように加えた後、50°C で、5 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

テフリルトリオンの残存率は、いずれの緩衝液中においても 94.3~101% TAR であり、安定であった。テフリルトリオンの推定半減期は 25°C で 1 年以上であると考えられた。(参照 10)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び水田水)

[phe-¹⁴C]テフリルトリオン、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオンまたは[tet-¹⁴C]テフリルトリオンを、滅菌緩衝液 (pH 7、リン酸緩衝液) または滅菌水田水 (日本の水田土壌で模擬水田水を調製し、2 週間、25°C でインキュベートした水田水、平均 pH 5.58)、に 5.2 mg/L となるように加えた後、25±1°C で 12 日間キセノン光照射 (光強度 : 49.7 W/m²、測定波長 : 300~400 nm) し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液中において、テフリルトリオンは緩やかに分解し、処理 12 日後のテフリルトリオンの残存率は 45.5~57.5% TAR であった。主要分解物として、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 12 日後に最大 3.9% TAR)、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では M (処理 7 日後に最大 19.3% TAR) または[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 12 日後に最大 2.8% TAR)、O (処理 12 日後で 15.9% TAR) 及び N (処理 12 日後に最大 7.9% TAR) が検出された。その他に、10% TAR を超える分解物は認められなかった。また、いずれの標識体投与群からも ¹⁴CO₂ が 0.7~7.1% TAR 認められた。

水田水中でテフリルトリオンは、緩衝液中より速やかに分解し、処理 12 日後のテフリルトリオンの残存率は、0.4~27.6% TAR であった。主要分解物として、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 2 日後に最大 11.4% TAR)、pw-B5 (未同定分解物、処理 2 日後に最大 13.5% TAR)、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では M (処理 8 日後に最大 25.0% TAR) または[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 3 日後に最大 8.6% TAR)、O

(処理 12 日後で 46.7%TAR) 及び N (処理 12 日後に最大 11.5%TAR) が検出された。その他に、10%TAR を超える分解物は認められなかった。また、いずれの標識体投与群からも $^{14}\text{CO}_2$ が 1.6~27.2%TAR 認められた。

暗所対照区においては、いずれの標識体のテフリルトリオンも安定であり、処理 12 日後で 91%TAR 以上認められた。

テフリルトリオンの推定半減期は緩衝液中で 10.8~15.2 日 (257~365 時間)、水田水中で 2~5.5 日 (48.1~133 時間)、自然太陽光 (北緯 35° [東京]、春 [4~6 月]) 下の推定半減期に換算すると、緩衝液中で 68.3~97.0 日、水田水中で 12.8~35.4 日と算出された。(参照 11)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び洪積土・埴壤土 (大阪) を用いて、テフリルトリオン及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 12)

表 10 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			テフリルトリオン	テフリルトリオン +分解物 B
容器内試験	0.3 mg/kg	火山灰土・軽埴土	44	46
		洪積土・埴壤土	62	128
圃場試験	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	39	39
		洪積土・埴壤土	14	14

*: 容器内試験で原体、圃場試験で粒剤 (オキサジクロメホン 0.8%+テフリルトリオン 3.0%) を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いてテフリルトリオン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。テフリルトリオンは、可食部 (玄米) において定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。代謝物 B についても、可食部 (玄米) において定量限界未満 (<0.007 mg/kg) であった。(参照 13)

表11 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	使用量	試験 圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					テフリトリオン		テフリトリオン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 2005年	300 g ai/ha	1	2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				87	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (わら) 2005年	300 g ai/ha	1	2	90	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				87	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04

注)・散布には粒剤(オキサジクロメホン0.8%+テフリトリオン3.0%)を使用した。
 ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験より、玄米におけるテフリトリオンの残留値が定量限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表12に示されている。(参照14)

表12 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg体重)	最小作用量 (mg/kg体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雌雄 5	0、200、 700、2,000 (経口)	200	700	700 mg/kg 以上投与群雌雄で、正向反射、耳介反射、角膜反射及び握力の低下
	自発運動量	ICR マウス	雄6	0、200、 700、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	抗痙攣作用	ICR マウス	雄6	0、200、 700、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸・ 血圧・ 心拍数	NZW ウサギ	雄4	0、5、50 (静脈内)	50	—	投与による影響なし

腎機能	尿量・ 尿 pH・ 比重・ 尿中電解質	SD ラット	雄 6	0、200、 700、2,000 (経口)	200	700	700 mg/kg 以上投 与群で尿量減少、 比重増加、Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量減少
血液	血液凝固及 び血小板凝 集	SD ラット	雄 5	0、200、 700、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響な し

*：溶媒として経口投与には 0.5%MC 水溶液、静脈内投与には 50%DMF 含有 PEG を用いた。

8. 急性毒性試験

テフリトリオン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 15~18)

表 13 急性毒性試験結果概要 (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	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,500	円背位 死亡例なし
経口	ICR マウス 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		湿毛、呼吸数増加、円背位 死亡例なし
		>1.34	>1.34	

テフリトリオンの代謝物及び原体混在物のラットまたはマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 19~24)

表 14 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
代謝物 B	SD ラット 雌 3 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 D	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IH	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

原体混在物 IA	ICR マウス 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000	自発運動量の低下、腹臥位、体温下降、呼吸数減少、立毛、痙攣
原体混在物 I13	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IF	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対して刺激性は認められなかった。(参照 25、26)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 27)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1.25、600、4,000 及び 12,000 ppm: 平均検体摂取量は表 15 を参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) における平均検体摂取量

投与群		1.25 ppm	600 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.08	39.0	259	787
	雌	0.09	45.6	302	902

各投与群に認められた毒性所見は表 16 に示されている。

12,000 ppm 投与群の雄において、1 匹が投与 84 日後に、他の 1 匹が投与 86 日後の採血用麻酔時に死亡した。これらの動物では生存中臨床所見は認められなかったが、投与 78~84 日後に摂餌量減少及び体重減少が認められた。剖検時、投与 84 日後の途中死亡例に被毛の汚れ、肝腫大、肝における多数の赤色巣及び小葉像明瞭化、脾の白色膨隆部密在、胸腺の赤色密在、消化管の暗色内容物及び副腎の肥大が認められ、病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性の急性肝細胞壊死、脾臓の壊死を伴う急性/亜急性脾炎及び胸腺の単細胞壊死、萎縮/退縮及び実質の出血、副腎、脾臓、胃、小腸等にわずかな壊死巣が認められた。以上の死亡例の組織学的変化のうち、肝臓及び脾臓の変化は同群の他の動物でも認められたため、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で尿 pH 減少、角膜混濁/血管新生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.25 ppm (雄：0.08 mg/kg 体重/日、雌：0.09 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

表 16 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 (2 匹) ・肛門性器部周辺の被毛汚れ ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・虹彩出血 (1 例)、網膜出血及び眼底出血 (1 例) ・脾壊死を伴う軽度の急性/亜急性脾炎、軽微から軽度の異型性の導管周囲線維化、限局性間質細胞質内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・衰弱 (1 匹) ・T.Chol 増加 ・リン増加 ・尿量増加
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・局所的脱毛 ・PTT 延長 ・脾間質性浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・局所的脱毛、肛門性器部周辺の被毛汚れ ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 (第 1 週のみ)
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼の部分的白色化 ・角膜混濁/血管新生 ・T.Chol、TG 増加 ・尿 pH 減少 ・肝絶対重量、比重量²及び対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼の部分的白色化 (600 ppm 投与群のみ) ・尿 pH 減少 ・角膜混濁/血管新生
1.25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 を参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.564	5.72	58.6
	雌	0.591	5.57	62.1

各投与群に認められた毒性所見は表 18 に示されている。

病理組織学的検査において、20 ppm 以上投与群の雌雄の眼球の角膜上皮細胞の好酸性化及び壊死が観察された。すなわち、変性した上皮細胞の細胞質内には微細空胞が観察され、壊死した上皮細胞の剥離が認められ、基底層の立方型の細胞が減少することにより、角膜上皮層が菲薄化し、一方、基底部に淡明な細胞質を有する大型細胞の出現が認められた。本剤と構造の類似するトリケトン系化合物は、肝臓の 4-HPPDase を阻害し、血中チロシン濃度を上昇させる。それに伴い、前眼房水のチロシン濃度の増加がもたらされ、チロシン結晶が角膜上皮細胞のライソゾームに取り込まれることによって、角膜上皮細胞の変性、壊死及び炎症を引き起こす。したがって、本試験において認められた角膜上皮細胞変性は、同様のメカニズムによる検体投与に起因する変化であると考えられた。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で眼球の角膜上皮細胞変性等が認められたので、無毒性量は 20 ppm（雄：0.564 mg/kg 体重/日、雌：0.591 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 29）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・眼球白濁 ・RBC 増加、MCV、MCH、MCHC 減少 ・骨髄（肋骨、胸骨及び大腿骨）造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・MCV、MCH 減少、PLT、Neu 増加 ・肝比重量増加 ・骨髄（肋骨、胸骨及び大腿骨）造血亢進
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH 減少 	
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜上皮細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜白濁 ・眼球角膜上皮細胞変性*

*：眼球角膜上皮細胞変性を示した 20 ppm 投与群の 1 匹は、角膜血管新生も伴う。

(3) 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（検体：0、150、1,500 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 を参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,500 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.7	113	937
	雌	12.9	120	1,055

各投与群に認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で眼球の角膜混濁等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は 150 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：12.9 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 30）

表 20 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 匹）、切迫と殺（2 匹） ・眼球突出 ・脱毛、被毛汚れ ・円背位姿勢（切迫と殺） ・体重増加抑制 ・腺胃上皮肥厚 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球突出 ・脱毛 ・被毛汚れ、円背位姿勢に伴う爪先歩行
1,500 ppm 以上		
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜混濁、角膜血管新生 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜混濁、角膜血管新生

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1、4、20 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 を参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与群		1 ppm	4 ppm	20 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.025	0.102	0.515	53.5
	雌	0.025	0.102	0.514	53.6

各投与群に認められた毒性所見は表 22 に示されている。

4 ppm 投与群の雌 1 例に眼球白濁が一般状態観察で観察されたが、本剤投与により誘発された眼病変とは質の異なる変化（角膜の軽度な剥離）であることから、本剤の投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄に眼球角膜白濁等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.102 mg/kg 体重/日、雌：0.102 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 22 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少、RBC、PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便、粘液便、粘血便 ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少、RBC、PLT 増加 ・ 尿 pH 減少 ・ 眼球角膜上皮変性
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球角膜白濁 ・ 眼球角膜上皮変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球角膜白濁
4 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群及び回復群：対照群及び最高用量群に雌雄各 25 匹、中間用量群に雌雄各 10 匹。うち各群の雌雄 10 匹を投与 52 週間後にと殺、対照群及び最高用量群の 15 匹を 52 週間投与後休薬し、68 週間後にと殺。）を用いた混餌（原体：0、2、50、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 を参照）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 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）
における平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		2 ppm	50 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
慢性毒性群 (1~52週)	雄	0.09	2.33	72.0	245
	雌	0.13	3.21	99.6	337
発がん性群 (1~104週)	雄	0.08	2.03	62.4	214
	雌	0.11	2.83	88.6	296

各投与群に認められた毒性所見は表 24 に示されている。

雄の慢性毒性群の 5,000 ppm 投与群において、死亡率の増加が認められた。死亡例の主たる死因は全身の出血（皮下組織、脳または精巣の出血あるいは血腫）と考えられたが、2年間を通じた死亡率は対照群と同様であった。

慢性毒性群の 5,000 ppm 投与群の雌雄に認められた毒性所見のうち、回復群では、雄の角膜血管新生、慢性腎症及び雌の尿 pH の減少以外の変化は回復した。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上の投与群の雌雄で角膜混濁、角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雄：0.08 mg/kg 体重/日、雌：0.11 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 32）

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体温低下、歯の異常（破損、欠損等）、全身蒼白、肛門生殖器部の汚れ、衰弱、皮膚表面の傷 ・死亡率増加（慢性毒性群） 	<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛、色素涙
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・膵腺房萎縮/線維化 ・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肛門生殖器部の汚れ ・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加

50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼の白濁、自発運動減少、限局性腫脹（主に後肢） ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol、TG 増加 ・ 尿 pH 減少、尿蛋白及び結晶増加 ・ 角膜混濁、血管新生、水腫、“snow flake” 様混濁、角膜炎 ・ 腎絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・ 肝比重量及び対脳重量比増加 ・ 腎表面粗造 ・ 慢性腎症 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド変性、ろ胞上皮色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼の白濁 ・ TG 増加 ・ 尿 pH 減少 ・ 角膜混濁、血管新生、“snow flake” 様混濁、角膜炎 ・ 睪腺房萎縮/線維化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド変性、ろ胞上皮色素沈着
2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（一群雌雄各 60 匹：うち各群雌雄 10 匹は投与開始 53 週後に中間と殺）を用いた混餌（原体：0、150、800 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 を参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 カ月間発がん性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与群		150 ppm	800 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.0	112	583
	雌	27.1	142	743

各投与群に認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で胆石及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：21.0 mg/kg 体重/日、雌：27.1 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 33）

表 26 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・濃黄色尿 ・眼漏 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・肝細胞単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・濃黄色尿 ・直腸脱出 ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、WBC、Neu、Lym 減少、MCV、MCH 増加 ・び慢性肝細胞空胞化
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・び慢性肝細胞空胞化減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量、対脳重量比増加 ・肝暗調化 ・肝細胞単細胞壊死 ・小葉周辺性肝細胞空胞化減少
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝暗調化 ・胆のう胆石 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎集合管過形成、腎盂上皮細胞過形成、乳頭部壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・胆のう胆石、胆管上皮細胞質好酸性変性 ・小葉中心性肝細胞肥大

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、2、20 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 27 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		2 ppm	20 ppm	200 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.126	1.25	13.1
		雌	0.202	2.03	20.4
	F ₁ 世代	雄	0.142	1.40	14.6
		雌	0.204	2.03	20.9

親動物及び児動物における各投与群に認められた毒性所見は表 28 に示されている。

F₁ 世代において、雄の包皮分離完了日齢が 20 ppm 以上の投与群において用量依存的に遅延した。しかし、包皮分離完了時の体重は対照群とほぼ同等であったので、検体投与に伴う低体重が、雄の性成熟を遅延させたものと考え

えられた。

本試験において、親及び児動物の 20 ppm 以上投与群の雌雄で、眼球角膜炎等が認められるので、無毒性量は親及び児動物の雌雄とも 2 ppm (P 雄: 0.126 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.202 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.142 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 0.204 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 34)

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎絶対重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・甲状腺大型ろ胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性、ろ胞上皮細胞肥大 ・眼球角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・眼球角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・副腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性 ・眼球角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・副腎比重量増加 ・眼球角膜炎
	2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・眼球角膜炎 (雄) 	
	20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼球角膜炎 		<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜炎 (雌) 20 ppm 以下毒性所見なし (雄)	
	2 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 22~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、1、30 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群で外尿道口周囲被毛汚染、脱毛及び摂餌量減少が認められた。30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児においては、30 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。胎児の外表及び内臓検査では検体投与に関連した奇形の発生あるいは変異の増加は認められなかった。骨格検査では、骨格変異に関して、30 mg/kg 体重/日以上投与群で過剰肋骨（腰肋あるいは第 14 肋骨）の出現頻度が胎児及び腹のいずれにおいても増加し、その結果、何らかの骨格変異が認められた胎児出現率が増加した。また、低体重に伴い 30 mg/kg 体重/日以上投与群で椎骨椎体、胸骨分節及び中足骨の化骨数が減少し、骨化遅延が認められた。本試験において第 14 肋骨は、胸椎数増加を意味する過剰肋骨として分類され、その出現頻度は 1,000 mg/kg 体重/日投与群で増加したが、投与に関連した骨格奇形は認められなかったことから、1,000 mg/kg 体重/日までの催奇形性は陰性であると考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制、胎児に低体重等が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 1 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 35）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 23～25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.1、10 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、4 匹が死亡した。これらの動物には、症状として被毛の汚れ及びトレイ上の赤色排出物、摂餌量減少及び体重減少が認められた。同群においては、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の体重が低値を示した。また、過剰肋骨及び仙椎前椎骨数が 27 の出現頻度が著しく増加し、その結果、これらを含む骨格変異の認められた胎児数の出現頻度が増加した。

しかし、過剰肋骨の出現頻度を顕著に増加させる用量（10 mg/kg 体重/日）の 100 倍（1,000 mg/kg 体重/日）を投与しても、骨格奇形が認められなかったことから、本検体の催奇形性は陰性であると考えられた。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例、体重増加抑制及び摂餌量減少等が、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

13. 遺伝毒性試験

テフリルトリオンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 29 に示されているとおり、すべての試験において陰性であり、テフリルトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~39)

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞	2,220~4,430 µg/mL (+/-S9) 277~1,110 µg/mL (24 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

テフリルトリオンの代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 40~44)

表 30 遺伝毒性試験結果概要 (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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
代謝物 D			312.5~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 IH			312.5~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 IA			312.5~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 I13			312.5~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性

原体混在物 IF		312.5~5,000 µg/7 ^レ ト * (+/-S9)	陰性
-------------	--	--	----

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 2,500 µg/7^レト以上で結晶析出

1 4. その他の試験

(1) 4-HPPDase 活性に対する *in vitro* 阻害作用試験

Wistar ラット (雄 4 匹) の肝臓を用いて調製した肝臓酵素液 (15,000×g 上清画分) にテフリルトリオンを最終濃度 1×10^{-9} 及び 1×10^{-8} M となるように添加し、4-HPPDase 活性に対する阻害作用試験が実施された。

酵素活性阻害率は、 1×10^{-9} 及び 1×10^{-8} M でそれぞれ 46.9 及び 60.8% であり、50% 阻害率濃度 (IC₅₀) は 1.68×10^{-9} M と算出された。

テフリルトリオンは低濃度で、4-HPPDase を阻害することが示された。

(参照 45)

(2) 単回経口投与したラット、マウス及びウサギにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験

SD ラット、ICR マウス及び日本白色種ウサギ (いずれも一群雄 3 匹) に単回強制経口 (原体 : 0、1、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5% MC 水溶液) 投与し、血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験が実施された。比較化合物として NTBC を 10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与する群を設けた。

検体を投与した、いずれの動物種においても、1 mg/kg 体重以上の用量で、溶媒対照群と比して血漿中チロシン濃度の増加が認められた。最大濃度には明確な種差があり、ラットではマウス及びウサギに比べ 1,000 µM を超える高値であった。マウスでは、対照群で 67~112 µM に対し、検体投与群で最大 727 µM に上昇、ウサギでは、対照群で 34~74 µM に対し、検体投与群で最大 930 µM に上昇した。一方、ラットでは、対照群の 83~103 µM に対し、検体投与群で最大 2,269 µM であった。陽性対照の NTBC 群においても、同様の血漿中チロシン濃度上昇と種差が観察された。(参照 46)

(3) 単回経口投与したイヌにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験

ビーグル犬 (一群雌 3 匹) に単回強制経口 (原体 : 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5% MC 水溶液) 投与し、血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験が実施された。

投与前の血漿中チロシン濃度は、46~79 µM であったが、いずれの群でも投与後 3 時間で速やかに濃度上昇がみられ、1、10 及び 100 mg/kg 体重投与群で、それぞれ 603 (12 時間後)、1,038 (12 時間後) 及び 1,452 µM (24

時間後)の最大値を示した。血中レベルは、その後低下し、24~168時間で、投与前レベルにまで下降した。

以上より、検体をイヌに単回投与したところ、速やかな血漿中チロシン濃度の増加が認められ、10及び100 mg/kg体重の用量では最大血漿中濃度が1,000 µM以上となった。(参照 47)

(4) 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験

SD ラット(一群雄3匹)に14日間混餌(原体:0、10、100及び1,000 ppm:平均検体摂取量は表 31を参照)投与し、血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験が実施された。なお、いずれの投与群においても14日間の投与終了後、7日間の回復期間を設けた。

表 31 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験における平均検体摂取量

投与群	1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.068	0.68	6.90	66.5

血中チロシン濃度は、1 ppm 投与群では138~172 µMで推移し、対照群の101~168 µMに対し有意な上昇がみられなかった。一方、10、100及び1,000 ppm 投与群では、投与1日後で、それぞれ918、2,904及び3,220 µMと早期に上昇し、投与期間中ほぼ一定レベルで推移した。また投与中止後、血中チロシン濃度は速やかに減少した。すなわち、100 ppm以下の投与群では、投与中止1日後で対照群のレベルに低下、1,000 ppm 投与群では、3日目まで通常のレベルまで低下していた。

投与期間中、100及び1,000 ppm 投与群の各1匹に眼球の白色化が認められたが、回復期間中にこの所見は回復した。(参照 48)

(5) 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験

ICR マウス(一群雄3匹)に14日間混餌(原体:0、0.5、5、50及び500 ppm:平均検体摂取量は表 32を参照)投与し、血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験が実施された。なお、いずれの投与群においても14日間の投与終了後、7日間の回復期間を設けた。

表 32 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験における平均検体摂取量

投与群	0.5 ppm	5 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.076	0.74	7.43	72.3

血漿中チロシン濃度の経時的変化は表 33 に示されている。血漿中チロシン濃度は、対照群で 84~138 μM であり、5、50 及び 500 ppm 投与群では、投与 1 日後で、それぞれ 629、785 及び 663 μM に上昇、投与期間中ほぼ一定レベルで推移した。また、0.5 ppm 投与群においても、投与 7 日後で 425 μM に上昇した。投与終了後、血中チロシン濃度は減少し、5 ppm 以下の投与群では、対照群のレベルまで低下した。一方で、50 及び 500 ppm 投与群では、投与終了 7 日後の血中チロシン濃度は高値を示しており、減衰は緩慢であった。(参照 49)

表 33 血漿中チロシン濃度の経時的変化

投与群	血漿中チロシン濃度 (μM)			
	投与期間			回復期間
	投与 1 日後	投与 7 日後	投与 10~14 日後	7 日後
0 ppm	122	123	105~130	84
0.5 ppm	126	425*	253~366	97
5 ppm	629*	612	613~616	138
50 ppm	785*	761	677~781	202
500 ppm	663	793*	726~749	555

* : 最大値を示す。

(6) 異なる動物種の培養肝細胞を用いた 4-HPPDase 活性阻害後のチロシン代謝能比較試験

Wistar ラット (雄)、ビーグル犬 (雄)、NZW ウサギ (雄)、ICR マウス (雄) 及びヒト (男性) から得た肝細胞培養系に、検体 (120 μM)、チロシン (100 mg/L) またはその両方を添加し、0、2 及び 4 時間後に培養液及び肝細胞中のチロシン及び 4-HPLA を測定するチロシン代謝能比較試験が実施された。

チロシン濃度は、いずれの処理条件及び動物種の肝細胞においても、培養の前後で大きな変動は認められなかった。

4-HPLA 濃度は、ラット及びイヌではいずれの測定時期においても極めて低かった (定量限界~トレース)。ヒト及びウサギではいずれの処理群にお

いても、処理 0 時間後はトレースまたは検出限界未満であったが、過剰のチロシン存在下で処理 2 時間後には増加した。マウスでは処理 0 時間後でも相当量 (0.12~0.27 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白) の 4-HPLA が検出され、検体処理により明瞭な増加が認められた (1.25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白)。

以上より、ウサギ、ヒト及びマウスでは検体による 4-HPPDase 阻害時に 4-HPLA を介したチロシンの代替代謝経路を利用する効率が高いと考えられた。(参照 50)

(7) 単回経口投与後のラット及びマウスにおける血漿中チロシン濃度及び尿中チロシン代謝物濃度の測定

SD ラット (雄 3 匹) 及び ICR マウス (雄 5 匹) に単回強制経口 (原体: 100 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与し、血漿中チロシン濃度及び尿中チロシン代謝物を測定した。

尿中のチロシン代謝物濃度の経時的変化は表 34 に示されている。

経口投与後、血漿中チロシン濃度は、ラットでは投与 24 時間後に、マウスでは投与 8 時間後に最大濃度に達し(ラット: 427 mg/L、マウス: 111 mg/L)、その後減少した。

尿中チロシン代謝物として測定した、4-HPPA 及び 4-HPLA の投与後 0~48 時間の尿中濃度は、血漿中チロシン濃度とは逆に、マウスの方がラットより 4-HPPA で約 2.3 倍、4-HPLA で約 1.2 倍高かった。特に投与後 0~8 時間で積算量に顕著な差が認められ、ラットに比べマウスの方が 4-HPPA で約 24 倍、4-HPLA で約 12 倍高い値を示した。マウスでは早期からチロシン代謝物が尿中に排泄され、結果として、血漿中のチロシン濃度が減少すると考えられた。

以上より、検体を投与したとき認められるチロシン蓄積の動物種差は、チロシン代謝物が経由したチロシンの排泄能の差に起因すると考えられた。(参照 51)

表 34 尿中チロシン代謝物濃度の経時的変化

動物種	投与量	尿中チロシン代謝物濃度 (mg/kg 体重)			
		4-HPPA		4-HPLA	
		0~8 時間	0~48 時間	0~8 時間	0~48 時間
ラット	溶媒対照	0.016	<0.041	0.039	0.273
	100 mg/kg 体重	2.05	44.0	0.739	23.7
マウス	溶媒対照	0.040	<0.229	0.101	0.597
	100 mg/kg 体重	49.0	101	8.59	29.5

(8) ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いて 14 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与し、血中ホルモン濃度（T₃、T₄ 及び TSH）及び肝薬物代謝酵素（ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD 及び UDPGT）を測定するメカニズム試験が実施された。

表 35 ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験における平均検体摂取量

投与群		50 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.39	407
	雌	4.88	453

5,000 ppm 投与群の雌雄で投与 1 及び 2 週後の体重及び投与 1 週後の摂餌量が対照群に比して有意に低かった。50 ppm 投与群の雌で投与 1 及び 2 週後の体重が対照群に比して有意に低かったが、摂餌量は対照群と同等の値を示した。

血中ホルモン濃度測定において、5,000 ppm 投与群の雄では投与 1 及び 2 週後に T₃ 及び T₄ が減少し、雌では投与 1 週後に T₃ が減少した。50 ppm 投与群においても、雄では投与 1 及び 2 週後に T₃ 及び T₄ が減少し、雌では投与 1 週後に T₃ が減少した。血中 TSH 濃度の有意な変動はいずれの投与群の雌雄にも認められなかった。

臓器重量測定において、5,000 ppm 投与群の雄で肝比重量増加（投与 1 及び 2 週後）、雌で甲状腺絶対及び比重量増加（投与 1 週後）が認められた。50 ppm 投与群の雄では肝絶対（投与 1 週後）及び比重量（投与 1 及び 2 週後）の増加が認められた。

肝薬物代謝酵素活性測定において、ミクロソーム蛋白量は 5,000 及び 50 ppm 投与群の雄において投与 1 及び 2 週後に増加した。5,000 ppm 投与群の雌雄では CYP が増加（雄：投与 1 及び 2 週後、雌：投与 1 週後）し、雌ではさらに、ECOD 及び PROD 活性も増加した（投与 1 及び 2 週後）。同群の雌雄においては 4-ニトロフェノール及び 4-ヒドロキシビフェニールを基質とする UDPGT 活性が増加した（投与 1 及び 2 週後）。50 ppm 投与群の雌雄では CYP が増加（雌雄：投与 1 週後）し、雌で PROD が増加した（投与 1 週後）。同群の雌雄において、4-ニトロフェノールを基質とする UDPGT 活性（投与 1 及び 2 週後）及び雄において 4-ヒドロキシビフェニールを基質とする UDPGT 活性が増加した（投与 1 及び 2 週後）。

以上より、本検体をラットに投与すると、肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモンが過剰代謝されることが示された。しかし、血中 TSH の変

動が認められなかったことから、薬物代謝酵素の誘導による甲状腺への影響は強いものではなく、甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大は起こすものの、その増殖を促すものではないと考えられた。したがって、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で観察された甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は、検体投与による肝臓の薬物代謝酵素誘導の結果誘導された第二相抱合酵素により甲状腺ホルモンが過剰代謝されて生じた変化であると考えられた。(参照 52)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「テフリトリオン」の評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、投与されたテフリトリオンは速やかに吸収され、そのほぼ全量が胆汁経路で糞中に排泄された（糞中排泄：雄；約 81%TAR、雌；約 31~57%TAR）。また、雌では、尿中排泄率が雄より高く、一方、 C_{max} に達する時間は雄の方がわずかに遅く、雌雄差が認められた。吸収されたテフリトリオンは、特に肝臓及び腎臓で高濃度に分布したが、168 時間後には減衰した。尿及び糞中から検出された親化合物は、雄で 4~15%TAR、雌で 23~58%TAR であり、雄の方が代謝されやすい傾向が認められた。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物として F、G 及び K が認められた。主要代謝経路はテトラヒドロフラン環における酸化であると考えられた。

適用作物である水稻を用いた植物体内運命試験が実施された。収穫期における玄米中放射能の大部分は、デンプン、蛋白質、植物体構成成分等に取り込まれていると考えられた。茎葉及び稲わら中の主要成分は親化合物であり、主要代謝物として L が検出された。植物におけるテフリトリオンの主要代謝経路は、ベンゾイル基の加水分解による B の生成、テトラヒドロフラン環の酸化的開裂による L の生成と、その後の脱炭酸による D の生成であると考えられた。

テフリトリオン及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施された。テフリトリオン及び代謝物 B は玄米においていずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、テフリトリオン投与による影響は、主に眼（ラット、イヌ）、体重増加量、血液（貧血、イヌ）及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

本剤の影響は、眼、肝臓に認められた。特に眼の変化は特徴的であった。ラット及びイヌでは角膜炎または角膜上皮細胞変性等の眼球病変が認められたが、一方、マウスでは眼球病変は認められなかった。これらの変化の発生機序を以下のように考えた。本剤と構造の類似するトリケトン系化合物は、肝臓の 4-HPPDase を阻害し、血中チロシン濃度を上昇させ、それに伴い、前眼房水のチロシン濃度の増加がもたらされ、チロシン結晶が角膜上皮細胞のライゾゾームに取り込まれることによって、角膜上皮細胞の変性・壊死及び炎症を引き起こすことが知られている。また、このチロシン代謝能に、動物種差が認められることも知られている。本剤においても、ラットの肝酵素液を用いた試験で 4-HPPDase が阻害され、眼病変の認められたラット及びイヌにおいて、血漿中チロシン濃度が 1,000 μM を超える値を示す一方、マウス及びウサギでは 1,000 μM を超えるような増加は認められないことが示された。また、ラット、ウサギ、イヌ、マウス及びヒトの培養肝細胞を用いた試験では、イヌ及びラットに比べ、ウサギ、マウス及びヒトの培養肝細胞では 4-HPLA の産生能が高いこと、さらに、ラットとマウスの尿中チロシン代謝物の比較から、ラットに比べ、マウスでチロシン代謝物（4-HPPA 及び 4-HPLA）の尿中排泄が速く、マ

ウスでは血漿中にチロシンが蓄積しにくい傾向が認められた。以上の結果から、本剤においても、トリケトン系化合物の 4-HPPDase 阻害剤と同様に、マウス、ウサギ及びヒトでは、ラット及びイヌに比べ、4-HPLA を介した代替チロシン代謝経路による尿中排泄率が高く、血漿中に一定量以上のチロシンの蓄積が認められず、したがって、眼球病変の可能性は極めて低い。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテフリルトリオン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 36 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、無毒性量が設定できなかった。しかし、より長期で、かつ、より低用量の濃度を設定した毒性試験において無毒性量が得られていることから、ラット及びイヌについての無毒性量は得られていると考えられた。また、マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験においては、無毒性量が設定できなかったが、設定用量が高かったことから他の動物種での無毒性量を一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることは妥当と考えられた。

表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性毒性 試験	雄：0.08 雌：0.09	雄：39.0 雌：45.6	雌雄：尿 pH 減少、角膜混濁/血管 新生等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	雄：— 雌：—	雄：11.7 雌：12.9	雌雄：眼球角膜混濁等 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0.08 雌：0.11	雄：2.03 雌：2.83	雌雄：角膜混濁、角膜炎等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄：0.126 P 雌：0.202 F ₁ 雄：0.142 F ₁ 雌：0.204	親動物及び児動物 P 雄：1.25 P 雌：2.03 F ₁ 雄：1.40 F ₁ 雌：2.03	親動物及び児動物：眼球角膜炎等 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	母動物：1 胎児：1	母動物：30 胎児：30	母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：— 雌：—	雄：21.0 雌：27.1	雌雄：胆石、小葉中心性肝細胞肥 大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：10 胎児：0.1	母動物：1,000 胎児：10	母動物：死亡例、体重増加抑制、 摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性毒性 試験	雄：— 雌：—	雄：0.564 雌：0.591	雌雄：眼球角膜上皮細胞変性等
	1年間 慢性毒性 試験	雄：0.102 雌：0.102	雄：0.515 雌：0.514	雌雄：眼球角膜白濁等

—：無毒性量は設定できなかった。
備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.08 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.0008 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.0008 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)	0.08 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

代謝物/分解物

略称	化学名
B	2-クロロ-4-メシル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イル-メトキシ)メチル]安息香酸
C	2-[2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル-4-メチルスルホニル)ベンゾイル]ヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジオン
D	2-[2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-4-メシルベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン
E	2-[2-クロロ-3-[(2,5-ジヒドロキシペンチル)オキシ]メチル]-4-(メチルスルホニル)ベンジル]シクロヘキサン-1,3-ジオン
F	5-[(2-クロロ-3-[(2,6-ジオクロシクロヘキシル)カルボニル]-6-(メチルスルホニル)ベンジル)オキシ]-4-ヒドロキシペンタン酸
G	5-[(2-クロロ-3-[(2,6-ジオクロシクロヘキシル)カルボニル]-6-(メチルスルホニル)ベンジル)オキシ]-4-オクソペンタン酸
H	2-[2-クロロ-3-[(2-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]メチル]-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン
I	2-[2-クロロ-3-[(5-ヒドロキシ-2-オクロペンチル)オキシ]メチル]-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン
J	2-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]メチル]ベンゾイル]-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジオン
K	2-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-[(5-オクロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]メチル]ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン
L	2-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-(カルボキシルメトキシメチル)ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン
M	1,3-プロパンジカルボン酸
N	2-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン
O	ジニトロフラン-2(3H)オン
Pw-B5	(未同定分解物)

原体混在物

略称	化学名
IH	(原体混在物)
IA	(原体混在物)
I13	(原体混在物)
IF	(原体混在物)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P-450 アイソザイム
DMF	N,Nジメチルホルムアミド
ECOD	エトキシマリン O脱アルキル化酵素
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
4-HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
4-HPPA	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%阻害率濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O脱アルキル化酵素
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	チロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<参照>

- 1 農薬抄録テフリトリオン（殺虫剤）（平成19年10月25日改訂）：日本農薬株式会社、2007年、一部公表予定
- 2 ラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝（ADME試験）（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
- 3 ラットにおける胆汁排泄（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
- 4 ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA試験）（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
- 5 ラットの血漿、尿、肝臓及び腎臓中代謝物の消長（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006年、未公表
- 6 水稻における代謝試験（GLP対応）：財団法人残留農薬研究所、2005年、未公表
- 7 好氣的湛水土壤代謝試験（GLP対応）：財団法人残留農薬研究所、2005年、未公表
- 8 好氣的土壤代謝試験（GLP対応）：PTRL West, Inc.（米国）、2007年、未公表
- 9 土壤吸着性試験（GLP対応）：日本農薬株式会社、2004年、未公表
- 10 加水分解試験（予備試験）（GLP対応）：保土谷コントラクトラボ、2004年、未公表
- 11 光分解運命試験（GLP対応）：PTRL West, Inc.（米国）、2007年、未公表
- 12 土壤残留試験結果：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年、未公表
- 13 作物残留試験結果：全国農業強毒組合連合会、2005、2006年、未公表
- 14 生体機能への影響に関する試験（GLP対応）：株式会社化合物安全性研究所、2006年、未公表
- 15 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2004年、未公表
- 16 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：BIOTOXTECH Co., Ltd.（韓国）、2007年、未公表
- 17 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2004年、未公表
- 18 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2004年、未公表
- 19 AE513（原体混在物、代謝物[B]）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2006年、未公表
- 20 M2（原体混在物、代謝物[D]）のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：BIOTOXTECH Co., Ltd.（韓国）、2006年、未公表
- 21 IH（原体混在物）のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：

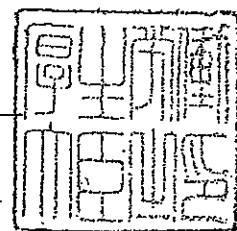
- BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 22 IA (原体混在物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) :
BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 23 I13 (原体混在物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) :
BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 24 IF (原体混在物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) :
BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 25 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Centre de Recherches Biologiques
(仏国)、2004年、未公表
- 26 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Centre de Recherches
Biologiques (仏国)、2004年、未公表
- 27 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Centre de Recherches
Biologiques (仏国)、2006年、未公表
- 28 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :
Bayer CropScience SA (仏国)、2003年、未公表
- 29 イヌにおける90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研
究所、2007年、未公表
- 30 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対
応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英国)、2006年、未公表
- 31 イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究
所、2007年、未公表
- 32 ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (GLP
対応) : Bayer CropScience SA (仏国)、2006年、未公表
- 33 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer
CropScience SA (仏国)、2006年、未公表
- 34 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社化合物安全性研究所、2006
年、未公表
- 35 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社化合物安全性研究所、2006
年、未公表
- 36 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2006年、
未公表
- 37 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd.
(英国)、2004年、未公表
- 38 チャイニーズハムスターの肺細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) :
SafePharm Laboratories Ltd. (英国)、2005年、未公表
- 39 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英国)、
2005年、未公表
- 40 AE513 (原体混在物、代謝物[B]) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) :

- BASF (独国)、2003年、未公表
- 41 M2 (原体混在物、代謝物[D]) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 42 IH (原体混在物) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 43 IA (原体混在物) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 44 I13 (原体混在物) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 45 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) 活性に対する *in vitro* 阻害作用試験 : 財団法人残留農薬研究所、2007年、未公表
- 46 単回経口投与したラット、マウス及びウサギにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化 : 北興化学工業株式会社、2006年、未公表
- 47 単回投与したイヌにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化 : 財団法人残留農薬研究所、2007年、未公表
- 48 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的変化 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2006年、未公表
- 49 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的変化 : 北興化学工業株式会社、2007年、未公表
- 50 異なる動物種の培養肝細胞を用いた 4-GPPDase 活性阻害後のチロシン代謝能比較試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience SA、2006年、未公表
- 51 単回経口投与後のラット及びマウスにおける血漿中チロシン濃度及び尿中チロシン代謝物濃度の測定 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2006年、未公表
- 52 ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験 : 財団法人残留農薬研究所、2007年、未公表
- 53 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tefuryltrione_200111.pdf)
- 54 第 222 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai222/index.html>)
- 55 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai21/index.html)
- 56 テフリトリオンの食品健康影響評価に係る資料追加提出について : マイティエーワン協議会、2008年、未公表
- 57 第 24 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai24/index.html)
- 58 第 46 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai_dai46/index.html)

厚生労働省発食安第0413002号
平成 2 1 年 4 月 1 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



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

ピラスルホトール

平成21年5月26日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年4月13日厚生労働省発食安第0413002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項の規定に基づくピラスルホトールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ピラスルホトール

1. 品目名：ピラスルホトール (Pyrasulfotole)

2. 用途：除草剤

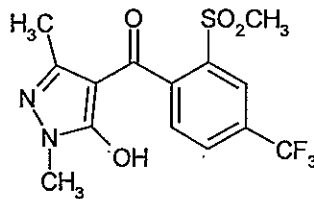
麦類の広葉雑草用除草剤であり、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することにより、プラストキノンの生合成が阻害されることで作用すると考えられている。

3. 化学名

(5-hydroxy-1,3-dimethylpyrazole-4-yl) (α, α, α -trifluoro-2-mesyl-*p*-tolyl) methanone (IUPAC)

(5-hydroxy-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl) [2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]methanone (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{13}F_3N_2O_4S$
分子量	362.3
水溶解度	2.3 g/L (蒸留水において) 4.2 g/L (pH 3.9) 69.1 g/L (pH 5.9) 49.0 g/L (pH 5.2) (いずれも 20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} =$ 0.276 (pH 4) -1.362 (pH 7) -1.580 (pH 9) (いずれも 20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用雑草の範囲及び使用方法

本剤の適用雑草の範囲及び使用方法は以下のとおり。

本剤については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づき、小麦、大麦、ライ麦、えんぱく、牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛の食用部分、豚の筋肉、豚の脂肪、豚の食用部分、山羊の筋肉、山羊の脂肪、山羊の肝臓、山羊の食用部分、羊の筋肉、羊の脂肪、羊の肝臓、羊の食用部分、馬の筋肉、馬の脂肪、馬の肝臓、馬の食用部分、乳、家きんの筋肉、家きんの脂肪、家きんの食用部分、卵に係る残留基準の設定が要請されている。

【海外での使用方法 (米国)】

(1) 37.5 g/L ピラスルホトール+210 g/L プロモキシニル+9.38 g/L メフェンピルジエチル混合乳剤

作物名	適用雑草名	使用量		使用時期	使用回数	使用方法
		製品	水量			
小麦 大麦 えんぱく ライ小麦	一年生広葉雑草	1L/ha	47~187 L/ha	止葉出葉期 まで	1回	雑草茎葉散布

(2) 50 g/L ピラスルホトール+12.5 g/L メフェンピルジエチル混合乳剤

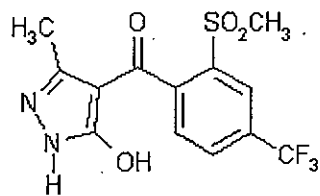
作物名	適用雑草名	使用量		使用時期	使用回数	使用方法
		製品	水量			
小麦 大麦 えんぱく ライ小麦	一年生広葉雑草	1L/ha	47~187 L/ha	止葉出葉期 まで	1回	雑草茎葉散布

6. 作物残留試験結果

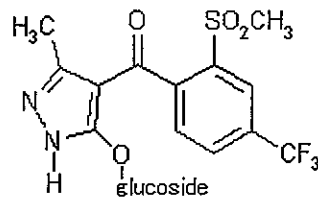
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ピラスルホトール
- (5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン (以下、代謝物M1)
- 3-メチル-4-[[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル D-グルコピラノシド (代謝物M1の O-グルコシド。以下、代謝物M2)



【代謝物M1】



【代謝物M2】

② 分析法の概要

試料をアセトニトリル/水/塩酸混液で抽出後、抽出液を60℃に加熱し30分以上保った後、冷却し、C18固相抽出カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計(HPLC-MS/MS)で定量する。

なお、抽出操作中に代謝物M2は代謝物M1に加水分解されるため、代謝物M1及び代謝物M2が代謝物M1として分析される。

定量限界：ピラスルホトール 0.01~0.02 ppm

代謝物M1 0.01~0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要を、別紙1にまとめた。

7. 乳牛における残留試験結果

乳牛に対して、飼料中濃度としてピラスルホトール3、9及び30ppm相当を含有するゼラチンカプセルを29日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓中のピラスルホトールを測定した。また、牛乳については、投与開始後、1、3、5、7、10、14、21、24、26及び28日目に搾乳したものを測定した。(定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓0.010ppm、乳0.005ppm)。結果については表1参照。

表1. 組織中の最大残留 (ppm)

	3ppm 投与群	9ppm 投与群	30ppm 投与群
筋肉	<0.010	<0.010	<0.010
脂肪	<0.010	<0.010	0.014
肝臓	1.23	1.59	1.94
腎臓	0.222	0.424	0.414
牛乳	<0.005	<0.005	0.013

上記の結果に関連して、米国及びカナダにおいては畜牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^{註)}) を 0.39ppm としている。

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

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

8. 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における移行性試験は実施されていないが、別途代謝試験が実施されている。

異なる 2 種類の部位を ¹⁴C で標識したピラスルホトールを飼料中濃度として 8.6 ppm 又は 10.5 ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを産卵鶏に対して 14 日間投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び鶏卵中に含まれるピラスルホトール及び代謝物 M1 の同定を行った (定量限界 : 0.001 ppm)。

ピラスルホトールは、組織中放射能濃度として筋肉中では 92.9~95.3%TRR (0.018~0.036 ppm)、脂肪では 97.1~97.7%TRR (0.014~0.064 ppm)、肝臓では 93.3~94.6%TRR (1.215~1.456 ppm)、鶏卵では 47.4~83.8%TRR (0.001~0.002 ppm) を占めていた。

また、上記の結果に関連して、米国では MTDB を 0.058 ppm と評価しており、この値から算出されるピラスルホトール及び代謝物 M1 の推定濃度は、筋肉で 0.00025 ppm、脂肪で 0.00043 ppm 及び肝臓で 0.010 ppm としているほか、鶏卵については抽出可能な TRR として <0.01ppm であると推定している。

9. 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 8 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0828003 号により食品安全委員会あて意見を求めたピラスルホトールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 1.0 mg/kg 体重/day

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	慢性毒性/発がん性併合試験
(期間)	2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

10. 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、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、米国、カナダ、EU、オーストラリアにおいて、穀類及び畜産物に基準値が設定されている。

11. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ピラスルホトール本体及び代謝物M1（ただし、農産物では代謝物M2を含む）

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてピラスルホトール（親化合物）及び代謝物M1と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

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ピラスルホトール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1日摂取量（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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	4.7
幼小児（1～6歳）	10.2
妊婦	4.8
高齢者（65歳以上）	4.5

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

ピラスルホトール 海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ※
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	34	37.5 g/L ピラスルホトール +210 g/L プロモキシニル +9.38 g/L メフェンビルジエチル 混合乳剤	0.037~0.051 kg ai/ha 散布	1回	40~69日	圃場1~34 全て <0.02
小麦 (玄麦)	32	50 g/L ピラスルホトール +12.5 g/L メフェンビルジエチル 混合乳剤	0.049~0.053 kg ai/ha 散布	1回	40~69日	圃場1~32 全て <0.02
大麦 (玄麦)	24	37.5 g/L ピラスルホトール +210 g/L プロモキシニル +9.38 g/L メフェンビルジエチル 混合乳剤	0.035~0.080 kg ai/ha 散布	1回	34~70日	圃場1~24 全て <0.02
大麦 (玄麦)	24	50 g/L ピラスルホトール +12.5 g/L メフェンビルジエチル 混合乳剤	0.048~0.102 kg ai/ha 散布	1回	34~70日	圃場1~24 全て <0.02
えん麦 (玄麦)	24	37.5 g/L ピラスルホトール +210 g/L プロモキシニル +9.38 g/L メフェンビルジエチル 混合乳剤	0.04 kg ai/ha・散布	1回	44	圃場1 <0.02
			0.038 kg ai/ha・散布		43	圃場2 <0.02
			0.039 kg ai/ha・散布		38	圃場3 0.20
			0.038 kg ai/ha・散布		45	圃場4 0.04
			0.037 kg ai/ha・散布		45	圃場5 0.03
			0.037 kg ai/ha・散布		44	圃場6 0.09
			0.039 kg ai/ha・散布		44	圃場7 0.08
			0.037 kg ai/ha・散布		50	圃場8 0.14
			0.039 kg ai/ha・散布		44	圃場9 0.03
			0.038 kg ai/ha・散布		42	圃場10 0.03
			0.038 kg ai/ha・散布		46	圃場11 0.04
			0.038 kg ai/ha・散布		45	圃場12 0.02
			0.037 kg ai/ha・散布		41	圃場13 0.04
			0.038 kg ai/ha・散布		35	圃場14 <0.02
			0.038 kg ai/ha・散布		40	圃場15 <0.02
			0.038 kg ai/ha・散布		42	圃場16 <0.02
			0.037 kg ai/ha・散布		45	圃場17 <0.02
			0.037 kg ai/ha・散布		45	圃場18 <0.02
			0.035 kg ai/ha・散布		45	圃場19 <0.02
			0.037 kg ai/ha・散布		41	圃場20 <0.02
0.037 kg ai/ha・散布	45	圃場21 <0.02				
0.037 kg ai/ha・散布	42	圃場22 <0.02				
0.037 kg ai/ha・散布	35	圃場23 0.03				
0.038 kg ai/ha・散布	24	圃場24 <0.02				
えん麦 (玄麦)	25	50 g/L ピラスルホトール +12.5 g/L メフェンビルジエチル 混合乳剤	0.051 kg ai/ha・散布	1回	44	圃場1 <0.02
			0.050 kg ai/ha・散布		43	圃場2 <0.02
			0.049 kg ai/ha・散布		38	圃場3 0.17
			0.050 kg ai/ha・散布		45	圃場4 0.03
			0.048 kg ai/ha・散布		45	圃場5 0.03
			0.049 kg ai/ha・散布		44	圃場6 <0.02
			0.051 kg ai/ha・散布		44	圃場7 0.09
			0.050 kg ai/ha・散布		50	圃場8 0.08
			0.052 kg ai/ha・散布		44	圃場9 0.03
			0.041 kg ai/ha・散布		45	圃場10 0.02
			0.051 kg ai/ha・散布		45	圃場11 0.02
			0.050 kg ai/ha・散布		42	圃場12 0.02
			0.050 kg ai/ha・散布		46	圃場13 0.04
			0.050 kg ai/ha・散布		45	圃場14 0.02
			0.050 kg ai/ha・散布		41	圃場15 0.05
			0.051 kg ai/ha・散布		35	圃場16 0.02
			0.050 kg ai/ha・散布		40	圃場17 <0.02
			0.051 kg ai/ha・散布		42	圃場18 <0.02
			0.051 kg ai/ha・散布		45	圃場19 <0.02
			0.050 kg ai/ha・散布		45	圃場20 <0.02
0.049 kg ai/ha・散布	45	圃場21 <0.02				
0.049 kg ai/ha・散布	41	圃場22 <0.02				
0.052 kg ai/ha・散布	45	圃場23 <0.02				
0.049 kg ai/ha・散布	35	圃場24 0.03				
0.049 kg ai/ha・散布	24	圃場25 0.02				

※ピラスルホトール、代謝物M1及びその0-グルコシドをピラスルホトールに換算したものの和

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		
小麦	0.02		IT		0.02	アメリカ	【<0.02(n=66)】
大麦	0.02		IT		0.02	アメリカ	【<0.02(n=48)】
ライ麦	0.02		IT		0.02	アメリカ	【小麦、大麦、えん麦を参照】
その他の穀類	0.08		IT		0.08	アメリカ	【<0.02-0.20(n=49)(えん麦)】
牛の筋肉	0.02		IT		0.02	アメリカ	
豚の筋肉	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02		IT		0.02	アメリカ	
牛の脂肪	0.02		IT		0.02	アメリカ	
豚の脂肪	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02		IT		0.02	アメリカ	
牛の肝臓	0.35		IT		0.35	アメリカ	
豚の肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.35		IT		0.35	アメリカ	
牛の腎臓	0.06		IT		0.06	アメリカ	
豚の腎臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.06		IT		0.06	アメリカ	
牛の食用部分	0.06		IT		0.06	アメリカ	
豚の食用部分	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.06		IT		0.06	アメリカ	
乳	0.01		IT		0.01	アメリカ	
鶏の筋肉	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家きんの筋肉	0.02		IT		0.02	アメリカ	
鶏の脂肪	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家きんの脂肪	0.02		IT		0.02	アメリカ	
鶏の肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家きんの肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
鶏の腎臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家きんの腎臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
鶏の食用部分	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家きんの食用部分	0.02		IT		0.02	アメリカ	
鶏の卵	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家きんの卵	0.02		IT		0.02	アメリカ	

(別紙3)

ピラスルホトール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.02	2.3	1.6	2.5	1.7
大麦	0.02	0.1	0.0	0.0	0.1
ライ麦	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.08	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.35	20.1	11.5	21.2	20.1
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
家禽の肉類	0.02	0.4	0.4	0.3	0.4
家禽の卵類	0.02	0.8	0.6	0.8	0.8
計		25.2	16.1	26.7	24.5
ADI比 (%)		4.7	10.2	4.8	4.5

高齢者については畜産物、妊婦については家きんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成19年 8月17日 インポートトレランスによる基準値設定要請（小麦、畜産物等）
平成19年 8月28日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 8月30日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 5月 9日 第15回農薬専門調査会確認評価第一部会
平成20年 9月30日 第43回農薬専門調査会幹事会
平成20年10月16日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年11月20日 食品安全委員会（報告）
平成20年11月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年 4月13日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成21年 4月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●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 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○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 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元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 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部部長 |
| 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 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー |
| 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)

ピラスルホトール

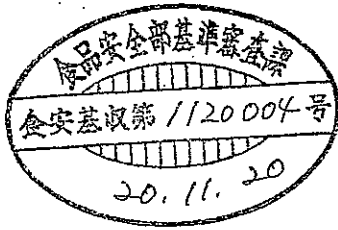
食品名	残留基準値 注1)
	DDM
小麦	0.02
大麦	0.02
ライ麦	0.02
その他の穀類 注2)	0.08
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物 注3) の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.35
豚の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.35
牛の腎臓	0.06
豚の腎臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.06
牛の食用部分	0.06
豚の食用部分	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.06
乳	0.01
鶏の筋肉	0.02
その他の家きん 注4) の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.02
その他の家きんの脂肪	0.02
鶏の肝臓	0.02
その他の家きんの肝臓	0.02
鶏の腎臓	0.02
その他の家きんの腎臓	0.02
鶏の食用部分	0.02
その他の家きんの食用部分	0.02
鶏の卵	0.02
その他の家きんの卵	0.02

(注1) 今回基準値を設定するピラスルホトールは、ピラスルホトール、代謝物(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンをピラスルホトールに換算したものの和をいうこと。(ただし、農産物においては、代謝物3-メチル-4-[[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イル D-グルコピラミドを含む。)

(注2) 「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

(注3) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

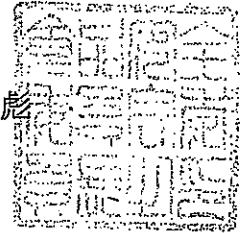
(注4) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第1265号
平成20年11月20日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年8月28日付け厚生労働省発食安第0828003号をもって貴省から当委員会に意見を求められたピラスルホトールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ピラスルホトールの一日摂取許容量を0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ピラズルホトール

2008年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 動物体内運命試験（ラット、高用量）	7
① 血中濃度推移	7
② 排泄	7
③ 体内分布	8
④ 代謝物同定・定量	8
(2) 動物体内運命試験（ラット、低用量）	9
① 排泄試験	9
② 体内分布	9
③ 代謝物同定・定量	10
(3) 動物体内運命試験（ヤギ）	10
① 乳汁への排泄及び可食部における残留量	10
② 可食部中の代謝物同定・定量	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) 小麦	12
(2) 薬害軽減剤の影響試験	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	14
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15

(2) 水中光分解試験	16
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	16
7. 家畜残留試験	17
8. 一般薬理試験	18
9. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験	18
(2) 急性神経毒性試験	18
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
11. 亜急性毒性試験	19
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	20
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
(5) 90日間亜急性毒性試験(代謝物 M5、ラット)	22
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	24
13. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	28
(4) 発達神経毒性試験(ラット)	28
(5) 発生毒性試験(代謝物 M5、ラット)	29
14. 遺伝毒性試験	30
15. その他の試験	30
(1) チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差	30
(2) チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差	31
(3) ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響	32
(4) チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響	32
III. 食品健康影響評価	33
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	36
▪ 別紙2: 検査値等略称	37
▪ 参照	38

<審議の経緯>

- 2007年 8月 17日 インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
2007年 8月 28日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安第 0828003 号）、関係書
類の接受（参照 1～50）
2007年 8月 30日 第 204 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 51）
2008年 5月 9日 第 15 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 52）
2008年 9月 30日 第 43 回農薬専門調査会幹事会（参照 53）
2008年 10月 16日 第 258 回食品安全委員会（報告）
2008年 10月 16日 より 11月 14日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 11月 19日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 11月 20日 第 263 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>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

白井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

広葉雑草用除草剤「ピラスルホトール」(CAS No.365400-11-9) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(小麦)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、家畜残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(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、ピラスルホトール投与による影響は、主に角膜及び尿路系に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットで角膜に扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、マウスで膀胱に移行上皮乳頭腫及び移行上皮細胞癌、前立腺部尿道に移行上皮細胞癌が低頻度に発生したが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.0 mg/kg 体重/日であったので、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。

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：ピラスルホトール

英名：pyrasulfotole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(5-ヒドロキシ-1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)(α,α,α -トリフルオロ-2-メシル-*p*-トリル)メタノン

英名：(5-hydroxy-1,3-dimethylpyrazole-4-yl)(α,α,α -trifluoro-2-mesyl-*p*-tolyl)methanone

CAS (No.365400-11-9)

和名：(5-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1*H*ピラゾール-4-イル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

英名：(5-hydroxy-1,3-dimethyl-1*H*pyrazol-4-yl)[2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]methanone

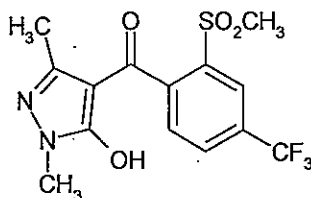
4. 分子式

$C_{14}H_{13}F_3N_2O_4S$

5. 分子量

362.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピラスルホトールは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発された麦類の広葉雑草用除草剤である。作用機構は、植物体のプラストキノン合成経路に關与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) の阻害である。我が国での農薬登録申請はないが、海外では米国、カナダ及び豪州において登録されている。今回、バイエルクロップサイエンス株式会社からインポートトランス申請 (小麦、大麦等) がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、ピラスルホトールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]ピラスルホトール) 及びピラゾール環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([pyr- ^{14}C]ピラスルホトール) 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ピラスルホトールに換算した。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) 動物体内運命試験 (ラット、高用量)

① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe- ^{14}C]ピラスルホトールを高用量 (100 mg/kg 体重) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血中放射能の最高濃度到達時間 (T_{\max}) は 0.5 時間、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 4.2 ~ 6.3 時間と短く、放射能の初期消失は速やかであった。雌雄いずれにおいても、血中放射能濃度は投与 1 時間後には最高濃度 (C_{\max}) の約 1/2 に減少した。(参照 2)

表 1 血中放射能濃度推移

パラメーター	雄	雌
T_{\max} (時間)	0.5	0.5
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	75.5	56.8
$T_{1/2}$ (時間)	4.24	6.28

② 排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe- ^{14}C]ピラスルホトールを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

雌雄いずれにおいても、投与後 72 時間で投与放射能はほぼ完全に尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 72 時間における尿中排泄量は、雄で総投与放射能 (TAR) の約 75%、雌で約 85%TAR、糞中排泄量は雄で約 12%TAR、雌で約 8%TAR であった。尿及び糞中排泄はいずれも速やかで、大部分が投与後 24 時間で排泄された。呼気への排泄は認められなかった。投与 72 時間後の臓器及び組織中における残留放射能は 0.4%TAR 未満であった。(参照 2)

表 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料		雄	雌
投与後 24 時間	尿	69.5	79.5
	糞	11.1	7.0
投与後 72 時間	尿	74.7	84.4
	糞	11.6	8.0

③ 体内分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-¹⁴C]ピラスルホトールを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与 72 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は低く、血液（心臓）、血漿（心血）、脳、脂肪、精巣、卵巣及び筋肉から放射能は検出されなかった。放射能の体内分布は雌雄で類似し、残留放射能濃度は雌雄とも肝臓で最も高く（1.34～1.59 µg/g）、次いで腎臓で高かった（0.42～0.84 µg/g）。（参照 2）

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	投与 72 時間後
高用量	[phe- ¹⁴ C] ピラスル ホトール	雄	肝臓 (1.34)、腎臓 (0.42)、胃腸管 (0.23)、カーカス (0.22)
		雌	肝臓 (1.59)、腎臓 (0.84)、カーカス (0.31)、胃腸管 (0.23)

④ 代謝物同定・定量

排泄試験[1.(1)②]において投与後 48 時間で得られた尿及び投与後 24 時間に得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 4 に示されている。

尿及び糞中放射能の主要成分は親化合物であり、雌雄いずれにおいても 99%TAR 以上を占めた。代謝物として M1（脱メチル）、M4（ヒドロキシメチル）及び M5（カルボン酸）が少量検出された。（参照 2）

表 4 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与量	標識体	性別	試料	親化合物	代謝物
高用量	[phe- ¹⁴ C] ピラスル ホトール	雄	尿	72.8	M1 (1.3)、M4 (0.2)、M5 (0.2)
			糞	9.5	M1 (0.8)、M5 (0.5)、M4 (0.2)
			ケージ洗浄液	17.1	M1 (0.4)
			合計	99.4	M1 (2.5)、M5 (0.7)、M4 (0.4)
		雌	尿	83.3	M1 (0.8)
			糞	6.3	M5 (0.4)、M1 (0.3)、M4 (0.1)
			ケージ洗浄液	9.7	M1 (0.3)
			合計	99.3	M1 (1.3)、M5 (0.4) M4 (0.1)

(2) 動物体内運命試験 (ラット、低用量)

① 排泄

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを、低用量 (10 mg/kg 体重) で単回経口投与または静脈内投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

標識体及び投与経路によらず、投与後 48 時間で投与放射能はほぼ完全に尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間における尿中排泄量は経口投与で 73~75%TAR、静脈内投与で約 87~91%TAR、糞中排泄量は経口投与で約 31~32%TAR、静脈内投与で約 8~10%TAR であった。尿及び糞中排泄はいずれも速やかであり、尿では投与後 6 時間、糞では投与後 24 時間で大部分が排泄された。呼気への排泄は認められなかった。投与 48 時間後の臓器及び組織またはカーカス中における残留放射能は 1.0%TAR 以下であった。(参照 3)

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料		経口投与		静脈内投与	
		[phe- ¹⁴ C]ピラ スルホトール	[pyr- ¹⁴ C]ピラ スルホトール	[phe- ¹⁴ C]ピラ スルホトール	[pyr- ¹⁴ C]ピラ スルホトール
投与後 6 時間	尿	62.4	56.8	82.7	84.1
投与後 24 時間	糞	30.0	31.1	9.6	7.4
投与後 48 時間	尿	73.0	75.0	86.7	90.7
	糞	31.2	31.9	10.4	8.0

② 体内分布

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを、低用量で単回経口投与または静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

投与 48 時間後 ([phe-¹⁴C]標識体の経口投与群のみ 52 時間後) の臓器及び組織中残留放射能濃度は 2%TAR 以下であった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は肝臓で最も高く (1.54~1.79 µg/g)、次いで腎臓で高かった (0.33~0.41 µg/g) が、その他の臓器・組織における濃度は 0.2 µg/g 未満であった。(参照 3)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	標識体	投与 48 時間後
経口 投与 ^a	[phe- ¹⁴ C]ピラ スルホトール	肝臓(1.77)、腎臓(0.33)、その他はすべて 0.2 µg/g 未満
	[pyr- ¹⁴ C]ピラ スルホトール	肝臓(1.79)、腎臓(0.41)、その他はすべて 0.2 µg/g 未満
静脈内 投与	[phe- ¹⁴ C]ピラ スルホトール	肝臓(1.54)、腎臓(0.35)、その他はすべて 0.2 µg/g 未満
	[pyr- ¹⁴ C]ピラ スルホトール	肝臓(1.66)、腎臓(0.35)、その他はすべて 0.2 µg/g 未満

a : [phe-¹⁴C]標識体の経口投与群のみ、投与 52 時間後にと殺

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1.(2)①]において投与後 48～52 時間で得られた尿及び投与後 24 時間に得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 7 に示されている。

いずれの投与経路においても、尿及び糞中放射能の主要成分は親化合物であり、約 87～95% TAR を占めた。代謝物として、M1 が経口投与で約 8% TAR、静脈内投与で約 6% TAR と親化合物に次いで多く認められた。その他に M4 及び M5 ([phe-¹⁴C]標識体のみ) が少量検出された。糞中における親化合物の割合は、経口投与群の方が静脈内投与群に比して高かったが、これは未吸収の割合が高かったためと考えられた。(参照 3)

表 7 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与群	標識体	試料	親化合物	代謝物
経口 投与	[phe- ¹⁴ C] ピラスルホトール	尿	66.7	M1 (4.4)、M4 (1.4)、M5 (0.6)
		糞	22.9	M1 (3.7)、M5 (0.9)、M4 (0.6)
		合計	89.7	M1 (8.1)、M4 (2.0)、M5 (1.4)
	[pyr- ¹⁴ C] ピラスルホトール	尿	67.9	M1 (4.5)、M4 (1.4)
		糞	27.4	M1 (3.6)、M4 (0.9)
		合計	95.4	M1 (8.0)、M4 (2.3)
静脈内 投与	[phe- ¹⁴ C] ピラスルホトール	尿	80.9	M1 (3.7)、M5 (1.1)、M4 (1.0)
		糞	5.84	M1 (2.7)、M4 (0.5)、M5 (0.4)
		合計	86.7	M1 (6.4)、M4 (1.5)、M5 (1.4)
	[pyr- ¹⁴ C] ピラスルホトール	尿	85.5	M1 (4.1)、M4 (1.1)
		糞	4.48	M1 (2.2)、M4 (0.3)
		合計	90.0	M1 (6.2)、M4 (1.4)

(3) 動物体内運命試験 (ヤギ)

① 乳汁への排泄及び可食部における残留量

Saanen 種泌乳期ヤギ(一群 2 頭)に、[phe-¹⁴C]ピラスルホトールを 0.93 mg/kg 体重/日、または [pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを 1.24 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。乳汁試料は投与後毎日 2 回採取し、午後に採取した試料と翌日の午前中に採取した試料を混合した。最終投与 23 時間後にと殺し、筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓試料を採取した。

乳汁及び可食部における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

いずれの標識体投与群においても、乳汁中では、投与直後に少量の放射能が検出され (0.016～0.039 µg/g)、その濃度は 3 日間の連続投与でもほとんど変化しなかった。可食部については、と殺時の肝臓から最高濃度の放射能が検出され (約 1.5～1.7 µg/g)、次いで腎臓における残留濃度が高かった (約 0.3～0.5 µg/g)。筋

肉及び脂肪における残留濃度は低かった (0.007~0.011 µg/g)。(参照 4、5)

表 8 乳汁及び可食部における残留放射能濃度

試料	投与日数	残留値 (µg/g)	
		[phe- ¹⁴ C] ピラスルホトール	[pyr- ¹⁴ C] ピラスルホトール
乳汁	1	0.016	0.039
	2	0.017	0.031
	3	0.017	0.044
筋肉	3	0.011	0.007
脂肪	3	0.010	0.008
腎臓	3	0.533	0.269
肝臓	3	1.48	1.72

② 可食部中の代謝物同定・定量

前述の試験[1.(3)①]で得られた乳汁、筋肉、腎臓及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

いずれの標識体投与群においても、乳汁及び可食部中の総残留放射能 (TRR) の主要成分は親化合物であった。

[phe-¹⁴C]ピラスルホトール投与群では、乳汁中に M1 及び M4 が、筋肉中に M4 が認められた。肝臓及び腎臓から代謝物は検出されなかった。脂肪からの抽出放射能量は微量であったことから、代謝物は同定されなかった。

[pyr-¹⁴C]ピラスルホトール投与群では、乳汁中に未同定物質 3 成分が認められ、肝臓からは M1 及び未同定物質 1 成分が認められた。脂肪及び筋肉からの抽出放射能量は微量であったことから、代謝物の同定は実施されなかった。腎臓では、抽出液から親化合物が同定されたが、その他の成分は検出されなかった。(参照 4、5)

表 9 乳汁、筋肉、腎臓及び肝臓中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料	親化合物	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピラスルホトール	乳汁	82.7	M1 (11.7)、M4 (4.4)
	筋肉	80.2	M4 (8.3)
	腎臓	99.6	—
	肝臓	95.5	—
[pyr- ¹⁴ C] ピラスルホトール	乳汁	38.3	未同定物質 3 成分合計 (29.4)
	腎臓	92.4	—
	肝臓	93.3	M1 (1.4)、未同定物質 (1.7)

—: 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

春蒔き小麦（品種：Triso）の分けつ期に、[phe-¹⁴C]ピラスルホトールまたは [pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを 100 g ai/ha（通常量）の用量で散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理直後（処理溶液が乾いた後）、処理 27 または 28 日後及び 49 または 50 日後に茎葉部を、処理 89 または 90 日後に麦わら及び玄麦を採取した。

散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物は表 10 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピラスルホトールを散布した小麦試料中の残留放射能は、処理直後に 25%TRR が洗浄液から、74%TRR が抽出液から回収された。処理 28 日から 90 日後の茎葉部からは洗浄による放射能の回収はなく、83~89%TRR が有機溶媒により抽出された。処理 90 日後に収穫した玄麦中からは 95%TRR が抽出された。

[pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを散布した小麦の場合は、散布直後は洗浄液から 22%TRR が回収され、77%TRR が有機溶媒で抽出された。処理 27 日後の茎葉部からは 82%TRR が抽出されたが、その後は残留放射能の抽出率は低下し、89 日後のわらでは 52%TRR が抽出された。処理 89 日後に収穫した玄麦中からは 23%TRR が抽出された。

いずれの標識体処理区においても、処理後残留放射能濃度は経時的に減少し、親化合物は処理直後の試料のみから検出された。代謝物としては、[phe-¹⁴C]ピラスルホトール処理区から M5 及び M2 が、[pyr-¹⁴C]ピラスルホトール処理区から M2 が検出された。

主要代謝経路は、①脱メチル化による M1 の生成、その後のグルコースとの抱合化による M2 の生成、②ピラゾール環-カルボニル結合の開裂による M5 の生成であると考えられた。（参照 6、7）

表 10 散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物

標識体	[phe- ¹⁴ C]ピラスルホトール					[pyr- ¹⁴ C]ピラスルホトール				
	0日	28日	50日	90日		0日	27日	49日	89日	
試料	茎葉部			わら	玄麦	茎葉部			わら	玄麦
総残留放射能濃度 (mg/kg)	11.0	0.44	0.18	0.55	0.30	11.5	0.47	0.06	0.38	0.03
ピラスルホトール (%TRR)	84.8	ND	ND	ND	ND	86.2	ND	ND	ND	ND
M2 (%TRR)	0.8	34.2	10.4	5.1	-	0.9	43.4	25.4	21.7	0.7
M5 (%TRR)	11.5	26.1	61.8	66.0	89.5	/	/	/	/	/
未抽出残留物 (%TRR)	1.1	1.6	11.5	1.7	4.8	1.1	1.8	34.8	4.1	20.0

ND：検出されず

(2) 薬害軽減剤の影響試験

ピラスルホトールは、薬害軽減剤であるメフェンピルジエチルとの混合剤での使用が計画されているため、本試験は、薬害軽減剤の存在下での代謝を調べることを目的として実施された。

春蒔き小麦（品種：Triso）の分けつ期に、[phe-¹⁴C]ピラスルホトール（110 g ai/ha）と非標識のメフェンピルジエチルを1.6対1の割合で混合して散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理直後（処理溶液が乾いた後）、処理 21 日に青刈り茎葉部を、処理 44 日後に飼料用茎葉部を、処理 79 日後に麦わら及び玄麦を採取した。

散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物は表 11 に示されている。

小麦試料中の総残留放射能濃度および同定された代謝物の種類には、いずれの時点においても薬害軽減剤添加による影響は認められなかったが、茎葉部における親化合物及び M2 及び M5 の残留値には、薬害軽減剤の添加区で低下が認められた。

玄麦から親化合物は検出されず、玄麦における唯一の成分は代謝物 M5 であった。茎葉部及びわらにおける同定された主要残留成分は親化合物、代謝物 M2 及び M5 であり、日数が経過するに従い M5 の割合が増加した。

主要代謝経路は、①脱メチルによる M1 の生成、その後のグルコースとの抱合化による M2 の生成、②M1 のグルタチオン抱合を経由した M3 の生成、③ピラゾール環-カルボニル結合の開裂による M5 の生成であると考えられた。（参照 8）

表 11 散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物

処理後日数		21 日		44 日		79 日			
試料		青刈り茎葉部		飼料用茎葉部		わら		玄麦	
薬害軽減剤の有無		有	無	有	無	有	無	有	無
総残留放射能濃度	mg/kg	2.40	2.44	3.14	3.12	2.90	2.80	0.16	0.24
	%TRR	7.3	28.7	4.4	12.1	4.6	7.5	ND	ND
ピラスルホトール	mg/kg	0.18	0.71	0.14	0.37	0.13	0.21	ND	ND
	%TRR	7.3	28.7	4.4	12.1	4.6	7.5	ND	ND
M2	mg/kg	1.04	0.74	1.16	0.80	0.81	0.55	ND	ND
	%TRR	43.5	30.2	36.7	25.7	27.9	19.6	ND	ND
M3	mg/kg	0.19	0.0	0.28	0.17	0.28	0.16	ND	ND
	%TRR	7.8	3.8	8.9	5.4	9.6	5.7	ND	ND
M5	mg/kg	0.39	0.49	0.78	1.06	0.88	1.04	0.15	0.23
	%TRR	16.3	20.1	24.9	33.6	30.5	37.2	97.6	97.7
未抽出残留物	mg/kg	0.06	0.08	0.16	0.21	0.19	0.22	0.004	0.005
	%TRR	2.5	3.5	5.2	6.7	6.4	7.7	2.4	2.3

ND：検出されず

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを、壤質砂土（米国ノースカロライナ州）、シルト質壤土（米国ノースダコタ州）及び砂壤土（ドイツモンハイム）に、0.13～0.14 mg/kg となるように添加し、25℃の暗条件下で最長 358 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 12 に示されている。

いずれの土壤においても、親化合物は試験終了時には総処理放射能（TAR）の 17～25%までに減少した。抽出放射能は経時的に減少し、試験終了時には 19～39%TAR となった。それに伴い、未抽出（結合性）残留物が 30～62%TAR に達し、CO₂が 16～41%TAR に達した。揮発性有機物はほとんど生成されなかった。いずれの土壤においても、[phe-¹⁴C]ピラスルホトール処理区では分解物 M5 が同定され、その量は壤質砂土で最大 12.2%TAR（処理 7 日後）、シルト質壤土で最大 3.8%TAR（処理 30 日後）、砂壤土で最大 8.9%TAR（処理 14 日後）であった。

未抽出残留物を腐植の画分化法に従い分画したところ、壤質砂土及び砂壤土ではフルボ酸画分に、シルト質壤土ではヒューミン画分に最も多くの放射能が分画された。

好氣的土壤における主要分解物は CO₂及び M5 であり、主要分解経路は、ピラゾール環の開裂による M5 の生成であると考えられた。ピラスルホトールの推定半減期は、壤質砂土で 11 日、シルト質壤土で 72 日、砂壤土で 32 日と算出された。（参照 9～11）

表 12 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壌	壤質砂土 (処理 358 日後)		シルト質壤土 (処理 358 日後)		砂壤土 (処理 120 日後)	
	[phe- ¹⁴ C] ピラスル ホトール	[pyr- ¹⁴ C] ピラスル ホトール	[phe- ¹⁴ C] ピラスル ホトール	[pyr- ¹⁴ C] ピラスル ホトール	[phe- ¹⁴ C] ピラスル ホトール	[pyr- ¹⁴ C] ピラスル ホトール
総抽出放射能	38.5	36.2	29.3	26.6	23.3	19.0
ピラスルホトール	20.2	22.8	24.9	22	18.9	17.3
M5	4.2		1		2.3	
未同定物質合計	14.1	13.3	3.5	4.6	2.1	1.7
CO ₂	17.3	18.6	40.5	33.5	16.3	18.0
揮発性有機物	0.2	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	43.2	44.8	30.1	30.7	60.1	62.1

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを、壤質砂土（米国ノースカロライナ州）に 0.07 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 30 日間静置した。好氣的条件 30 日後に湛水して嫌氣的条件とし、20℃の暗条件下で

120 日間インキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的土壤における放射能分布は表 13 に示されている。

ピラスルホトールは、好氣的条件下では処理 30 日後に 66~68%TAR まで減少したが、その後嫌氣的条件としてからはほとんど分解せず、嫌氣的条件 120 日後においても 62~64%TAR 残存していた。嫌氣的条件下ではピラスルホトールの分解はほとんど進行せず、嫌氣的条件下に特有の分解物は認められなかった。好氣的条件下で生成した分解物として M5 が同定されたが、M5 も嫌氣的条件下ではほとんど分解せず、試験期間を通じてその量はほぼ一定であった。推定半減期は >120 日と算出された。(参照 12)

表 13 嫌氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]ピラスルホトール			[pyr- ¹⁴ C]ピラスルホトール			
	培養条件	好氣的条件	嫌氣的条件		好氣的条件	嫌氣的条件	
経過日数		0 日	0 日 ¹⁾	120 日	0 日	0 日 ¹⁾	120 日
総抽出放射能	水	NA	4.4	13.0	NA	3.1	7.2
	土壤	99.2	74.5	62.8	98.0	62.8	55.0
	計	99.2	78.8	75.8	98.0	65.9	62.2
ピラスルホトール	水	NA	2.4	7.6	NA	3.1	7.2
	土壤	97.3	66.0	56.5	93.5	62.8	55.0
	計	97.3	68.4	64.1	93.5	65.9	62.2
M5	水	NA	1.6	4.1	/	/	/
	土壤	NA	7.7	5.1			
	計	NA	9.3	9.1			
未同定物質合計	水	NA	0.3	1.3	/	/	/
	土壤	NA	0.8	1.2			
	計	NA	1.1	2.6			
CO ₂		0.0	1.3	2.2	0.0	5.5	6.6
揮発性有機物		0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1
未抽出残留物		0.8	18.1	22.5	2.0	23.8	24.9

¹⁾ : 好氣的条件 30 日後、NA : 分析せず

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを 0.14 µg/mL となるように添加した後、25°C の暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5~9 の各緩衝液中で、ピラスルホトールは 30 日間の試験期間中ほとんど分解せず、加水分解に対して安定であった。2%TAR を超える分解物は認められなかった。(参照 13)

(2) 水中光分解試験

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]ピラスルホトールを 1 µg/mL となるように添加した後、25℃で 9 日間キセノン光 (光強度: 680 W/m²、波長: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

ピラスルホトールは水中光分解を受けなかった。(参照 14)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

小麦、大麦及びえん麦を用いて、ピラスルホトール、代謝物 M1 及び M5 を分析対象化合物とした作物残留試験が、米国及びカナダにおいて実施された。

結果は表 14 に示されている。なお、代謝物 M5 については、各国における評価において毒性の懸念がなく、食品及び飼料における規制対象とする必要がないと評価されていることから、分析結果を省略した。

小麦及び大麦におけるピラスルホトール及び M1 の残留値は、すべて定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。えん麦からはピラスルホトール及び M1 が、それぞれ最大 0.13 及び 0.09 mg/kg 検出された。ピラスルホトールと M1 の合計の最大値は 0.2 mg/kg であった。(参照 15)

表 14 作物残留試験成績

作物名 分析部位 実施年	例数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ピラスルホトール		M1		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (玄麦) 2004~2005年	80	37~51 EC	1	40~69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
小麦 (玄麦) 2004~2005年	76	49~53 SE	1	40~69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
大麦 (種子) 2004~2005年	80	35~80 EC	1	34~70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
大麦 (種子) 2004~2005年	60	48~102 SE	1	34~70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
えん麦 (種子) 2004~2005年	64	35~40 EC	1	24~65	0.13	0.02*	0.09	0.01*	0.20	<0.03*
えん麦 (種子) 2004~2005年	66	41~52 SE	1	24~65	0.09	0.02*	0.08	0.01*	0.17	<0.03*

注) EC: 乳剤、SE: サスポエマルジョン製剤

- ・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、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

7. 家畜残留試験

乳牛（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に、ピラスルホトールを飼料中濃度 3、9 及び 30 ppm に相当する用量で 29 日間カプセル経口投与し、投与開始 0、1、3、7、10、14、17、21、24、26 及び 28 日後に乳汁試料を、29 日後に筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓試料を採取して残留試験が実施された。なお、泌乳ヤギを用いた代謝試験において、10%を超える代謝物が検出されなかったことから、分析対象化合物はピラスルホトールのみとした。

乳汁中残留放射能濃度の経時的推移は表 15 に、臓器・組織中残留放射能濃度は表 16 に示されている。

乳汁からは 30 ppm 投与群でのみピラスルホトールが検出され、最大残留値は投与開始 3 日後の 0.013 mg/kg であった。9 ppm 投与群ではすべての試料で定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。

筋肉ではすべての試料で定量限界未満 (<0.010 mg/kg) であった。

脂肪では 30 ppm 投与群でのみピラスルホトールが検出され、最大残留値は 0.014 mg/kg であった。9 ppm 以下投与群の試料ではすべて定量限界未満 (<0.010 mg/kg) であった。

腎臓及び肝臓からはいずれの投与群でもピラスルホトールが検出され、最大残留値はそれぞれ 0.414 及び 1.94 mg/kg であった。（参照 16）

表 15 乳汁中残留放射能濃度の経時的推移

投与日数	9 ppm 投与群		30 ppm 投与群	
	残留値 (mg/kg)		残留値 (mg/kg)	
	最大値	平均値	最大値	平均値
0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
1	<0.005	<0.005	0.011	0.007
3	<0.005	<0.005	0.013	0.011
7	<0.005	<0.005	0.011	0.010
10	<0.005	<0.005	0.012	0.010
14	<0.005	<0.005	0.011	0.009
17	<0.005	<0.005	0.012	0.009
21	<0.005	<0.005	0.012	0.011
24	<0.005	<0.005	0.011	0.009
26	<0.005	<0.005	0.011	0.010
28	<0.005	<0.005	0.012	0.010

表 16 臓器・組織中残留放射能濃度

臓器・組織	投与量	残留値 (mg/kg)	
		最大値	平均値
筋肉	3 ppm	<0.010	<0.010
	9 ppm	<0.010	<0.010
	30 ppm	<0.010	<0.010
脂肪	3 ppm	<0.010	<0.010
	9 ppm	<0.010	<0.010
	30 ppm	0.014	0.011
腎臓	3 ppm	0.222	0.198
	9 ppm	0.424	0.263
	30 ppm	0.414	0.391
肝臓	3 ppm	1.23	1.15
	9 ppm	1.59	1.29
	30 ppm	1.94	1.79

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピラスルホトール原体及び代謝物 M5 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 17~20)

表 17 急性毒性試験概要 (原体及び代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		症状及び死亡例なし
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		粗毛、立毛 死亡例なし
		>5.03	>5.03		
M5 (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、立毛、流涎、 運動性低下、粗毛 死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、200、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。

2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄において、投与日に自発運動量及び移動運動量の減少が認められた。しかし、神経毒性を疑わせるその他の臨床症状や神経組織の形態学的な変化はみられなかったことから、運動量の減少については神経毒性

作用を示唆するものではないと考えられた。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄に運動量減少が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 500 mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 21)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 22、23)

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 24)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2、30、1,000、7,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2	30	1,000	7,000	12,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.13	1.96	66	454	830 ^a
	雌	0.15	2.32	77	537	956

a : 試験 10 週まで

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

12,000 ppm 投与群の雄において、試験 10 週までに 10 例中 6 例に死亡または切迫殺がみられたため、試験 72 日に同群の残りの動物すべてがと殺された。これらの動物には尿路系器官に共通した異常が認められ、腎盂及び膀胱内に黄色の砂状内容物が結石を伴って存在した。これに関連して、腎臓退色、腎盂拡張、膀胱膨化が観察され、さらに数例に肝腫大が認められた。7,000 ppm 投与群の雄では、10 例中 3 例が死亡または切迫殺された。このうち 2 例の尿路系器官には 12,000 ppm 投与群と同様の所見が認められた。他 1 例の切迫殺は口腔の血腫に起因したもので、投与との関連は示唆されなかった。12,000 ppm 投与群の雌 1 例に切迫殺がみられたが、外表の汚れ及び削瘦以外の所見は認められなかった。

1,000 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 以上投与群の雌において、黄色尿及びこれによる局所の汚れが観察されたが、これは本検体が尿中に析出したことに起因するものと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に尿 pH 低下等が認められたの

で、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 1.96 mg/kg 体重/日、雌: 2.32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25)

表 19 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死亡または切迫殺 (6 例) (試験 72 日に残り 4 例と殺) 	<ul style="list-style-type: none"> 切迫殺 (1 例) T.Chol 増加 尿中上皮細胞増加 胸腺絶対及び比重量¹、対脳重量比²減少
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 死亡または切迫殺 (3 例) 体重増加抑制 摂餌量減少 尿潜血反応陽性 尿中白血球増加 尿中赤血球、上皮細胞増加傾向 角膜混濁 (スノーフレーク様) 腎絶対及び比重量、対脳重量比増加 尿路系黄色砂状内容物 尿路系上皮過形成 腎乳頭部拡張 腎尿管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 尿潜血反応陽性 尿中赤血球、白血球、上皮細胞増加傾向 腎比重量、対脳重量比増加 尿路系黄色砂状内容物 尿路系上皮過形成 腎乳頭部拡張 門脈周囲肝細胞空胞化
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol、TG 増加 尿 pH 低下 尿ケトン体増加傾向 肝絶対及び比重量、対脳重量比増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺ろ胞細胞肥大 甲状腺コロイド減少 	<ul style="list-style-type: none"> 尿 pH 低下 尿ケトン体増加 角膜混濁 (スノーフレーク様) 肝比重量、対脳重量比増加
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、750、1,500 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験では血液学的検査及び眼科的検査は実施されなかった。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	750	1,500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.5	124	259	500
	雌	19.7	152	326	617

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

² 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下同じ)。

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 500 mg/kg 体重/日、雌: 617 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

(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) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

なお、本試験は再試験として実施されたものである。当初、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験は 0、1,500、9,000 及び 18,000 ppm の用量で実施されたが、試験 28 日までに 9,000 ppm 以上投与群で多くを切迫殺したため、その時点で全例がと殺された。切迫殺したイヌにはいずれも尿路系に結石が存在し、1,500 ppm 投与群の雄でも血尿がみられたことから、本再試験では高用量は 1,000 ppm に設定された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3	17	40
	雌	3	17	33

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 40 mg/kg 体重/日、雌: 33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 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 22 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 (ppm)		500	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.3	166	345
	雌	41.9	216	416

5,000 ppm 投与群の雌雄の多数例、2,500 ppm 投与群の雌 2 例及び 500 ppm 投与群の雄 2 例に黄色尿または黄褐色尿が観察されたが、この尿色調の変化は本検体そのものの排泄に由来しており、その他尿路系に異常は認められなかったことから、この所見を毒性とは考えなかった。

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったので、

無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm (雄 : 345 mg/kg 体重/日、雌 : 416 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 28)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M5、ラット)

植物体における主要代謝物である M5 の Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M5 : 0、1,200、4,800 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M5、ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,200	4,800	12,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	73.2	306	769
	雌	93.1	371	952

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 12,000 ppm (雄 : 769 mg/kg 体重/日、雌 : 952 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		250	1,000	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	34	101
	雌	9	33	93

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

全投与群において着色尿 (褐色または赤褐色) が認められたが、検体そのものの尿排泄によるもので、この所見自体を毒性とは考えなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄に尿細管拡張が、3,000 ppm 投与群の雌に肝絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雄で 250 ppm (7 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 25 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・尿管拡張	毒性所見なし
250 ppm	毒性所見なし	

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 55 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 26 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 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	250	1,000	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	10	41	104
	雌	1.4	14	57	140

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27 に示されている。

全投与群の雌雄において、甲状腺ろ胞細胞の褐色色素沈着の発生頻度が有意に増加した。これは通常に加齢ラットでもみられるリポフスチンであった。

腫瘍性病変として、2,500 ppm 投与群の雄において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が各 1 例観察された。角膜の腫瘍は自然発生として極めて珍しいこと、高用量投与群のみにみられたこと、また角膜においては、肉眼的には混濁として、組織学的には持続的な角膜炎症やそれに続く再生過程としての過形成が高頻度にみられたことから、これらの腫瘍は検体投与に関連したものであると考えられた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：1.0 mg/kg 体重/日、雌：1.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31、32）

表 27 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・甲状腺比重量増加 	・T.Chol、TG 増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎表面粗、退色、腫大 ・腎集合管過形成 ・膵臓腺房び慢性変性/萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿ケトン体増加 ・角膜混濁 ・角膜浮腫 ・角膜炎症 ・角膜過形成（再生）

250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 尿ケトン体増加 ・ 尿蛋白増加 ・ 肝絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・ 腎絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・ 角膜混濁 ・ 角膜浮腫 ・ スノーフレーク様角膜混濁 ・ 角膜炎症 ・ 角膜過形成 (再生) ・ 角膜血管新生 ・ 角膜萎縮 ・ 限局性網膜萎縮 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺コロイド変化 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ 尿 pH 低下 ・ スノーフレーク様角膜混濁 ・ 角膜血管新生 ・ 限局性網膜萎縮 ・ 甲状腺コロイド変化
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

C57BL マウス (主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 4,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、雌の高用量を当初 6,000 ppm として試験が開始されたが、10 週時に死亡率が 12% に達したため、試験 71 日以降、雄と同じ用量の 4,000 ppm に下げて試験が継続された。

表 28 18 カ月間発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	4,000 ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.6	161	643
	雌	16.7	168	713

^a: 雌は試験 70 日までは 6,000 ppm、それ以降は 4,000 ppm

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 29 に示されている。

4,000 ppm 投与群の雌雄の腎臓及び膀胱において、検体の尿中析出による結石形成、それに起因した上皮過形成、線維化、炎症性細胞浸潤が高頻度にみられた。また、前立腺部尿道及び尿管においても低頻度ながら同様の所見が認められた。4,000 ppm 投与群における死亡率の増加は、尿路系の障害によるものと考えられた。

全投与群の雌雄において胆石の出現頻度が増加した。この胆石はコレステロール由来のものであると報告されている。本試験に用いたマウスの系統 (C57BL)

は、高コレステロール食などで胆石を形成しやすいことで知られていることから、検体投与によってコレステロールの胆汁中排泄が亢進した可能性が考えられた。

腫瘍性病変として、4,000 ppm 投与群の雌雄に、膀胱の移行上皮細胞癌（雄：8/50、雌：2/49）及び移行上皮乳頭腫（雄：3/50、雌：2/49）が、同群の雄に前立腺部尿道の移行上皮細胞癌（1/50）が認められた。いずれの腫瘍とも低頻度ではあるが通常はみられないものであること、高用量投与群のみにみられたこと、同群において尿路系の結石により誘発された二次的な炎症や過形成変化が高頻度にみられていることから、これらの腫瘍は検体投与に関連したものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄に胆石が認められたので、無毒性量は得られなかった。（参照 33）

表 29 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,000 ppm ^a	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・被毛汚れ、活動性低下 ・腹部膨満 ・RBC 減少 ・Hb、Ht 減少傾向 ・腎絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・肝臓グリソン氏鞘周囲細胞浸潤 ・腎臓：腎盂結石、腎盂拡張、腎盂上皮過形成、集合管過形成、集合管凝集物、乳頭部線維化/萎縮、皮質/髓質の萎縮/線維化/癒痕、尿路上皮下細胞浸潤、間質内出血、ボーマン嚢拡張、尿細管拡張、動脈炎 ・膀胱：結石、尿路上皮過形成、膨満、筋性出血/壊死、尿管うっ血、間質性浮腫、筋層内炎症性細胞浸潤、間質細胞浸潤、漿膜細胞浸潤 ・前立腺部尿道上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・被毛汚れ、活動性低下 ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・腎臓：腎盂結石、腎盂拡張、腎盂上皮過形成、集合管過形成、集合管凝集物、乳頭部線維化/萎縮、皮質/髓質の萎縮/線維化/癒痕、尿路上皮下細胞浸潤、間質内出血、ボーマン嚢拡張、尿細管拡張、動脈炎 ・膀胱：結石、尿路上皮過形成、膨満、筋性出血/壊死、尿管うっ血、間質性浮腫、筋層内炎症性細胞浸潤、間質細胞浸潤、漿膜細胞浸潤
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・胆石 	<ul style="list-style-type: none"> ・胆石

^a：雌は試験 70 日目までは 6,000 ppm、それ以降は 4,000 ppm

1.3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000

ppm：平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.56	26.3	272
		雌	3.09	32.6	346
	F ₁ 世代	雄	3.68	34.1	354
		雌	4.18	38.9	393

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

P 及び F₁ 両世代の全投与群において、甲状腺のコロイド変化及び色素沈着の発生頻度が増加し、特に雄で顕著であった。これらの変化については、いずれもラットに特異的なものであり、ろ胞細胞肥大との関連性がみられないことから、毒性変化ではないと考えられた。

F₂ 児動物について出生日に実施された肛門生殖突起間距離の測定では、300 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で有意な増加がみられたが、その差の程度が小さいこと、明らかな用量相関性がみられないこと、出生時体重がいずれも対照群に比してやや大きい傾向にあったことから、本所見の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

F₁ 児動物における性成熟の観察では、300 ppm 以上投与群の雄で包皮分離の遅延が、3,000 ppm 投与群の雌で膣開口の遅延がみられた。包皮分離の遅延については、分離日の体重が増加傾向にあるものの、明らかな用量相関性がみられないこと、内分泌への影響がみられないこと、精子検査や繁殖成績にも明らかな影響がみられないことから、一般発育の遅延に関連した変化によるものと考えられた。膣開口の遅延については、開口日における各群の体重に差がみられなかったことから、発育遅延に伴った変化と考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の親動物 (P 及び F₁ 雌雄) 及び児動物 (F₁ 及び F₂ 児動物) に角膜混濁等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 30 ppm (P 雄: 2.56 mg/kg 体重/日、P 雌: 3.09 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 3.68 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 4.18 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 34)

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 腎絶対重量増加 甲状腺ろ胞細胞肥大 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 腎比重量増加 副腎絶対及び比重量増加

	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・下垂体好酸性封入体増加 ・肝細胞質変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生 	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生 ・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・下垂体好酸性封入体増加 ・肝細胞肥大 ・肝細胞質変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・び慢性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚温降下 ・低体重 ・膣開口遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・死産児数増加 ・生存率（生後4日）低下 ・低体重 	
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・角膜血管新生 ・包皮分離遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・角膜血管新生 	
	30 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に低体重及び骨格変異の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 35）

表 32 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・膈分泌物、肛門及び会陰部の汚れ ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・腎黄色沈着物 ・膀胱内砂状内容物 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重（雌） ・第 14 胸椎過剰骨化点付着 ・第 5 中手骨不完全骨化
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重（雄） ・第 7 頸椎体未骨化 ・第 5/6 胸骨分節の不完全骨化 ・第 14 肋骨（短小）
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、75 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、黄色またはペーシェ色尿が観察されたが、この尿の着色については本検体そのものに由来しているものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が、胎児では 75 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

表 33 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
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・肝小葉構造明瞭 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・矮小児 ・恥骨不完全骨化
75 mg/kg 体重/日 以上	75 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・第 13 肋骨を伴う第 27 前仙椎骨 ・環椎体未骨化 ・環椎骨・軸椎骨間過剰骨化
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(4) 発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌（原体：0、45、450 及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

表 34 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	45 ppm	450 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	3.8	37.1	354

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

4,500 ppm 投与群で児動物の雄に包皮分離の遅延が認められ、450 ppm 投与群でもその傾向がみられた。この変化は低体重にみられる発育遅延による二次的影響であると考えられた。また、450 ppm 以上投与群の児動物では、脳絶対重量の減少や脳形態測定値（大脳及び小脳全長、頭頂葉及び海馬回の厚さ、小脳高）の減少が認められたが、いずれも低体重に伴った二次的な変化であると考えられた。

本試験において、450 ppm 以上投与群の母動物及び児動物に角膜混濁等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で 45 ppm (3.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 37)

表 35 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
4,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁（雄） ・網膜変性（雄） ・包皮分離遅延（雄） ・脳絶対重量減少（雄） ・受動的回避の試行回数増加、保持試行潜時減少（雄）
450 ppm 以上	・角膜混濁	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁（雌） ・網膜変性（雌） ・低体重 ・脳絶対重量減少（雌） ・脳形態計測値減少
45 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 発生毒性試験（代謝物 M5、ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に、代謝物 M5 を強制経口（0、75、250 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に流涎、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児には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ため、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 750 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 38)

1.4. 遺伝毒性試験

ピラスルホトール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験（HPRT 前進突然変異試験）、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 36 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 39～42）

表 36 遺伝毒性試験概要（原体及び代謝物 M5）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)	500~2,000 µg/mL (-S9, 4 時間処理) 500~2,500 µg/mL (+S9, 4 時間処理) 200~1,000 µg/mL (-S9, 18 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験)	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)	30~960 µg/プレート (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄: 0, 125, 250, 500 mg/kg 体重 雌: 0, 250, 500, 1,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与, 24 時間間隔で 2 回)	陰性

注) +/- S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M5 の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣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。結果は表 37 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 43～45）

表 37 遺伝毒性試験概要（代謝物 M5）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	931~2,710 µg/mL (+/-S9, 3 時間処理) 924~2,700 µg/mL (-S9, 17.8 時間処理) 924~2,700 µg/mL (+S9, 3 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

1.5. その他の試験

(1) チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差

SD ラット、Brown Norway (BN) ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に、L-チロシンを 14 日間混餌（0、2 及び 5%）投与して、眼科学的検査及び血中チロシン濃度測定を実施し、チロシン血症における種差及び性差について検討

された。なお、血中チロシン濃度については、雄は全動物、雌はSDラットのみを分析対象とした。

5%チロシン投与群では、SDラットの雄全例に浮腫や血管新生を伴う角膜混濁が観察され、BNラットの雄1例に軽度の角膜混濁が認められた。両系統ラットの雌及びマウスの雌雄には、角膜の変化は観察されなかった。

血中チロシン濃度については、SDラットの雄では2%投与群で3倍、5%投与群で5倍の増加がみられた。SDラットの雌及びBNラットの雄においても5%投与群で同様の増加がみられたが、実測濃度は雄のSDラットより低かった。雄マウスでは血中チロシン濃度の増加は認められなかった。

以上のことから、血中チロシン濃度と角膜混濁の出現頻度に相関があること、またその程度に動物種差、系統差、性差があることが支持された。本試験では雄のSDラットが最も感受性が高いことが示された。(参照46)

(2) チロシン代謝におけるHPLA産生能の動物種差

Wistarラット(雄)、ICRマウス(雄)、ビーグル犬(雄)、NZWウサギ(雄)及びヒト(女性)由来の各凍結肝細胞(Liverbeads™)の培養系を用いて、4-HPPDase活性阻害の結果生じるチロシン代謝物4-ヒドロキシフェニル乳酸(4-HPLA)産生能の動物種差について検討された。培養液にHPPDase阻害剤である2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-ジオン(NTBC)(30 µM)及びチロシン(100 mg/L)を単独または併用添加し、培養0、2及び4時間後に培養液中のチロシン濃度及び4-HPLA濃度を測定することで、動物間の本酵素阻害時のチロシン代謝効率が比較された。試験群の構成は次のとおりであった。①基礎培養群、②基礎培養+NTBC群、③チロシン添加群、④チロシン添加+NTBC群。

培養液中のチロシン濃度は、マウスを除くいずれの動物種の試験群においてもほぼ一定であった。マウスでは、NTBC非添加群(①及び③)で培養期間に比例してチロシン濃度の減少傾向がみられたが、NTBC添加群(②及び④)では、この減少傾向はみられなかった。

4-HPLA濃度については、ラット、イヌ及びウサギでは基礎培養にNTBCを添加(②群)しても4-HPLAは産生されなかったが、マウス及びヒトでは産生がみられ、培養4時間後にはマウスで培養開始時の3.8倍(0.69 µg/mg 蛋白)、ヒトで定量限界の5.4倍(0.54 µg/mg 蛋白)に増加した。

チロシンを過剰に負荷(③群)すると、マウスでは培養4時間後に開始時の1.5倍の4-HPLAが検出されたが、ヒトでは痕跡程度であり、他の動物では定量限界未満であった。

チロシン負荷に加えNTBCを添加(④群)すると、培養4時間後の4-HPLA濃度はラットで定量限界の2.3倍、イヌで痕跡程度、ウサギで定量限界の3.6倍に増加したが、マウスでは培養開始時の約11倍に、ヒトでも定量限界の約11倍

に増加した。

以上の結果から、4-HPLA 産生能については、マウス及びヒトのグループと、ラット、イヌ及びウサギのグループに分けられ、前者は4-HPPDase 活性阻害に対して4-HPLA 産生のバイパスが効果的に機能するが、後者はチロシンの負荷、非負荷にかかわらずその産生能が劣ることが示された。したがって、4-HPLA 産生のバイパス機能を有するヒトではチロシンが体内に蓄積しにくく、角膜混濁に代表される二次的変化が生じにくいことが示唆された。(参照 47)

(3) ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、L-チロシン添加飼料 (2%) を 4 週間摂取させ、さらに十分に高い血中チロシン濃度を得るために、試験期間中毎日 NTBC (10 µg/kg 体重/日) を強制経口投与して、ラットの特定臓器 (眼、腎臓、肝臓、膵臓及び甲状腺) に及ぼす影響について検討された。

チロシン添加飼料摂取下での NTBC 投与の結果、角膜炎 (角膜混濁) (雄 5 例、雌 1 例)、血中チロシン濃度の増加 (雄では溶媒対照の 24 倍、雌で 18 倍)、肝比重量増加 (雌)、軽微～軽度の甲状腺ろ胞のコロイド変化 (雄 3 例)、膵臓腺房細胞変性 (雄 3 例、雌 5 例) が認められた。これらの結果はいずれも慢性毒性/発がん性試験[12.(2)]でみられた結果と類似していた。

以上の結果から、ピラスルホトールのラットの各種毒性試験でみられた甲状腺や膵臓の形態学的変化も、角膜変化と同様にチロシン濃度の増加に関連することが示唆された。したがって、チロシン蓄積が生じにくいヒトにおいては、ラットの長期試験でみられるこれらの所見の毒性学的意義は低いと考えられた。(参照 48)

(4) チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6～21 日に、L-チロシン添加飼料 (2%) を摂取させ、さらに十分に高い血中チロシン濃度を得るために、妊娠 6～20 日に NTBC (10 µg/kg 体重/日) を強制経口投与して、ラット胎児への影響について検討された。

チロシン添加飼料摂取下での NTBC 投与の結果、母動物では体重増加量及び摂餌量の減少傾向、血中チロシン濃度の増加 (溶媒対照の約 63 倍) が、胎児では低体重及び骨格変異 (第 7 頸椎体及び第 5 胸骨体の未骨化、第 14 胸椎の骨化点過剰) の有意な増加が認められた。

以上の結果から、ピラスルホトールのラットの発生毒性試験[13.(2)]においてみられた胎児の低体重や骨格変異の増加は、チロシン濃度の上昇に関連することが示唆された。したがって、チロシン濃度上昇が生じにくいヒトにおいて、ラット胎児と同様の影響が生ずる可能性は低いと考えられた。(参照 49)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピラスルホトール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたピラスルホトールの吸収及び排泄は速やかであり、投与後 72 時間でほぼ完全に糞尿中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。投与 72 時間後には殆どの臓器・組織で放射能は検出されず、蓄積性は認められなかつた。尿及び糞中の主要成分は親化合物であり、代謝物として M1、M4 及び M5 が微量検出された。主要代謝経路は、脱メチルであると考えられた。

泌乳期ヤギを用いた動物体内運命試験において、乳汁中では投与直後に少量の放射能が検出されたが、その濃度は 3 日間の連続投与でもほとんど変化しなかつた。残留放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓であり、筋肉及び脂肪では低かつた。可食部における残留放射能の主要成分は親化合物であつた。

小麦を用いた植物体内運命試験において、分けつ期に散布処理されたピラスルホトールは処理後速やかに減少し、親化合物は処理直後の試料のみから検出され、玄麦からは検出されなかつた。玄麦及びわら中の主要代謝物は M5 及び M2 であり、主要代謝経路は、①脱メチル化による M1 の生成、その後のグルコースとの抱合化による M2 の生成、②ピラゾール環-カルボニル結合の開裂による M5 の生成であると考えられた。

ピラスルホトール及び M1 を分析対象化合物とした小麦、大麦及びえん麦における作物残留試験の結果、小麦及び大麦中のピラスルホトール及び M1 の残留値はいずれも定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であつた。えん麦からはピラスルホトール及び M1 が合計で最大 0.2 mg/kg 検出された。

各種毒性試験結果から、ピラスルホトール投与による影響は主に角膜及び尿路系に認められた。特に角膜混濁は、本検体の 4-HPPDase 阻害作用によるチロシン蓄積に起因するものと考えられ、ラットで感受性が高かつた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

発がん性試験において、雄ラットで角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌雄マウスで膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮細胞癌、雄マウスで前立腺部尿道の移行上皮細胞癌が低頻度に発生した。

ラットの角膜腫瘍については、角膜炎症とそれに続く再生過程としての過形成が、マウスの膀胱及び前立腺腫瘍については、尿路系の結石とそれによって誘発された二次的な炎症や過形成変化が高頻度にみられていること、一方で本検体の変異原性を示す結果が得られていないことから、これらの腫瘍は非遺伝性の増殖メカニズムの結果として生じたものと考えられた。したがって、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ピラスルホトール(親化合物)及び代謝物 M1 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 38 に示されている。

表 38 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	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	雄：1.96 雌：2.32	雄：66 雌：77	雌雄：尿 pH 低下等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：345 雌：416	雌雄：—	雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：1.0 雌：1.4	雄：10 雌：14	雌雄：体重増加抑制等 角膜の扁平上皮乳頭腫、扁平 上皮癌(雄)
	2世代 繁殖試験	親動物、児動物 P雄：2.56 F ₁ 雄：3.68 P雌：3.09 F ₁ 雌：4.18	親動物、児動物 P雄：26.3 F ₁ 雄：34.1 P雌：32.6 F ₁ 雌：38.9	親動物、児動物：角膜混濁等 (繁殖能に対する影響は認 められない)
	発生毒性 試験	母動物：10 胎児：10	母動物：100 胎児：100	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
発達神経 毒性試験	母動物：3.8 児動物：3.8	母動物：37.1 児動物：37.1	母動物、児動物：角膜混濁等 (神経毒性は認められない)	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：500 雌：617	雌雄：—	雌雄：毒性所見なし
	18カ月間 発がん性 試験	雌雄：—	雄：13.6 雌：16.7	雌雄：胆石 膀胱の移行上皮細胞癌、移行 上皮乳頭腫(雌雄) 前立腺部尿道の移行上皮細 胞癌(雄)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：75 胎児：10	母動物：250 胎児：75	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発生頻度増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：40 雌：33	雌雄：—	雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	雄：7 雌：33	雄：34 雌：93	雄：尿細管拡張 雌：肝絶対及び比重量増加

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

—：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の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 1.0 mg/kg 体重/日であった。マウスを用いた発がん性試験では無毒性量を設定できなかったが、ラットに比してマウス及びヒトではチロシン蓄積が生じにくく、ヒトのリスクアセスメントの観点から、チロシン蓄積に対して感受性の高いラットで得られた無毒性量を一日摂取許容量 (ADI) 設定の根拠にすることは、ヒトの安全性をより担保できると考えられた。したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 1.0 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を 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/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)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	脱メチル	(5-ヒドロキシ-3-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン
M2	脱メチルグルコシド	3-メチル-4-{{2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル}カルボニル}-1 <i>H</i> ピラゾール-5-イル D-グルコピラノシド
M3	スルフィニル乳酸	2-ヒドロキシ-3-{{5-[(5-ヒドロキシ-3-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)カルボニル]-4-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル}スルフィニル)プロパン酸
M4	ヒドロキシメチル	5-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)-(2-メタンズルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル)メタノン
M5	カルボン酸	2-メチル-4-トリフルオロメチル安息香酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
C _{max}	最高濃度
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
4-HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-ジオン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 ピラスルホトール (除草剤) 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要: バイエル
クロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
- 2 高用量単回投与後の吸収、排泄及び代謝 (ラット) (GLP 対応): Bayer CropScience (フ
ランス)、2002年、未公表
- 3 低用量単回投与後の吸収、排泄及び代謝 (ラット) (GLP 対応): Bayer CropScience (米国)、
2005年、未公表
- 4 家畜における代謝と分布—泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝 (ベンゼン環標識)
(GLP 対応): Bayer CropScience (米国)、2006年、未公表
- 5 家畜における代謝と分布—泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝 (ピラゾール環標識)
(GLP 対応): Bayer CropScience (米国)、2006年、未公表
- 6 小麦における代謝 (ベンゼン環標識) (GLP 対応): Bayer CropScience Frankfurt (ドイツ)、
2004年、未公表
- 7 小麦における代謝 (ピラゾール環標識) (GLP 対応): Bayer CropScience Frankfurt (ドイ
ツ)、2004年、未公表
- 8 小麦における代謝—薬害軽減剤の影響 (ベンゼン環標識) (GLP 対応): Bayer CropScience
Monheim (ドイツ)、2004年、未公表
- 9 ピラスルホトールの好気土壌中における分解 (壤質砂土) (GLP 対応): Bayer CropScience
Frankfurt (ドイツ)、2004年、未公表
- 10 ピラスルホトールの好気土壌中における分解 (シルト質壤土) (GLP 対応): Bayer
CropScience Frankfurt (ドイツ)、2004年、未公表
- 11 ピラスルホトールの好気土壌中における分解 (砂壤土) (GLP 対応): Bayer CropScience
Frankfurt (ドイツ)、2005年、未公表
- 12 ピラスルホトールの嫌気土壌中における分解 (壤質砂土) (GLP 対応): Bayer CropScience
Stilwell (米国)、2005年、未公表
- 13 滅菌緩衝液中における加水分解 (GLP 対応): Bayer CropScience Stilwell (米国)、2004
年、未公表
- 14 滅菌緩衝液中における水中分解 (GLP 対応): Bayer CropScience Stilwell (米国)、2005
年、未公表
- 15 作物残留試験: 米国及びカナダ、2004~2005年、未公表
- 16 乳牛における残留試験: Bayer CropScience (米国)、2006年、未公表
- 17 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、
未公表
- 18 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応): Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、
未公表
- 19 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応): Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、
未公表
- 20 代謝物 M5 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): Rhone-Poulenc (フランス)、

1995年、未公表

- 21 ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2005年、未公表
- 22 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、未公表
- 23 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Product Safety Laboratories (米国)、2006年、未公表
- 24 モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、未公表
- 25 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2003年、未公表
- 26 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2003年、未公表
- 27 イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2005年、未公表
- 28 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2005年、未公表
- 29 代謝物 M5 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (フランス)、1998年、未公表
- 30 イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2006年、未公表
- 31 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 32 ピアレビュー : ラット 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験において甲状腺に生じた病理組織変化の再評価 (GLP 対応) : 実験病理ラボラトリー社 (米国)、2005年、未公表
- 33 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 34 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2005年、未公表
- 35 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 36 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 37 ラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2006年、未公表
- 38 代謝物 M5 のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (フランス)、1999年、未公表
- 39 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、未公表

- 40 チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004 年、未公表
- 41 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004 年、未公表
- 42 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2003 年、未公表
- 43 代謝物 M5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (フランス)、1994 年、未公表
- 44 代謝物 M5 のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (米国)、1998 年、未公表
- 45 代謝物 M5 のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (米国)、1998 年、未公表
- 46 チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (フランス)、1995 年、未公表
- 47 チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006 年、未公表
- 48 ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006 年、未公表
- 49 チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006 年、未公表
- 50 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrasulfotole_190828.pdf)
- 51 第 204 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai204/index.html>)
- 52 第 15 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai15/index.html)
- 53 第 43 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai43/index.html)

