

分科会審議品目（農薬③）

○本基準の見直し及び追加設定に係る品目

・ E P N（適用拡大＋魚介類）	1
・ ジクロシメット（魚介類）	71
・ フェノキサニル（魚介類）	139
・ プレチラクロール（魚介類）	205
・ ノバルロン（適用拡大＋I T）	269
・ プロヒドロジャスモン（適用拡大）	331

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。

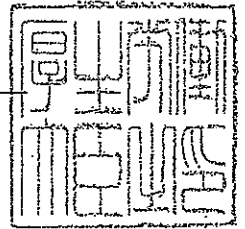
厚生労働省発食安第0615004号

平成 2 1 年 6 月 1 5 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

EPN

(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0615004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EPN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。

EPN (案)

1. 品目名：EPN (EPN)

2. 用途：殺虫剤

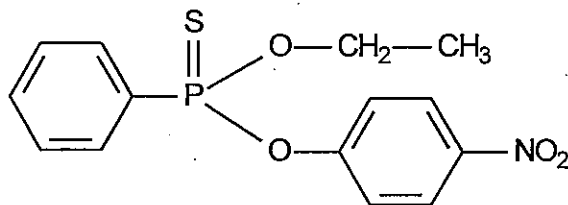
有機リン系殺虫剤である。アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより効果を示すものと考えられている。

3. 化学名：

O-ethyl *O*-4-nitrophenyl phenylphosphonothioate (IUPAC)

O-ethyl *O*-(4-nitrophenyl) phenylphosphonothioate (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{14}NO_4PS$
分子量	323.31
水溶解度	4.25 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 5.02$ 以上 (23±1°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。

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

(1) 国内での使用方法

① 45.0% EPN乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	EPNを含む農薬の総使用回数
稲	ニカメイチュウ第1世代	1500~2000倍	収穫60日前まで	1回	散布	1回
	サンカメイチュウ第1世代 イネクロカメムシ イネカラバエ アワヨトウ	1000倍				
	イネハモグリバエ イネドロオイムシ イネツトムシ ウンカ類 ツマグロヨコバイ	2000倍				
キャベツ (露地栽培)	ゾウムシ類	1000倍	収穫14日前まで	2回以内	散布	2回以内
	アブラムシ類 アザミウマ類 ヨトウムシ アオムシ ダイコンシンクイムシ	1000~2000倍				
カリフラワー (露地栽培) ブロッコリー (露地栽培)	ゾウムシ類 アブラムシ類 アザミウマ類 ヨトウムシ アオムシ ダイコンシンクイムシ	1000倍	収穫30日前まで	2回以内	散布	2回以内
メロン (露地栽培) すいか (露地栽培)	アブラムシ類 ハダニ類 アザミウマ類	1000~2000倍		4回以内		
かぼちゃ (露地栽培)			収穫45日前まで	2回以内	2回以内	
ねぎ (露地栽培)	タマネギバエ アザミウマ類 ネギハモグリバエ アブラムシ類	1000倍	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内
しょうが (露地栽培)	ショウガノダイメイチュウ		収穫45日前まで	1回		1回
かんしょ	ハスモンヨトウ	1000倍	収穫3日前まで	2回以内	散布	2回以内

② 1.5% EPN粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	EPNを含む農薬の総使用回数
稲	ニカメイチュウ サンカメイチュウ イネクロカメムシ イネツトムシ ツマグロヨコバイ ウンカ類 イネカラバエ アワヨトウ イネハモグリバエ	3kg/10a	収穫 60 日前まで	1 回	散布	1 回
キャベツ (露地栽培)	アブラムシ類 アザミウマ類		収穫 14 日前まで	2 回以内		2 回以内
カリフラワー (露地栽培) ブロッコリー (露地栽培)	ハダニ類 シンクイムシ類 ヨトウムシ コガネムシ類		収穫 30 日前まで			
メロン (露地栽培) すいか (露地栽培)	アブラムシ類 ハダニ類 アザミウマ類		4 回以内	4 回以内		
かぼちゃ (露地栽培)			収穫 45 日前まで	2 回以内		2 回以内
ねぎ (露地栽培)	アブラムシ類 アザミウマ類 タネバエ		収穫 30 日前まで	3 回以内		3 回以内
小麦	アワノメイガ ムギアカタマバエ	1.5kg/10a		2 回以内		2 回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ EPN

② 分析法の概要

試料をアセトン等で抽出し、n へキサン/酢酸エチル混液等に転溶する。フロリジルミニカラム、グラファイトカーボンミニカラム等で精製し、ガスクロマトグラフ (FPD、NPD) を用いて定量する。

定量限界: 0.002~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

①水稲

水稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を1回散布（150L/10a）したところ、散布後60～75日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.005、<0.005 ppm

水稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を1回散布（150L/10a）したところ、散布後60～75日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : 0.52、0.50 ppm

②小麦

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後27^{注3)}、30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

E P N : 0.038、0.022 ppm

③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、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（150、200L/10a）したところ、散布後3～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.005、0.009 ppm

④キャベツ

キャベツ（葉球）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : 0.021、0.017 ppm

⑤カリフラワー

カリフラワー（花蕾・茎）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（150、200L/10a）したところ、散布後30～45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.005、<0.005 ppm

カリフラワー（花蕾）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（300L/10a）したところ、散布後28日^{注3)}の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.005、<0.005 ppm

⑥ブロッコリー

ブロッコリー（花蕾・茎）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（150、160L/10a）したところ、散布後30～45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.005、<0.005 ppm

ブロッコリー（花蕾）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（150、300L/10a）したところ、散布後28日^{注3)}の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : 0.031、0.029 ppm

⑦根深ねぎ

ねぎ（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後31日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.008 ppm

ねぎ（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計3回散布（200L/10a）したところ、散布後28日^{注3)}～42日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : 0.008 ppm

⑧葉ねぎ

ねぎ（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計3回散布（120L/10a）したところ、散布後30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : 0.018 ppm

⑨かぼちゃ

かぼちゃ（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（150、200L/10a）したところ、散布後30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

E P N : 0.051、0.011 ppm

かぼちゃ（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計4回散布（100～150、200L/10a）したところ、散布後30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

E P N : 0.014、<0.005 ppm

かぼちゃ（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（300L/10a）したところ、散布後35日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

E P N : 0.064、<0.005 ppm

かぼちゃ（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（300L/10a）したところ、散布後38、45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、散布後38日の試験については適用範囲内で行われていない^{注2)}。

E P N : 0.008、0.023 ppm

⑩すいか

すいか（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計2回散布（150、190～200L/10a）したところ、散布後30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.004、<0.004 ppm

すいか（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計4回散布（80～200、150L/10a）したところ、散布後30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.004、<0.004 ppm

すいか（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計4回散布（200、300L/10a）したところ、散布後14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

E P N : <0.005、<0.005 ppm

⑪メロン

メロン（果実）を用いた作物残留試験（1例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計3回散布（300L/10a）したところ、散布後30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.003 ppm

メロン（果実）を用いた作物残留試験（1例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計4回散布（300L/10a）したところ、散布後31日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : <0.003 ppm

メロン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を計4回散布（200、300L/10a）したところ、散布後14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

E P N : 0.008、0.012 ppm

⑫しょうが

しょうが（塊茎）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を1回散布（150L/10a）したところ、散布後44^{注3)}、45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : 0.006、<0.005 ppm

しょうが（塊茎）を用いた作物残留試験（2例）において、45%乳剤の1000倍希釈液を1回散布（200L/10a）したところ、散布後45～60日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

E P N : 0.024、0.008 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」）

注2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注3) 経過日数 27, 28, 44 日の試験については、本来最大使用条件として定められた 30, 45 日の試験成績の誤差範囲内とみなし、当該試験成績を残留基準値の検討を行う際の参考としている。

7. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予想濃度

本農薬が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田 P E C tier2^{注2)}及び非水田 P E C tier1^{注3)}について算出したところ、水田 P E C tier2 は 0.046ppb、非水田 P E C tier1 は 0.0027ppb となったことから、水田 P E C tier2 の 0.046ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

E P N (0.01ppm) を用い、8 週間の取込期間及び 7 日間の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。E P N 濃度分析の結果から、BCF_{ss}^{注4)}=1232 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度：0.046ppb、BCF：1232 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.046\text{ppb} \times (1232 \times 5) = 283.36\text{ppb} \approx 0.28\text{ppm}$$

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

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

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

注4) BCF_{ss}：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF。

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

8. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び同条第2項の規定に基づき、平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号及び平成20年2月5日付け厚生労働省発食安第0205001号により食品安全委員会あて意見を求めたEPN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：0.14 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：0.0014 mg/kg 体重/day

9. 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、国際基準は設定されていない。
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。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

- ・EPN本体

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EPN（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EPN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日あ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 (%) ^{注)}
国民平均	45.1
幼小児（1～6歳）	73.9
妊婦	43.0
高齢者（65歳以上）	43.1

注) 作物残留試験成績等がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算（基準値案×摂取量の総和として計算）を行った。なお、高齢者及び妊婦については水産物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。

EPN 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) 【EPN】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	45%乳剤	1000倍散布 150L/10a	1回	60, 75日 60, 75日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005
水稻 (稲わら)	2	45%乳剤	1000倍散布 150L/10a	1回	60, 75日 60, 75日	圃場A: 0.52 圃場B: 0.50
小麦 (玄麦)	2	45%乳剤	1000倍散布 150L/10a	2回	27日 30日	圃場A: 0.038 (#) 圃場B: 0.022 (#)
かんしょ (塊根)	2	45%乳剤	1000倍散布 150, 200L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: <0.005 圃場B: 0.009
キャベツ (葉球)	2	45%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.021 圃場B: 0.017
カリフラワー (花蕾・茎)	2	45%乳剤	1000倍散布 150, 200L/10a	2回	30, 45日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005
カリフラワー (花蕾)	2	45%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	28日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005
ブロッコリー (花蕾・茎)	2	45%乳剤	1000倍散布 150, 160L/10a	2回	30, 45日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005
ブロッコリー (花蕾)	2	45%乳剤	1000倍散布 150~300L/10a	2回	28日	圃場A: 0.031 圃場B: 0.029
ねぎ (根深ねぎ) (茎葉)	1	45%乳剤	1000倍散布 150L/10a	3回	31日	圃場A: <0.008
ねぎ (葉ねぎ) (茎葉)	1	45%乳剤	1000倍散布 120L/10a	3回	30日	圃場A: 0.018
ねぎ (根深ねぎ) (茎葉)	1	45%乳剤	1000倍散布 200L/10a	3回	28, 35, 42日	圃場A: 0.008
かぼちゃ (果実)	2	45%乳剤	1000倍散布 150, 200L/10a	2回	30日	圃場A: 0.051 (#) 圃場B: 0.011 (#)
かぼちゃ (果実)	2	45%乳剤	1000倍散布 100~150, 200L/10a	4回	30日	圃場A: 0.014 (#) 圃場B: <0.005 (#)
かぼちゃ (果実)	2	45%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	35日	圃場A: 0.064 (#) 圃場B: <0.005 (#)
かぼちゃ (果実)	2	45%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	45日 38日	圃場A: 0.023 圃場B: 0.008 (#)
すいか (果実)	2	45%乳剤	1000倍散布 150, 190~200L/10a	2回	30日	圃場A: <0.004 圃場B: <0.004
すいか (果実)	2	45%乳剤	1000倍散布 80~200, 150L/10a	4回	30日	圃場A: <0.004 圃場B: <0.004
すいか (果実)	2	45%乳剤	1000倍 200, 300L/10a	4回	14日	圃場A: <0.005 (#) 圃場B: <0.005 (#)
メロン (果実)	1	45%乳剤	1000倍 300L/10a	3回	30日	圃場A: <0.003
メロン (果実)	1	45%乳剤	1000倍 300L/10a	4回	31日	圃場A: <0.003
メロン (果実)	2	45%乳剤	1000倍 200, 300L/10a	4回	14日	圃場A: 0.008 (#) 圃場B: 0.012 (#)
しょうが (塊茎)	2	45%乳剤	1000倍 150L/10a	1回	45日 44日	圃場A: <0.005 圃場B: 0.006
しょうが (塊茎)	2	45%乳剤	1000倍 200L/10a	1回	46, 60日 45, 60日	圃場A: 0.024 圃場B: 0.008

(※) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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	0.1	○			<0.005,<0.005
小麦	0.2	0.2	○			0.038(#), 0.022(#)
かんしょ	0.05		申			<0.005, 0.009(\$)
キャベツ	0.1	0.1	○			0.021, 0.017
カリフラワー	0.02	0.1	○			<0.005,<0.005/ <0.005,<0.005
ブロッコリー	0.1	0.1	○			<0.005,<0.005/ 0.031(\$),0.029
ねぎ	0.1	0.1	○			<0.008/0.018(\$)/0.008
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
きゅうり		0.1				
かぼちや	0.2	0.2	○			0.051(#),0.011(#)/ 0.014(#),<0.005(#)/ 0.064(#),<0.005(#)/ 0.023,0.008(#) <0.004,<0.004/ <0.004,<0.004/ <0.005(#),<0.005(#)
すいか	0.02	0.1	○			<0.003/<0.003/ 0.008(#), 0.012(#)
メロン類果実	0.02	0.1	○			
しょうが	0.1	0.1	○			<0.005,0.006/ 0.024(\$),0.008
魚介類	0.3					

(\$)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。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

EPN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
米	0.02	0.005	3.7	0.9	2.0	0.5	2.8	0.7	3.8	0.9
小麦	0.2	0.03	23.4	3.5	16.5	2.5	24.7	3.7	16.7	2.5
かんしょ	0.05	0.007	0.8	0.1	0.9	0.1	0.7	0.1	0.8	0.1
キャベツ	0.1	0.019	2.3	0.4	1.0	0.2	2.3	0.4	2.0	0.4
カリフラワー	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.1	0.0175	0.5	0.1	0.3	0.0	0.5	0.1	0.4	0.1
ねぎ(リーキを含む)	0.1	0.0113	1.1	0.1	0.5	0.1	0.8	0.1	1.4	0.2
かぼちや(スカッシュを含む)	0.2	0.0226	1.9	0.2	1.2	0.1	1.4	0.2	2.3	0.3
すいか	0.02	0.0043	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.02	0.0065	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.1	0.011	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
魚介類	0.3	● 0.3	28.2	28.2	12.8	12.8	28.2	28.2	28.2	28.2
計			61.9	33.6	35.0	16.3	61.4	33.5	55.7	32.7
ADI比 (%)			82.9	45.1	158.4	73.9	78.9	43.0	73.4	43.1

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。
 高齢者及び妊婦については水産物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)
 EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 昭和26年10月29日 初回農薬登録
- 平成20年 1月18日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かんしょ）並びに魚介類に係る基準設定依頼
- 平成20年 2月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成20年 2月 7日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成20年 6月18日 第22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23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27日 食品安全委員会（報告）
- 平成20年11月27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]

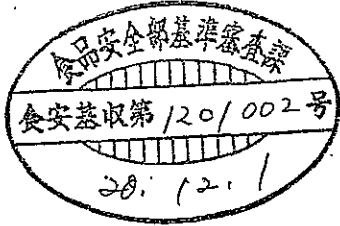
- | | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究所微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部食生活科学科教授 |
| 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 | 独立行政法人国立健康・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 |
| 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)

EPN

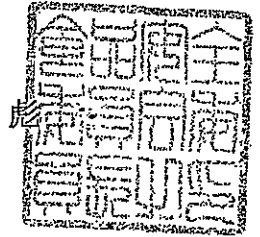
食品名	残留基準値
	ppm
米	0.02
かんしょ	0.05
カリフラワー	0.02
すいか	0.02
メロン類果実	0.02
魚介類	0.3



府食第1290号
平成20年11月27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15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号及び平成20年2月5日付け厚生労働省発食安第0205001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EPN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

EPNの一日摂取許容量を0.0014 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

E P N

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	5
○要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 血中濃度推移	8
(2) 排泄①	8
(3) 排泄②	9
(4) 胆汁中排泄	9
(5) 体内分布①	9
(6) 体内分布②	10
(7) 代謝物同定・定量	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) だいず①	11
(2) だいず②	12
(3) 水稻①	13
(4) 水稻②	14
(5) ねぎ	14
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	15
(3) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験①	16

(2) 加水分解試験②	16
(3) 水中光分解試験 (自然水及び蒸留水) ①	16
(4) 水中光分解試験 (自然水及び蒸留水) ②	17
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 魚介類における最大推定残留値	18
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験	20
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	21
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	21
(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	23
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(4) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	24
(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	24
(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	25
(7) 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	25
(8) 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット)	27
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	28
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	28
(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	29
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	29
(2) 発生毒性試験 (ラット)	30
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	30
(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	31
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	32
(1) 90 日間回復試験 (ニワトリ)	32
(2) ChE 活性及び NTE 活性測定試験 (ニワトリ)	32
(3) 解毒試験 (ラット) ①	33

(4) 解毒試験 (ラット) ②	33
(5) 解毒試験 (マウス)	34
Ⅲ. 食品健康影響評価	36
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	39
・ 別紙 2 : 検査値等略称	40
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	41
・ 参照	43

<審議の経緯>

経過措置農薬関連及び清涼飲料水関連

- 1951年 10月 29日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より残留基準設定及び清涼飲料水の規格基準改正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0701012号及び第0701015号）（参照1、2）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照3）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照4）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照5）
（EPNを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会（参照6）
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照7）
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照8）
- 適用拡大申請関連及び魚介類の残留基準設定関連
- 2008年 1月 18日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かんしょ）、魚介類に係る基準設定依頼
- 2008年 2月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0205001号）、関係書類の接受（参照9~64）
- 2008年 2月 7日 第225回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）
- 2008年 6月 18日 第22回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照66）
- 2008年 9月 30日 第43回農薬専門調査会幹事会（参照67）
- 2008年 10月 23日 第259回食品安全委員会（報告）
- 2008年 10月 23日より11月21日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 11月 26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 27日 第264回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<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	代田真理子	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)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田真理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
白井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

要 約

有機リン系殺虫剤である「EPN」(CAS No. 2104-64-5)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(だいず、水稻及びねぎ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びニワトリ)、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、EPN投与による影響は主に赤血球ChE活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような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、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.14 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0.0014 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：EPN

英名：EPN (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O-エチル=O-4-ニトロフェニル=フェニルホスホノチオアート

英名：O-ethyl O-4-nitrophenyl phenylphosphonothioate

CAS (No. 2104-64-5)

和名：O-エチル=O-(4-ニトロフェニル)=フェニルホスホノチオアート

英名：O-ethyl O-(4-nitrophenyl) phenylphosphonothioate

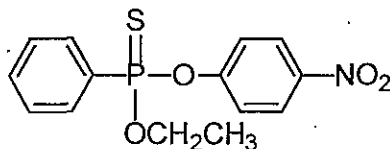
4. 分子式

$C_{14}H_{14}NO_4PS$

5. 分子量

323.31

6. 構造式



7. 開発の経緯

EPNは、米国デュポン社によって1949年に開発された有機リン系殺虫剤であり、我が国では1951年にデュポン社よりEPN水和剤が輸入された。作用機構は他の有機リン系殺虫剤と同様に、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性を阻害することにより、殺虫活性を発揮するものと考えられている。今回、日産化学工業株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請 (かんしよ) 及び魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 (II. 1~4) は、EPN のリン原子に直結したフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([pph- ^{14}C]EPN)、4-ニトロフェノールのフェニル基の炭素を均一に標識したもの ([nph- ^{14}C]EPN) 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 EPN 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) 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pph- ^{14}C]EPN を低用量 (雄: 0.8 mg/kg 体重、雌: 0.3 mg/kg 体重) または高用量 (雄: 30 mg/kg 体重、雌: 15 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。最高濃度到達時間 (T_{\max}) は低用量群で 12 時間、高用量群で 6 時間であった。いずれの投与群でも、雌の方が雄より減衰速度が緩やかであった。(参照 10)

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与群	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	12	12	6	6
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.32	0.09	1.94	1.28
$T_{1/2}$ (時間)	16.2	25.5	23.4	62.8

(2) 排泄①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pph- ^{14}C]EPN を低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口 (非標識体を 14 日間投与後、[pph- ^{14}C]EPN を単回経口投与) して、排泄試験が実施された。

試験終了時の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

試験終了時までに総投与放射能 (TAR) の 77%以上が糞及び尿から回収された。高用量単回投与群の雌を除いて、主要排泄経路は尿中であった。(参照 10)

表 2 試験終了時の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与群	低用量単回				高用量単回				低用量反復			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試験終了時*	51.0	30.6	42.2	37.3	42.7	34.6	31.5	46.0	59.0	25.6	67.9	17.5

*: 低用量単回投与群の雄では投与後 120 時間、雌では投与後 144 時間、高用量単回投与群の雌雄では投与後 168 時間、低用量反復投与群の雌雄では投与後 96 時間で試料を採取した。

(3) 排泄②

SD ラット（一群雄5匹）に[pph-¹⁴C]EPNを低用量（0.3 mg/kg 体重）または高用量（15 mg/kg 体重）で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与（非標識体を14日間投与後、[pph-¹⁴C]EPNを単回経口投与）して、排泄試験が実施された。

試験終了時の尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

いずれの投与群においても試験終了時まで73%TAR以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。（参照11）

表3 試験終了時の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	低用量		高用量		低用量反復投与	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試験終了時*	49.4	23.8	47.2	34.2	62.0	21.2

*：低用量群では投与後168時間、高用量群及び低用量反復投与群では投与後96時間で試料を採取した。

(4) 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着したWistarラット（一群雌雄各4匹）に[pph-¹⁴C]EPNを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後24時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

胆汁中排泄率は尿及び糞と比較すると非常に低く、有意な排泄経路ではないことが確認された。

胆汁中排泄率が非常に少ないため、吸収率は尿中排泄率とほぼ同等であると考えられ、尿中排泄率とケージ洗浄液から推定すると45～80%程度であった。（参照11）

表4 投与後24時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄			雌		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
排泄率	1.9	13.9	19.4	2.3	6.7	12.6

(5) 体内分布①

排泄試験①[1.(2)]で使用したラットを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表5に示されている。

低用量単回投与群では雌雄とも肝臓、肺等で残留放射能濃度が高く、低用量反復投与群でも同様の傾向が認められた。高用量単回投与群では、肝臓及び肺の他に腎臓等でも比較的高い値が認められた。（参照10）

表5 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	組織中残留放射能濃度
低用量単回	雄	肝臓(0.46)、肺(0.26)、腎臓(0.02)、脂肪(0.008)、心臓(0.004)、全血(0.004)
	雌	肝臓(0.16)、肺(0.06)、腎臓(0.006)、脂肪(0.001)、全血(0.001)
高用量単回	雄	肝臓(1.42)、肺(0.41)、腎臓(0.41)、性腺(0.28)、脂肪(0.16)、脳(0.11)、全血(0.09)
	雌	肝臓(1.50)、肺(0.50)、腎臓(0.34)、脂肪(0.21)、全血(0.11)
低用量反復	雄	肝臓(0.56)、肺(0.12)、腎臓(0.06)、脂肪(0.02)、全血(0.01)
	雌	肝臓(0.34)、肺(0.07)、腎臓(0.01)、全血(0.004)

*: 低用量単回投与群の雄では投与 120 時間後、雌では投与 144 時間後、高用量単回投与群の雌雄では投与 168 時間後、低用量反復投与群の雌雄では投与 96 時間後に試料を採取した。

(6) 体内分布②

排泄試験②[1.(3)]で使用した雄ラットを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

低用量単回投与群では肝臓、骨髄及び肺等で残留放射能濃度が高く、低用量反復投与群でも同様の傾向が認められた。高用量単回投与群では、肝臓及び肺で高い値が認められ、骨髄から残留放射能は検出されなかった。(参照 11)

表6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	組織中残留放射能濃度
低用量単回	肝臓(0.09)、骨髄(0.06)、肺(0.04)、脂肪(0.008)、腎臓(0.004)、骨(0.001)、脳(0.001)、生殖腺(0.001)、心臓(0.001)、筋肉(0.001)、血液(<0.001)
高用量単回	肝臓(2.47)、肺(0.94)、腎臓(0.69)、脂肪(0.41)、生殖腺(0.18)、血液(0.14)
低用量反復	肝臓(0.28)、骨髄(0.14)、肺(0.10)、腎臓(0.01)、脂肪(0.004)、血液(0.004)

*: 低用量単回投与群では投与 168 時間後、高用量単回投与群及び低用量反復投与群では投与 96 時間後に試料を採取した。

(7) 代謝物同定・定量

排泄試験①[1.(2)]における投与後 72 時間の雄の尿及び糞、排泄試験②[1.(3)]における投与後 72 時間の雌の尿及び糞、[1.(2)]及び[1.(3)]における投与後 96、144 及び 168 時間後の肝臓を用いて、代謝物同定・定量試験を実施した。

尿、糞及び肝臓中における代謝物は表 7 に示されている。

尿中からは C、D 及び E が多く検出され、親化合物は検出されなかった。糞中からも C、D 及び E が比較的多く検出され、少量ではあるが親化合物、F 及び K も検出された。糞中から検出された C、D 及び E は、尿中と比較するといずれも少量であった。肝臓中からは高用量単回経口投与群の雄を除き、雌雄とも E が最も多く検出され、次に D が多く検出された。低用量反復投与群及び高用量単回投与群の雄のみで B が検出され、各投与群の雄のみで K/F が検出された。

EPN はラット体内中で速やかに加水分解を受けて E を生成し、一部は F まで代謝されると考えられた。他にはオキソン体である B を生成した後、速やかに加

水分解されてCを生成、さらにDにまで代謝される経路が考えられた。また、ニトロ基の還元により生成したアミノ体Kが認められた。(参照 12)

表7 尿、糞及び肝臓中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	EPN	代謝物
低用量 単回経口	雄	尿	—	E (20.9)、C (17.7)、D (6.7)
		糞	1.5	C (7.3)、D (3.1)、E (1.8)、K (0.5)、F (0.2)
		肝	—	E (49.9)、D (5.9)、K/F* (26.2)
	雌	尿	—	C (16.7)、E (14.4)、D (7.1)
		糞	3.3	C (7.8)、D (5.3)、K (4.1)、E (1.6)、F (0.7)
		肝	—	E (66.9)、D (13.8)
高用量 単回経口	雄	尿	—	E (23.9)、C (11.4)、D (9.9)
		糞	1.5	C (8.1)、D (6.4)、E (4.1)、K (1.0)、F (0.2)
		肝	—	B (28.2)、E (22.2)、D (14.8)、K/F* (16.6)
	雌	尿	—	E (6.1)、C (5.3)、D (5.2)
		糞	2.6	C (5.3)、D (4.4)、E (2.6)、K (1.3)、F (0.3)
		肝	—	E (83.4)
低用量 反復経口	雄	尿	—	E (25.3)、C (24.6)、D (9.1)
		糞	0.8	C (7.2)、D (2.5)、E (1.7)、K (0.3)、F (0.1)
		肝	—	E (44.4)、D (26.4)、B (4.2)、K/F* (16.5)
	雌	尿	—	C (29.6)、E (25.4)、D (11.4)
		糞	1.3	C (4.9)、D (3.7)、E (0.8)、K (0.8)、F (0.3)
		肝	—	E (88.3)、D (9.4)

—: 検出されず、*: K及びFの分離が出来なかった

2. 植物体内運命試験

(1) だいず①

水耕液内で生育させた播種3週間後(2~3葉期)のだいず(品種:ミカワシマ)に[pph-¹⁴C]EPNまたは[nph-¹⁴C]EPNを、マイクロシリンジを用いて50µg/葉となるように初生葉の上部表面中央に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理1、3、7及び14日後における放射能分布は表8に示されている。

処理1日後の残存量は、処理葉に総処理放射能(TAR)の約54%が検出されたが、他の部位では0.1%TAR未満であった。処理14日後の残存量は、処理葉で約42%TARであった。他の部位では、[pph-¹⁴C]EPN処理群で2%TAR未満、[nph-¹⁴C]EPN処理群では0.5%TAR未満であった。EPNは処理葉に、処理1日後に34.0~36.9%TAR、14日後に8.7~11.1%TAR検出されたが、処理後の日数経過に伴い葉内部に徐々に移行した。なお、EPN及び代謝物の処理部位からの移行は小さいことが示唆された。標識位置による差は認められなかった。

EPNのだいず葉における主要代謝物として、B、C、D、G及びIが検出された。C、D及びIが比較的多く検出されたが(C:7.8%TAR、D:2.9%TAR、I:2.9%TAR)、10%TARを超える代謝物は検出されなかった。(参照13)

表8 処理1,3,7及び14日後における放射能分布(%TAR)

部位	[pph- ¹⁴ C]EPN				[nph- ¹⁴ C]EPN			
	1日	3日	7日	14日	1日	3日	7日	14日
生長点	ND	0.03	0.02	0.05	ND	ND	ND	0.02
本葉	0.01	0.08	0.27	0.67	0.02	0.03	0.02	0.02
未処理初生葉	ND	0.02	0.03	0.07	0.01	0.01	0.02	0.03
処理初生葉	53.8	51.7	47.4	42.2	53.8	48.1	51.7	42.5
茎及び子葉	0.06	0.2	0.9	1.5	0.02	0.07	0.08	0.1
根	ND	ND	0.1	0.3	0.01	0.01	0.1	0.2
水耕液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
合計	53.9	52.1	48.8	44.8	53.9	48.2	51.9	42.9

ND: 検出されず

(2) だいで②

[pph-¹⁴C]EPNまたは[nph-¹⁴C]EPNを1mg/mLに調製した水耕液100mLに、2~3葉期のだいで(品種:ミカワシマ)の根部を浸した根部処理法による植物体内運命試験が実施された。また、子葉のつけ根から、約1cm下の茎に0.3μCiの[pph-¹⁴C]EPNまたは[nph-¹⁴C]EPNを含むアセトン溶液5μL(約0.02mg相当量)を、マイクロシリンジにより注入した後、温室内で水耕栽培し、茎注入法による植物体内運命試験もあわせて実施された。

根部処理または茎注入処理における放射能分布は表9に示されている。

根部処理群では、処理後2日までに根に速やかに吸収され、根における検出量は約30~40%TARであった。根より吸収された放射能は主に根に留まったままであったが、一部は徐々に上方へ移行した。特に、[pph-¹⁴C]EPN処理群では葉への移行が大きかった。

茎注入群では、主に処理部位に留まっていたが、一部が徐々に葉や根に移行した。根部処理群と同様に、[pph-¹⁴C]EPN処理群の方が葉への移行が大きかった。

EPNは処理24日後に31.6~40.5%TAR検出され、いずれの処理方法においても主に処理部位で認められた。[pph-¹⁴C]EPN処理群での主要代謝物はCで、処理24日後に根部処理群で8.1%TAR、茎注入群で20.1%TAR検出された。一方、[nph-¹⁴C]EPN処理群では主要代謝物はIで、処理24日後に根部処理群で1.9%TAR、茎注入群で10.1%TAR検出された。

だいでにおける主要代謝経路は、親化合物の加水分解(Iの生成)およびチオノチオール転位(Gの生成)を伴うオキソンの生成(Bの生成)とそれらの加水分解(C及びDの生成)であった。(参照14)

表9 根部処理または茎注入処理における放射能分布 (%TAR)

処理方法	部位	[pph- ¹⁴ C]EPN					[mph- ¹⁴ C]EPN				
		0日	2日	8日	16日	24日	0日	2日	8日	16日	24日
根部処理	葉	0.2	0.3	3.2	6.6	10.7	0.2	0.1	0.5	1.7	1.6
	茎	0.2	0.1	1.5	1.9	2.4	0.2	0.1	1.1	2.6	4.0
	根	0.3	31.0	55.7	60.6	45.9	0.2	40.5	59.3	55.3	56.7
	水耕液	102.7	66.2	37.6	30.9	38.4	108.1	56.5	40.3	36.5	31.2
茎注入	葉	0.1	2.0	4.6	22.3	31.3	0.2	0.8	4.2	5.9	9.9
	茎	101.3	96.4	86.4	67.1	51.9	94.6	90.7	81.8	81.8	77.3
	根	2.7	2.6	4.6	5.9	9.4	1.9	1.4	1.8	3.7	2.1
	水耕液	0	6.7	6.0	5.5	11.3	0	6.6	5.5	4.7	10.4

(3) 水稻①

水稻 (品種: コシヒカリ) の幼穂形成期 (播種 94 日後、移植 77 日後) に、[pph-¹⁴C]EPN を約 0.5 mg/mL になるように調製した処理液 10 mL (慣行施用量 675 g ai/ha に準ずる量) を水稻地上部に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理 45 日後の玄米及び稲わら中における放射性残留物の比率は表 10 に示されている。

処理 45 日後の玄米及び稲わらの残留放射能濃度は、それぞれ 2.50 及び 36.0 mg/kg であった。親化合物が、玄米及び稲わらから総残留放射能 (TRR) の 4.1% (0.10 mg/kg) 及び 8.7%TRR (3.12 mg/kg) 検出された。また、主要代謝物として C 及び D が、玄米から 5.0%TRR (0.12 mg/kg) 及び 19.8%TRR (0.50 mg/kg)、稲わらから 14.4%TRR (5.18 mg/kg) 及び 10.1%TRR (3.62 mg/kg) 検出された。玄米及び稲わらからは、親化合物や代謝物以外にも放射性残留物が検出されたが、これは多数の少量成分からなっており、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。さらに、玄米の抽出残渣のでんぷん分析により、でんぷん画分に 5.1%TRR (0.13 mg/kg) が回収され、玄米中の放射能の一部はでんぷんに同化されていることが示唆された。また、稲わらの抽出残渣のリグニン分析により、リグニン画分に 8.7%TRR (3.12 mg/kg) が回収され、稲わら中の放射能の一部はリグニンに取り込まれていることが示唆された。(参照 15)

表 10 処理 45 日後の玄米及び稲わら中における放射性残留物の比率

	%TRR (mg/kg)	
	玄米	稲わら
親化合物	4.1 (0.10)	8.7 (3.12)
B	0.1 (0.001)	2.4 (0.86)
C	5.0 (0.12)	14.4 (5.18)
D	19.8 (0.50)	10.1 (3.62)
E	0.2 (0.004)	0.12 (0.04)
H	0.2 (0.004)	0.4 (0.15)
K	0.02 (0.001)	1.6 (0.57)

UK-1	0.2 (0.006)	3.9 (1.40)
UK-2	ND	1.7 (0.60)
その他	54.4 (1.36)	40.8 (14.7)
抽出残渣	16.1 (0.40)	16.1 (5.79)
デンプン画分	5.1 (0.13)	-
リグニン画分	-	8.7 (3.12)
合計	100 (2.50)	100 (36.0)

ND: 検出されず、-: 確認を行っていない

(4) 水稲②

水稲(品種: 日本晴)の分けつ期(播種 65 日後、移植 45 日後)に、 $[\text{nph-}^{14}\text{C}]$ EPN を 0.45 mg/mL になるように調製した処理液 10 μL を葉に塗布処理し、植物体内運命試験が実施された。

試料は、処理 0、14 及び 28 日後に処理葉と無処理葉をそれぞれ採取した。処理葉における放射能は、0 日後に 108%TAR、14 日後に 81.5%TAR、28 日後には 70.8%TAR が検出され、経時的な放射能の減少が確認された。無処理葉からは放射能は検出されなかった。親化合物は、処理 0、14 及び 28 日後にそれぞれ 92%TAR、6.7 及び 2.7%TAR 検出された。葉において最も多く認められた代謝物は、処理 28 日後に I が 4.1%TAR 検出され、他に B、H 及び K が検出されたがいずれも 1.5%TAR 未満であった。

水稲における主要代謝経路は、親化合物の酸化によるオキソン体の生成 (B の生成)、リン酸エステルの加水分解 (C、D、E 及び I の生成) 及びニトロ基の還元 (K の生成) であった。また、光分解によると思われる酸化が推定された。(参照 15)

(5) ねぎ

ポット栽培されたねぎ(品種: 浅黄系九条太)の播種 130 日後に、 $[\text{pph-}^{14}\text{C}]$ EPN を 497~572 g ai/ha となるように処理液を調製後、筆を用いて葉に塗布処理し、植物体内運命試験が実施された。

試料は処理 30 日後に地上部を採取した。ねぎ地上部より検出された総残留放射能濃度は 3.0 mg/kg であり、表面洗浄画分及び抽出画分中の親化合物が 9.5%TRR (0.28 mg/kg) であった。代謝物は、C が最も多く検出され、16.8%TRR (0.50 mg/kg) であった。また、代謝物 B、D、E、H 及び K が検出されたが、いずれも 2%TAR 未満であった。抽出残渣からは、セルラーゼあるいは塩酸処理で遊離した C に関連する成分が検出された他に、植物成分と強固に結合し、セルラーゼあるいは塩酸処理では遊離しない放射性残留成分が存在した。

ねぎにおける主要代謝経路は、親化合物の酸化によるオキソン体の生成 (B の生成)、ニトロ基の還元 (K の生成) 及びリン酸エステルの加水分解 (C、D 及び E の生成) であった。また、光分解によると思われる酸化が推定された。(参照 16)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[p¹⁴C]EPN を、水深 1 cm となるように蒸留水を加えた 2 種類の国内土壤（火山灰・埴壤土：栃木、沖積・埴壤土：埼玉）に 1 mg/kg となるように添加し、30°C、暗所で 60 日間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。他に、湛水条件下で滅菌した火山灰・埴壤土に、1 mg/kg となるように [p¹⁴C]EPN を添加し、30°C、暗所で 30 日間インキュベートする滅菌湛水土壤中運命試験をあわせて実施された。

EPN の好氣的湛水条件における推定半減期は、火山灰・埴壤土で 7~15 日、沖積・埴壤土で 3~7 日であり、好氣的条件下よりも速やかに分解した。親化合物が最も多く検出され、分解物として B、C、E、J、K 及び L が検出された。他に、アルカリトラップ中からも放射能が検出され、CO₂ の生成が推測された。火山灰・埴壤土において、処理 30 日後に検出された EPN は 8% TAR であったが、滅菌土壤を用いた試験では 65% TAR 検出されたため、微生物分解が大きな要因であることが明らかになった。

土壤中における EPN の分解経路は、オキソン体の生成（B の生成）、ニトロ基の還元（K の生成）及びリン酸エステルの加水分解（D 及び I の生成）であった。これらの分解物はより極性の高い分解物を經由して CO₂ にまで分解されることが推察された。（参照 17）

(2) 好氣的土壤中運命試験

[p¹⁴C]EPN または [n¹⁴C]EPN を、2 種類の国内土壤（火山灰・埴壤土：栃木、洪積・埴壤土：愛知）に 1 mg/kg となるように添加し、30°C、暗所で 90 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

EPN の好氣的土壤条件における推定半減期は、火山灰・埴壤土で約 30 日、洪積・埴壤土で約 90 日であり、火山灰・埴壤土での消失が速やかであった。アルカリトラップ中には両標識体処理群ともに放射能が検出され、CO₂ の生成が推測された。アルカリトラップ中から検出された放射能は、[n¹⁴C]EPN 処理群の方が [p¹⁴C]EPN 処理群より多い傾向であった。

好氣的土壤条件において、両土壤とも親化合物が最も多く検出され、90 日後に火山灰・埴壤土で 33.7~36.5% TAR、洪積・埴壤土で 53.8~54.1% TAR であった。火山灰・埴壤土からは主要分解物として D 及び I が 10% TAR 以上検出され、洪積・埴壤土からは D が 10% TAR 以上検出された。他には B、C、H、J 及び L が検出されたが、いずれも 3% TAR 未満であった。（参照 17）

(3) 土壤吸着試験

EPN を用いて、4 種類の国内土壤（軽埴土：石川及び和歌山、シルト質・埴壤土：茨城及び砂質・埴壤土：愛知）について EPN の土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 121~4,700、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 16,000~461,000 であった。(参照 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

[pph- ^{14}C]EPN または [nph- ^{14}C]EPN を、pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.5 mg/L となるようにそれぞれ添加し、25°C、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

EPN は pH 4 の酸性条件下では加水分解に対し安定で、30 日後で 93.1% TAR が残存しており、推定半減期の算出はできなかった。pH 7 及び 9 の各緩衝液中での推定半減期は、それぞれ 38.7 及び 3.6 日であった。EPN の加水分解は pH に依存するが、分解様式は同一であり、リン酸エステルの開裂によって生成する C、E 及び I が主要分解物と推定された。(参照 19)

(2) 加水分解試験②

非標識の EPN を、滅菌した pH 7 及び 9 のブリットン-ロビンソン緩衝液¹に 0.5 mg/L となるようにそれぞれ添加し、25°C、暗所条件下で一定期間 (pH 7 緩衝液：35 日、pH 9 緩衝液：5 日間) インキュベートする加水分解試験が実施された。また、pH 4 に調整したブリットン-ロビンソン緩衝液を、50°C または 60°C で一定期間 (50°C：35 日、60°C：20 日) インキュベートする加水分解試験も、あわせて実施された。

pH 4、7 及び 9 の各緩衝液中での推定半減期はそれぞれ 70.7 (50 及び 60°C での数値から換算)、22.1 及び 3.5 日であった。EPN はアルカリ性では速やかに分解するが、pH の低下とともに分解は遅くなる傾向が認められた。(参照 20)

(3) 水中光分解試験 (自然水及び蒸留水) ①

[pph- ^{14}C]EPN または [nph- ^{14}C]EPN を、滅菌自然水 (pH 8.14~8.17、河川水、茨城) または滅菌蒸留水 (pH 6.26) に 0.5 mg/L の濃度でそれぞれ添加し、25±2°C、キセノンランプ光 (光強度：700 W/m²、測定波長：290~800 nm) を 120 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中または滅菌蒸留水中のいずれにおいても EPN は光照射時間の経過とともに速やかに減少し、主要分解物の最高検出量は C (120 時間後、38.1~63.9% TAR)、E (48 時間後、19.0~36.2% TAR) 及び I (24 時間後、14.6~22.4% TAR) であった。他には微量ではあるが、B、D、H 及び K が検出された。滅菌自然水中暗所条件下では、pH の影響により EPN が加水分解し、主要

¹ リン酸、酢酸及びホウ酸を混合した緩衝液に NaOH 水溶液を添加して、それぞれの pH に調整。

分解物としてE及びIが120時間後にそれぞれ23.8及び31.7% TAR 検出された。滅菌蒸留水中暗所条件下では、EPNはほとんど分解しなかった。

滅菌自然水及び滅菌蒸留水中のEPNの推定半減期は1.01及び1.07日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は7.16及び7.58日であった。暗所対照区では9.28及び34.7日であった。

EPNの水中における光分解反応は、滅菌自然水及び滅菌蒸留水ともに同様の分解速度及び分解様式であった。EPNはリン酸エステルの開裂によりC、E及びIに分解した。C及びEはさらにD等の極性化合物に分解し、Iは速やかにCO₂まで分解することが示唆された。(参照21)

(4) 水中光分解試験(自然水及び蒸留水)②

非標識のEPNを、滅菌自然水(pH 7.8、河川水、埼玉)または滅菌蒸留水(pH 6.3)に0.5 mg/Lの濃度でそれぞれ添加し、20±5°Cでキセノンランプ光(光強度: 48~51 W/m²、測定波長: 310~400 nm)を24時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水及び滅菌蒸留水中のEPNの推定半減期は11.2及び12.6時間、暗所対照区ではいずれも100時間超であった。(参照22)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土(①栃木、②東京)、沖積・埴壤土(埼玉)、洪積・砂壤土(愛知)、沖積・埴壤土(埼玉)、沖積・砂壤土(茨城)及び火山灰・壤土(茨城)を用いて、EPN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。推定半減期は表11に示されている。(参照23)

表11 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	条件	濃度*	土壌	EPN
容器内試験	湛水	5.0 mg/kg	火山灰・埴壤土①	3日
			沖積・埴壤土	3日
	畑		火山灰・埴壤土①	16日
			洪積・砂壤土	16日
圃場試験	湛水	0.9 kg ai/ha	沖積・埴壤土	5日
			沖積・砂壤土	1日以内
	畑		火山灰・埴壤土②	15日
			火山灰・壤土	17日

※容器内試験では原体、圃場試験では乳剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、小麦、かんしょ等を用いて、EPN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。EPNの最高値は、水稻（稲わら）を除くと、最終散布45日後に収穫したかぼちゃ（果実）及び最終散布46日後に収穫したしょうが（茎塊）の0.024 mg/kgであった。（参照24）

（2）魚介類における最大推定残留値

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

EPNの水産PECは0.046 µg/L、BCFは1,232（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は0.28 mg/kgであった。（参照25）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、EPNを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表12に示されている。なお、本推定摂取量の算定には、登録に基づく使用方法から、EPNが最大の残留を示す使用条件ですべての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工及び調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表12 食品中より摂取されるEPNの推定摂取量

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)
小麦	0.022	117	2.57	82.3	1.81	123	2.71	83.4	1.83
かんしょ	0.009	15.7	0.14	17.7	0.16	13.8	0.12	16.8	0.15
キャベツ	0.021	22.8	0.48	9.8	0.21	22.9	0.48	19.9	0.42
ねぎ	0.018	11.3	0.20	4.5	0.081	8.2	0.15	13.5	0.24
かぼちゃ	0.023	9.4	0.22	5.8	0.13	6.9	0.16	11.8	0.27
しょうが	0.024	0.6	0.01	0.2	0.005	0.7	0.02	0.7	0.02
魚介類	0.28	94.1	26.3	42.8	12.0	94.1	26.3	94.1	26.3
合計			29.9		14.4		29.9		29.2

- ・残留値は、申請されている使用時期及び回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・玄米、カリフラワー、ブロッコリー、すいか及びメロンのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成10年~12年の国民栄養調査（参照68~70）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたEPNの推定摂取量（µg/人/日）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表13に示されている。（参照26）

表 13 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
一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 5	0、3、5、8、12、 18 (経口)	3	5	流涎、躯体の緊張、自発運動増加に続く減少 12 mg/kg 体重投与群で雄 1 例及び雌 2 例死亡 18 mg/kg 体重投与群の雌雄で全例死亡
脳波	日本白色種 ウサギ	雄 3	2、5 (腹腔内)	5	—	投与による影響なし
自発運動量	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	自発運動量増加
最大電撃痙攣	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
Pentetrazol 痙攣	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
協調運動 (回転棒法)	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	協調運動抑制
体温	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、12.5、25、50 (経口)	12.5	25	低下
睡眠時間	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
鎮痛作用	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
筋弛緩作用 (傾斜板法)	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	筋弛緩
筋弛緩作用 (懸垂法)	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	筋弛緩
呼吸及び 循環器系	日本白色種 ウサギ (麻醉下)	雄 6	2、5 (腹腔内)	2	5	心拍数の減少

自律神経系	瞳孔	日本白色種ウサギ	雄3	0、12.5、25、50 (経口)	50	—	投与による影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄3	0、 1×10^{-9} ~ 1×10^{-3} g/mL (in vitro)	1×10^{-3} g/mL	—	投与による影響なし
神経筋	横隔膜神経—筋標本	SD ラット	雄3	0、 1×10^{-7} ~ 1×10^{-3} g/mL (in vitro)	1×10^{-3} g/mL	—	投与による影響なし
骨格筋	前脛骨筋収縮	日本白色種ウサギ	雄6	2、5 (腹腔内)	5	—	投与による影響なし
消化器系	小腸輸送能	SD ラット	雄6	0、6、12.5、25、50 (経口)	6	12.5	小腸輸送能低下
血液	溶血性試験 (Parpart法)	日本白色種ウサギ	雄2	0、12.5、25、50 (経口)	50	—	投与による影響なし
	血液凝固 (APTT法)	日本白色種ウサギ	雄3	0、12.5、25、50 (経口)	50	—	投与による影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

検体は経口投与試験ではオリーブ油、腹腔内投与試験では1% Tween80 溶液に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

EPN 及び代謝物 D を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 27~30)

表 14 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット (雌雄各 10 匹)	36	24	流涎、嗜眠、振戦、立毛、円背位、下痢、頬・鼻・泌尿生殖器・肛門周囲の被毛の汚れ、呼吸困難及び紅涙の増加 全投与群で死亡例
		ICR マウス (雌雄各 10 匹)	94.8	59.4	立毛、円背位、協調不能、嗜眠、振戦、痙攣、体温低下、全身衰弱、脱毛、鼻及び眼周囲の汚れ 32 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例

	経皮	SD ラット (雌雄各 10 匹)	2,850	538	立毛、自発運動の低下、鼻周囲の被毛の汚れ、協調不能、円背位、振戦、呼吸困難、頻呼吸、頭部または全身の被毛の汚れ、側臥位、虚脱及び消瘦 181 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
	吸入*	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		振戦、流涎、流涙、鼻汁、虚脱、運動失調、呼吸困難及び眼球突出 0.35 mg/L 以上投与群の雄及び 0.13 mg/L 以上投与群の雌で死亡例
代謝物 D	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

*: EPN 純品の融点は 34.6~36.0°Cのため、原体の形状が安定せず、原体による正しい吸入暴露条件の設定が難しいと判断されたことから、45%乳剤を用いた急性吸入毒性試験で代替した。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、2、5 及び 10 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重投与群の雌で 3 例の死亡が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で副交感神経節後シナプスにおける過剰 ACh に対する反応として、流涎、流涙、排尿の増加、低血圧及び呼吸緩徐、中枢作用として、顕著な活動低下、感覚受容の低下及び立毛、神経筋作用として、落下開脚度のわずかな増加、握力低下及び振戦、2 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で立毛及び低活動が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重未満であると考えられた。神経毒性は認められたが、神経組織学的所見はなく、神経系への永続的な障害作用の事実は認められなかった。(参照 31)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①

Hybrid Brown Laying ニワトリ (EPN 投与群雌 40 羽、陽性対照投与群雌 10 羽) を用いた単回強制経口 (原体: 175 mg/kg 体重、陽性対照リン酸トリ-σクレジル (TOCP): 500 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体投与群 28 羽及び陽性対照群 3 羽で死亡が認められた。

本試験において、全投与群 (陽性対照群を含む。) でよろめき、嗜眠、流涎、振戦、あえぎ、虚弱、起立不能、体重増加抑制、摂餌量減少及び脊髄頸部で軸索変性が認められた。EPN は、ニワトリに 175 mg/kg 体重 (LD₅₀ 値: 171 mg/kg 体重) を単回強制経口投与した場合、遅発性神経毒性を有すると考えられた。(参照 32)

(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②

Sterling Ranger ニワトリ (検体投与群雌 15 羽、陽性対照投与群雌 9 羽、溶媒対照群 9 羽) を用いた単回強制経口 (原体: 150 mg/kg 体重、陽性対照 TOCP: 696 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体投与群 1 羽で死亡が認められた。

本試験において、脳、脊髄の双方で NTE 活性及び脳 AChE 活性の顕著な阻害 (脳 NTE: 約 50%、脊髄 NTE: 約 70%、脳 AChE: 20%以上) が認められた。また、12 羽中 2 羽で遅発性神経毒性による運動失調が認められ、このうち 1 羽で神経組織に軸索の変性を主とする神経病理学的変化が認められた。(参照 33)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、EPN は眼粘膜に対して結膜刺激性を有するが、速やかに回復するものと判断された。また、皮膚に対してわずかな刺激性が認められた。(参照 34、35)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 36)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、5、25 及び 125 ppm: 平均検体摂取量は表 15 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) の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.30	1.48	7.34
	雌	0.07	0.38	1.89	11.6

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

25 ppm 投与群の雌雄において、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。投与に起因すると考えられる臨床症状、体重増加量、摂餌量、血液学的検査項目、生化学的検査項目及び臓器重量に影響が無く、赤血球 ChE 活性阻害は可逆的で、4 週間の回復期間終了後には正常であった。同群の雌では脾のヘモジリン沈着の亢進が認められたが、代償性反応としての骨髄における造血亢進は認められなかった。

本試験において、25 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.30 mg/kg 体重/日、

雌：0.38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

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
125 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 及び Glu 減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脾のヘモジデリン沈着
25 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)
5 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)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体:0、1、5、25 及び 125 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.19	0.92	4.70	23.9
	雌	0.22	1.18	5.93	30.2

25 ppm 投与群の雄 1 例で死亡が認められたが、これは精囊の膿瘍に起因する敗血症によるものであった。また、125 ppm 投与群の雌 2 例で死亡が認められた。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄:0.92 mg/kg 体重/日、雌:1.18 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体:0、0.3、1.0 及び 3.0 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。

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39)

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
3.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脾の腺房細胞萎縮、肝のクッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 及び Ht 減少 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
1.0 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた吸入（原体：0、0.008、0.08、0.8 及び 8 µg/L/日）投与による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

0.8 µg/L/日投与群の雌及び 8 µg/L/日投与群の雄で流涎、振戦及び運動失調等が認められ、そのうち雌 2 例が死亡したが、これらの動物を収容したケージは EPN による局所的汚染が認められており、これを経口的に摂取したことによる影響の可能性も否定できなかった。

本試験において、8 µg/L/日投与群の雄及び 0.8 µg/L/日以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雄で 0.8 µg/L/日、雌で 0.08 µg/L/日であると考えられた。(参照 40)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体 雄：0、2.5、7.5、25.0 及び 75.0 mg/kg 体重/日、雌：0、0.5、1.5、5.0 及び 15.0 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雄で 2.5 mg/kg 体重/日未満、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 41)

表 19 21 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
雄：75.0 / 雌：15.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、被毛の汚れ、円背位、鼻及び眼周囲の血様付着物、削瘦 ・体重増加抑制 ・Hb 減少 ・多巣性肝細胞変性及び壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、被毛の汚れ、円背位、鼻及び眼周囲の血様付着物、削瘦 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・多巣性肝細胞変性及び壊死
雄：25.0 / 雌：5.0 mg/kg 体重/日以上		・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
雄：7.5 / 雌：1.5 mg/kg 体重/日以上	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
雄：2.5 / 雌：0.5 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	毒性所見なし

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、2.2 及び 10.0 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿量増加、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で立毛が認められたことから、無毒性量は雄で 2.2 mg/kg 体重/日、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 42）

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
10.0 mg/kg 体重/日	・尿量増加	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、眼球突出、呼吸異常、円背位、異常歩行 ・体重増加抑制
2.2 mg/kg 体重/日以上	2.2 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・立毛
0.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(7) 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

Sterling Ranger ニワトリ（一群雌 9 羽 [最高用量群のみ 12 羽]、中間と殺群 [投与 2 日後にと殺]：一群 3 羽）を用いた強制経口（原体：0、0.5、1.0、2.5 及び 6.3 mg/kg 体重/日、陽性対照群（TOCP）：23.2 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

6.3 mg/kg 体重/日投与群で 2 例の死亡が認められた。各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で脳 AChE 及び NTE 活性阻害（脳 AChE：20%以上、NTE：[脳：約 20%、脊髄：約 10%]）が認められたこ

とから、無毒性量は1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 44)

表 21 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) で認められた毒性所見

EPN 投与群	雌	TOCP 投与群	雌
6.3 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) ・運動失調 (1 例: 遅発性神経毒性症状、4 例: ChE 活性阻害に伴う症状) ・脊髄の軸索変性及びシュワン細胞の増生 (主として頸部及び胸部脊髄) 	23.2 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調 (1 例: 遅発性神経毒性症状) ・脳 AChE 及び NTE 活性阻害 (脳 AChE : 20% 以上、NTE : [脳: 約 80%、脊髄: 約 70%]) ・脊髄の軸索変性及びシュワン細胞の増生 (主として頸部及び胸部脊髄)
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 AChE 及び NTE 活性阻害 (脳 AChE : 20% 以上、NTE : [脳: 約 20%、脊髄: 約 10%]) 		
1.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		

(8) 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

Warren Sex Sal Link F 種ニワトリ (一群雌 20 羽、回復群: 一群 10 羽) を用いた強制経口 (原体: 0、0.01、0.1、0.5、1.0、2.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日、陽性対照群 (TOCP): 0、1.0、5.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日) 投与による、90 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

各投与群で投与に関連した死亡が認められたが、その死亡率は用量に依存したパターンを示さなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で脊髄神経の軸索変性等が認められたことから、無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 43)

表 22 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) で認められた毒性所見

EPN 投与群	雌	TOCP 投与群	雌
5.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・産卵停止 ・筋萎縮 ・末梢神経の軸索変性 	10.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・産卵停止 ・筋萎縮
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・遅発性運動失調 	5.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・遅発性運動失調 ・脊髄神経の軸索変性 ・末梢神経の軸索変性
1.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・脊髄神経の軸索変性 	1.0 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、3、10、50、150 及び 450 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 6 カ月間慢性毒性試験が実施された。

表 23 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	3 ppm	10 ppm	50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.18	0.60	3.10	9.32	31.1
	雌	0.07	0.20	0.69	3.37	11.4	—

— : 全例死亡のため算出せず。

450 ppm 投与群の雄で投与 3 週までに 6 例が死亡、雌で投与 1 週までに全例が死亡した。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、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 (雄 : 0.18 mg/kg 体重/日、雌 : 0.20 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45)

表 24 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (6 例) ・体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量減少 ・Mon 増加 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳絶対重量減少及び比重量増加²、胸腺比重量増加、心絶対重量減少及び対脳重量増加³、肺絶対及び対脳重量減少、精巣絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (全例)
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC 減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳絶対重量減少及び比重量増加、甲状腺絶対重量減少、胸腺絶対及び対脳重量減少、腎絶対重量減少及び比重量増加、脾絶対重量減少及び比重量増加
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・ALP 増加、A/G 比低下
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 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

³ 脳重量に比した重量のことを対脳重量という (以下同じ)。

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、0.1、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で投与 27 週に嘔吐、振戦、脱水、低体温等の症状が認められ、瀕死状態に陥ったため、切迫と殺した。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 46)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、15 及び 75 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	15 ppm	75 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.14	0.73	3.63
	雌	0.18	0.91	4.94

検体投与による死亡率の上昇は認められなかった。また、腫瘍性病変に検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄 : 0.14 mg/kg 体重/日、雌 : 0.18 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 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
75 ppm	・ RBC 及び Hb 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)	・ 脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)
15 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(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、5、25 及び 125 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	25 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	3.9	19.6
	雌	1.0	4.8	24.9

検体投与による死亡率の上昇は認められなかった。また、腫瘍性病変に検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。

125 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.8 mg/kg 体重/日、雌: 1.0 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)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹 [P 世代]、各 30 匹 [F₁ 世代]) を用いた混餌 (原体: 0、3、15 及び 75 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			3 ppm	15 ppm	75 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.2	1.0	5.0
		雌	0.2	1.2	6.7
	F ₁ 世代	雄	0.2	1.0	5.6
		雌	0.3	1.4	8.2

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、親動物では 75 ppm 投与群の F₁ 世代雄で体重増加抑制、15 ppm 以上投与群の P 世代及び F₁ 世代雌で体重増加抑制、児動物では 75 ppm 投与群の F₁ 世代及び F₂ 世代で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 15 ppm (P 雄: 1.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.0 mg/kg 体重/日)、雌で 3 ppm (P 雌: 0.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 0.3 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも 15 ppm (P 雄: 1.0 mg/kg 体重/日、P 雌: 1.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1.4 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 49)

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	75 ppm	75 ppm 以下毒性所見なし		・体重増加抑制	・脱毛、振戦及び被毛の汚れ
	15 ppm 以上		・体重増加抑制	15 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
	3 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	75 ppm	・生存率低下 ・体重増加抑制		・生存率低下 ・体重増加抑制	
	15 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)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、0.3、0.6、1.2 及び 2.4 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 2.4 mg/kg 体重/日投与群で振戦、虚脱、円背位、鼻汁及び流涙が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 1.2 mg/kg 体重/日、胎児で 2.4 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 15 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、1、3、6 及び 9 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

9 mg/kg 体重/日投与群で 9 例が死亡、3 例が瀕死状態になりと殺された。また、6 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 6 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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)

表 30 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
9 mg/kg 体重/日	・不活発、削瘦、振戦、虚脱、被毛の汚れ及び流涎	
6 mg/kg 体重/日以上	・摂餌量減少	・低体重
3 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・食欲不振	3 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(4) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6 日から哺育 10 日に強制経口 (原体: 0、0.5、1.4 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発達神経毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 4.0 mg/kg 体重/日投与群で振戦及び体重増加抑制、胎児でも体重増加抑制が認められことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 52)

1.3. 遺伝毒性試験

EPN (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、HeLa S3 細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。

試験結果は表 31 に示されているとおり、マウスリンフォーマ TK 試験の代謝活性化系存在下及びヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常で陽性が認められた。細菌を用いる復帰突然変異試験が陰性であることも含めて考察すると、マウスリンフォーマ TK 試験での陽性結果は、染色体異常誘発性に基づくものである可能性が高い。ただし、染色体異常誘発性を、*in vivo* で調べる小核試験において陰性であったことから、*in vitro* で認められた染色体異常誘発性が生体内で起こるとは考え難く、EPN に生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

(参照 53~59)

表 31 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20~2,000 µg/プレート	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 、WP2 <i>hcr</i> ⁻ 株)	200~5,000 µg/プレート (-S9) 100~1,000 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)	4~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	HeLa S3 細胞	0.0064~500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	7.9~250 µg/mL (+/-S9)	陽性 (+S9)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)	625~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球培養細胞	3.13~25 µg/mL (+/-S9)	陽性

<i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	宿主経由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	0、5、10 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与 2 日目投与直後 G46 株を腹腔内投与 3 時間後に復帰変異菌数及び生存菌数を測定	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (G46 株)	200~5,000 µg/プレート	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	30 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 90 日間回復試験 (ニワトリ)

Hybrid Brown Laying ニワトリ (一群雌 5 羽 [全 11 群 : 55 羽]) に EPN を単回強制経口 (原体 : 175 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与し、解毒剤としてアトロピン 10 mg/kg 体重を検体投与群に併用投与後、90 日間回復試験が実施された。投与 10 日以降 50 日までは 5 日毎に 5 羽ずつをと殺し、50 日以降は 60 日目及び 90 日目に 5 羽ずつをと殺して病理組織学的検査が実施された。また、一般状態及び死亡については 90 日間毎日観察された。

検体投与群で 3 羽の死亡が認められた。55 羽中 10 羽で運動失調等の遅発性神経毒性の兆候が認められたが、45 日以上観察群では軽減傾向が認められた。検体投与群の神経病理学的検査では、神経組織に軸索の変性が観察された。軸索変性の程度は 20~60 日で最大となった後、90 日後にはほとんど変化が認められない程度まで回復していた。(参照 60)

(2) ChE 活性及び NTE 活性測定試験 (ニワトリ)

Hybrid Brown Laying ニワトリ (ChE 活性測定試験 一群雌 10 羽*、NTE 活性測定試験 対照群 : 4 羽、61 mg/kg 体重投与群 : 2 羽、107 及び 175 mg/kg 体重投与群 : 4 羽) に EPN を強制経口 (原体 ChE 活性測定試験 : 88 及び 175 mg/kg 体重、NTE 活性測定試験 : 0、61、107 及び 175 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与し、ChE 活性及び NTE 活性測定試験が実施された。ChE 活性は、投与 24 時間前、投与後 1、2、4、8、24、48 及び 72 時間に血液を採取し、ChE 活性を測定した。NTE 活性は、投与後 48 及び 72 時間に脳及び脊髄の NTE 活性を測定した。

ChE 活性は、EPN 投与後 (2~4 時間) に阻害されたが、8 時間後には回復することが確認された (88 mg/kg 体重投与群)。また、NTE 活性測定試験では、61、107 及び 175 mg/kg 体重投与群の投与 48 時間後に阻害が認められたが、72 時間後には回復傾向にあることが認められた。(参照 60)

* : 88 及び 175 mg/kg 体重投与群では死亡動物が多く、88 mg/kg 体重投与群で

は10羽が追加された。

(3) 解毒試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雄 10 匹) に EPN を非致死量 20 mg/kg 体重及び致死量 50 mg/kg 体重で強制経口投与 (溶媒: コーン油) し、投与後 1、3、5、7 及び 24 時間に解毒剤としてアトロピン (0.1、1 及び 10 mg/kg 体重) またはアトロピンとプラリドキシム (PAM) の混合液 (0.1+2.5、1+25、10+250 mg/kg 体重) を 5 回腹腔内投与し、解毒試験が実施された。

20 mg/kg 体重投与群では、EPN 単独投与群で 2 例の死亡が認められた。同群にアトロピン 10 mg/kg 体重 + PAM 250 mg/kg 体重を併用投与した群では、有意な死亡数の増加ならびに死亡時期の短縮が認められた。これは PAM の毒性によるものと考えられた。50 mg/kg 体重投与群では、EPN 単独投与群では 9 例の死亡が認められた。アトロピン併用投与群では、1 mg/kg 体重以上処理群で投与 1~3 日に死亡率の減少が認められた。また、同群にアトロピン 1 mg/kg 体重 + PAM 25 mg/kg 体重を併用投与した群では試験期間を通じて死亡率の減少が認められた。

アトロピンを単独もしくは PAM の併用投与により、EPN 投与群で認められた腹臥、縮瞳、流涎、自発運動量の低下、振戦、軟便等の出現頻度が減少し、また、低体重を抑制することが確認された。(参照 61)

(4) 解毒試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) に EPN を雄 46 mg/kg 体重及び雌 24 mg/kg 体重で強制経口投与 (溶媒: コーン油) し、投与後 1、7、13 及び 25 時間に解毒剤としてアトロピンを皮下投与、あるいは PAM を検体投与 1 日目の投与後 1 及び 7 時間 (1 日 2 回)、さらに 2 及び 3 日目も 1 日目での投与時間と同時間に筋肉内併用投与し、解毒試験が実施された (解毒剤の投与量及び投与回数は表 32 参照)。

表 32 解毒剤の投与量及び投与回数

群	EPN (mg/kg 体重)		アトロピン mg/kg 体重 × (回数: 投与時間)	PAM mg/kg 体重 × (回数) × 日数
	雄	雌		
1	46	24	0	0
2			30 × (1: 1 時間後) + 10 × (3: 7、13 及び 25 時間後)	0
3			30 × (4: 1、7、13 及び 25 時間後)	0
4			0	50 × (2) × 3 日間
5			30 × (1: 1 時間後) + 10 × (3: 7、13 及び 25 時間後)	50 × (2) × 3 日間
6			30 × (4: 1、7、13 及び 25 時間後)	50 × (2) × 3 日間

雄では第 2 群及び第 3 群で 5 及び 3 例の死亡が認められたが、第 1 群の 12 例と比較すると有意な死亡率の抑制が認められた。雌では第 2 群及び第 3 群でそれ

ぞれ 10 例、第 5 群及び第 6 群でそれぞれ 5 例の死亡が認められたが、第 1 群の 15 例と比較すると有意な死亡の抑制が認められた。アトロピン併用投与群と比較すると PAM 併用投与群の方が総死亡数に抑制が認められた（雄の第 6 群、雌の第 5 群及び第 6 群）。

検体投与群（雌雄の第 1 群）で投与後 2 時間以内に自発運動低下、縮瞳が認められ、投与後 8 時間までに筋線維性攣縮、腹臥位、異常歩行、流涎、眼球突出、流涙、体温低下、皮膚色低下及び下痢等が認められた。

アトロピン併用投与群（雌雄の第 2 群及び第 3 群）では、アトロピン投与後に全例で散瞳が認められた。その他に自発運動低下、筋線維性攣縮、腹臥位、異常歩行が認められたが、投与 2 日以降から症状の回復が認められた。

PAM 併用投与群（雌雄の第 4 群）では、症状観察中に瞳孔径が正常な個体も見られたが、全体的に第 1 群と同様の経過を示した。

アトロピンと PAM の併用投与群（雌雄の第 5 群及び第 6 群）では、アトロピン投与群と同様の症状及び経過が認められたが、雄では症状の発現が少ない傾向であった。

以上の結果から、EPN のラットに対する毒性作用に対して、アトロピンは有効な解毒作用を示した。さらに PAM を併用投与することで、より良好な治療効果が期待できると考えられた。（参照 62）

(5) 解毒試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に EPN を強制経口（検体投与量及び解毒剤投与法は表 33 参照）投与し、投与 30 分後にアトロピンを単回腹腔内（60 mg/kg 体重、溶媒：日本薬局方生理食塩水）投与後、解毒試験が実施された。

表 33 検体投与量及び解毒剤投与法

性別	雄		雌	
	-	+	-	+
アトロピンの有無				
EPN 投与量 (mg/kg 体重)	0、11.6、13.9、 16.7、20.0、24.0	0、16.7、20.0、 24.0、28.8、34.6、 41.5	0、9.6、11.6、13.9、 16.7、20.0	0、11.6、13.9、 16.7、20.0、24.0、 28.8

検体投与群で、自発運動低下、鎮静、痙攣、呼吸困難、衰弱が認められた。アトロピン併用投与によりこれらの症状は改善し、自発運動増加が認められた。体重変化においては、検体単独投与群とアトロピン併用投与群の間に顕著な差は認められなかった。死亡例の剖検では肺にうっ血が認められ、胃及び小腸粘膜で出血が散見されたが、雌のアトロピン併用投与群では小腸粘膜での出血は認められなかった。剖検所見においては、解毒剤投与により所見の軽減が認められた。生存例の剖検では、投与群の胸腹腔内各臓器に異常は認められず、対照群と比較して差異は認められなかった。

以上の結果から、検体投与による毒性が、アトロピン併用投与により軽減されることが示された。(参照 63)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「EPN」の食品健康影響評価を実施した。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、EPN は高用量群雌を除いて、主要排泄経路は尿中だった。体内では肝臓、骨髄及び肺等に比較的高い分布が認められた。ラット体内において EPN は、速やかに加水分解を受けて E を生成し、一部は F に代謝されると考えられた。他にはオキソン体である B を生成した後、速やかに加水分解されて C を生成、さらに D に代謝される経路が考えられた。また、ニトロ基がアミノ基に変化した K の生成が認められた。主要代謝物は C、D、E 等であった。

だいた、水稻及びねぎにおける植物体内運命試験の結果、EPN の可食部への移行性は低いと考えられた。だいた葉において EPN は、エトキシ基の変化、オキソン体の生成及び加水分解が主要な反応であると考えられ、水稻及びねぎでは、オキソン体の生成、ニトロ基の還元及びリン酸エステルの加水分解が主要な反応であると考えられた。いずれの植物においても、主要代謝物は C、D、I 等であった。

EPN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。EPN の最高値は、水稻（稲わら）を除くと、最終散布 45 日後に収穫したかぼちゃ（果実）及び最終散布 46 日後に収穫したしょうが（茎塊）の 0.024 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.28 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、EPN 投与による影響は主に赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質を EPN（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 34 に示されている。

表 34 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：0.30 雌：0.38	雄：1.48 雌：1.89	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	
	90 日間 亜急性神経毒性試験	雄：2.2 雌：0.5	雄：10.0 雌：2.2	雄：排尿増加 雌：立毛	
	6 カ月間 慢性毒性試験	雄：0.18 雌：0.20	雄：0.60 雌：0.69	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：0.14 雌：0.18	雄：0.73 雌：0.91	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)	
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：1.0 P 雌：0.2 F ₁ 雄：1.0 F ₁ 雌：0.3 児動物 P 雄：1.0 P 雌：1.2 F ₁ 雄：1.0 F ₁ 雌：1.4	親動物 P 雄：5.0 P 雌：1.2 F ₁ 雄：5.6 F ₁ 雌：1.4 児動物 P 雄：5.0 P 雌：6.7 F ₁ 雄：5.6 F ₁ 雌：8.2	親動物 雌雄：体重増加抑制 児動物 雌雄：生存率低下等 (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：1.2 胎 児：2.4	母動物：2.4 胎 児：-	母動物：振戦、虚脱、円背位、鼻汁及び流涙 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
	発達神経毒性試験	母動物及び胎児：1.4	母動物及び胎児：4.0	母動物：振戦及び体重増加抑制 胎 児：体重増加抑制 (発達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：0.92 雌：1.18	雄：4.70 雌：5.93	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
		18 カ月間 発がん性試験	雄：0.8 雌：1.0	雄：3.9 雌：4.8	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)
	ウサギ	発生毒性試験	母動物：1 胎 児：3	母動物：3 胎 児：6	母動物：体重増加抑制等 胎 児：低体重 (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：1.0	雌雄：3.0	雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等	
	1 年間 慢性毒性試験	雌雄：1.0	雌雄：3.0	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	

1) 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

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 0.14 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 0.0014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0014 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)	0.14 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
B	EPN-oxon	Oエチル=4-ニトロフェニル=フェニルホスホナート
C	EOA	エチル=フェニルホスホン酸
D	OA	フェニルホスホン酸
E	ETA	Oエチル=フェニルホスホノチオ酸
F	ETA-methyl	Oエチル=Oメチルフェニルホソホノチオアート
G	EPNS	Sエチル=O4-ニトロフェニル=フェニルホスホノチオアート
H	Desethyl EPN-oxon	Oニトロフェニル=フェニルホスホン酸
I	PNP	4-ニトロフェノール
J	EOA-methyl	Oエチル=Oメチルフェニルホスホナート
K	Amino EPN	Oエチル=O4-アミノフェニル=フェニルホスホノチオアート
L	ETA-S-methyl	Oエチル=Sメチルフェニルホスホノジチオアート

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
A/G 比	アルブミン/ globulin 比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
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)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Mon	単球数
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PAM	プラリドキシム
PEC	環境中予測濃度
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 _{max}	最高濃度到達時間
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (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)	
					EPN	
					最高値	平均値
水稲 (玄米) 2001年	2	675	1	60 75	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
水稲 (稲わら) 2001年	2	675	1	60 75	0.54 0.08	0.47 0.07
小麦 (玄麦) 1979年	1	675	2	30	0.023	0.021
かんしょ (塊根) 2005年	2	675~900	2	3 7 14	0.009 <0.005 <0.005	0.006* <0.005 <0.005
キャベツ (葉球) 2002年	2	900	2	14 21 28	0.022 <0.005 <0.005	0.015 <0.005 <0.005
カリフラワー (花蕾・茎) 1990年	2	675~900	2	30 45	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ブロッコリー (花蕾・茎) 1990年	2	675~720	2	30 45	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ねぎ (可食部) 1976年	3	540~675	3	30~31	0.021	0.010*
ねぎ (茎葉) 2004年	3	900	3	35 42	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
かぼちゃ (果実) 2006年	1	1,350	2	45	0.024	0.022
すいか (果実) 1990年	1	855 (1回目) 900 (2回目)	2	30	<0.004	<0.004
	1	675	2	30	<0.004	<0.004
	1	360~900	4	30	<0.004	<0.004
	1	675	4	30	<0.004	<0.004
メロン (可食部) 1976年	1	1,350	3	30	<0.003	<0.003
	1	1,350	4	31	<0.003	<0.003
しょうが (茎塊) 1989年	2	675	1	44~45	0.006	0.006*

作物名 (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)	
					EPN	
					最高値	平均値
しょうが (茎塊) 1998年	2	900	1	45~46 60	0.024 0.006	0.013 0.006*

- ・すべての試験は乳剤を用いて実施された。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界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場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 諮問書（食品健康影響評価について）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-08.pdf>）
- 2 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>）
- 3 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryou.pdf>）
- 4 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy-tuuchi-bunsyo-12.pdf>）
- 5 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会会合資料6
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryou6.pdf>）
- 6 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>）
- 7 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>）
- 8 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>）
- 9 農薬抄録EPN（殺虫剤）：日産化学工業株式会社、平成19年12月11日改訂、一部公表予定
- 10 動物体内運命 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄試験 IX-1：Hazleton Laboratories Europe Ltd.（英国）、1986年、未公表
- 11 動物体内運命 ラットにおける吸収、分布、排泄及び胆汁排泄試験 IX-2：Hazleton UK（英国）、1988年、未公表
- 12 動物体内運命 ラットにおける代謝物定量及び構造解析 IX-3：Hazleton UK（英国）、1989年、未公表
- 13 植物体内運命 大豆における代謝試験（吸収、移行、代謝）IX-5：日産化学工業㈱、東京農業大学、1980年、未公表
- 14 植物体内運命 大豆における代謝試験 IX-6：日産化学工業㈱、東京農業大学、1980年、未公表
- 15 植物体内運命 水稻における代謝試験 IX-11：日産化学工業㈱、東京農業大学、2001年、未公表
- 16 植物体内運命 ネギにおける代謝試験 IX-12：日産化学工業㈱、2001年、未公表
- 17 土壌中運命 好氣的湛水及び好氣的土壌中運命試験 IX-7：日産化学工業㈱、東京農業大学、1982年、未公表
- 18 土壌吸着性 IX-8：（財）日本食品分析センター、1990年、未公表
- 19 水中運命 加水分解運命試験 IX-14：日産化学工業㈱、2003年、未公表

- 20 水中運命 加水分解試験 IX-10 : 日産化学工業㈱、1992 年、未公表
- 21 水中運命 水中光分解運命試験 IX-13 : 日産化学工業㈱、2003 年、未公表
- 22 水中運命 水中光分解試験 IX-9 : 日産化学工業㈱、1992 年、未公表
- 23 EPN 土壌残留試験成績 : 日産化学工業㈱、未公表
- 24 EPN 作物残留試験成績 : 日産化学工業㈱、未公表
- 25 生物濃縮性 IX-15 : (財)化学品検査協会、1983 年、未公表
- 26 一般薬理 EPN の生体の機能に及ぼす影響に関する試験 VIII-1 : 株式会社実医研、1992 年、未公表
- 27 急性毒性 ラットにおける急性経口毒性試験 I-2 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987、未公表
- 28 急性毒性 マウスにおける急性経口毒性試験 I-1 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987、未公表
- 29 急性毒性 ラットにおける急性経皮毒性試験 I-3 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987、未公表
- 30 急性毒性 (経口) 代謝物 D 代謝物 D (OA) のラットを用いた急性経口毒性試験 I-12 : Safepharm Laboratories Limited (英国)、1999、未公表
- 31 急性神経毒性 ラットを用いた急性神経毒性試験 III-6 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1994 年、未公表
- 32 急性遅発性神経毒性 ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 III-1 : Huntingdon Research Centre (英国)、1986 年、未公表
- 33 急性遅発性神経毒性 ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 III-3 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1995 年、未公表
- 34 眼刺激性 ウサギを用いた眼刺激性試験 II-1 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987 年、未公表
- 35 皮膚刺激性 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 II-2 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1988 年、未公表
- 36 皮膚感作性 モルモットを用いた皮膚感作性試験 II-6 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987 年、未公表
- 37 反復経口投与毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 IV-2 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 38 反復経口投与毒性 マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 IV-1 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 39 反復経口投与毒性 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 IV-4 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 40 反復吸入毒性 ラットを用いた 13 週間反復吸入毒性試験 IV-6 : Hazleton Laboratories Europe Ltd. (英国)、1986 年、未公表
- 41 反復経皮投与毒性 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 IV-5 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1985 年、未公表

- 42 反復経口投与神経毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 III-7 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1995 年、未公表
- 43 反復投与遅発性神経毒性 ニワトリを用いた 90 日間反復投与遅発性神経毒性試験 III-4 : Huntingdon Research Centre (英国)、1982 年、未公表
- 44 反復投与遅発性神経毒性 ニワトリを用いた 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験 III-5 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1995 年、未公表
- 45 反復経口投与毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 26 週間反復経口投与毒性試験 IV-3 : 日産化学工業(株)生物化学研究所、1977 年、未公表
- 46 1 年間反復経口毒性 イヌを用いたカプセル投与による 52 週間反復経口投与毒性試験 V-1 : Hazleton UK (英国)、1987 年、未公表
- 47 2 年間反復経口毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 104 週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 V-3 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1989 年、未公表
- 48 発がん性 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 V-2 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1988 年、未公表
- 49 繁殖毒性 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 VI-1 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1988 年、未公表
- 50 催奇形性 ラットにおける催奇形性試験 VI-3 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 51 催奇形性 ウサギにおける催奇形性試験 VI-4 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 52 発達神経毒性 ラットにおける発達神経毒性試験 VI-2 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1995 年、未公表
- 53 変異原性 細菌を用いた復帰変異性試験、細菌を用いた宿主経由試験、細菌を用いた DNA 修復試験 VII-1 : 残留農薬研究所、1976 年、未公表
- 54 変異原性 変異原性 細菌を用いた復帰変異性試験 VII-2 : Microtest Research Limited (英国)、1985 年、未公表
- 55 変異原性 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 VII-3 : Microtest Research Limited (英国)、1986 年、未公表
- 56 変異原性 ハムスターの卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 VII-4 : Microtest Research Limited (英国)、1985 年、未公表
- 57 変異原性 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 VII-5 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987 年、未公表
- 58 変異原性 マウス骨髄を用いた小核試験 VII-6 : Microtest Research Limited (英国)、1985 年、未公表
- 59 変異原性 HeLa 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 VII-7 : Microtest Research Limited (英国)、1985 年、未公表
- 60 急性遅発性神経毒性 ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 III-2 : Huntingdon Research Centre (英国)、1986 年、未公表

- 61 解毒 ラットにおける解毒試験 VIII-3 : 動物繁殖研究所、1994 年、未公表
- 62 解毒 ラットにおける解毒試験 VIII-4 : (株)実医研、2002 年、未公表
- 63 解毒 マウスにおける解毒試験 VIII-2 : 臨床医科学研究所、1986 年、未公表
- 64 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-epn-200205.pdf>).
- 65 第 225 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai225/dai225kai-siryoku1-2.pdf>)
- 66 第 22 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_dai22/index.html)
- 67 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)
- 68 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 69 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 70 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年



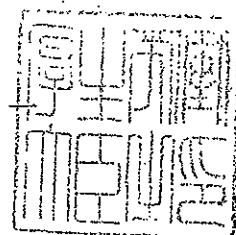
厚生労働省発食安第0615006号

平成 2 1 年 6 月 1 5 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

ジクロシメット

(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0615006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項の規定に基づくジクロシメットに係る食品規格（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。

ジクロシメット (案)

1. 品目名：ジクロシメット (Diclocymet)

2. 用途：殺菌剤

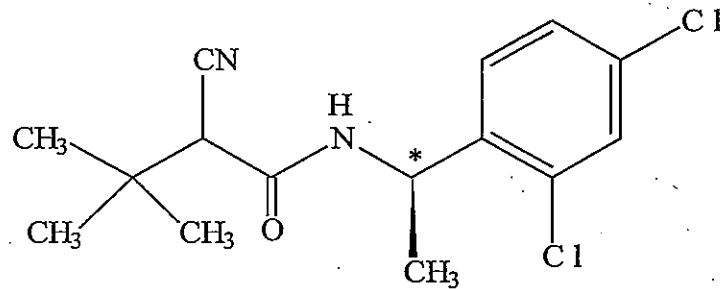
アミド系殺菌剤である。いもち病菌の付着器のメラニン生合成系を阻害することにより、付着器からのイネ表皮細胞への侵入を阻害することで作用すると考えられている。

3. 化学名：

(*RS*)-2-cyano-*N*-[(*R*)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide
(IUPAC)

2-cyano-*N*-[(1*R*)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutanamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O$
分子量	313.23
水溶解度	6.38 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.97$ (25°C)

(メーカー提供資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 3.0%ジクロシメット粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジクロシメットを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約5L) 1箱当り 50 g	は種時 (覆土前) ～移植当日	1回	育苗箱の上から 均一に散布する	3回以内 (育苗土壌への 混和及び育苗箱 への処理は合計 1回以内、本田 では2回以内)
			は種前		育苗箱の床土又 は覆土に均一に 混和する	

(2) 0.30%ジクロシメット粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジクロシメットを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3～4 kg/10a	収穫14日前 まで	2回以内	散布	3回以内 (育苗土壌への 混和及び育苗箱 への処理は合計 1回以内、本田 では2回以内)

(3) 5.0%ジクロシメット粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジクロシメットを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 (育苗期)	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約5L) 1箱当り 6 g	は種前	1回	育苗箱の床土に 均一に混和する	3回以内 (育苗土壌への 混和及び育苗箱 への処理は合計 1回以内、本田 では2回以内)

(4) 7.5%ジクロシメットフロアブル

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジクロシメット を含む農薬の総 使用回数
稲	いもち病	1000～ 1500倍	60～150 L/10a	収穫14日前 まで	2回以内	散布	3回以内 (育苗土壌への 混和及び育苗箱 への処理は合計 1回以内、本田で は2回以内)
		450倍	25L/10a				
		12倍	800mL/10a			空中散布	
		45倍	3L/10a				

(5) 60.0%ジクロシメット顆粒水和剤

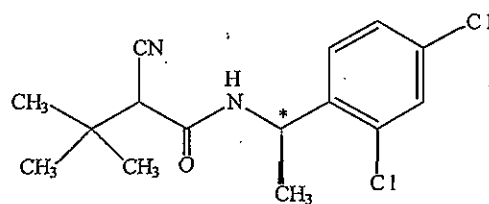
作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジクロシメット を含む農薬の総 使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病	200倍	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約5L) 1箱当り 500mL	は種時～ 移植当日	1回	灌注	3回以内 (育苗土壌への 混和及び育苗箱 への処理は合計1 回以内、本田では 2回以内)

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ジクロシメット
- ・ N-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-2-cyano-3,3-dimethylbutanamide
(以下、代謝物B)



【代謝物B】

② 分析法の概要

試料をアセトンまたはアセトニトリルで抽出し、溶媒を留去する。残留物にヘキサンおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を加えヘキサン転溶後、フロリジルカラムあるいはC₁₈ミニカラム、NH₂ミニカラム及びアルミナミニカラムで

精製後、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

定量限界 ジクロシメット : 0.01 ppm (玄米)、0.04 ppm (稲わら)

代謝物 B : 0.01 ppm (玄米)、0.04 ppm (稲わら)

(2) 作物残留試験結果

稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、0.3%粉剤を 2 回散布 (4 kg/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 0.16、0.08 ppm

代謝物 B : <0.01、<0.01 ppm

稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、0.3%粉剤を 2 回散布 (4 kg/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 2.10、2.46 ppm

代謝物 B : <0.04、<0.04 ppm

稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 1000 倍希釈液を 2 回散布 (150L/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 0.16、0.20 ppm

代謝物 B : <0.01、<0.01 ppm

稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 1000 倍希釈液を 2 回散布 (150L/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 7.94、4.64 ppm

代謝物 B : <0.04、<0.04 ppm

稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、7.5%フロアブルの 16.6 倍希釈液を 1 回育苗箱処理 (500mL/箱) し、7.5%フロアブルの 12 倍希釈液を 2 回無人ヘリコプターにより散布 (750~900mL、800mL/10a) したところ、散布後 14~40 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で

われていない。^{注2)}

ジクロシメット：0.08、0.04 ppm

代謝物 B：(実施せず)

稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、7.5%フロアブルの16.6倍希釈液を1回育苗箱処理（500ml/箱）し、7.5%フロアブルの12倍希釈液を2回無人ヘリコプターにより散布（750～900mL、800mL/10a）したところ、散布後14～40日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ジクロシメット：1.53、1.44 ppm

代謝物 B：(実施せず)

稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、7.5%フロアブルの25倍希釈液を1回育苗箱処理（500ml/箱）し、7.5%フロアブルの12倍希釈液を2回無人ヘリコプターにより散布（800mL/10a）したところ、散布後14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ジクロシメット：0.12、0.05 ppm

代謝物 B：(実施せず)

稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、7.5%フロアブルの25倍希釈液を1回育苗箱処理（500ml/箱）し、7.5%フロアブルの12倍希釈液を2回無人ヘリコプターにより散布（800mL/10a）したところ、散布後14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ジクロシメット：0.59、0.56 ppm

代謝物 B：(実施せず)

稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、60%顆粒水和剤の200倍希釈液を1回育苗箱処理（500ml/箱）し、7.5%フロアブルの12倍希釈液を2回無人ヘリコプターにより散布（800mL/10a）したところ、散布後14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット：0.06、0.03 ppm

代謝物 B：(実施せず)

稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、60%顆粒水和剤の200倍希釈液を1回育苗箱処理（500ml/箱）し、7.5%フロアブルの12倍希釈液を2回無人へ

リコプターにより散布 (800mL/10a) したところ、散布後 14 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 0.65、0.55 ppm

代謝物 B : (実施せず)

稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 12 倍希釈液を 2 回無人ヘリコプターにより散布 (800mL/10a) したところ、散布後 14 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 0.16、0.05 ppm

代謝物 B : (実施せず)

稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 12 倍希釈液を 2 回無人ヘリコプターにより散布 (800mL/10a) したところ、散布後 14 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 0.57、0.61 ppm

代謝物 B : (実施せず)

稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 450 倍希釈液を 2 回散布 (25L/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 0.08、0.12 ppm

代謝物 B : (実施せず)

稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 450 倍希釈液を 2 回散布 (25L/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ジクロシメット : 0.85、2.36 ppm

代謝物 B : (実施せず)

稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 300 倍希釈液を計 2 回散布 (25L/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

ジクロシメット : 0.10、0.20 ppm

代謝物 B : (実施せず)

稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、3%粒剤を 1 回育苗箱処理 (50g/箱) し、7.5%フロアブルの 300 倍希釈液を計 2 回散布 (25L/10a) したところ、散布後 14~45 日の最大残留量^{注1)} は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ジクロシメット : 1.32、1.98 ppm

代謝物 B : (実施せず)

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」)

注 2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

7. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田 P E C tier2 ^{注2)} について算出したところ、水田 P E C tier2 は 0.52 ppb となった。

(2) 生物濃縮係数

¹⁴C-ジクロシメット (0.001mg/L) を用いた 28 日間の取込期間及び 15 日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。HPLC を用いた魚体及び水中のジクロシメット濃度分析の結果から、BCF_{ss} ^{注3)} = 8 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度 : 0.52 ppb、BCF : 8 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.52 \text{ ppb} \times (8 \times 5) = 20.8 \text{ ppb} \approx 0.021 \text{ ppm}$$

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

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

注3) BCF_{ss}: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。

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

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0111004号により食品安全委員会あて意見を求めたジクロシメットに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 0.5 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/発ガン性併合試験
(期間) 2年間
安全係数: 100
ADI: 0.005 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

ジクロシメット本体

作物残留試験において、ジクロシメット及び代謝物Bの分析が行われているが、代謝物Bはすべて定量限界未満だったことから、規制対象としてはジクロシメット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ジクロシメット(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ジクロシメット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	35.8
幼小児（1～6歳）	63.5
妊婦	26.1
高齢者（65歳以上）	35.9

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

高齢者及び妊婦については水産物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。

ジクロシメット作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ジクロシメット/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%粒剤+ 0.3%粉剤	育苗箱処理(50g/箱) +4kg/10a 散布	1+2回	14, 21, 30, 45日	圃場A:0.16 (1+2回, 30日)/<0.01 圃場B:0.08 (1+2回, 30日)/<0.01
水稻 (稲わら)	2	3%粒剤+ 0.3%粉剤	育苗箱処理(50g/箱) +4kg/10a 散布	1+2回	14, 21, 30, 45日	圃場A:2.10 /<0.04 圃場B:2.46 (1+2回, 30日)/<0.04
水稻 (玄米)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +1000倍、150L/10a 散布	1+2回	14, 21, 30, 45日	圃場A:0.16 (1+2回, 30日)/<0.01 圃場B:0.20 /<0.01
水稻 (稲わら)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +1000倍、150L/10a 散布	1+2回	14, 21, 30, 45日	圃場A:7.94 /<0.04 圃場B:4.64 (1+2回, 30日)/<0.04
水稻 (玄米)	2	7.5%フロアブル	育苗箱処理(16.6倍、500mL/箱) +12倍、750~900, 800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14, 21, 40日 14, 21, 39日	圃場A:0.08(※)(1+2回, 40日) 圃場B:0.04(※)(1+2回, 39日)
水稻 (稲わら)	2	7.5%フロアブル	育苗箱処理(16.6倍、500mL/箱) +12倍、750~900, 800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14, 21, 40日 14, 21, 39日	圃場A:1.53 (※)(1+2回, 21日) 圃場B:1.44 (※)(1+2回, 14日)
水稻 (玄米)	2	7.5%フロアブル	育苗箱処理(25倍、500mL/箱) +12倍、800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14日	圃場A:0.12(※) 圃場B:0.05(※)
水稻 (稲わら)	2	7.5%フロアブル	育苗箱処理(25倍、500mL/箱) +12倍、800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14日	圃場A:0.59(※) 圃場B:0.56(※)
水稻 (玄米)	2	60%顆粒水和剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(200倍、500mL/箱) +12倍、800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14日	圃場A:0.06 圃場B:0.03
水稻 (稲わら)	2	60%顆粒水和剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(200倍、500mL/箱) +12倍、800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14日	圃場A:0.65 圃場B:0.55
水稻 (玄米)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +12倍、800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14日	圃場A:0.16 圃場B:0.05
水稻 (稲わら)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +12倍、800mL/10a 無人ヘリコプター散布	1+2回	14日	圃場A:0.57 圃場B:0.61
水稻 (玄米)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +450倍、25L/10a 散布	1+2回	14, 21, 28, 45日 14, 21, 27, 44日	圃場A:0.08 (1+2回, 28日) 圃場B:0.12 (1+2回, 21日)
水稻 (稲わら)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +450倍、25L/10a 散布	1+2回	14, 21, 28, 45日 14, 21, 27, 44日	圃場A:0.85 (1+2回, 45日) 圃場B:2.36
水稻 (玄米)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +300倍、25L/10a 散布	1+2回	14, 21, 28, 45日 14, 21, 27, 44日	圃場A:0.10(※)(1+2回, 28日) 圃場B:0.20(※)(1+2回, 21日)
水稻 (稲わら)	2	3%粒剤+ 7.5%フロアブル	育苗箱処理(50g/箱) +300倍、25L/10a 散布	1+2回	14, 21, 28, 45日 14, 21, 27, 44日	圃場A:1.32(※)(1+2回, 45日) 圃場B:1.98(※)(1+2回, 14日)

(※) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
最大使用条件下の作物残留試験条件にアンダーラインを付している。

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	0.5	0.5	○			0.16,0.08/ 0.16,0.20/ 0.08(#),0.04(#)/ 0.12(#),0.05(#)/ 0.06,0.03/ 0.16,0.05/ 0.08,0.12/ 0.10(#),0.20(#)
魚介類	0.03					

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

ジクロシメット推定摂取量 (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	0.5	92.6	48.9	69.9	94.4
魚介類	0.03	2.8	1.3	2.8	2.8
計		95.4	50.1	72.7	97.2
ADI比 (%)		35.8	63.5	26.1	35.9

高齢者及び妊婦については水産物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12年 4月28日 初回農薬登録
- 平成19年12月26日 農林水産省から厚生労働省へ魚介類に係る基準設定依頼
- 平成20年 1月11日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成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13日 第13回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 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12月18日 食品安全委員会 (報告)
- 平成20年12月18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・食品衛生審議会への諮問
- 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]

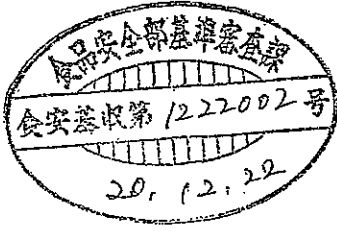
- | | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部食生活科学科教授 |
| 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)

ジクロシメット

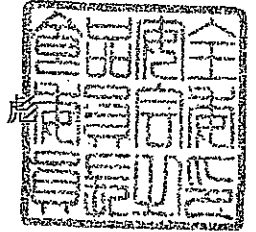
食品名	残留基準値 ppm
魚介類	0.03



府食第1366号
平成20年12月18日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



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0111004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ジクロシメットに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジクロシメットの一日摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ジクロシメット

2008年12月

食品安全委員会

目次

頁

○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 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 ([phe- ¹⁴ C]標識体)	8
(3) 排泄 ([cya- ¹⁴ C]標識体)	8
(4) 胆汁中排泄	9
(5) 体内分布①	10
(6) 体内分布②	11
(7) 代謝物同定・定量	12
2. 植物体内運命試験	15
(1) 水稻 (湛水处理)	15
(2) 水稻 (葉面処理)	16
(3) 水稻 (穂処理)	17
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	18
(2) 好氣的土壌中運命試験	18
(3) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物等残留試験	20

(1) 作物残留試験	20
(2) 魚介類における最大推定残留値	20
7. 後作物残留試験	21
8. 乳汁移行試験	21
9. 一般薬理試験	21
10. 急性毒性試験	23
11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
12. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
13. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	27
14. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
15. 遺伝毒性試験	30
16. その他の試験	31
(1) ラットの精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響の検討	31
(2) 雌ラットの性ホルモンに及ぼす影響の検討	31
(3) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導検討試験	32
III. 食品健康影響評価	34
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	37
▪ 別紙2: 検査値等略称	39
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	40
▪ 別紙4: 後作物残留試験成績	44
▪ 参照	45

<審議の経緯>

2000年	4月	28日	初回農薬登録
2003年	7月	1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0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類接受（参照1）
2003年	7月	3日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照3）
2007年	12月	26日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
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0111004号）、 関係書類接受（参照4～47）
2008年	1月	17日	第222回食品安全委員会（要請事項説明）（参照48）
2008年	6月	13日	第13回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照49）
2008年	9月	30日	第43回農薬専門調査会幹事会（参照50）
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	12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
2008年	12月	18日	第267回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<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	代田真理子	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
臼井健二	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)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田真理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

要 約

アミド系殺菌剤である「ジクロシメット」(CAS No. 139920-32-4) 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(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、後作物残留、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、ジクロシメット投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、50 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。しかし、遺伝毒性試験がすべて陰性であったこと及び肝における腫瘍の発生機序に関する試験を実施した結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験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0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロシメット

英名：diclocymet (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-シアノ-N[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチラミド

英名：(RS)-2-cyano-N[(R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide

CAS (No.139920-32-4)

和名：2-シアノ-N[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブタンアミド

英名：2-cyano-N[(1R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutanamide.

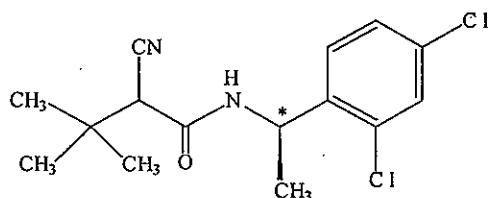
4. 分子式

$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O$

5. 分子量

313.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロシメットは、住友化学株式会社によりいもち病用殺菌剤として開発されたアミド系殺菌剤であり、いもち病菌の付着器のメラニン化を強く阻害して、付着器からのイネ表皮細胞への侵入を阻害する。2000年4月28日に初めて農薬登録が取得された。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）に用いたジクロシメットの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はジクロシメットに換算した。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。

略称	標識位置及び化合物
[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット	ジクロシメットのフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識
[cya- ¹⁴ C]ジクロシメット	ジクロシメットのシアノ基の炭素を ¹⁴ Cで標識
[but- ¹⁴ C]ジクロシメット	ジクロシメットのブタノイル基の2位の炭素を ¹⁴ Cで標識
[phe- ¹⁴ C]A	ジクロシメットの <i>S</i> 異性体のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識
[cya- ¹⁴ C]A	ジクロシメットの <i>S</i> 異性体のシアノ基の炭素を ¹⁴ Cで標識

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に[phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは[phe-¹⁴C]Aをそれぞれ1 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または50 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中及び全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群では、最高濃度到達時間（ T_{max} ）は雄より雌で、低用量群より高用量群で値が大きくなる傾向が見られた。また、低用量群では血漿中より全血中における T_{max} が大きかったが、高用量群では差はなかった。

[phe-¹⁴C]A投与群では、 T_{max} は低用量群では2.0~6.0時間、高用量群では6.0時間であった。

また、[phe-¹⁴C]ジクロシメット及び[phe-¹⁴C]Aで比較すると、[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群より[phe-¹⁴C]A投与群で T_{max} 、 C_{max} とも値が大きくなる傾向が認められた。（参照5）

表1 血漿及び全血中放射能濃度推移

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット							
	1				50			
投与量 (mg/kg 体重)	雄		雌		雄		雌	
性別	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
試料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
T_{max} (時間)	0.5	1.0	1.0	4.0	2.0	2.0	6.0	6.0
C_{max} (µg/g)	0.083	0.057	0.105	0.079	2.52	2.23	3.48	3.51
$T_{1/2}$ (時間)	20.5	21.5	31.6	41.9	35.2	31.9	57.0	65.0

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]A							
	1				50			
投与量 (mg/kg 体重)	1				50			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
T _{max} (時間)	2.0	6.0	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
C _{max} (μg/g)	0.125	0.091	0.176	0.129	4.82	4.16	5.20	4.36
T _{1/2} (時間)	18.1	22.0	25.7	56.9	20.3	18.7	28.5	18.4

(2) 排泄①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは [phe-¹⁴C]A を低用量または高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び 168 時間の各試料中排泄率 (総投与放射能 : TAR に対する割合) は表 2 に示されている。

投与後 168 時間に、いずれの投与群でも尿及び糞中に 97.9~103%TAR の放射能が排泄された。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群及び [phe-¹⁴C]A 投与群で、いずれも主要排泄経路は糞中であつたが、尿及び糞中への排泄の比率には性差が認められ、雌では、尿中排泄と糞中排泄の差が雄より小さかつた。

また、雄では [phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群より [phe-¹⁴C]A 投与群で尿中排泄率が高く、雌では [phe-¹⁴C]A 投与群より [phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群で尿中排泄率が高かつた。(参照 6)

表 2 投与後 48 及び 168 時間の各試料中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット								[phe- ¹⁴ C]A							
	1 mg/kg 体重				50 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重				50 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	4.1	80.3	28.6	52.9	3.2	77.2	26.4	57.9	10.5	71.1	19.4	56.9	10.6	75.4	18.9	62.4
投与後 168 時間	5.4*	97.2	35.4*	66.4	4.9*	96.4	30.9*	67.0	14.0*	89.4	25.7*	74.3	12.5*	86.3	24.6*	76.1

* : ケージ洗浄液を含む

(3) 排泄②

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [cya-¹⁴C]ジクロシメットまたは [cya-¹⁴C]A を低用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 48 及び 168 時間の各試料中の排泄率は表 3 に示されている。

[cya-¹⁴C]ジクロシメット投与群及び [cya-¹⁴C]A 投与群で、雄では主要排泄経路は

糞中であつたが、雌では尿及び糞中への排泄が同程度であつた。

[cya-¹⁴C]ジクロシメット投与群に比べ、[cya-¹⁴C]A 投与群では排泄が遅く、投与後 168 時間での尿、糞及び呼気中の排泄率は、[cya-¹⁴C]ジクロシメット投与群で 91.2 ~ 96.8% TAR であつたのに対し、[cya-¹⁴C]A 投与群では 71.6 ~ 78.4% TAR であつた。

(参照 7)

表 3 投与後 48 及び 168 時間の各試料中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[cya- ¹⁴ C]ジクロシメット						[cya- ¹⁴ C]A					
	1 mg/kg 体重						1 mg/kg 体重					
性別	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
投与後 48 時間	7.1	48.4	0.1	39.8	35.7	0.2	15.2	29.0	0.8	20.0	23.6	0.8
投与後 168 時間	11.1	79.9	0.2	48.8	47.7	0.3	29.4	41.0	1.2	39.4	37.8	1.2

(4) 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは [phe-¹⁴C]A 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 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、胆汁中排泄率は 78.1% TAR 以上であつた。また、尿中排泄率と胆汁中排泄率の合計がいずれの投与群も 92.5% TAR 以上であつたことから、経口投与された [phe-¹⁴C]ジクロシメット及び [phe-¹⁴C]A は、ほとんどが消化管から吸収されたと考えられた。(参照 8)

表 4 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット												
	1 mg/kg 体重						50 mg/kg 体重						
性別	雄			雌			雄			雌			
試料	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	
排泄率	2.2	4.1	95.8	10.7	2.2	86.5	1.1	5.2	91.4	8.2	1.0	86.9	
標識化合物	[phe- ¹⁴ C]A												
投与量	1 mg/kg 体重						50 mg/kg 体重						
性別	雄			雌			雄			雌			
試料	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	
排泄率	3.5	3.1	93.4	13.9	3.2	80.6	3.1	2.4	93.1	14.6	3.3	78.1	

(5) 体内分布①

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に [phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは [phe-¹⁴C]A 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。

主要組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群では、組織中放射能濃度が、低用量投与群で投与 1 時間後に、高用量投与群の雄で投与 1 時間後に、雌で投与 6 時間後にほとんどの組織で最高となった。低用量、高用量投与群とも、血漿中 T_{max} 付近では消化管、肝臓及び脂肪に、投与 48 時間後には消化管、肝臓及び腎臓に放射能が比較的高濃度に存在した。

[phe-¹⁴C]A 投与群では、組織中放射能濃度が、低用量投与群で投与 2 時間後に、高用量投与群で投与 6 時間後にほとんどの組織で最高となった。[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群同様、低用量、高用量投与群とも、血漿中 T_{max} 付近では消化管、肝臓及び脂肪に、投与 48 時間後には消化管、肝臓及び腎臓に放射能が比較的高濃度に存在した。(参照 9)

表 5 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	48 時間後
[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット	1	雄	消化管(8.64)、肝臓(1.07)、脂肪(0.219)、腎臓(0.180)、膵臓(0.167)、リンパ節(0.147)、血漿(0.109)	消化管(2.36)、肝臓(0.269)、腎臓(0.028)、リンパ節(0.015)、膵臓(0.010)、血漿(0.010)
		雌	消化管(9.43)、肝臓(0.786)、脂肪(0.247)、腎臓(0.211)、副腎(0.196)、膵臓(0.187)、リンパ節(0.156)、骨髄(0.099)、肺(0.097)、唾液腺(0.096)、脊髄(0.095)、皮膚(0.092)、心臓(0.089)、子宮(0.089)、卵巣(0.085)、胸腺(0.074)、脳(0.071)、血漿(0.066)	消化管(1.70)、肝臓(0.076)、腎臓(0.010)、皮膚(0.010)、膵臓(0.007)、甲状腺(0.007)、リンパ節(0.005)、脂肪(0.004)、子宮(0.004)、卵巣(0.004)、脾臓(0.003)、全血液(0.003)、血球(0.003)、血漿(0.003)
	50	雄	消化管(420)、肝臓(44.7)、脂肪(25.0)、リンパ節(10.2)、膵臓(6.29)、腎臓(6.04)、皮膚(3.81)、肺(3.74)、脊髄(3.54)、唾液腺(3.21)、副腎(3.06)、心臓(2.94)、筋肉(2.64)、脳(2.57)、胸腺(2.10)、血漿(2.06)	消化管(40.9)、肝臓(3.20)、骨(0.85)、腎臓(0.45)、リンパ節(0.22)、膵臓(0.20)、血漿(0.15)
		雌	消化管(368)、脂肪(102)、肝臓(50.8)、肺(34.3)、皮膚(21.8)、膵臓(21.2)、リンパ節(20.6)、卵巣(19.9)、甲状腺(19.5)、副腎(17.5)、腎臓(16.5)、脊髄(15.2)、唾液腺(13.1)、子宮(11.5)、脳(10.9)、心臓(9.38)、脾臓(7.76)、胸腺(7.55)、筋肉(6.88)、骨(3.86)、眼(3.46)、血球(3.30)、全血(3.07)、骨髄(2.91)、血漿(2.70)	消化管(72.3)、肝臓(4.13)、腎臓(0.49)、膵臓(0.33)、子宮(0.25)、皮膚(0.24)、リンパ節(0.23)、卵巣(0.20)、甲状腺(0.17)、血漿(0.16)

[phe- ¹⁴ C]A	1	雄	消化管(7.89)、肝臓(1.33)、脂肪(0.676)、腎臓(0.340)、膵臓(0.309)、リンパ節(0.300)、副腎(0.294)、肺(0.207)、皮膚(0.200)、唾液腺(0.195)、骨髄(0.165)、心臓(0.157)、脊髄(0.155)、血漿(0.144)	消化管(1.35)、肝臓(0.140)、膵臓及び唾液腺(0.021)、副腎(0.020)、肺(0.017)、骨髄(0.016)、リンパ節(0.015)、心臓(0.014)、皮膚(0.014)、全血(0.014)、血球(0.013)、血漿(0.013)
		雌	消化管(9.54)、肝臓(1.01)、脂肪(0.654)、副腎(0.382)、膵臓(0.361)、腎臓(0.312)、卵巣(0.304)、リンパ節(0.279)、肺(0.256)、唾液腺(0.238)、皮膚(0.235)、骨髄(0.225)、子宮(0.187)、血漿(0.176)	消化管(2.28)、肝臓(0.203)、腎臓(0.056)、膵臓(0.052)、副腎(0.047)、リンパ節(0.042)、卵巣(0.040)、肺(0.039)、唾液腺(0.038)、心臓(0.035)、骨髄(0.029)、脂肪(0.027)、筋肉(0.025)、子宮(0.025)、全血(0.025)、膵臓(0.024)、皮膚(0.023)、胸腺(0.022)、血漿(0.022)
	50	雄	消化管(421)、脂肪(59.3)、肝臓(47.2)、副腎(25.7)、膵臓(19.7)、リンパ節(16.4)、腎臓(15.7)、皮膚(13.6)、唾液腺(13.5)、肺(12.0)、脊髄(11.5)、心臓(9.36)、甲状腺(9.10)、骨髄(8.41)、胸腺(8.00)、脳(7.79)、脾臓(7.70)、精巣(7.11)、筋肉(7.00)、血漿(4.25)	消化管(65.3)、肝臓(4.16)、腎臓(1.29)、膵臓(0.53)、皮膚(0.42)、肺(0.41)、リンパ節(0.37)、唾液腺(0.37)、心臓(0.35)、全血(0.39)、血球(0.36)、血漿(0.34)
		雌	消化管(339)、脂肪(124)、肝臓(52.7)、副腎(46.1)、卵巣(41.9)、膵臓(35.5)、リンパ節(31.5)、皮膚(23.9)、唾液腺(23.6)、脊髄(22.6)、腎臓(21.8)、肺(19.5)、脳(15.6)、骨髄(14.6)、甲状腺(14.3)、心臓(14.2)、子宮(13.7)、脾臓(12.3)、胸腺(12.1)、筋肉(11.2)、血漿(5.64)	消化管(88.3)、肝臓(6.95)、腎臓(2.37)、膵臓(2.11)、唾液腺(1.51)、卵巣(1.46)、肺(1.31)、骨髄(1.29)、心臓(1.22)、皮膚(1.07)、リンパ節(1.05)、脂肪(0.96)、膵臓(0.96)、子宮(0.93)、血漿(0.87)

* : [phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群 : 低用量群では投与1時間後、高用量群では投与6時間後

[phe-¹⁴C]A 投与群 : 低用量群では投与2時間後、高用量群では投与6時間後

(6) 体内分布②

排泄試験①及び②[1. (2) 及び(3)]において、投与168時間後の各組織中の放射能濃度を測定し、体内分布が検討された。結果は表6に示されている。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット及び[phe-¹⁴C]A 投与群では消化管、肝臓、腎臓及び皮膚で比較的放射能濃度が高かった。[cya-¹⁴C]ジクロシメット及び[cya-¹⁴C]A 投与群では毛及び皮膚で比較的放射能濃度が高く、雌に比べ雄で毛における放射能濃度が高かった。(参照6、7)

表6 排泄試験①及び②の組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット	1	雄	消化管(0.027)、肝臓(0.005)、腎臓(0.003)、血漿(<0.001)
		雌	消化管(0.026)、肝臓(0.004)、腎臓(0.004)、血漿(<0.001)
	50	雄	消化管(1.63)、肝臓(0.35)、腎臓(0.21)、甲状腺(0.07)、全血液(0.07)、皮膚(0.05)、血漿(0.05)
		雌	消化管(0.58)、肝臓(0.16)、腎臓(0.12)、皮膚(0.10)、甲状腺(<0.08)、血漿(<0.03)
[phe- ¹⁴ C]A	1	雄	消化管(0.018)、肝臓(0.007)、腎臓(0.003)、皮膚(0.003)、血漿(<0.001)
		雌	消化管(0.013)、皮膚(0.007)、肝臓(0.005)、腎臓(0.005)、血漿(0.001)
	50	雄	消化管(0.28)、肝臓(0.22)、腎臓(0.12)、皮膚(0.09)、血漿(<0.04)
		雌	消化管(0.69)、肝臓(0.25)、腎臓(0.21)、皮膚(0.17)、血漿(0.04)
[cya- ¹⁴ C]ジクロシメット	1	雄	毛(2.02)、皮膚(0.206)、カーカス(0.059)、血漿(0.047)、全血(0.043)、血球(0.037)
		雌	皮膚(0.041)、血漿(0.041)、全血(0.037)、毛(0.036)、血球(0.031)
[cya- ¹⁴ C]A	1	雄	毛(2.85)、皮膚(0.609)、カーカス(0.234)、血漿(0.232)、血液(0.210)、血球(0.187)
		雌	毛(0.504)、血漿(0.309)、全血(0.284)、皮膚(0.261)、血球(0.257)

(7) 代謝物同定・定量

排泄試験①及び②[1. (2) 及び(3)]、胆汁中排泄試験[1. (4)]及び体内分布試験①[1. (5)]で得られたSDラットの尿、糞、胆汁、血漿及び組織を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び組織中の代謝物は表7に示されている。

尿中及び胆汁中には、ジクロシメット投与群、A (S異性体) 投与群とも、親化合物は検出されなかった。また、排泄試験②[1. (3)]において、投与168時間後の血液及びカーカス、投与120時間後の血液、皮膚及び胃内容物からは、代謝物としてV (チオシアンイオン、SCN⁻) のみが検出された。各試料中の代謝物には性差が見られた。

ジクロシメットのラットにおける主要代謝経路は、フェニル基3位の水酸化であり、その他 *tert*-ブチル基のメチル基の酸化、イミドカルボニル基の還元、シアノ基のカルボン酸への加水分解、シアノ基の脱離等、さまざまな反応を経て、多くの代謝物が生成すると考えられた。主要代謝物は、雄では代謝物I、L及びR、雌ではIのグルクロン酸抱合体及びQであった。

Aのラットにおける主要代謝経路は、ジクロシメットとほぼ同様であったが、加えてフェニル基5位の水酸化反応が認められた。主要代謝物は雌雄とも代謝物R、K、M-a、M-b及びVであった。

ジクロシメットの、ラットにおける主要代謝経路であるフェニル基3位の水酸化によるIの生成が、Aではごくわずかしか起こらないことから、ジクロシメットとAの代謝は互いに独立しており、一方からの異性化により他方が生成することはな

いと考えられた。(参照5~9)

表7 尿、糞、胆汁、血漿及び組織中の代謝物(%TAR)

試験群	標識体 投与量	性別	試料	親化合物 ¹⁾	代謝物
排泄 ①	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 1 mg/kg 体重 ¹⁾	雄	尿	—	L の抱合体 ²⁾ (0.9)、I の抱合体 ³⁾ (0.9)、L(0.3)、 O-b(0.1)
			糞	3.7	I(46.8)、L(8.9)、R(6.8)、M-a(3.5)、M-b(3.2)、K(1.9)
		雌	尿	—	I の抱合体 ³⁾ (17.3)、Q(6.3)、I(1.1)、L(1.0)、 O-b(0.3)、O-a(0.2)、N(0.2)、M-b(0.2)、L(0.1)
			糞	1.5	I(29.2)、M-b(4.4)、R(3.0)、M-a(2.8)、L(2.6)、K(1.1)
	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 50 mg/kg 体重	雄	尿	—	I の抱合体 ³⁾ (1.0)、L の抱合体 ²⁾ (0.8)、L(0.2)、 O-b(0.1)
			糞	3.0	I(46.2)、L(7.3)、R(6.9)、M-b(3.0)、M-a(2.6)、K(1.7)
		雌	尿	—	I の抱合体 ³⁾ (18.0)、Q(3.2)、I(1.1)、N(0.7)、 L(0.6)、O-b(0.3)、L の抱合体 ²⁾ (0.3)、O-a(0.1)
			糞	1.5	I(30.1)、M-b(6.0)、R(3.6)、M-a(2.0)、L(1.8)、K(0.7)
	[phe- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄	尿	0.1	O-b(1.4)、N(1.2)、M-a(0.8)、O-b の抱合体 ⁴⁾ (0.8)、 O-a(0.7)、M-b(0.6)、Q(0.2)
			糞	4.0	R(22.0)、K(13.4)、M-a(10.8)、M-b(7.7)、O-b(4.2)、 S(2.7)、N(1.2)、O-a(1.1)
		雌	尿	—	N(4.9)、O-b(2.5)、M-a(2.2)、M-b(1.8)、P-b の抱合 体 ⁴⁾ (0.8)、Q(0.7)、O-a(0.6)、K(0.1)
			糞	2.9	R(24.7)、M-a(10.1)、K(7.8)、M-b(5.1)、S(1.9)、 O-b(1.6)、O-a(1.2)、N(1.0)
[phe- ¹⁴ C]A 50 mg/kg 体重	雄	尿	—	O-b の抱合体 ⁴⁾ (1.3)、O-b(1.0)、N(0.8)、M-a(0.5)、 O-a(0.5)、M-b(0.4)、Q(0.3)、K(0.1)	
		糞	1.8	R(30.8)、K(11.7)、M-a(9.0)、O-b(4.2)、M-b(3.6)、 S(2.2)、O-a(1.5)、N(1.2)	
	雌	尿	—	N(4.4)、O-b(2.3)、M-a(1.8)、O-b の抱合体 ⁴⁾ (1.6)、 M-b(0.9)、O-a(0.6)、Q(0.5)、K(0.1)	
		糞	1.7	R(32.6)、K(8.7)、M-a(6.7)、M-b(4.2)、O-b(2.2)、 S(1.7)、N(1.0)、O-a(0.8)	
排泄 ②	[cya- ¹⁴ C]ジク ロシメット 1 mg/kg 体重	雄	尿	—	V(2.3)、I(1.5)、L(0.5)、R(0.4)、U(0.1)
			糞	2.8	I(42.4)、U(4.7)、Q(4.2)、R(3.9)、L(2.4)、J(0.1)
		雌	尿	—	I(28.7)、I の抱合体(7.8)、V(2.5)、U(1.7)、Q(1.4)、R(0.9)、 L(0.3)
			糞	1.1	I(20.3)、Q(8.7)、U(2.8)、R(1.5)、L(0.4)、J(0.1)
	[cya- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄	尿	—	V(20.7)
			糞	0.8	R(12.8)、J(1.0)、V(0.5)、Q(0.1)
雌	尿	—	V(24.7)		
	糞	2.1	R(11.9)、J(1.0)、V(0.9)、Q(0.2)		

胆汁中 排泄	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 1 mg/kg 体重 ¹⁾	雄	胆汁	—	I の抱合体 ³⁾ (57.3)、G1+G2 ³⁾ (22.0)、Q(4.6)、I(0.2)
		雌		—	I の抱合体 ³⁾ (48.3)、G1+G2 ³⁾ (19.3)、Q(6.0)、I(0.2)
	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 50 mg/kg 体重	雄		—	I の抱合体 ³⁾ (54.5)、G1+G2 ³⁾ (21.1)、Q(5.5)、I(0.3)
		雌		—	I の抱合体 ³⁾ (49.0)、G1+G2 ³⁾ (16.9)、Q(10.5)、I(0.2)
	[phe- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄		—	GS1+GS2 ³⁾ (46.6)、Q(3.4)、N(0.8)、K(0.3)、J 及び R(0.1)
		雌		—	GS1+GS2 ³⁾ (44.3)、Q(2.9)、N(0.4)、K(0.2)、I 及び R(0.1)
	[phe- ¹⁴ C]A 50 mg/kg 体重	雄		—	GS1+GS2 ³⁾ (58.7)、Q(1.9)、N(0.5)、K(0.3)、 R(0.2)、J(0.1)
		雌		—	GS1+GS2 ³⁾ (54.1)、Q(1.5)、N 及び K(0.2)、I 及 び R(0.1)
体内 分布	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 1 mg/kg 体重	雄	血漿	0.089	I(0.009)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.004)、Q(0.002)
			肝臓	0.467	I(0.513)、Q(0.072)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.009)、 R(0.007)
			腎臓	0.116	I(0.018)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.018)、R(0.005)、Q(0.003) M-a(0.001)
			肺	0.089	I(0.007)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.002)、Q(0.001)、 R(0.001)、M-a(0.001)
		雌	血漿	0.054	I(0.007)、Q(0.002)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.001)
			肝臓	0.247	I(0.39)、Q(0.10)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.031)、R(0.006)
			腎臓	0.107	Q(0.052)、I(0.020)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.011)、 R(0.003)、M-a(0.001)
			肺	0.087	I(0.003)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.001)、Q(0.001)、 R(0.001)、M-a(0.001)
	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 50 mg/kg 体重	雄	血漿	0.92	I(0.49)、Q(0.28)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.20)
			肝臓	7.24	I(33.2)、Q(2.68)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.80)、R(0.27)
			腎臓	3.53	I(0.90)、Q(0.45)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.36)、R(0.18)
			肺	3.08	I(0.27)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.08)、Q(0.07)、R(0.03)、 M-a(0.03)
		雌	血漿	2.28	I(0.19)、Q(0.07)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.07)
			肝臓	22.3	I(15.4)、Q(12.2)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.25)、R(0.20)
			腎臓	13.0	Q(2.01)、I(0.51)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.28)、R(0.21)
			肺	34.3	—
[phe- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄	血漿	0.096	M-b(0.012)、I(0.007)、M-a(0.007)、R(0.006)、 D(0.005)、Q 及び M-a/b の抱合体 ⁴⁾ の合計(0.004)	
		肝臓	0.367	D(0.29)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ 及び Q の合計(0.158) R(0.104)、M-b(0.082)、M-a(0.055)、I(0.021)、	
		腎臓	0.106	D(0.042)、M-b(0.040)、M-a(0.031)、 M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.019)、R(0.015)、I(0.010)、 Q(0.004)	
		肺	0.080	D(0.044)、M-b(0.024)、R(0.019)、M-a(0.016)、 M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.007)、I(0.004)、Q(0.003)	

[phe- ¹⁴ C]A 50 mg/kg 体重	雌	血漿	0.123	D(0.028)、M-a(0.004)、M-b(0.004)、R(0.004)、I(0.003)、Q(0.001)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.001)
		肝臓	0.373	D(0.44)、R(0.056)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.036) I(0.026)、M-b(0.021)、M-a(0.019)、Q(0.004)
		腎臓	0.095	D(0.095)、I(0.029)、M-a(0.014)、M-b(0.012)、R(0.010)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.010)、Q(0.004)
		肺	0.064	D(0.11)、R(0.030)、M-b(0.016)、M-a(0.013)、I(0.007)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ 及びQ の合計(0.005)
	雄	血漿	2.39	D(0.34)、M-a(0.32)、M-b(0.31)、I(0.30)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ 及びQ の合計(0.20)、R(0.19)
		肝臓	14.3	D(9.9)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (7.5)、R(4.7)、M-b(2.8)、M-a(1.8)、I(1.6)、Q(0.42)
		腎臓	7.49	D(3.1)、M-b(1.3)、M-a(0.94)、R(0.71)、I(0.42)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.14)
		肺	5.18	D(3.0)、R(1.2)、M-b(0.94)、M-a(0.68)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.25)、I(0.11)、Q(0.08)
雌	血漿	4.44	D(0.63)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.09)、I(0.09)、M-a(0.09)、R(0.08)、M-b(0.05)	
	肝臓	23.9	D(13.3)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (6.2)、R(2.7)、M-b(0.84)、M-a(0.79)、I(0.58)、Q(0.47)	
	腎臓	16.0	D(3.3)、R(0.63)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.37)、M-a(0.33)、M-b(0.24)、Q(0.13)、I(0.09)	
	肺	13.2	D(4.1)、R(1.2)、M-a(0.25)、M-b(0.21)	

注 排泄①：投与後 168 時間の試料中の代謝物 (%TAR)

排泄②：投与後 120 時間の試料中の代謝物 (%TAR)

胆汁：投与後 48 時間の試料中の代謝物 (%TAR)

体内分布：T_{max}における組織中の代謝物 (µg/g)

T_{max}：ジクロシメット低用量群；1 時間、A 低用量群；2 時間、高用量群；6 時間

—：不検出

1) ジクロシメット標識体投与群ではジクロシメット、A 標識体投与群では A

2) 何らかの抱合体

3) グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の合計

4) グルクロン酸抱合体

5) G1+G2：I、M-a、P-a、U 及び D のグルクロン酸抱合体の合計

6) GS1+GS2：I、K、M-a、M-b、P-a、P-b、S、T、U 及び D のグルクロン酸抱合体合計

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻 (湛水処理)

[phe-¹⁴C]ジクロシメット、[phe-¹⁴C]A または[but-¹⁴C]ジクロシメットを、温室内の容器で生育させた水稻 (品種：日本晴) の最高分けつ期 (播種 55 日後)、出穂期 (播種 113~117 日後) 及び穂揃い期 (播種 121~124 日後) に、120 g ai/ha の用量で田面水に添加し、最終処理 25~28 日後 (播種 149 日後) に収穫した水稻の各部位を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中及び土壌中放射能分布は表 8 に示されている。

32.6~39.8%TAR の放射能が植物体内に取り込まれた。可食部 (玄米) に移行し

た放射能は0.2~0.4%TARであった。

玄米中の主要成分は親化合物（ジクロシメット処理区ではジクロシメット、A処理区ではA）であり、玄米中の総残留放射能（TRR）の75.0~84.1%（0.04~0.08 mg/kg）存在した。代謝物としてはB（4.4~5.1%TRR、<0.01 mg/kg）及びD（1.7~5.4%TRR、<0.01 mg/kg）が存在した。また[phe-¹⁴C]ジクロシメット処理区でのみ、E（1.8%TRR、<0.01 mg/kg）が検出された。

茎葉部では、親化合物が75.2~79.7%TRR（2.15~4.13 mg/kg）存在した。代謝物としてはD（3.9~5.6%TRR、0.11~0.20 mg/kg）、B（2.7~3.7%TRR、0.10~0.14 mg/kg）、C（1.8~2.3%TRR、0.05~0.12 mg/kg）、Dの糖抱合体（1.6~1.7%TRR、0.05~0.09 mg/kg）及びE（0.9~1.5%TRR、0.03~0.08 mg/kg）が存在した。ジクロシメット及びAの異性化は認められなかった。（参照10）

表8. 水稻試料中及び土壤中放射能分布

標識体	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット		[phe- ¹⁴ C]A		[but- ¹⁴ C]ジクロシメット	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
玄米	0.08	0.3	0.09	0.4	0.05	0.2
茎葉部	3.13	24.0	5.18	34.3	2.80	21.7
もみ殻	1.33	1.1	1.68	1.8	0.80	0.8
残茎部	1.75	4.8	0.42	1.2	1.35	5.6
根部	1.30	5.4	0.61	2.1	1.23	4.3
土壌	0.15	63.1	0.12	54.0	0.14	64.0

(2) 水稻（葉面処理）

[phe-¹⁴C]ジクロシメット、[phe-¹⁴C]Aまたは[but-¹⁴C]ジクロシメットを、温室内の容器で生育させた水稻（品種：日本晴）の穂揃い期（播種110~112日後）の止葉に、1葉あたり0.024 mg/葉で塗布し、塗布27~29日後（播種139日後）に収穫した水稻の各部位を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中放射能分布は表9に示されている。

放射能は大部分が処理葉に存在し、可食部（玄米）に移行した放射能は0.1%TAR未満であった。放射能の回収率は63.2~75.0%TARであり、消失分は葉表面から揮散したものと考えられた。

処理葉中の主要成分は親化合物（ジクロシメット処理区ではジクロシメット、A処理区ではA）であり、94.1~96.7%TRR（98.9~221 mg/kg）存在した。代謝物としてはD（0.8~1.0%TRR、0.9~1.8 mg/kg）及びB（0.8~1.2%TRR、1.1~2.7 mg/kg）が存在した。また[phe-¹⁴C]ジクロシメット処理区でのみ、Eが、[but-¹⁴C]ジクロシメット処理区でのみDの糖抱合体が検出されたが、いずれも0.2%TRR以下であった。ジクロシメット及びAの異性化は認められなかった。（参照10）

表9 水稻試料中放射能分布

標識体	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット		[phe- ¹⁴ C]A		[but- ¹⁴ C]ジクロシメット	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
処理葉	228	69.3	105	62.1	147	74.3
玄米	<0.01	<0.1	<0.01	<0.1	<0.01	<0.1
もみ殻	0.09	0.1	0.12	0.2	0.10	0.2
非処理茎葉部	0.05	0.4	0.07	0.8	0.04	0.5

(3) 水稻 (穂処理)

[phe-¹⁴C]ジクロシメット、[phe-¹⁴C]A または [but-¹⁴C]ジクロシメットを、温室内の容器で生育させた水稻 (品種: 日本晴) の穂揃い期 (播種 110~112 日後) の穂表面に、1 穂あたり 0.012mg で塗布し、塗布 27~29 日後 (播種 139 日後) に収穫した水稻の各部位を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中放射能分布は表 10 に示されている。

もみ殻に 47.1~56.1%TAR の放射能が存在し、可食部 (玄米) には 5.0~11.8%TAR の放射能が存在した。放射能の回収率は 65.5~76.3%TAR であり、消失分は穂の表面から揮散したものと考えられた。

玄米中の主要成分は親化合物 (ジクロシメット処理区ではジクロシメット、A 処理区では A) であり、87.9~92.5%TRR (0.31~0.90 mg/kg)、であった。代謝物としては B (1.8~2.6%TRR、0.01~0.03 mg/kg)、E (1.2~2.0%TRR、0.01~0.02 mg/kg) 及び D (0.5~0.9%TRR、0.01 mg/kg 以下) が存在した。ジクロシメット及び A の異性化は認められなかった。

ジクロシメット的水稻における代謝経路は、① *tert* ブチルメチル基の水酸化により代謝物 D が生成され、D の水酸基に糖が結合して抱合体を生成する経路及び② シアノ基の加水分解の後、さらに水酸基を持つ E が生成される経路と考えられた。(参照 10)

表10 水稻試料中放射能分布

標識体	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット		[phe- ¹⁴ C]A		[but- ¹⁴ C]ジクロシメット	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
玄米	0.35	5.0	1.03	9.4	0.85	11.8
もみ殻	15.5	52.2	24.1	47.1	19.4	56.1
穂軸	0.52	0.4	1.44	0.6	1.49	1.2
やく		8.7		8.4		7.2

注) 斜線: データなし

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは[but-¹⁴C]ジクロシメットを、埴壤土（高知）に乾土あたり 0.7 mg/kg となるように土壌混和し、湛水深 1.5 cm まで水を加えた後、好氣的湛水条件下で 12 カ月間、25°C、暗所でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理直後には 0.1% TAR 未満であり、試験終了時（12 カ月後）でも 0.4~3.7% TAR であった。土壌抽出性放射能は緩やかに減少し、試験終了時には 87.2~97.9% TAR となった。

土壌中の主要成分はジクロシメットであり、試験終了時において 80.5~87.7% TAR 存在した。分解物として C、E 及び F が同定されたが、いずれも最大で 1.1% TAR 以下であった。分解物 B も検出されたが、経時的变化がないことから土壌中で生成されたものではないと考えられた。水相からは、[phe-¹⁴C]ジクロシメット処理区でのみジクロシメット（最大 0.3% TAR）及び分解物 H（最大 2.9% TAR）が検出された。また、試験終了時まで CO₂ が 4.3~11.8% TAR 発生した。

ジクロシメットの湛水条件における土壌中推定半減期は、[phe-¹⁴C]ジクロシメット及び[but-¹⁴C]ジクロシメットでそれぞれ 70 及び 34 カ月と算出された。

土壌中の推定代謝経路は、アミド結合の加水分解により分解物 F 及び H が生成され、さらに CO₂ にまで無機化される経路と考えられた。また、ジクロシメットのシアノ基が水和されて C が生成され、続いて E が生成される経路も考えられた。（参照 11）

(2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは[but-¹⁴C]ジクロシメットを、砂壤土（栃木）に 0.3 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 25±2°C、暗所で 180 日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理直後（0 日）に 99.6~102% TAR であり、試験終了時（180 日後）も 92.2~93.0% TAR 存在した。CO₂ の発生量は試験終了時に 0.2~1.0% TAR であった。

土壌中のジクロシメットの分解は遅く、試験終了時の土壌中のジクロシメットは 90.6~92.1% TAR であった。土壌中には分解物は同定されなかった。

ジクロシメットの好氣的条件下における土壌中推定半減期は、[phe-¹⁴C]ジクロシメット及び[but-¹⁴C]ジクロシメットでそれぞれ 4.7 及び 6.3 年と算出された。（参照 12）

(3) 土壌吸着試験

[but-¹⁴C]ジクロシメットを用いて、4 種類の国内土壌〔軽埴土（宮城、石川及び茨城）及び砂壤土（宮崎）〕における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 11.0~30.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 531~1,060 であった。(参照 13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe- ^{14}C]ジクロシメットまたは[but- ^{14}C]ジクロシメットを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 及び 9 (いずれもホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 1.0 mg/L となるように添加し、25°C、暗所条件下で 182 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ジクロシメットは加水分解に対し安定であった。各緩衝液中に分解物 B が検出されたが、経時的変化がないことから緩衝液中で生成されたものではないと考えられた。その他分解物は検出されなかった。また立体異性体含量比は試験期間を通して一定であり、異性化は認められなかった。(参照 14)

(2) 水中光分解試験

[phe- ^{14}C]ジクロシメットまたは[but- ^{14}C]ジクロシメットを滅菌蒸留水 (pH 6.77~7.08) 及び滅菌土壌浸出水¹ (pH 6.05~7.69) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で 39 日間キセノンランプ光 (光強度: 12.3 W/m²、測定波長: 290~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

蒸留水中でジクロシメットは安定であり、推定半減期の算出は不可能であった。

土壌浸出水中では、ジクロシメットの顕著な分解が認められ、試験終了時の水中のジクロシメットは 0.7% TAR 以下であった。[phe- ^{14}C]ジクロシメット添加区では CO₂ が試験終了時に最大 73.2% TAR 発生し、また分解物 H が試験開始 21~30 日後に最大 3.1% TAR 存在した。[but- ^{14}C]ジクロシメット添加区では、CO₂ は試験終了時まで 18.6% TAR 発生し、分解物 G 及び F が試験開始 30 日後に最大値 (それぞれ 28.9 及び 12.6% TAR) 存在した。試験期間を通じて、ジクロシメットの光異性化は認められなかった。

ジクロシメットの土壌浸出水中の推定半減期は [phe- ^{14}C]ジクロシメット及び [but- ^{14}C]ジクロシメットでそれぞれ 20 及び 17 日と算出された。これらを東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 32 及び 27 日であった。(参照 15)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (高知)、火山灰土・埴壤土 (熊本) を用いて、ジクロシメット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。

推定半減期は表 11 に示されている。(参照 16)

¹ 壤土 (茨城) に 9 倍量の純水を加え、1 時間振とう後一晩放置し、ろ過滅菌して用いた。

表 11 土壤残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験	0.3 mg/kg	沖積土・埴壤土	>1 年
		火山灰土・埴壤土	>1 年
圃場試験	300 ^G g ai/ha + 120 ^D g ai/ha×3	沖積土・埴壤土	4 日
		火山灰土・埴壤土	25 日

※圃場試験では G：粒剤、D：粉剤 容器内試験では原体を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、ジクロシメット及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。可食部（玄米）におけるジクロシメットの最高値は、最終散布 14 及び 21 日後に収穫した玄米の 0.20 mg/kg であった。代謝物 B はすべて定量限界未満（玄米で<0.01 mg/kg）であった。（参照 17、18）

(2) 魚介類における最大推定残留値

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

ジクロシメットの水産 PEC は 0.52 µg/L、BCF は 8（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.021 mg/kg であった。（参照 19、20）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ジクロシメットを暴露評価対象化合物とした際に食品より摂取される推定摂取量が表 12 に示されている。なお、本推定摂取量の算定には、登録に基づく使用方法から、ジクロシメットが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 12 食品中より摂取されるジクロシメットの推定摂取量

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	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
米	0.20	185.1	37.0	97.7	19.5	139.7	27.9	188.8	37.8
魚介類	0.021	94.1	1.98	42.8	0.90	94.1	1.98	94.1	1.98

合計		39.0		20.4		29.9		39.8
----	--	------	--	------	--	------	--	------

- ・米の残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のジクロシメットの平均残留値の最大値を用いた。また魚介類は最大推定残留値を用いた。
- ・「Ⅱ」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照51～53）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたジクロシメットの推定摂取量（μg/人/日）

7. 後作物残留試験

ジクロシメットを300 g ai/ha（湛水処理）または1.5 g ai/箱（育苗箱処理）で1回、120 g ai/haで3回散布した水稻圃場での小麦、だいず、だいこん、はくさい及びきゅうりの後作物残留試験が実施された。

結果は別紙4に示されている。いずれの作物においても、ジクロシメットの残留値は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照21）

8. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（3頭）にジクロシメット（17 mg/頭/日）を7日間連続カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施された。

その結果、投与開始1日後から最終投与10日後まで、乳汁中のジクロシメットは検出限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照22）

9. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット、イヌ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表13に示されている（参照23）

表13 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	雄3 雌3	0, 1,500, 5,000 (経口)	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で 流涎
	自発運動量	ICR マウス	雄3	0, 15, 150, 1,500, 5,000 (経口)	150	1,500	1,500 mg/kg 体重以 上で自発運動量が 有意に低下
	睡眠	ICR マウス	雄10	0, 5, 15, 50, 150, 500 (経口)	5	15	15 mg/kg 体重以上 で睡眠時間が有意 に延長
	抗痙攣	ICR マウス	雄10	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	痙攣誘発	ICR マウス	雄10	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし

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	
	鎮痛	ICR マウス	雄 10	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 3	$0, 10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-6} g/mL 以上で His による収縮に対して の収縮抑制 10^{-5} g/mL 以上で ACh 及 ビバリウムによる収縮に 対しての収縮抑制 5-HT による収縮に 対して影響なし
呼吸 循環器系	呼吸、血圧、 血流量、 心拍数、 心電図	ビーグル犬	雌雄 計 3	0, 1, 3, 10 (静脈内)	1	3	3 mg/kg 体重以上で 呼吸速迫、血圧低下 あるいは低下後の 上昇、血流量増加 10 mg/kg 体重で心 拍数増加、心電図 P、 T 波の増高及び深い Q 波
	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	$0, 10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/mL	—	投与による影響なし
消化 器系	腸管炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
体性 神経系	神経筋接合部	SD ラット	雄 3	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/mL	—	投与による影響なし
血液系	血液凝固	SD ラット	雄 5	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	溶血	SD ラット	雄 5	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし

— : 最小作用量は設定できなかった。

検体は、経口投与 : コーン油、静脈内投与 : グリセロールホルマールに懸濁して用いた。

in vitro : DMSO 0.005~0.5%を対照群として用いた。

10. 急性毒性試験

ジクロシメット及び*S*異性体を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 24~28)

表 14 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	体重増加抑制、自発運動量低下、紅涙、流涎、油状物の排泄、尿失禁、粗毛、脱毛 死亡例なし
		ICR マウス (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	自発運動減少 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		LC ₅₀ (mg/L)		
SD ラット (雌雄各 5 匹)		>1.18	>1.18	部分的閉眼、鼻部の湿潤、外部からの刺激に対する反応の低下、被毛への検体の付着、被毛湿潤、粗毛、頭部・胴体・鼻及び顎周囲の褐色の汚れ 死亡例なし	
<i>S</i> 異性体	経口	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状及び死亡例なし
			>5,000	>5,000	

11. 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、ジクロシメットは眼に対し軽度の刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。(参照 29)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

12. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（主群：一群雌雄各10匹、衛星群：一群雌雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、50、2,000、6,000及び20,000 ppm：平均検体摂取量は表15参照）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）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.7	148	450	1,480
	雌	4.2	165	505	1,680

死亡例は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。

本試験において、2,000 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm（雄：3.7 mg/kg 体重/日、雌：4.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照31）

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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位 ・肝腫大 ・Glu 減少 ・副腎比重量²増加 ・び慢性副腎皮質肥大 ・び慢性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む）
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻口部及び前肢褐色汚れ、円背位 ・フィブリノーゲン増加、APTT 延長 ・大型非染色球数増加、Eos 減少 ・T.Chol、TP、Alb、Glob 増加、Glu 減少 ・肝比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む） ・肝細胞質内好酸性封入体 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol、TP、Alb、Glob 増加

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）

2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加 ・WBC、Lym、Baso 減少 ・肝絶対*重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻口部及び前肢褐色汚れ ・体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加 ・フィブリノーゲン増加 ・Neu、Eos 減少 ・肝絶対*及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む）
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加及びび慢性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便 ・体重増加抑制、食餌効率減少 ・TP、Alb、A/G 比減少、ALP 増加 ・肝絶対*及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞変性（すり硝子様） 	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便 ・ALP 増加 ・肝絶対*及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

1.3. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

投与 22 週時に、後肢骨折のため 50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例をと殺したが、その他に死亡例はなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 33)

表 18 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ALP、GGT 増加 小葉中心性肝細胞肥大 (軽微) 	<ul style="list-style-type: none"> ALP、TG、Glob 増加、Alb、A/G 比減少 肝絶対*及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 20 匹、中間と殺群は試験開始 52 週後にと殺) を用いた混餌 (原体: 0、10、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 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		10 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.5	26.0	107
	雌	0.7	33.9	139

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

主群の 10 ppm 以上投与群の雄で精細管萎縮の発生頻度が対照群に比べ高い傾向が認められた (対照群 12% に対し 22~26%) が、統計学的有意差はなく、また背景データの範囲内 (2~58%) であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変として、主群の 10 ppm 以上投与群の雄で精巣間細胞腺腫の発生頻度が対照群に比べ、用量相関性に増加した (対照群 4% に対し、8~12%) が、統計学

的有意差はなく、また背景データの範囲内（0～11.6%）にほぼ含まれることから、検体投与の影響と考えられなかった。その他検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で一過性の体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.5 mg/kg 体重/日、雌：0.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 34）

表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の軽度な減少 ・肝絶対*及び比重量増加 ・変異肝細胞巣（明細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の軽度な減少、飲水量増加 ・肝絶対*及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（一過性） ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（一過性）
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

(3) 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、5、50 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	8.4	86
	雌	1.0	9.9	108

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に、肝細胞腺腫の発生頻度は表 23 に示されている。検体投与による死亡率の上昇は認められなかった。

50 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。500 ppm 投与群の雌では、肝細胞腺腫の発生頻度に対照群と有意な差は認められなかったが、背景データ（0～3.3%）よりも高い値（10%）を示した。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm（0.8 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（9.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35）

表 22 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・変異肝細胞巣（明細胞） ・小葉中心性肝細胞変性（空胞化を伴う） ・肝小葉中心性リンパ球または炎症性細胞浸潤 ・肝類洞及び血管周囲色素沈着 ・脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、食餌効率減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫瘍、暗色化 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・肝実質炎症性細胞巣 ・肝小葉中心性リンパ球または炎症性細胞浸潤 ・肝類洞及び血管周囲色素沈着
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝腫瘍、隆起、退色 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） 	50 ppm 以下毒性所見なし
5 ppm	毒性所見なし	

表 23 肝細胞腺腫及び癌の発生頻度（全動物）

性別	雄				雌			
	0	5	50	500	0	5	50	500
投与群 (ppm)	0	5	50	500	0	5	50	500
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	7	10	15*	22**	1	0	1	5
肝細胞癌	6	6	2	2	1	0	0	0

Fisher の直接確率検定法 * : p<0.05 ** : p<0.01

14. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 28 匹）を用いた混餌（原体：0、10、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	200 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.7	14.8	151
		雌	0.9	18.9	188
	F ₁ 世代	雄	0.9	17.7	175
		雌	1.0	20.8	197

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で甲状腺絶対重量増加が、雌で体重増加抑制等が、児動物では 200 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められ

たことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 10 ppm (P 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 0.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 36)

表 25 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	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率減少 ・肝絶対重量*増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (交配前) ・体重増加亢進 (哺育期) ・食餌効率減少 ・肝絶対重量*増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対重量*増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少及び増加 ・肝絶対重量*増加 ・甲状腺絶対重量*増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対*重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (交配前) ・体重増加亢進 (哺育期) ・摂餌量増加
	10 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm			2,000 ppm 以下毒性所見なし	
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 			
	10ppm	毒性所見なし			

* : 体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流涎、被毛湿潤、褐色汚れ及びもつれ、脱毛、体重増加抑制及び体重減少が認められた。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 37)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、60 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 38)

15. 遺伝毒性試験

ジクロシメットの、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) 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 26 に示されている。結果はすべて陰性であり、ジクロシメットに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 39~42)

表 26 遺伝毒性試験概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M45, H17 株)	391~25,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	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)	4.88~5,000 µg/プレート (+/-S9) ¹⁾	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	①直接法 (24 時間, 48 時間) 4.5~72 µg/mL (-S9) 4.5~36 µg/mL (-S9) ②代謝活性化法 (6 時間) 25~200 µg/mL (+S9) 12.5~100 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	①500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24 時間後と殺) ②2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、48 時間後と殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 菌株によっては-S9 では 156 µg/プレート以上で、また+S9 では 78.1 µg/プレート以上で生育阻害が観察された。

ジクロシメット S 異性体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 27 に示されており、陰性であったので、S 異性体に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 43)

表 27 遺伝毒性試験概要 (S-異性体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
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)	2.44~313 µg/プレート (+S9) ¹⁾ 9.77~1,250 µg/プレート (-S9) ¹⁾	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 菌株によって-S9 では 156 µg/プレート以上で、また+S9 では 78.1 µg/プレート以上で生育阻害が観察された。

1.6. その他の試験

(1) ラットの精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響の検討

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[13. (2)]において、10 ppm 以上投与群の雄で、精巣間細胞腺腫及び精細管萎縮の発生増加が、有意差はないものの認められたことから、SD ラット (一群雄 10 匹) を用い、ジクロシメットを4週間混餌 (原体: 0、10、500、2,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照) 投与して、精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響が検討された。

表 28 4 週間混餌投与試験 (ラット雄) における平均検体摂取量

投与群	10 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.5	24.4	90.6

試験期間中死亡例はなかった。500 ppm 以上投与群で、試験開始1週後に一過性の摂餌量減少が認められたが、その他体重、精巣重量、肉眼的病理検査、病理組織学的検査、血中のホルモン (エストラジオール、黄体形成ホルモン (LH)、テストステロン及びプロラクチン) 濃度及び精巣の生殖細胞指数³⁾において、検体投与の影響は認められなかった。(参照 44)

(2) 雌ラットの性ホルモンに及ぼす影響の検討

雄ラットを用いて、ジクロシメットの性ホルモンに及ぼす影響が検討されたが、雌においても性ホルモンへの影響を検討するために、SD ラット (一群雌 16 匹) を用い、ジクロシメットを4週間混餌 (原体: 0、10、500 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照) 投与する試験が実施された。

³⁾ 生殖細胞指数: Stage VII~VIIIの精細管におけるセルトリ細胞数に対する各生殖細胞 (精粗細胞、精母細胞及び円形精子細胞) 数の比

表 29 4 週間混餌投与試験（ラット雌）における平均検体摂取量

投与群	10 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.6	26.1	99.0

試験期間中死亡例はなかった。2,000 ppm 投与群で、試験開始 1 週後に一過性の体重減少が、500 ppm 以上投与群で投与開始 1 週及び 4 週後に摂餌量減少が認められたが、その他卵巣及び子宮重量、肉眼的病理検査、病理組織学的検査及び腔垢検査により発情休止期と判定された動物の血中のホルモン（エストラジオール、LH、テストステロン及びプロラクチン）濃度において、検体投与の影響は認められなかった。

ラットを用いたジクロシメットの性ホルモンに及ぼす影響の検討試験[16. (1) 及び(2)]の結果より、ジクロシメットは性ホルモンに対して影響を及ぼさないものと考えられた。（参照 45）

(3) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導検討試験

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験[13. (3)]において、雄 50 ppm 以上投与群で肝細胞腺腫の増加が認められたことから、ジクロシメットの肝薬物代謝酵素に対する影響を明らかにするために、ICR マウス（一群雌雄各 6 匹）にジクロシメットを 4 週間混餌（原体：0、5、50 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与し、肝薬物代謝酵素誘導検討試験が実施された。また、比較対照群（一群雌雄各 3 匹）としてフェノバルビタールナトリウム（PB）を 4 週間混餌（500 ppm、平均検体摂取量は雄：71.5 mg/kg 体重/日、雌：87.0 mg/kg 体重/日）投与した。

表 30 肝薬物代謝酵素誘導検討試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	7.1	71.5
	雌	0.8	8.4	87.0

50 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められた。肉眼的病理検査においては、500 ppm 投与群の雄で肝の腫大及び暗赤色化が、同群の雌で肝小葉構造明瞭化が、50 ppm 以上投与群の雌で肝の腫大が認められた。病理組織学的検査においては、500 ppm 投与群の雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。PB 投与群では、雌雄で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及び暗赤色化、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

肝細胞増殖性を検討するために、PCNA 免疫染色を実施したところ、ジクロシメット投与群では肝細胞の増殖亢進は認められなかった。PB 投与群では雌でのみ、肝

細胞の増殖亢進が認められた。

肝のサイトゾル画分及びミクロソーム画分のタンパク量を測定したところ、500 ppm 投与群の雄でミクロソームタンパク量の増加が認められ、同群の雌でも増加傾向が認められた。PB 投与群の雌雄でもミクロソームタンパク量増加が認められた。

肝のチトクローム P450 アイソザイム (CYP) 含量を測定したところ、500 ppm 投与群の雌、50 ppm 以上投与群の雄及び PB 投与群の雌雄で、肝 1g あたりの CYP 含量の増加が認められた。

CYP 誘導分子種を検討したところ、50 ppm 以上投与群の雌雄で、PB 投与群に比べると弱いものの、CYP2B1 及び CYP2B2 の増加が認められた。

本試験の結果から、ジクロシメットの投与による薬物代謝酵素の誘導作用が明らかとなった。本試験条件下では、ジクロシメットによる細胞増殖の亢進は検出できなかったが、CYP2B1/2 の誘導が見られたことから、本剤は肝臓に対して PB と類似の作用を有していると考えられた。

また、酵素誘導作用に対する無影響量は、雌雄とも 5 ppm (雄：0.7 mg/kg 体重/日、雌：0.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクロシメット」の食品健康影響評価を実施した。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、投与後 168 時間に 91.2~103%TAR が排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。また糞中排泄の大部分が胆汁中排泄によることが示された。投与 48 時間後における組織中残留放射能は、消化管、肝臓及び腎臓で比較的高濃度であつた。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、雄では I、L 及び R、雌では I の抱合体及び Q であり、主要代謝経路はフェニル基 3 位の水酸化であると考へられた。

水稻における植物体内運命試験が実施された。植物体中の主要成分は親化合物であり、少量の代謝物 B、D 及び E が存在した。水稻における主要代謝経路は、*tert*-ブチルメチル基の水酸化により D が生成される経路、あるいはシアノ基の加水分解に続き、最終的に E が生成される経路と考へられた。光学異性化は生じないと考へられた。

水稻を用いて、ジクロシメット及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ジクロシメットの最高値は、最終散布 14 及び 21 日後に収穫された玄米の 0.20 mg/kg であつた。代謝物 B はすべて定量限界未満（玄米で <0.01 mg/kg）であつた。また、魚介類における最大推定残留値は 0.021 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、ジクロシメット投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

マウスを用いた発がん性試験において、50 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。しかし、遺伝毒性試験がすべて陰性であつたこと及び肝における腫瘍の発生機序に関する試験結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考へ難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考へられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をジクロシメット（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 31 に示されている。

表 31 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：3.7 雌：4.2	雄：148 雌：165	雌雄：体重増加抑制等
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：0.5 雌：0.7	雄：26.0 雌：33.9	雌雄：一過性の体重増加抑制 (発がん性は認められなかった)
	2世代繁殖試験	親動物及び子動物 P雄：0.7 P雌：0.9 F ₁ 雄：0.9 F ₁ 雌：1.0	親動物 P雄：14.8 P雌：18.9 F ₁ 雄：17.7 F ₁ 雌：20.8	親動物 雄：甲状腺絶対重量増加 雌：体重増加抑制等 子動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：100 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性試験	雄：0.8 雌：9.9	雄：8.4 雌：108	雌雄：体重増加抑制等 (雄で肝細胞腺腫発生増加)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：60 胎児：300	母動物：300 胎児：—	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	雌雄：100	雌雄：1,000	雌雄：ALP 増加及びび慢性肝細胞肥大等
	1年間慢性毒性試験	雌雄：50	雌雄：500	雌雄：ALP 増加及び小葉中心性肝細胞肥大等

1) 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。
—：最小毒性量は設定できなかった。

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0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.005 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)	0.5 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
A	S-2900S (S異性体)	(RS)-2-cyano-N[(S)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide
B	4-Cl-S-2900	N[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-2-cyano-3,3-dimethylbutanamide
C	CONH ₂ -S-2900	N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2-tert-butylmalonamide
D	tBOH-S-2900	N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2-cyano-4-hydroxy-3,3-dimethylbutanamide
E	α-OH-S-2900	N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2-hydroxy-3,3-dimethylbutanamide
F	CBA	2-cyano-3,3-dimethylbutanoic acid
G	CBamide	2-cyano-3,3-dimethylbutanamide
H	DCBA	1-(2,4-dichlorophenyl)ethylamine
I	PhOH-S-2900	N[1-(2,4-dichloro-3-hydroxyphenyl)ethyl]-2-cyano-3,3-dimethylbutanamide
J	S-2900-lactone	N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-(4,4-dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)carboxamide
K	α-OH-S-2900 imide	N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2-hydroxy-3,3-dimethylsuccinimide
L	PhOH-S-2900- lactone	N[1-(2,4-dichloro-3-hydroxyphenyl)ethyl]-(4,4-dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)carboxamide
M-a	α-OH-S-2900- amido-alc.A	1-[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-pyrrolidone
M-b	α-OH-S-2900- amido-alc.B	
N	tBuCOOH-αOH-S- 2900	N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3-hydroxy-2,2-dimethylsuccinamic acid
O-a	tBuOH-αOH-S- 2900-amido-alc.A	1-[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,5-dihydroxy-4-hydroxymethyl-4-methyl-2-pyrrolidone
O-b	tBuOH-αOH-S- 2900-amido-alc.B	
P-a	tBuOH-αOH-S- 2900A	N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanamide
P-b	tBuOH-αOH-S- 2900B	
Q	tBuOH-S-2900- sulfate	3-{N[1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]carbamoyl}-3-cyano-2,2-dimethylpropyl hydrogen sulfate

R	S-2900-imino-ether	<i>N</i> [1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-(2-imino-4,4-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)carboxamide
S	5-PhOH- α OH-S-2900-imide	<i>N</i> [1-(2,4-dichloro-5-hydroxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-3,3-dimethylsuccinimide
T	<i>t</i> BuOH- α OH-S-2900-imide	<i>N</i> [1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-3-methylsuccinimide
U	PhOH- α OH-S-2900-amido alc.	1-[1-(2,4-dichloro-3-hydroxyphenyl)ethyl]-3-cyano-5-hydroxy-4,4-dimethyl-2-pyrrolidone
V	SCN ⁻	チオシアンイオン

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
Baso	好塩基球数
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
His	ヒスタミン
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
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 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					ジクロシメット				代謝物 B			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水 稻 (玄米) 1997 年度	1	1.5 ^G g ai/箱 + 120 ^D ×2	3	14	0.07	0.07	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.09	0.08	0.11	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	0.16	0.16	0.17	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.06	0.06	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	14	0.05	0.05	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.06	0.06	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	0.08	0.08	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.05	0.05	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水 稻 (玄米) 1997 年度	1	1.5 ^G g ai/箱 + 113 ^{SC} ×2	3	14	0.07	0.06	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.09	0.09	0.09	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	0.15	0.14	0.16	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.15	0.14	0.16	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	14	0.18	0.18	0.20	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.12	0.12	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	0.15	0.15	0.18	0.17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.10	0.10	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水 稻 (玄米) 2000 年度	1	2.25 ^{SC} g ai/箱 + 46.9-56.3 ^{SC} ×2	3	14	0.03	0.03	0.02	0.02				
				21	0.04	0.04	0.04	0.04				
				40	0.08	0.08	0.06	0.06				
	1		3	14	0.02	0.02	0.02	0.02				
				21	0.03	0.03	0.02	0.02				
				39	0.04	0.04	0.04	0.04				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					ジクロシメット				代謝物 B			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水 稲 (玄米) 2001年度	1	1.5 ^{SC} g ai/箱 + 50 ^{SC} ×2	3	14	/	/	0.12	0.12	/	/	/	/
	1			14	/	/	0.05	0.05	/	/	/	/
水 稲 (玄米) 2001年度	1	1.5 ^{WG} g ai/箱 + 50 ^{SC} ×2	3	14	/	/	0.06	0.06	/	/	/	/
	1			14	/	/	0.03	0.03	/	/	/	/
水 稲 (玄米) 2001年度	1	1.5 ^G g ai/箱 + 50 ^{SC} ×2	3	14	/	/	0.16	0.16	/	/	/	/
	1			14	/	/	0.05	0.05	/	/	/	/
水 稲 (玄米) 2001年度	1	1.5 ^G g ai/箱 + 41.7 ^{SC} ×2	3	14	0.04	0.04	0.04	0.04	/	/	/	/
				21	0.07	0.07	0.07	0.06	/	/	/	/
				28	0.08	0.08	0.06	0.06	/	/	/	/
				45	0.05	0.05	0.05	0.04	/	/	/	/
	1		3	14	0.04	0.04	0.04	0.04	/	/	/	/
				21	0.12	0.12	0.11	0.10	/	/	/	/
1	3	27	0.09	0.08	0.08	0.08	/	/	/	/		
		44	0.02	0.02	0.02	0.02	/	/	/	/		
		1	3	14	0.05	0.05	0.05	0.05	/	/	/	/
				21	0.09	0.08	0.08	0.08	/	/	/	/
28	0.10			0.10	0.10	0.10	/	/	/	/		
45	0.07			0.07	0.06	0.06	/	/	/	/		
1	3	14	0.04	0.04	0.04	0.04	/	/	/	/		
		21	0.20	0.20	0.19	0.18	/	/	/	/		
		27	0.09	0.08	0.09	0.09	/	/	/	/		
		44	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/	/	/		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					ジクロシメット				代謝物 B			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水 稻 (稲わら) 1997 年度	1	1.5 ^G g ai/箱 + 120 ^D ×2	3	14	1.68	1.60	2.14	2.10	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				21	0.79	0.77	0.84	0.84	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				30	0.84	0.81	0.97	0.96	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				45	0.32	0.30	0.35	0.34	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1	1.5 ^G g ai/箱 + 120 ^D ×2	3	14	1.36	1.33	2.02	1.99	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				21	1.34	1.32	1.78	1.75	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
30				1.58	1.54	2.52	2.46	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	
45				0.79	0.77	0.94	0.89	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	
水 稻 (稲わら) 1997 年度	1	1.5 ^G g ai/箱 + 113 ^{SC} ×2	3	14	8.09	7.94	7.96	7.90	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				21	4.45	4.35	5.75	5.68	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				30	3.09	3.04	3.21	3.21	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				45	2.10	2.07	2.98	2.90	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1	1.5 ^G g ai/箱 + 113 ^{SC} ×2	3	14	2.68	2.66	3.56	3.52	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				21	2.40	2.36	2.79	2.79	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
30				2.53	2.52	4.77	4.64	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	
45				1.10	1.09	1.09	1.08	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	
水 稻 (稲わら) 2000 年度	1	2.25 ^{SC} g ai/箱 + 46.9 ^{SC} ・56.3 ^{SC} ×2	3	14	1.24	1.24	1.10	1.07				
				21	1.54	1.53	1.38	1.30				
				40	1.22	1.20	1.12	1.10				
	1	2.25 ^{SC} g ai/箱 + 50 ^{SC} ×2	3	14	1.45	1.44	1.31	1.24				
				21	0.65	0.63	0.78	0.76				
				39	0.75	0.75	1.10	1.08				
水 稻 (稲わら) 2001 年度	1	1.5 ^{SC} g ai/箱 + 50 ^{SC} ×2	3	14			0.60	0.59				
	1	1.5 ^{SC} g ai/箱 + 50 ^{SC} ×2	3	14			0.58	0.56				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					ジクロシメット				代謝物 B			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水 稲 (稲わら) 2001年度	1	1.5WG g ai/箱 + 50SC×2	3	14	/	/	0.67	0.65	/	/	/	/
	1		3	14	/	/	0.56	0.55	/	/	/	/
水 稲 (稲わら) 2001年度	1	1.5G g ai/箱 + 50SC×2	3	14	/	/	0.59	0.57	/	/	/	/
	1		3	14	/	/	0.62	0.61	/	/	/	/
水 稲 (稲わら) 2001年度	1	1.5G g ai/箱 + 41.7SC×2	3	14	0.68	0.65	0.46	0.44	/	/	/	/
				21	0.66	0.64	0.68	0.65	/	/	/	/
				28	0.65	0.64	0.78	0.78	/	/	/	/
				45	0.90	0.85	0.71	0.68	/	/	/	/
	1		3	14	2.44	2.36	1.35	1.34	/	/	/	/
				21	1.84	1.81	1.24	1.21	/	/	/	/
1	3	27	0.99	0.96	0.90	0.86	/	/	/	/		
		44	1.05	1.02	0.92	0.90	/	/	/	/		
水 稲 (稲わら) 2001年度	1	1.5G g ai/箱 + 62.5SC×2	3	14	0.66	0.64	0.70	0.69	/	/	/	/
				21	1.12	1.10	1.26	1.23	/	/	/	/
				28	1.09	1.08	1.08	1.05	/	/	/	/
				45	0.88	0.86	1.36	1.32	/	/	/	/
	1		3	14	1.55	1.52	2.02	1.98	/	/	/	/
				21	1.27	1.24	1.66	1.63	/	/	/	/
1	3	27	0.84	0.84	0.89	0.88	/	/	/	/		
		44	0.71	0.70	0.69	0.66	/	/	/	/		

注) G: 粒剤 D: 粉剤 SC: フロアブル
 ・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。

<別紙 4：後作物残留試験成績>

前作			作物名 (分析部位)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
作物名 報告年度	使用量	回数 (回)			ジクロシメット	
					最高値	平均値
水稲 1995年度	300 ^G g ai/ha 湛水処理 + 120 ^D g ai/ha×3 散布	4	小麦 (種子) 1995年度	274	<0.01	<0.01
			はくさい (茎葉) 1995年度	138	<0.01	<0.01
			だいこん (根部) 1995年度	158	<0.01	<0.01
			だいこん (葉部) 1995年度	158	<0.01	<0.01
水稲 1996年度	1.5 ^G g ai/箱 育苗箱処理 + 120 ^D g ai/ha×3 散布	4	だいず (子実) 1996年度	133	<0.01	<0.01
			きゅうり (果実) 1996年度	66	<0.01	<0.01

注)・散布には G：粒剤 D：粉剤

・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。

<参照>

- 1 諮問書（食品健康影響評価について）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-08.pdf>）
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>）
- 3 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-12.pdf>）
- 4 農薬抄録ジクロシメット（殺菌剤）：住友化学株式会社、平成19年10月22日改訂、一部公表予定
- 5 ジクロシメットのラットにおける薬物動態（GLP対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英国）、1998年、未公表
- 6 ジクロシメットのラットにおける代謝（資料I-1）（GLP対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英国）、1998年、未公表
- 7 ジクロシメットのラットにおける代謝（資料I-2）：住友化学工業株式会社、1998年、未公表
- 8 ジクロシメットのラットにおける胆汁排泄：住友化学工業株式会社、1998年、未公表
- 9 ジクロシメットのラットにおける組織中分布（GLP対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英国）、1998年、未公表
- 10 ジクロシメットの水稲における代謝：住友化学工業株式会社、1998年、未公表
- 11 ジクロシメットの好氣的湛水土壤中運命試験（水田土壌における代謝・分解）：住友化学工業株式会社、1998年、未公表
- 12 [¹⁴C]ジクロシメットの好氣的土壌中運命試験（GLP対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2004年、未公表
- 13 ジクロシメットの土壌吸着係数の測定：住友化学工業株式会社、1998年、未公表
- 14 ジクロシメットの緩衝液中における加水分解：住友化学工業株式会社、1998年、未公表
- 15 ジクロシメットの水中における光分解：住友化学工業株式会社、1998年、未公表
- 16 ジクロシメットの土壌残留試験成績：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 17 ジクロシメットの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、1997年、2001年、未公表
- 18 ジクロシメットの作物残留試験成績：住友化学工業株式会社、1997年、2001年、未公表
- 19 ジクロシメットの魚類濃縮性試験（GLP対応）：Springborn Smithers Laboratories（米国）（2007年）
- 20 ジクロシメットの魚介類における最大推定残留値に係る資料

- 21 ジクロシメットの後作物残留試験成績：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 22 乳汁への移行性試験：(財)畜産生物科学安全研究所、1998年、未公表
- 23 ジクロシメットの一般薬理試験：住友化学工業株式会社、1997年、未公表
- 24 ジクロシメット原体のラットにおける経口投与による急性毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 25 ジクロシメット原体のマウスにおける経口投与による急性毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 26 ジクロシメット原体のラットにおける経皮投与による急性毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 27 ジクロシメット原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1998年、未公表
- 28 S異性体のマウスにおける急性経口毒性試験：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 29 ジクロシメット原体のウサギの皮膚及び眼に対する刺激性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 30 ジクロシメット原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 31 ジクロシメット原体のラットにおける13週間経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
- 32 ジクロシメット原体のイヌにおける13週間経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1998年、未公表
- 33 ジクロシメット原体のイヌにおける52週間経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1998年、未公表
- 34 ジクロシメット原体のラットにおける慢性毒性及び発癌性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1998年、未公表
- 35 ジクロシメット原体のマウスにおける発癌性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1998年、未公表
- 36 ジクロシメット原体のラットにおける繁殖性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1998年、未公表
- 37 ジクロシメット原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1998年、未公表
- 38 ジクロシメット原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
- 39 ジクロシメット原体の細菌を用いたDNA修復試験 (GLP 対応)：食品農医薬品安全性評価センター、1996年、未公表
- 40 ジクロシメット原体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1996年、未公表
- 41 ジクロシメット原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞(CHL/IU)を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1996

- 年、未公表
- 42 ジクロシメット原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2003 年、未公表
 - 43 S 異性体の細菌を用いる復帰突然変異試験 : 住友化学工業株式会社、1996 年、未公表
 - 44 ラットの精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響の検討 : 住友化学工業株式会社、1999 年、未公表
 - 45 雌ラットにおける性ホルモンに及ぼす影響検討試験 : 住友化学工業株式会社、1999 年、未公表
 - 46 ジクロシメット原体のマウスにおける肝薬物代謝酵素誘導検討試験—毒性発現機構検討試験— : 住友化学工業株式会社、1999 年、未公表
 - 47 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-dicloctymet_200111.pdf)
 - 48 第 222 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai222/index.html>)
 - 49 第 13 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai13/index.html)
 - 50 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)
 - 51 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
 - 52 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
 - 53 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002 年

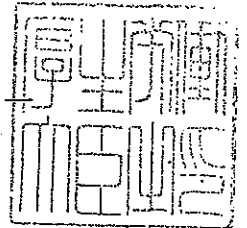


厚生労働省発食安第0615009号

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

フェノキサニル

(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0615009号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフェノキサニルに係る食品規格（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。

フェノキサニル (案)

1. 品目名：フェノキサニル (Fenoxanil)

2. 用途：殺菌剤

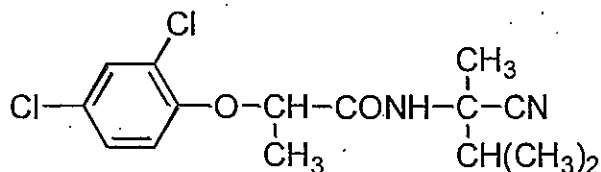
フェノキシアミド骨格を有する殺菌剤である。いもち病菌の付着器のメラニン生合成系を阻害することにより、付着器からのイネ表皮細胞への侵入を阻害することで作用すると考えられている。

3. 化学名：

N-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy) propionamide (IUPAC)

N-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy) propanamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$

分子量 329.23

水溶解度 0.03g/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 3.53$ (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) 1.0%フェノキサニル粉剤

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノキサニルを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4 kg/10a	収穫 14日前まで	3回以内	散布	3回以内

(2) 7.0%フェノキサニル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノキサニルを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4 kg/10a	葉いもちに対しては初発 7~10日前、 穂いもちに対しては出穂 5~30日前 (収穫21日前 まで)	3回以内	湛水散布	3回以内

(3) 9.0%フェノキサニル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノキサニルを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3 kg/10a	葉いもちに対しては初発 7~10日前、 穂いもちに対しては出穂 5~30日前 (収穫21日前 まで)	3回以内	湛水散布	3回以内

(4) 24.0%フェノキサニル粒剤

作物名	適用 病虫害名	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	フェノキサニルを含む 農薬の 総使用回数
稲	いもち病	0.75~1 kg/10a	葉いもちに 対しては初発 7~10日前、 穂いもちに 対しては出穂 5~30日前 (収穫21日前 まで)	3回以内	湛水散布	3回以内
					無人 ヘリコプター による散布	

(5) 20.0%フェノキサニルフロアブル

作物名	適用 病虫害名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	フェノキサニルを含む 農薬の 総使用回数
稲	いもち病	2000倍	60~150L /10a	収穫14 日前まで	3回以内	散布	3回以内

(6) 10.0%フェノキサニルマイクロカプセル剤

作物名	適用 病虫害名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	フェノキサニル を含む 農薬の総 使用回数
稲	いもち病	2000倍	60~150L /10a	収穫14 日前まで	3回以内	散布	3回以内
		16倍	0.8L/10a			無人ヘリ コプター による 散布	

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・フェノキサニル

② 分析法の概要

塩酸酸性アセトニトリルで抽出し、溶媒を減圧留去後、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。分取溶液の溶媒を減圧留去後、イオン交換系ミニカラム(SAX)、C₁₈ミニカラム及びイオン交換系ミニカラム(PSA)で精製し、ガスクロマトグラフ(NPD)

で定量する。

定量限界： 0.01 ppm ~ 0.05 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、1.0%粉剤を計3回散布(4kg/10a)したところ、散布後14~45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 0.21 ppm、 0.38 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、1.0%粉剤を計3回散布(4kg/10a)したところ、散布後14~45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 11.14 ppm、 8.32 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、1.0%粉剤を計3回散布(4kg/10a)したところ、散布後14~43日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 0.48 ppm、 0.18 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、1.0%粉剤を計3回散布(4kg/10a)したところ、散布後14~43日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 7.30 ppm、 3.10 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、24.0%粒剤を計3回湛水散布(1.5kg/10a)したところ、施用後21~47日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

フェノキサニル : 0.03 ppm、 0.04 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、24.0%粒剤を3回湛水散布(1.5kg/10a)したところ、施用後21~47日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

フェノキサニル : 15.1 ppm、 20.3 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、20.0%フロアブルの1000倍希釈液を計3回散布(150L/10a)したところ、施用後14~47日の最大残留量^{注1)}は以下

のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

フェノキサニル : 0.44 ppm、0.52 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験(2例)において、20.0%フロアブルの1000倍希釈液を計3回散布(150L/10a)したところ、施用後14~47日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

フェノキサニル : 21.04 ppm、19.0 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験(2例)において、20.0%フロアブルの1000倍希釈液を計3回散布(150L/10a)したところ、施用後14~43日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

フェノキサニル : 0.47 ppm、0.26 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験(2例)において、20.0%フロアブルの1000倍希釈液を計3回散布(150L/10a)したところ、施用後14~43日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない^{注2)}。

フェノキサニル : 5.96 ppm、12.2 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験(2例)において、10.0%マイクロカプセル剤の2000倍希釈液を計3回散布(150L/10a)したところ、施用後14~42日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 0.08 ppm、0.05 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験(2例)において、10.0%マイクロカプセル剤の2000倍希釈液を計3回散布(150L/10a)したところ、施用後14~42日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 2.58 ppm、2.40 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験(2例)において、10.0%マイクロカプセル剤の16倍希釈液を計3回無人ヘリコプターにより散布(800mL/10a)したところ、散布後14~45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 0.04 ppm、0.08 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、10.0%マイクロカプセル剤の16倍希釈液を計3回無人ヘリコプターにより散布（800mL/10a）したところ、散布後14～45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

フェノキサニル : 2.11 ppm、3.06 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」）

注2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

7. 魚介類への推定残留量

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

（1）水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田 PECTier2^{注2)}を算出したところ、水田 PECTier2 は 1.9 ppb となった。

（2）生物濃縮係数

フェノキサニル（0.0065mg/L）を用いた59日間の取込期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。フェノキサニル濃度分析の結果から、 BCF_{ss} ^{注3)} = 20 と算出された。

（3）推定残留量

（1）及び（2）の結果から、水産動植物被害予測濃度：1.9ppb、BCF：20とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.9 \text{ ppb} \times (20 \times 5) = 190 \text{ ppb} = 0.19 \text{ ppm}$$

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

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

注3) BCF_{ss}：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。

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

8. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年2月5日付け厚生労働省発食安第0205002号により食品安全委員会あて意見を求めたフェノキサニ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：0.70 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：0.007 mg/kg 体重/day

9. 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。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

- ・フェノキサニル本体のみ

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、暴露評価対象物質をフェノキサニル（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フェノキサニ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（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無いとの仮定の下におこなった。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	20.5
幼小児（1～6歳）	35.3
妊婦	16.1
高齢者（65歳以上）	20.5

注) 作物残留試験成績がある米についてはEDI試算、魚介類についてはTMDI試算（基準値案×摂取量の総和として計算）を行った。

なお、高齢者及び妊婦については水産物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。

フェノキサニル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) 【フェノキサニル】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
水稲 (玄米)	2	1.0%粉剤	4kg/10a 散布	3回	<u>14, 21, 28, 42日</u> 15, 22, 29, 45日	圃場A:0.21 (3回、28日) 圃場B:0.38 (3回、22日)	
水稲 (稲わら)	2	1.0%粉剤	4kg/10a 散布	3回	<u>14, 21, 28, 42日</u> 15, 22, 29, 45日	圃場A:11.14 (3回、28日) 圃場B:8.32 (3回、15日)	
水稲 (玄米)	2	1.0%粉剤	4kg/10a 散布	3回	<u>14, 20, 28, 42日</u> 14, 21, 28, 43日	圃場A:0.48 圃場B:0.18 (3回、28日)	
水稲 (稲わら)	2	1.0%粉剤	4kg/10a 散布	3回	<u>14, 20, 28, 42日</u> 14, 21, 28, 43日	圃場A:7.30 圃場B:3.10	
水稲 (玄米)	2	24.0%粒剤	1.5kg/10a 灌水散布	3回	<u>21, 28, 42日</u> 22, 29, 47日	圃場A:0.03(＃) (3回、21日) 圃場B:0.04(＃) (3回、47日)	
水稲 (稲わら)	2	24.0%粒剤	1.5kg/10a 灌水散布	3回	<u>21, 28, 42日</u> 22, 29, 47日	圃場A:15.1(＃) (3回、21日) 圃場B:20.3(＃) (3回、22日)	
水稲 (玄米)	2	20.0% フロアブル	150L/10a、1,000倍 散布	3回	<u>14, 21, 28, 42日</u> 15, 22, 29, 47日	圃場A:0.44(＃) (3回、21日) 圃場B:0.52(＃) (3回、22日)	
水稲 (稲わら)	2	20.0% フロアブル	150L/10a、1,000倍 散布	3回	<u>14, 21, 28, 42日</u> 15, 22, 29, 47日	圃場A:21.04(＃) (3回、28日) 圃場B:19.0(＃) (3回、22日)	
水稲 (玄米)	2	20.0% フロアブル	150L/10a、1,000倍 散布	3回	<u>14, 21, 28, 43日</u> 14, 21, 28, 42日	圃場A:0.47(＃) (3回、21日) 圃場B:0.26(＃) (3回、21日)	
水稲 (稲わら)	2	20.0% フロアブル	150L/10a、1,000倍 散布	3回	<u>14, 21, 28, 43日</u> 14, 21, 28, 42日	圃場A:5.96(＃) (3回、14日) 圃場B:12.2(＃) (3回、14日)	
水稲 (玄米)	2	10.0%マイクロ カプセル剤	150L/10a、2,000倍 散布	3回	<u>14, 21, 28, 42日</u> 14, 21, 27, 42日	圃場A:0.08 (3回、21日) 圃場B:0.05	
水稲 (稲わら)	2	10.0%マイクロ カプセル剤	150L/10a、2,000倍 散布	3回	<u>14, 21, 28, 42日</u> 14, 21, 27, 42日	圃場A:2.58 圃場B:2.40	
水稲 (玄米)	2	10.0%マイクロ カプセル剤	800mL/10a、16倍 無人ヘリコプター散布	3回	<u>14, 21, 45日</u> 14, 21日	圃場A:0.04 (3回、21日) 圃場B:0.08 (3回、21日)	
水稲 (稲わら)	2	10.0%マイクロ カプセル剤	800mL/10a、16倍 無人ヘリコプター散布	3回	<u>14, 21, 45日</u> 14, 21日	圃場A:2.11 (3回、21日) 圃場B:3.06 (3回、21日)	

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
最大使用条件下の作物残留試験条件にアンダーラインを付している。

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	1	1	○			0.21,0.38/ 0.48(\$),0.18/ 0.03(#),0.04(#)/ 0.44(#),0.52(#)/ 0.47(#),0.26(#)/ 0.08,0.05/ 0.04,0.08
魚介類	0.2					

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)作物残留試験のバラつき等を考慮し、この試験結果を基準値設定の根拠とした。

フェノキサニル推定摂取量 (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	国民平均	幼小児	幼小児	妊婦	妊婦	高齢者	高齢者
			TMDI	EDI	(1~6歳) TMDI	(1~6歳) EDI	TMDI	EDI	(65歳以上) TMDI	(65歳以上) EDI
米	1	0.3125	185.1	57.8	97.7	30.5	139.7	43.7	188.8	59.0
魚介類	0.2	● 0.2	18.8	18.8	8.6	8.6	18.8	18.8	18.8	18.8
計			203.9	76.7	106.3	39.1	158.5	62.5	207.6	77.8
ADI比 (%)			54.7	20.5	96.1	35.3	40.7	16.1	54.7	20.5

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。
 高齢者及び妊婦については水産物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)
 EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成12年12月21日 初回農薬登録
- 平成20年 1月17日 農林水産省から厚生労働省へ魚介類に係る基準設定依頼
- 平成20年 2月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成20年 2月 7日 食品安全委員会 (要請事項説明)
- 平成20年 6月13日 第13回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 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23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27日 食品安全委員会 (報告)
- 平成20年11月27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・食品衛生審議会への諮問
- 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]

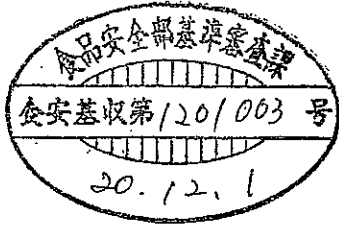
- | | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授 |
| 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 |
| 鱒淵 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)

フェノキサニル

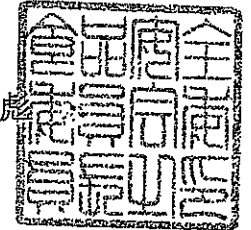
食品名	残留基準値
魚介類	ppm 0.2



府食第1291号
平成20年11月27日

厚生労働大臣
舛添 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20年2月5日付け厚生労働省発食安第0205002号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェノキサニ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

フェノキサニルの一日摂取許容量を0.007 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フェノキサニル

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) 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①.....	9
(6) 代謝物同定・定量②.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) 水稻.....	11
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	12
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	13
(3) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）.....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物等残留試験.....	15
(1) 作物残留試験.....	15
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	15
7. 乳汁移行試験.....	15

8. 一般薬理試験.....	16
9. 急性毒性試験.....	17
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	18
11. 亜急性毒性試験.....	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	20
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	21
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	22
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス).....	23
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).....	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	26
14. 遺伝毒性試験.....	26
15. その他の試験.....	28
(1) イヌにおける出血機序解明試験.....	28
(2) ラットにおける肝腫大に関する生化学的及び電子顕微鏡学的検索.....	29
(3) 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響①.....	30
(4) 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響②.....	30
(5) マウスの肝細胞増殖に及ぼす影響.....	31
(6) マウス体内の酸化ストレスに及ぼす影響.....	31
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.....	38
・別紙3: 作物残留試験.....	40
・参照.....	43

<審議の経緯>

- 2000年 12月 21日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1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 0701012 号）（参照 1）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 2）
- 2003年 9月 18日 第 11 回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照 3）
- 2008年 1月 17日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2008年 2月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0205002 号）、関係書類の接受（参照 4~52）
- 2008年 2月 7日 第 225 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 53）
- 2008年 6月 13日 第 13 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 54）
- 2008年 9月 30日 第 43 回農薬専門調査会幹事会（参照 55）
- 2008年 10月 23日 第 259 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 10月 23日 より 11月 21日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 11月 26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 27日 第 264 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年 6月 30日まで)	(2006年 12月 20日まで)	(2006年 12月 21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年 2月 1日から

**：2007年 4月 1日から

<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
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

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
西川秋佳

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
堀本政夫

(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
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

要 約

フェノキシアミド骨格を有する殺菌剤である、「フェノキサニル」(CAS No.115852-48-7) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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、作物等残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フェノキサニル投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験では雄に肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、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 0.70 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 0.007 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェノキサニル

英名：fenoxanil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

英名：*N*-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy)
propionamide

和名：*N*-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)
プロピオンアミド

CAS (No.115852-48-7)

英名：*N*-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy)
propanamide

和名：*N*-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)
プロパンアミド

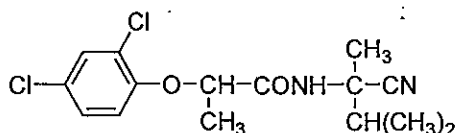
4. 分子式

$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$

5. 分子量

329.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェノキサニルは、シェル・リサーチ リミテッド（現BASF社）により開発されたフェノキシアミド骨格を有する殺菌剤であり、いもち病に対して予防効果と残効性を示す。作用機構は、糸状菌のメラニン生合成を阻害することにより、付着器のメラニン層が不完全となり、付着器からの侵入を阻害することにより、感染機能を喪失させる。

日本では、2000年に初回農薬登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、フェノキサニルのフェニル環の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-フェノキサニル）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フェノキサニルに換算した。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) 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-フェノキサニルを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（50 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。

血中及び血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

単回投与後、¹⁴C-フェノキサニルの吸収は速やかであり、いずれの投与群においても血中及び血漿中の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、1~6時間であった。高用量群では低用量群に比べ、吸収にわずかな遅延が認められたが、各パラメータに顕著な性差及び投与量による差は認められなかった。また、血中からの放射能の減衰が血漿からの減衰に比べ、遅かったが、血球に分布した放射能の消長が比較的長いことがその原因であると考えられた。（参照5）

表1 血中及び血漿中放射能濃度推移

投与量		低用量		高用量		
性別		雄	雌	雄	雌	
血中	T_{max} (時間)	1	1	6	6	
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.17	0.14	16.2	13.4	
	$T_{1/2}$ (時間)	α 相：6~24 時間	9.1	7.7	7.3	8.9
		β 相：24~168 時間	135	138	145	178
血漿中	T_{max} (時間)	1	6	6	6	
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.28	0.20	26.5	21.1	
	$T_{1/2}$ (時間)	α 相：6~24 時間	5.4	6.2	4.6	4.8
		β 相：24~168 時間	42.3	42.2	43.7	50.0

(2) 排泄

SDラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-フェノキサニルを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後120時間の尿及び糞について排泄試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中排泄率は、表2に示されている。

¹⁴C-フェノキサニル投与後、24時間までに総投与放射能（TAR）の30~39%が尿に、35~59%TARが糞に排泄され、尿及び糞中の双方が主要な排泄経路であった。呼気中に排泄された放射能は、0.07~0.13%TARであった。また、

120 時間までには、尿、糞及び呼気（投与後 24 時間の測定値）中に合わせて 89.5~96.7%TAR が排泄された。（参照 5）

表 2 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	低用量				高用量			
	雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	30.4	59.0	32.4	48.4	38.3	41.9	38.7	35.1
投与後 120 時間	31.3*	65.3	35.3*	56.9	40.2*	49.5	42.5*	46.9

*：ケージ洗浄液を含む。

（3）胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット（一群雄 5 匹）に ^{14}C -フェノキサニルを低用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率ならびに消化管内容物中の排泄率は表 3 に示されている。

投与された ^{14}C -フェノキサニルは投与後 48 時間までに 78.5%TAR が胆汁中に、13.1%TAR が尿中に排泄され、消化管からの吸収率は 92%以上であると推定された。また、フェノキサニルの糞への排泄のほとんどは胆汁経由であると考えられた。（参照 6）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率ならびに消化管内容物中排泄率（%TAR）

性別	胆汁	尿	糞	消化管内容物
雄	78.5	13.1	0.48	0.14

（4）体内分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -フェノキサニルを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

組織中放射能濃度は、 T_{max} 時では、吸収部位である消化管において高く、その他に肝臓、腎臓及び脂肪で高かった。その後、いずれの組織においても経時的に減少し、投与 120 時間後にはすべての組織で低濃度となり、フェノキサニル及び代謝物に蓄積性はないと考えられた。（参照 5）

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} *	投与 120 時間後
低用量	雄	胃(2.50)、肝臓(1.44)、脂肪(1.44)、小腸(0.702)、腎臓(0.677)、副腎(0.454)、血漿(0.232)	肝臓(0.034)、腎臓(0.032)、血液(0.013)、その他(0.01未満)(血漿 0.002)
	雌	脂肪(2.42)、胃(1.61)、肝臓(1.49)、副腎(0.759)、小腸(0.716)、腎臓(0.682)、卵巣(0.485)、大腸(0.384)、肺(0.302)、脳(0.273)、甲状腺(0.257)、心臓(0.242)、血漿(0.182)	腎臓(0.018)、肝臓(0.017)、血液(0.013)、その他(0.01未満)(血漿 0.002)
高用量	雄	脂肪(71.4)、小腸(71.2)、胃(55.7)、肝臓(47.5)、大腸(41.7)、腎臓(36.4)、血漿(23.4)	肝臓(3.1)、腎臓(2.2)、血液(1.4)、その他(1.0未満)(血漿 0.2)
	雌	脂肪(140)、小腸(59.5)、腎臓(50.9)、大腸(50.6)、肝臓(47.4)、副腎(29.2)、血漿(25.8)	肝臓(2.7)、腎臓(1.9)、血液(1.7)、その他(1.0未満)(血漿 0.2)

* : 低用量投与群は投与 1 時間後、高用量投与群は投与 6 時間後。

(5) 代謝物同定・定量①

[1.(2)]及び[1.(3)]で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 5 に示されている。

尿中に親化合物は認められなかった。主要代謝物は E、G 及び R であり、その他はいずれも 3.0%TAR 以下であった。

糞中からは親化合物 (0.2~3.3%TAR) が検出され、主要代謝物として F、I、K、N、P、U、W 及び X が同定されたが、その他はいずれも 2.0%TAR 以下であった。

胆汁中の主要代謝物は U/V であり、E、I 及び M も 3%TAR 以上認められた。その他は 2%TAR 未満であった。

フェノキサニルの主要代謝経路は、アミド結合の加水分解 (E)、エーテル結合の開裂により生成したクロロフェノールの硫酸抱合化 (G)、末端メチル基の水酸化に続く分子内閉環 (U 及び V)、フェニル環 3 位の水酸化 (I)、ニトリル基の加水分解に続く末端メチル基の酸化 (カルボン酸 W)、アミド基の加水分解 (ジカルボン酸 X) もしくは代謝物 W の分子内閉環等が考えられた。(参照 5、6)

表5 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	フェノキサニル	代謝物
低用量*	雄	尿	—	G(6.9)、E(6.9)、R(3.2)、J(1.6)、S(1.2)、H(0.7)、Q(0.1)、未同定代謝物(10.1)
		糞	0.2	U(11.1)、X(5.0)、P(4.1)、I(2.7)、K(2.6)、W(2.5)、N(2.3)、F(2.3)、Y(1.3)、V(1.3)、M(1.2)、L(0.4)、Z(0.2)、E(0.1)、未同定代謝物(13.0)
	雌	尿	—	E(10.8)、G(4.1)、R(2.4)、J(1.5)、O(1.2)、S(1.0)、Q(0.5)、H(0.5)、T(0.3)、未同定代謝物(11.7)
		糞	0.3	U(9.4)、X(4.8)、K(3.9)、N(3.3)、I(2.7)、P(2.6)、W(1.7)、F(1.6)、V(1.6)、M(1.4)、Y(0.8)、E(0.6)、L(0.3)、Z(0.2)、未同定代謝物(9.0)
高用量*	雄	尿	—	G(9.1)、E(7.8)、R(3.6)、Q(2.2)、H(1.4)、J(1.4)、S(1.0)、T(1.0)、O(0.5)、未同定代謝物(8.0)
		糞	2.8	U(6.2)、X(3.7)、N(3.7)、W(2.9)、I(2.3)、P(2.2)、F(2.0)、K(1.3)、M(1.1)、V(0.8)、Y(0.5)、E(0.3)、L(0.3)、Z(0.3)、未同定代謝物(8.2)
	雌	尿	—	E(7.5)、G(7.5)、R(3.8)、Q(3.0)、O(2.4)、H(2.0)、T(1.9)、J(1.8)、S(1.0)、未同定代謝物(10.5)
		糞	3.3	I(4.9)、U(4.7)、N(4.3)、K(2.4)、X(2.3)、W(1.6)、F(1.4)、V(1.2)、P(1.0)、M(0.7)、E(0.4)、Y(0.4)、Z(0.2)、L(0.1)、未同定代謝物(6.6)
低用量**	雄	尿	—	G(3.8)、R(3.0)、E(1.4)、Q(1.2)、S(0.4)、未同定代謝物(3.0)
		胆汁	—	U/V(16.1)、I(4.4)、M(4.4)、E(3.8)、N(1.9)、K(1.6)、L(0.7)、未同定代謝物(45.0)

— : 検出されず。* : 排泄試験[1.(2)]として実施。** : 胆汁中排泄試験[1.(3)]として実施。

(6) 代謝物同定・定量②

SD ラット (一群雄 5 匹) に ¹⁴C-フェノキサニルを低用量で単回経口投与し、投与 1、24 及び 120 時間後の血漿、肝臓及び腎臓を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与 1 及び 24 時間後の血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物濃度は表 6 に示されている。

血漿中からは投与 1 時間後に親化合物、D、E 及び Q が検出されたが、投与 24 時間後にはこれらの化合物は減衰した。

肝臓中では投与 1 時間後に親化合物及び D が高値であったが、投与 24 時

間後には親化合物は減衰し、D、I及びNが主要代謝物として検出された。

腎臓中から投与1時間後に親化合物及びE、C及びQが検出されたが、投与24時間後にはEが主に検出された。

以上の結果から、投与1時間後に血漿及び肝臓でD、腎臓でCが検出された。これらの代謝物は尿、糞及び胆汁中からは検出されていないが、早い時期に血漿または肝臓中から検出されたことから、尿及び糞中に検出されたF及びNは代謝中間体としてDまたはCを経由して生成されたものと考えられた。(参照7)

表6 血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物濃度 (µg/g)

試料	投与1時間後		投与24時間後	
	フェノキサニル	代謝物	フェノキサニル	代謝物
血漿	0.053	E(0.063)、D(0.018)、Q(0.009)、未同定代謝物(0.021)	0.0002	E(0.002)、Q(0.0005)、未同定代謝物(0.003)
肝臓	0.541	D(0.263)、I(0.020)、K(0.016)、E(0.015)、M(0.001)、Q(0.005)、U/V(0.019)、未同定代謝物(0.109)	0.0007	D(0.003)、N(0.003)、I(0.002)、E(0.0005)、M(0.0003)、L(0.0001)、未同定代謝物(0.022)
腎臓	0.052	E(0.061)、C(0.008)、Q(0.003)、I(0.0002)、未同定代謝物(0.020)	0.0008	E(0.012)、未同定代謝物(0.019)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

ワグネルポットに移植した水稻(品種名:金南風)に¹⁴C-フェノキサニルを400 g ai/haの用量で葉及び穂に(茎葉処理)、または2700 g ai/haの用量で水田水に(湛水処理)処理し、茎葉処理後は未成熟期(処理11日後)の稲(穂及び茎葉部)及び収穫期(処理46日後)の稲(玄米、籾殻及びわら)及び湛水処理後は収穫期(処理48日後)の稲(玄米、籾殻及びわら)、根及び土壌を採取し、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理及び湛水処理後の各部における総残留放射能濃度は表7に示されている。

可食部である玄米の残留放射能濃度は収穫期において茎葉及び湛水処理でそれぞれ0.96及び0.12 mg/kgであった。

葉面処理した試料(穂、茎葉部、玄米、籾殻及びわら)中の主要成分は親化合物であり、未成熟期及び収穫期において、それぞれ総残留放射能(TRR)の87~88%及び72~88%が検出された。代謝物としてB、C、D及びEが検

出されたが、B が収穫期の籾殻から最大 6.2%TRR (1.06 mg/kg) 検出された他は、いずれの代謝物も 3%TRR 未満であった。玄米中からは親化合物 (88%TRR、0.85 mg/kg)、D (2.1%TRR、0.02 mg/kg) 及び E (0.3%TRR、0.003 mg/kg) が検出された。

湛水処理後収穫期に採取した試料のうち、籾殻、わら及び根における主要成分は親化合物であり 45~76%TRR (0.14~3.0 mg/kg) 検出された。代謝物として B、C、D 及び E が検出され、このうち D が 4.2~7.5%TRR (0.01~0.32 mg/kg) であったが、その他の代謝物はいずれも 3%TRR 未満であった。玄米中からは親化合物 (4.8%TRR、0.006 mg/kg)、D (1.3%TRR、0.002 mg/kg) 及び E (0.8%TRR、0.001 mg/kg) が検出されたが、89%TRR が未抽出性残渣であった。

水稻における主要代謝経路はニトリル基の加水分解によるアミド体 B の生成、フェニル環及びイソプロピル基の水酸化による C 及び D の生成、ならびにアミド結合の加水分解による E の生成であった。(参照 8)

表 7 茎葉処理及び湛水処理後の各部における総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料	未成熟期		収穫期				
	穂	茎葉部	玄米	籾殻	わら	根	土壌
茎葉処理	4.83	4.83	0.96	17.1	7.12		
湛水処理			0.12	0.31	4.31	3.94	1.33

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-フェノキサニルを、水深約 1.0 cm の湛水状態にした土壌 [埴壤土 (熊本) または砂質埴壤土 (大阪)] に 2,800 g ai/ha となるように水層に添加し、25°C、暗条件下で 203 日間インキュベートし、好氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。

放射能は、処理直後の水層に総処理放射能 (TAR) の 91.4~95.1%、土壌に 2.8~3.9%TAR 存在したが、処理 14 日後の水層に 4.1~14.9%TAR、土壌に 78.1~92.1%TAR 存在した。水層では処理 203 日後に 0.5~1.9%TAR と減少した。土壌では処理 203 日後に 73.7~93.9%TAR が存在したが、処理 14 日後に 72.1~77.4%TAR であった抽出性放射能が、処理 203 日後には 53.4~63.0%TAR に減少し、逆に非抽出性放射能が処理 14 日後の 6.0~14.7%TAR から処理 203 日後の 10.7~40.5%TAR に増加した。揮発性放射能は CO₂ として処理 203 日後に最大 5.5~14.6%TAR 検出された。

分解物として B (埴壤土、処理 84 日後に最大 8.5%TAR) 及び E (砂質埴壤土、処理 84 日後に最大 13.8%TAR) が検出された。その他に D も検出さ

れたが最大でも 0.3% TAR であった。

フェノキサニルの推定半減期は埴壌土で 114 日、砂質埴壌土で 167 日であった。(参照 9)

(2) 好氣的土壤中運命試験

^{14}C -フェノキサニルを黒ボク土・軽埴土(茨城)に 2,800 g ai/ha となるように添加し、25°C の暗条件下で 180 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。

土壌より抽出された放射能は処理直後の 101% TAR から処理 180 日後の 44.6% TAR まで減少した。非抽出性放射能及び CO_2 の発生量は徐々に増加し、処理 180 日後にはそれぞれ 31.2 及び 17.6% TAR であった。フェノキサニルは好氣的土壌において CO_2 まで無機化されることが示された。

親化合物は経時的に減少し、処理直後の 101% TAR から処理 180 日後の 42.0% TAR に減少した。主要分解物として B が処理 84 日後に最大 2.1% TAR 検出され、処理 180 日後には 1.9% TAR となった。その他に D (0.2~0.5% TAR) 及び E (0.2~1.7% TAR) が検出された。フェノキサニルの推定半減期は 98 日であった。

滅菌土壌においては、処理 180 日後に抽出性放射能が 89.4% TAR、親化合物が 85.2% TAR、B が 0.06% TAR 及び E が 0.41% TAR 検出された。このことから、フェノキサニルは微生物による分解だけでなく、化学的な分解も受けることが示された。(参照 10)

(3) 土壌吸着試験

3 種類の国内土壌 [褐色低地土(北海道)、黒ボク土(茨城)、灰色低地土(鹿児島及び大阪)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 9.9~22.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 454~697 であった。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にフェノキサニルを 100 mg/L となるように添加し、50°C の恒温槽中で 120 時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

フェノキサニルはいずれの緩衝液中でもほとんど分解せず、極めて安定であった。

フェノキサニルの推定半減期は、1 年以上であると考えられた。(参照 12)

(2) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）

¹⁴C-フェノキサニルを滅菌蒸留水（pH 5.7）及び滅菌自然水（河川水、大阪、pH 7.5）に 15 mg/L の用量で添加し、25℃で 168 時間キセノンランプ光（光強度：8.2 W/m²、測定波長：280~800 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中では、フェノキサニルは光照射により経時的に減少し、処理直後の 98.2% TAR から処理 168 時間後には 89.0% TAR となった。フェノキサニルの推定半減期は 49 日であり、自然太陽光 [北緯 35 度（東京）、春] 換算で 40.2 日であった。

滅菌自然水中では、フェノキサニルは光照射により経時的に減少し、処理直後の 98.9% TAR から処理 168 時間後には 88.4% TAR となった。フェノキサニルの推定半減期は 41 日であり、自然太陽光 [北緯 35 度（東京）、春] 換算で 34.0 日であった。

いずれの試験水においても分解物は検出されなかった。

また、暗対照区ではいずれの試験水においてもフェノキサニルの分解は認められなかった。（参照 13）

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土（熊本）、洪積・砂質埴壤土（大阪）、沖積・砂質埴壤土（高知）、火山灰・シルト質埴壤土（熊本）及び沖積・軽埴土（高知）を用い、フェノキサニル及び分解物（B 及び E）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 8 に示されている。（参照 14）

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			フェノキサニル	フェノキサニル +分解物 B、E
容器内試験	3.6 mg/kg	火山灰・埴壤土	117 日	128 日
		洪積・砂質埴壤土	84 日	104 日
圃場試験	3,600 g ai/ha ¹⁾	火山灰・埴壤土	約 4 日	約 4 日
		沖積・砂質埴壤土	1 日未満	1 日未満
	300 g ai/ha ²⁾	火山灰・シルト質埴壤土	約 78 日	約 79 日
		沖積・軽埴土	約 19 日	約 20 日

*）容器内試験では純品(99%)、圃場試験では 1)24.0%粒剤、2)10.0%マイクロカプセル剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用い、フェノキサニル、代謝物 B、D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。フェノキサニルの可食部（玄米）における最高値は、最終散布 22 日後に収穫した玄米の 0.53 mg/kg であった。代謝物の可食部（玄米）における残留濃度は、B は定量限界未満、D は最終散布 21 日後に収穫した玄米で 0.04 mg/kg、E は最終散布後 14~28 日に収穫した玄米で 0.02 mg/kg であった。（参照 15）

(2) 魚介類における最大推定残留値

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

フェノキサニルの水産 PEC は 1.9 µg/L、BCF は 20（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.19 mg/kg であった。（参照 16、51）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、フェノキサニルを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基く使用方法からフェノキサニルが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請された水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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 9 食品中から摂取されるフェノキサニルの推定摂取量

作物等名	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：56.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
米	0.50	185.1	92.6	97.7	48.9	139.7	69.9	188.8	94.4
魚介類	0.19	94.1	17.9	42.8	8.1	94.1	17.9	94.1	17.9
合計			110.5		57.0		87.8		112.3

・米の残留値は申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。

・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査（参照 56~58）の結果に基づく摂取量（g/人/日）。

妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。

・「摂取量」：残留値から求めたフェノキサニルの推定摂取量（µg/人/日）。

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛を用いて、フェノキサニル [80 mg/頭/日（3 頭）または 100 mg/頭/日（2 頭）] の 7 日間連続カプセル経口投与による乳汁移行試験が実施された。

投与開始1日後から最終投与7日後まで、乳汁中のフェノキサニルは定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 17)

8. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 18)

表 10 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)	結果概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雌雄 各3	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	51.2	128	雌雄: 128 mg/kg 体重以上投与群で認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に興奮と抑制が混在した非特異的な徴候 雄: 2,000 mg/kg 体重投与群、雌: 800 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	一般状態	SD ラット	雌5	0, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	800	2,000	よろめき歩行、横臥、呼吸数減少、排尿、決涙、流涎、触覚刺激による痙攣及び発声等興奮と抑制が混在した非特異的な徴候 5,000 mg/kg 体重投与群で1例死亡
	ヘキソバルピタール睡眠	ICR マウス	雄8	0, 3.28, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	8.19	20.5	睡眠時間の延長
	体温	SD ラット	雌5	0, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	800	2,000	体温の低下
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雌5	0, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	2,000	5,000	1例に瞳孔径の拡大及び死亡
	腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	51.2	128	炭末輸送能の抑制

骨格筋	握力	SD ラット	雌 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口)	800	2,000	握力低下
循環器系	血圧、 心拍数、 呼吸数、 呼吸振幅	SD ラット	雌 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口)	320	800	2,000 mg/kg 体重以上 投与群で最高血圧低 下及び心拍数減少 800 及び 2,000 mg/kg 体重投与群で各 1 例死 亡
血液	凝固作用、 溶血作用	SD ラット	雌 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口)	2,000	5,000	Hb 増加、PT 及び APTT 延長

*：溶媒として 1% Tween80 水溶液を用いた。

9. 急性毒性試験

フェノキサニル原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 19~22)

表 11 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 雌雄各 5 匹	>5,000	4,211	自発運動低下、鎮静、昏睡、眼 瞼下垂、呼吸数減少、攣縮、被 毛の汚れ (口周辺部、眼周辺部、 外陰部)、赤色物の付着 (眼周 囲部、鼻周囲部)、死亡
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、鎮静、眼瞼下垂、 呼吸数減少、攣縮 (雌のみ)、 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	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻吻部の赤色付着物、鼻吻部被 毛の汚れ、異常呼吸音、くしゃ み、呼吸緩徐、自発運動低下、 閉眼及び振戦、死亡例なし
		>5.18	>5.18	

*：溶媒として 1% Tween80 水溶液を用いた。

フェノキサニルの代謝物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 12 に示されている。(参照 23~25)

表 12 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

化合物	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	
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	自発運動低下、よろめき歩行、流涎、死亡例なし
代謝物 D	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,395	1,504	うずくまり姿勢、起立不能、昏睡、自発運動低下、よろめき歩行、振戦、呼吸緩徐、流涎、肛門周囲部の赤色物付着、流涎、外陰部被毛汚れ、死亡
代謝物 E	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	246	320	腹臥姿勢、うずくまり姿勢、起立不能、昏睡、自発運動低下、よろめき歩行、痙攣、呼吸緩徐、皮膚色蒼白化、流涎、流涎、死亡

*: 溶媒として 1% Tween80 水溶液を用いた。

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対して軽度の刺激性が認められた。(参照 26、27)

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。皮膚感作性は認められなかった。(参照 28)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.82	11.5	46.7	119
	雌	3.01	12.2	48.5	122

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

血液生化学的検査において、200 ppm 投与群の雌で ALP の減少が認められたが、同群においては関連する臓器に病理組織学的変化が認められないので、毒性変化ではないと考えられた。

臓器重量測定において、雌では 200 ppm 投与群で肝絶対及び比重量¹の増加、50 ppm 投与群で肝比重量の増加が認められたが、その他の試験[15.(1)]の結果、50 ppm 以上の用量で 4 週間混餌投与によりミクロソーム酵素の誘導が認められ、また、同群においては血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査で異常が認められなかったため、これらの重量の変化は薬物代謝酵素誘導による適応と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で TG の減少、雌で T.Chol の増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：2.82 mg/kg 体重/日、雌：3.01 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

表 14 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ GGT、TP、Alb、Glob、カルシウム及びカリウム増加、クロール減少 ・ 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ MCH 減少、PLT 増加 ・ 腎皮髄境界部石灰沈着
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝暗調化及び腫大 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ GGT、TP 及び Glob 増加 ・ 肝暗調化及び腫大 ・ び慢性肝細胞肥大
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、200、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 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 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.35	23.2	115	227
	雌	2.58	26.5	130	260

¹体重比重量を比重量という (以下同じ)。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (23.2 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (2.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・肝腫大	・食餌効率減少 ・ALT、TP、Glu、T.Chol、TG 及びカルシウム増加 ・尿 pH 減少 ・腎絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・ALT 及び TG 増加 ・尿 pH 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大、限局性肝 細胞壊死	・Glob 増加、A/G 比減少 ・肝腫大
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大、限局性肝 細胞壊死
20 ppm		毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、T.Chol 増加及びび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 17 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
250 mg/kg 体重/日	・ALP 及び Glob 増加、OCT 及び A/G 比減少	・体重増加抑制 ・WBC、Neu 及び Lym 減少 ・ALP 増加、OCT、Alb 及び A/G 比減少
50 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大	・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

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) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、20 及び 200/100 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。高用量群については、当初 200 mg/kg 体重/日の用量で投与したが、雄は投与 23 週時、雌は投与 22 週時より 100 mg/kg 体重/日に変更した。したがって、同群の投与期間を通じての平均投与用量は雄 142 mg/kg 体重/日、雌 140 mg/kg 体重/日となった。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝炎症性細胞浸潤等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 32)

表 18 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200/100 mg/kg 体重/日	・結膜・口腔粘膜の黄色化*、褐色・黄褐色尿*、黒色便*、結膜充血*、一般症状の悪化* ・切迫と殺 (2 匹) ・体重増加抑制 ・PLT 減少 (1 匹) ・ALP、AST、ALT、GGT、Glob、T.Chol、TG 及び T.Bil 増加、Alb 及び A/G 比減少	・結膜・口腔粘膜の黄色化*、褐色・黄褐色尿*、黒色便*、結膜充血*、一般症状の悪化* ・切迫と殺 (1 匹) ・体重増加抑制 ・Glob 及び TG 増加、Alb 及び A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加、脾比重量増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎絶対及び比重量増加、脾比重量増加 ・肝腫大、暗調化、小葉像明瞭及び表面粗造 ・組織の黄色化*、種々の臓器・組織の出血* ・び漫性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大、暗調化及び小葉像明瞭 ・組織の黄色化*、種々の臓器・組織の出血* ・肝細胞単細胞壊死
20 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝炎症性細胞浸潤、クッパー細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・結膜・口粘膜の黄色化及び結膜充血（1匹） ・ALP、ALT、GGT 及び T.Chol 増加 ・T.Bil 増加（20 mg/kg 体重/日投与群のみ） ・肝表面粗造 ・肝炎症性細胞浸潤、小葉中心性肝細胞肥大、び漫性肝細胞壊死
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 切迫と殺例に認められた所見。肝臓の変化及び出血に伴う種々の二次的変化と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群 I：一群雌雄各 40 匹、衛星群 II：0 及び 20 ppm 投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.70	7.07	45.3
	雌	0.86	8.83	56.1

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

血液生化学的検査において、ALP が 1,250 ppm 投与群の雌雄及び 200 ppm 投与群の雌、AST、ALT 及び T.Bil が 200 ppm 以上投与群の雌雄で有意に減少し、肝臓に対する影響が示唆されたが、これらの変動の毒性学的意義は明らかではなかった。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大、Glob 及びカルシウム増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：0.70 mg/kg 体重/日、雌：0.86 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 33)

表 20 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
1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ Alb、GGT 及び TP 増加、クロール減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大及び暗調化 ・ 限局性肝細胞スポンジ様のう胞化 ・ 慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 及び RBC 減少 ・ GGT 増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大及び暗調化 ・ 慢性腎症
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 及びカルシウム増加、TG 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大、変異肝細胞巢(好酸性細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ TP、Alb、Glob、T.Chol 及びカルシウム増加、クロール減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大
20 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)

ICR マウス(一群雌雄各 52 匹)を用いた混餌(原体：0、10、70 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	70 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.01	6.98	50.3
	雌	0.93	6.65	47.9

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に、肝細胞腺腫及び癌の発生頻度は表 23 に示されている。

剖検及び病理組織学的検査において、全投与の群雄で腎臓の腎盂拡張が増

加した。しかし、それらの発生頻度に用量相関性は認められないため、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変において、500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫が有意に増加した。肝細胞腺腫の発生頻度増加に関しては、本検体がマウスの肝臓に薬物酵素誘導能及び細胞増殖活性促進作用を示すことと関連していると考えられた ([15.(3)~(6)]参照)。その他の腫瘍性病変の発生に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で変異肝細胞巢（好酸性細胞）等、雌で体重増加抑制及びび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 70 ppm（雄：6.98 mg/kg 体重/日、雌：6.65 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 34）

表 22 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝斑点 ・ 肝細胞巨大化/巨核化、変異肝細胞巢（好酸性細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少、食餌効率低下 ・ 肝比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大
70 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 23 肝細胞腺腫及び癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	10	70	500	0	10	70	500
投与群 (ppm)	0	10	70	500	0	10	70	500
検査動物数	52	52	52	52	51	52	52	52
肝細胞腺腫	11	15	19	20 [↑]	0	2	0	2
肝細胞癌	1	5	2	3	0	0	0	0

↑ : p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	200 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	P世代	雄	1.12	11.1	174
		雌	1.75	17.9	275
	F ₁ 世代	雄	1.33	13.2	210
		雌	1.90	19.2	303

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

P 及び F₁ 親動物の繁殖能に関しては、いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雄（P 及び F₁）で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等、200 ppm 以上投与群の雌（P 及び F₁）で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められ、児動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄（F₁）で体重増加抑制が認められたため、無毒性量は親動物の雄で 200 ppm（P 雄：11.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：13.2 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（P 雌：1.75 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.90 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 200 ppm（P 雄：11.1 mg/kg 体重/日、P 雌：17.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：13.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：19.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 35）

表 25 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"> ・体重増加抑制 ・肝腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(育成期間) ・肝暗調化、腫大 ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(育成期間) ・Ht 及び Hb 減少 ・肝腫大 ・副腎絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加

	200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性 所見なし	・肝絶対及び比重 量増加 ・小葉中心性肝細胞 肥大	200 ppm 以下毒性 所見なし	・肝絶対及び比重 量増加 ・小葉中心性肝細胞 肥大
	20 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児 動 物	3,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	毒性所見なし	毒性所見なし
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見無し		

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、50、及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で投与期間中体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、妊娠 16 日に実施した血液学的検査で Ht、Hb 及び RBC の減少が認められた。

胎児に対しては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 250 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)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、10、50 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少が、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児に対しては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 200 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 37)

1.4. 遺伝毒性試験

フェノキサニル (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 26 に示されている。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では代謝活性化系の有無に関わらず構造的異常を有する細胞の出現頻度が増加した。しかし、高用量まで試験したマウスの小核試験の結果及びその他の試験では陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。(参照 38~41)

表 26 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	417~13,340 µg/7° ¹⁾ ス (-/S9)	陰性
	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)	<i>S. typhimurium</i> 7.8~500 µg/7° ¹⁾ レット (-S9) ¹⁾ 31.3~2,000 µg/7° ¹⁾ レット (+S9) ^{1,2)} <i>E. coli</i> : 313~5,000 µg/7° ¹⁾ レット (-/S9) ³⁾	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 (CHL)	直接法 24 及び 48 時間処理 7.5~50 µg/mL (-S9) 代謝活性化法 6 時間処理 ①30~120 µg/mL (+/-S9) ②80~120 µg/mL (+S9) ⁴⁾ 60~90 µg/mL (-S9)	陽性* (+/-S9)
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系非存在下及び存在下

*: 代謝活性化法試験における代謝活性化系存在下 90 µg/mL 以上、代謝活性化系非存在下 70 µg/mL 以上で構造的染色体異常誘発。(数的異常は誘発しなかった。)

- 1) 菌株によって代謝活性化系非存在下 250 µg/7°¹⁾ レット以上及び代謝活性化存在下 1,000 µg/7°¹⁾ レット以上で生育阻害を認めた。
- 2) 代謝活性化系存在下 2,000 µg/7°¹⁾ レットで検体の析出を認めた。
- 3) 代謝活性化系存在下及び非存在下 2,500 µg/7°¹⁾ レット以上で検体の析出を認めた。
- 4) 120 µg/7°¹⁾ レットで細胞死滅。

フェノキサニルの代謝物 B、D 及び E 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 27 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 42~44)

表 27 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被検物質	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)	19.5~1,250 µg/7 ^o レット (+/-S9) ¹⁾	陰性
代謝物 D	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)	39.1~1,250 µg/7 ^o レット (-/+S9) ³⁾	陰性
代謝物 E	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)	312.5~5,000 µg/7 ^o レット (-/+S9) ⁴⁾	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

- 1) 菌株によって代謝活性化系非存在下において 312.5 µg/7^o レット以上で生育阻害を認めた。
- 2) 菌株によって代謝活性化系存在下において 312.5 µg/7^o レット以上で生育阻害を認めた。
- 3) 代謝活性化系非存在下ではすべての株において 625 µg/7^o レット以上で生育阻害及び結晶の析出を認めた。代謝活性化系存在下では菌株によって 625 µg/7^o レット以上で生育阻害を認め、1,250 µg/7^o レットで結晶析出を認めた。
- 4) 代謝活性化系存在下では菌株によって 5,000 µg/7^o レットで生育阻害を認めた。

15. その他の試験

(1) イヌにおける出血機序解明試験

イヌを用いた慢性毒性試験[12.(1)]において、一部の動物で多くの組織に出血が認められたので、肝障害と出血との関連を解明するために、ビーグル犬(一群雄 3 匹)を用いて、カプセル経口(原体: 200/400/600、400/600/800 mg/kg 体重/日、投与開始時 200 及び 400 mg/kg 体重/日に設定し、投与開始 3 週時より 2 週ごとに投与量を 200 mg/kg 体重/日ずつ上げた)投与による 5 週間経口投与試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

200/400/600 mg/kg 体重/日以上血液生化学的検査所見は、イヌを用いた慢性毒性試験[12.(1)]において認められた所見であり、検体投与に起因する変化と考えられた。特に、ALP、AST 及び ALT の増加は肝障害を示唆する所見であることから、イヌで見られた出血は、肝機能障害により、種々の血液凝固因子の産生量が低下し、Fib 減少と PT 延長が生じた結果と考えられた。剖検時に認められた肝臓の腫大及び暗調化も、血液生化学的検査結果に対応し、肝臓への影響を反映した所見と考えられた。胆のうの膨満は胆道系の障

害を示唆する所見であり、血液生化学的検査所見の ALP や T.Chol の増加とも合わせて、本被験物質の胆道系への影響も示唆された。結腸の赤色斑点は出血に起因する変化とも考えられたが、病理組織学的検査を実施していないので、結論は得られなかった。(参照 45)

表 28 出血機序解明試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄
400/600/800 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 延長* ・ AST 及び ALT 増加*
200/400/600 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fib 濃度減少 ・ ALP 増加、T.Chol 及び TG 増加、Alb 減少、Glob 増加、A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝の腫大・暗調化、胆のう膨満 (胆汁うっ滞) ・ 結腸赤色斑点

* : 1 例 (同じ個体) のみの所見。

(2) ラットにおける肝腫大に関する生化学的及び電子顕微鏡学的検索

Fischer ラット (一群雄 8 匹) を用いて 4 週間混餌 (原体 : 0、50、200 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与し、肝薬物代謝酵素活性を測定し、肝細胞の電子顕微鏡学的検査を実施した。また、陽性対照群として I 群 (PB、77.5 mg/kg 体重/日、飲水投与、CYP2 誘導剤)、II 群 (3-MC、30 mg/kg 体重/日、腹腔内投与、CYP1 誘導剤) 及び III 群 (CLF、300 mg/kg 体重/日、強制経口投与、ペルオキシゾーム誘導剤) を設けた。

表 29 ラットにおける肝腫大に関する生化学的及び電子顕微鏡学的検索の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	15.8	159

全検体投与群において肝絶対及び比重量が増加した (肝絶対重量は 50 及び 200 ppm 投与群では有意差なし)。

剖検時、2,000 ppm 投与群の全例に肝の暗調化及び腫大が、200 ppm 投与群の 1 例に肝腫大が認められた。

肝臓のミクロゾーム分画を調製後、酵素活性等について測定した。その結果、200 ppm 以上投与群でミクロゾーム蛋白量、P450 量、ECOD (CYP1

酵素) 及び PROD (CYP2 酵素) 活性が増加した。ECOD 及び PROD 活性の増加率は陽性対照群 I (PB 投与群) と同程度であったが、ECOD 活性の増加率は陽性対照群 II (3-MC 投与群) の約 20%であったことから、検体の酵素誘導のタイプは PB 型であると考えられた。

いずれの投与群においても、ペルオキシゾーム活性を示す検査項目 (FAOS 及び CAT) の増加は認められなかった。

電子顕微鏡学的検査においては、2,000 ppm 投与群の肝細胞中のペルオキシゾームの量及び分布は陰性対照群と同様であったが、粗面小胞体の広範囲な分布が観察された。陽性対照群 III (CLF 投与群) では肝細胞中のペルオキシゾームが増加した。

以上の結果より、ラットにおいて本検体 50 ppm 以上投与群で認められた肝絶対及び比重量の増加は、検体のペルオキシゾーム増殖能によるものでなく、薬物代謝酵素活性誘導能によることが示された。検体投与により CYP1 及び CYP2 がともに誘導されたが、CYP2 の誘導がより顕著であり、PB 型の誘導が示唆された。(参照 46)

(3) 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響①

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用いて 4 週間混餌 (原体 : 0、10、70 及び 500 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素活性を測定した。陽性対照群として PB を 1,200 ppm で混餌投与する群を設けた。

500 ppm 投与群において肝重量の増加は認められなかったが、P450 量は約 1.5 倍に増加した。同群では PROD 活性が対照群に比べ、約 10 倍に増加したが、EROD 活性の増加は 2 倍程度であった。PROD 活性は 70 ppm 投与群でも有意に増加した。陽性対照群においては、APDM 以外の酵素活性 (EROD、PROD、AH) はすべて有意に増加し、中でも PROD の増加が顕著であった。

以上の結果より、本検体を 70 ppm 以上の用量で雄マウスに混餌投与することにより、薬物代謝酵素活性が誘導され、その誘導は PB 型であることが示された。したがって、90 日間亜急性毒性試験[11.(2)]において認められたび慢性肝細胞肥大は、薬物代謝酵素活性の誘導に起因すると考えられた。(参照 47)

(4) 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響②

ICR マウス (一群雌 5 匹) を用いて 4 週間混餌 (原体 : 0、10、70、500 及び 3,500 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素活性を測定した。また、陽性対照群として PB を 1,200 ppm で混餌投与する群及び比較対照として雄マウスに検体を 500 ppm で混餌投与する群を設けた。

3,500 ppm 投与群で肝絶対及び比重量の増加、500 ppm 以上投与群でミク

ロソーム蛋白量の増加が認められた。70 ppm 以上投与群で P450 濃度及び EROD (3,500 ppm 投与群で最大約 4.5 倍) の増加、10 ppm 以上投与群で PROD (3,500 ppm 投与群で最大約 38 倍) の増加が認められた。PB 投与群ではいずれの酵素活性も増加したが、その程度は PROD がより顕著であった。雄マウスでは、肝比重量、P450 濃度、EROD 及び PROD の増加が認められ、PROD の増加が顕著であった。

以上の結果より、本検体を 10 ppm 以上の用量で雌マウスに混餌投与することにより、薬物代謝酵素活性が誘導され、その誘導は雄マウスと同様に PB 型であることが示された。したがって、90 日間亜急性毒性試験[11.(2)] 及び 18 カ月間発がん性試験[12.(3)]において認められたび慢性肝細胞肥大は、薬物代謝酵素活性の誘導に起因すると考えられた。(参照 48)

(5) マウスの肝細胞増殖に及ぼす影響

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) を用いて 2 週間混餌 (原体 : 0、70、500 及び 3,500 ppm) 投与し、PCNA 陽性肝細胞を指標に肝細胞増殖能を検討した。また、陽性対照群として PB (1,200 ppm) を混餌投与する群を設けた。

3,500 ppm 投与群の雌雄において肝絶対及び比重量が投与 3 日後より増加した。500 ppm 投与群の雌雄では、肝比重量が投与 3 日後より、絶対重量は雄のみ投与 14 日後に増加した。

肝切片の PCNA 免疫染色において陽性細胞数を計測したところ、500 ppm 以上投与群の雄では投与 3 及び 7 日後に PCNA 陽性細胞数が有意に増加したが、投与 7 日後の陽性細胞数は投与 3 日後より減少し、投与 14 日後には対照群と差がなくなった。雌においては 3,500 ppm 投与群の投与 3 日後のみで有意な増加が認められたが、その程度は同用量群の雄で約 36 倍であったのに対し、約 3 倍にすぎなかった。PB 投与群の雌雄においても、投与 3 日後をピークに増加し、14 日後には対照群と同等となった。

以上の結果より、本検体に PB と同様に肝細胞増殖を促す作用が認められ、その程度は雌に比べ、雄で顕著であった。18 カ月間発がん性試験[12.(3)]において雄でのみ肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められ、その要因の一つとして本検体の肝細胞増殖促進作用が考えられた。(参照 49)

(6) マウス体内の酸化ストレスに及ぼす影響

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用いて 4 週間混餌 (原体 : 0、10、70、500 及び 3,500 ppm) 投与し、8-OHdG 及び過酸化脂質 (MDA) を測定することにより、肝臓における酸化ストレスの影響を検討した。また、陽性対照群として PB (1,200 ppm) または CLF (5,000 ppm) を混餌投与する群を設けた。

3,500 ppm 投与群、PB 及び CLF 投与群において肝絶対及び比重量が増加

した。

いずれの投与用量においても、8-OHdG 及び MDA 量に変化は認められなかった。PB 投与群では 8-OHdG 量が減少し、MDA は増加傾向を示したが、CLF 投与群ではいずれにも影響しなかった。

以上の結果より、本検体は肝臓に対し酸化ストレスを及ぼさないと考えられた。(参照 50)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェノキサニル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、フェノキサニルは速やかに吸収され、投与 120 時間までに尿及び糞を介して排泄された。また、糞中排泄されたフェノキサニルのほとんどは胆汁経由であると考えられた。主要組織中の残留放射能濃度は、 T_{max} 付近で消化管、肝臓、腎臓及び脂肪で高値を示したが、経時的に減少したことから、体内蓄積性はないと考えられた。主要代謝経路として、アミド結合の加水分解、エーテル結合の開裂と抱合、メチル基の酸化等が考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、茎葉処理による収穫期の玄米中の残留放射能は 0.96 mg/kg であり、検出された主要化合物は親化合物であった。代謝物として D 及び E が検出されたが 3%TRR 以下であった。

水稻を用いて、フェノキサニル及び代謝物を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、フェノキサニルの玄米における最大残留値は、最終散布 22 日後に収穫した 0.53 mg/kg であった。また、魚介類におけるフェノキサニルの最大推定残留値は 0.19 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フェノキサニル投与による影響は、主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験において、最高投与群 (500 ppm) の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。フェノキサニル投与により、ラット及びマウスの肝臓で薬物代謝酵素が誘導されること及びマウスの肝細胞の増殖活性が増加することが確認されていることから、肝細胞腺腫の増加にこれらの要因が関係していると考えられた。また、遺伝毒性試験結果より、フェノキサニルに生体にとって問題となる遺伝毒性は認められないことから、マウスの肝細胞腺腫の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が可能であると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をフェノキサニル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 30 に示されている。

表 30 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：2.82 雌：3.01	雄：11.5 雌：12.2	雄：TG の減少 雌：T.Chol の増加等
	2 年間慢性毒性 /発がん性併合 試験	雄：0.70 雌：0.86	雄：7.07 雌：8.83	雌雄：び慢性肝細胞肥大、Glob 及びカルシウム増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	親動物 P 雄：11.1 P 雌：1.75 F ₁ 雄：13.2 F ₁ 雌：1.90 児動物 P 雄：11.1 P 雌：17.9 F ₁ 雄：13.2 F ₁ 雌：19.2	親動物 P 雄：174 P 雌：17.9 F ₁ 雄：210 F ₁ 雌：19.2 児動物 P 雄：174 P 雌：275 F ₁ 雄：210 F ₁ 雌：303	親動物 雄：体重増加抑制、小葉中心 性肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加、 小葉中心性肝細胞肥大 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性試験	母動物：50 胎児：250	母動物：250 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：23.2 雌：2.58	雄：115 雌：26.5	雌雄：肝絶対及び比重量増加、 び慢性肝細胞肥大等
	18 カ月間 発がん性試験	雄：6.98 雌：6.65	雄：50.3 雌：47.9	雄：変異肝細胞巢 (好酸性細胞) 等 雌：体重増加抑制及びび慢性肝 細胞肥大等 (雄で肝細胞腺腫の増加)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：10 胎児：200	母動物：50 胎児：-	母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：10 雌：10	雄：50 雌：50	雌雄：T.Chol 増加及びび慢性肝 細胞肥大等
	1 年間慢性 毒性試験	雄：1 雌：1	雄：20 雌：20	雌雄：肝炎症性細胞浸潤等

－：最小毒性量は設定できなかった。1)：備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

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 0.70 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 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.007 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)	0.70 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	名称	化学名
B	アミド体 (AC-M-2)	<i>N</i> -(1-カルバモイル-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオンアミド
C	5-フェノール体 (AC-M-3)	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェノキシ)プロピオンアミド
D	アルコール体 (AC-M-5)	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオンアミド
E	カルボン酸体 (AC-M-7)	2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸
F	AC-M-6	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル)-2-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェノキシ)プロピオンアミド
G	AC-M-9 硫酸抱合体	2,4-ジクロロフェノールの硫酸抱合体
H	AC-M-9 グルクロン酸抱合体	2,4-ジクロロフェノールのグルクロン酸抱合体
I	AC-M-11	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシフェノキシ)プロピオンアミド
J	AC-M-11 グルクロン酸抱合体	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシフェノキシ)プロピオンアミドのグルクロン酸抱合体
K	AC-M-12	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオンアミド
L	AC-M-14	α -[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]-トランス- α,β -ジメチル- γ -ブチロラクトン
M	AC-M-15	α -[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]-シズ- α,β -ジメチル- γ -ブチロラクトン
N	AC-M-16	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル)-2-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシフェノキシ)プロピオンアミド
O	AC-M-16 グルクロン酸抱合体	<i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル)-2-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシフェノキシ)プロピオンアミドのグルクロン酸抱合体
P	AC-M-17	<i>N</i> -(3,4-ジメチル-2,5-ピロリジンジオン-3-イル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオンアミド
Q	AC-M-18	2-アセチルアミノ-3-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオン酸

R	AC-M-18 硫酸抱合体	2-アセチルアミノ-3-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオン酸の硫酸抱合体
S	AC-M-18 グルクロン酸抱合体	2-アセチルアミノ-3-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオン酸のグルクロン酸抱合体
T	AC-M-19 グルクロン酸抱合体	2,4-ジクロロ-6-メチルチオフェノールのグルクロン酸抱合体
U	AC-M-20	<i>N</i> -(2-イミノ-シス-3,4-ジメチル-4,5- <i>H</i> -フラン-3-イル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオンアミド
V	AC-M-21	<i>N</i> -(2-イミノ-トランス-3,4-ジメチル-4,5- <i>H</i> -フラン-3-イル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオンアミド
W	AC-M-22	3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]-2-メチル-3-カルバモイル酪酸
X	AC-M-23	2-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]-2,3-ジメチルブタン二酸
Y	AC-M-23 モノメチルエステル	2-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]-2,3-ジメチルブタン二酸のモノメチルエステル
Z	AC-M-24	2-(2,4-ジクロロフェノキシ)- <i>N</i> -(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3,4-ジメチル-2-オキソフラン-3-イル)プロピオンアミド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APDM	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BCF	生物濃縮係数
CAT	カルニチンアシルトランスフェラーゼ
CLF	クロフィブレート
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
FAOS	脂肪酸アシル-CoA 酸化システム活性
Fib	フィブリン
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ (= γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
3-MC	3-メチルコラントレン
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
MDA	マロンジアルデヒド
Neu	好中球数
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
8-OHdG	8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間

RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
T _{max}	最高濃度到達時間
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>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 処理方法	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	
					フェノキサニル		フェノキサニル	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (露地) (玄米) 平成9年度	400 ^D	1	3	14	0.10	0.10	0.08	0.08
			3	21	0.18	0.18	0.18	0.16
			3	28	0.21	0.21	0.17	0.16
			3	42	0.08	0.08	0.06	0.06
	散布	1	3	15	0.33	0.32	0.25	0.24
			3	22	0.40	0.38	0.27	0.27
			3	29	0.14	0.14	0.10	0.10
			3	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01
水稻 (露地) (玄米) 平成9年度	3,600 ^G	1	3	14	0.05	0.04	0.03	0.03
			3	21	0.03	0.03	0.02	0.02
			3	28	0.02	0.02	0.01	0.01
			3	42	0.02	0.02	0.01	0.01
	湛水散布	1	3	15	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	22	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	29	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	47	0.04	0.04	0.02	0.02
水稻 (露地) (玄米) 平成9年度	30 ^{SC}	1	3	14	0.30	0.30	0.24	0.24
			3	21	0.45	0.44	0.41	0.40
			3	28	0.44	0.44	0.41	0.40
			3	42	0.07	0.06	0.05	0.05
	散布	1	3	15	0.39	0.38	0.36	0.36
			3	22	0.53	0.52	0.51	0.47
			3	29	0.46	0.46	0.50	0.50
			3	47	0.05	0.04	0.03	0.03
水稻 (露地) (稲わら) 平成9年度	400 ^D	1	3	14	5.90	5.88	5.62	5.50
			3	21	7.15	7.12	9.15	9.08
			3	28	7.48	7.30	11.24	11.14
			3	42	4.01	3.84	4.50	4.28
	散布	1	3	15	5.23	5.08	8.41	8.32
			3	22	4.01	3.94	6.93	6.82
			3	29	2.96	2.88	3.01	3.00
			3	45	1.04	1.04	0.87	0.86
水稻 (露地) (稲わら) 平成9年度	3,600 ^G	1	3	14	11.2	11.0	9.40	9.22
			3	21	15.9	15.1	9.82	9.66
			3	28	6.13	6.01	6.26	6.14
			3	42	10.7	10.7	12.11	12.02
	湛水散布	1	3	15	14.0	14.0	10.88	10.74
			3	22	20.4	20.3	13.56	13.52
			3	29	20.5	20.1	15.75	14.30
			3	47	19.6	19.2	16.98	16.76
水稻 (露地) (稲わら) 平成9年度	30 ^{SC}	1	3	14	7.79	7.55	9.84	9.82
			3	21	11.2	11.0	12.11	11.86
			3	28	12.6	12.6	21.90	21.04
			3	42	2.77	2.74	4.76	4.51
	散布	1	3	15	17.1	16.7	16.14	15.62
			3	22	19.3	19.0	16.20	15.81
			3	29	15.7	15.5	15.68	15.62
			3	47	2.22	2.22	3.18	2.80

水稲 (露地) (玄米) 平成10年 度	400 ^D	1	3	14	0.49	0.48	0.40	0.39
			3	20	0.41	0.41	0.30	0.30
			3	28	0.31	0.30	0.22	0.22
			3	42	0.05	0.05	0.04	0.04
	散布	1	3	14	0.13	0.13	0.08	0.08
			3	21	0.15	0.15	0.09	0.09
			3	28	0.18	0.18	0.12	0.12
			3	43	0.01	0.01	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (玄米) 平成10年 度	30 ^{SC}	1	3	14	0.41	0.40	0.41	0.41
			3	21	0.49	0.47	0.43	0.40
			3	28	0.40	0.40	0.38	0.38
			3	43	0.02	0.02	0.02	0.02
	散布	1	3	14	0.18	0.18	0.16	0.16
			3	21	0.27	0.26	0.25	0.25
			3	28	0.27	0.26	0.23	0.23
			3	42	0.05	0.05	0.05	0.04
水稲 (露地) (稲わら) 平成10年 度	400 ^D	1	3	14	7.40	7.30	5.05	4.98
			3	20	3.05	2.95	2.55	2.55
			3	28	1.72	1.70	1.21	1.20
			3	42	0.61	0.59	0.63	0.60
	散布	1	3	14	3.21	3.10	2.93	2.83
			3	21	2.13	2.05	1.83	1.76
			3	28	2.27	2.20	1.90	1.85
			3	43	1.55	1.52	1.41	1.40
水稲 (露地) (稲わら) 平成10年 度	30 ^{SC}	1	3	14	6.01	5.96	4.50	4.45
			3	21	4.42	4.36	2.43	2.39
			3	28	4.90	4.84	5.00	4.88
			3	43	3.67	3.62	2.65	2.64
	散布	1	3	14	12.2	12.2	7.20	7.15
			3	21	9.19	8.92	4.60	4.55
			3	28	6.35	6.20	5.70	5.68
			3	42	3.31	3.18	3.08	3.06
水稲 (露地) (玄米) 平成15年 度	75 ^{MC}	1	3	14	0.06	0.06	0.06	0.06
			3	21	0.07	0.07	0.08	0.08
			3	28	0.06	0.06	0.06	0.06
			3	42	0.01	0.01	0.01	0.01
	散布	1	3	14	0.05	0.05	0.03	0.03
			3	21	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	27	0.01	0.01	0.02	0.02
			3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (稲わら) 平成15年 度	75 ^{MC}	1	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	14	2.63	2.58	2.54	2.51
			3	21	1.93	1.88	2.08	2.06
			3	28	1.27	1.24	1.47	1.46
	散布	1	3	42	1.04	1.01	0.67	0.65
			3	14	2.35	2.29	2.40	2.40
			3	21	1.19	1.16	1.46	1.40
			3	27	1.41	1.38	1.35	1.34
3	42	0.23	0.22	0.43	0.42			
水稲 (露地)	75 ^{MC} 無人ヘリコプ	1	3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	21	0.04	0.04	0.04	0.04
			3	45	0.01	0.01	<0.01	<0.01

(玄米) 平成16年 度	ター散布	1	3	7	0.03	0.03	0.04	0.04
			3	14	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	21	0.05	0.05	0.08	0.08
水稻 (露地)	75MC	1	3	14	0.51	0.50	0.39	0.38
			3	21	1.87	1.80	2.12	2.11
			3	45	0.58	0.56	1.04	1.04
(稲わら) 平成16年 度	無人ヘリコプ ター散布	1	3	7	1.31	1.26	2.05	2.02
			3	14	0.78	0.78	1.52	1.52
			3	21	2.65	2.62	3.06	3.06

- ・D：粉剤（1.0%）、G：粒剤（24.0%）、SC：フロアブル（20.0%）、MC：マイクロカプセル剤（10.0%）
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参照>

1. 諮問書（食品健康影響評価について）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-08.pdf>）
2. 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>）
3. 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する条件）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-12.pdf>）
4. 農薬抄録フェノキサニル（殺菌剤）（平成19年11月29日改訂）：日本農薬株式会社
5. フェニル標識フェノキサニルを用いたラット体内における代謝試験：日本農薬株式会社、1998年、未公表
6. フェニル標識フェノキサニルを用いたラットにおける胆汁中排泄試験：日本農薬株式会社、1998年、未公表
7. フェニル標識フェノキサニルを用いたラットにおける初期代謝試験：日本農薬株式会社、1999年、未公表
8. フェニル標識フェノキサニルの水稻における代謝試験：日本農薬株式会社、1998年、未公表
9. 好氣的湛水状態における土壌中運命試験：日本農薬株式会社、1998年、未公表
10. 好氣的状態における土壌中運命試験（GLP対応）：日本農薬株式会社、2007年、未公表
11. 土壌吸着性試験：日本農薬株式会社、1997年、未公表
12. 加水分解運命試験：日本農薬株式会社、1997年、未公表
13. 水中光分解試験：日本農薬株式会社、1997年、未公表
14. 土壌残留性試験：日本農薬株式会社、1998年、未公表
15. 作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、1997~2001年、未公表
16. 生物濃縮性試験：日本農薬株式会社、1998年、未公表
17. 乳汁への移行試験：（財）畜産生物科学安全研究所、1998、1999年、未公表
18. フェノキサニルにおける薬理試験：（財）残留農薬研究所、1998年、未公表
19. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1996年、未公表
20. マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1996年、未公表
21. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1996年、未公表
22. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1996年、未公表
23. 代謝物B（アミド体）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1998年、未公表
24. 代謝物D（アルコール体）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1998年、未公表
25. 代謝物E（カルボン酸体）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1998年、未公表

26. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1996 年、未公表
27. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1996 年、未公表
28. モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1996 年、未公表
29. 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) : (財) 残留農薬研究所、1998 年、未公表
30. 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) : (財) 残留農薬研究所、1998 年、未公表
31. イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd.、1998 年、未公表
32. イヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1999 年、未公表
33. ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1998 年、未公表
34. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 : (財) 残留農薬研究所、1999 年、未公表
35. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1999 年、未公表
36. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1999 年、未公表
37. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1999 年、未公表
38. 細菌を用いた DNA 修復性 (Rec-assay) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1998 年、未公表
39. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames test) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1997 年、未公表
40. チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1997 年、未公表
41. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1997 年、未公表
42. 代謝物 B (アミド体) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬株式会社、1998 年、未公表
43. 代謝物 D (アルコール体) の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬株式会社、1998 年、未公表
44. 代謝物 E (カルボン酸体) の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬株式会社、1998 年、未公表
45. イヌを用いたカプセル投与による出血機序解明試験 : (財) 残留農薬研究所、2000 年、未公表
46. ラットにおける肝腫大に関する生化学的及び電子顕微鏡学的検索 : (財) 残留農薬研究所、1998 年、未公表
47. マウスの肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 : 日本農薬株式会社、1999 年、未公表
48. 雌マウスの肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 : 日本農薬株式会社、2000 年、未公表

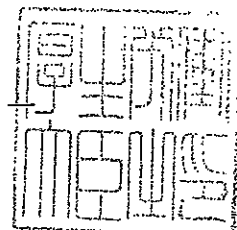
49. マウスの肝細胞増殖に及ぼす影響：日本農薬株式会社、2000年、未公表
50. マウス体内の酸化ストレスに及ぼす影響：日本農薬株式会社、2000年、未公表
51. フェノキサニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
52. 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fenoxanil_200205.pdf)
53. 第225回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai225/index.html>)
54. 第22回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai19/index.html)
55. 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)
56. 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
57. 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
58. 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年

厚生労働省発食安第0615012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

プレチラクロール

(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0615012号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくプレチラクロ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。

プレチラクロール (案)

1. 品目名：プレチラクロール (Pretilachlor)

2. 用途：除草剤

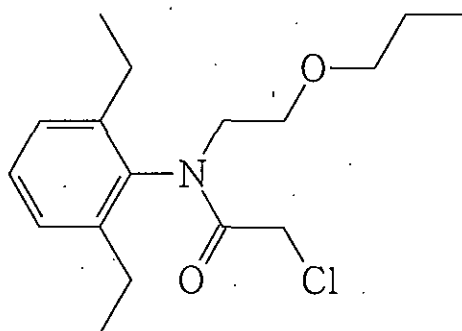
酸アミド系除草剤である。植物の脂質生合成系の中でC₂₀以上の超長鎖脂肪酸生合成系酵素を阻害することにより、細胞膜などの構成要素生成を阻害することで雑草に作用すると考えられている。

3. 化学名：

2-chloro-2',6'-diethyl-N-(2-propoxyethyl)acetanilide (IUPAC)

2-chloro-N-(2,6-diethylphenyl)-N-(2-propoxyethyl)acetamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₂
分子量	311.9
水溶解度	74 mg/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.9 (25°C)

(メーカー提供資料より)

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) 37.0%プレチラクロール乳剤

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	プレチラクロールを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
移植水稲	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)	移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、移植後 30日まで	砂壤土 ～ 埴土	100 ml/10a	100ml/10a (原液) ～ 500ml/10a	1回	湛水散布又は水口施用	北海道	2回以内
		植代時～ 移植前4日 又は 移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、移植後 30日まで						全域(北海道を除く)の 普通期及び 早期栽培地帯	

(2) 12.0%プレチラクロール乳剤

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	プレチラクロールを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ	植代時～ 移植4日前まで	壤土～ 埴土	300～ 500 mL/10a	1回	原液湛水散布	全域の普通期及び 早期栽培地帯	2回以内
			砂壤土	300 mL/10a			全域の 普通期栽培地帯 及び九州の 早期栽培地帯	
		移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、移植後 30日まで	砂壤土 ～ 埴土				関東・東山・東海の 早期栽培地帯	
			壤土～ 埴土					

(3) 15.0%プレチラクロール粒剤

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	プレチラクロールを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北)	移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土 ～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 投げ入れる。	北海道	2回以内
		植代時～ 移植前4日 又は 移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後30日まで					全域(北海道を除く)の 普通期及び早期栽培 地帯	

(4) 1.8%イマゾスルフロン・12.0%プレチラクロール粒剤

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 ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) シズイ (東北) クログワイ (東北、関東・ 東山・東海、近畿・ 中国・四国) ヒルムシロ (近畿・ 中国・四国を除く) セリ アトドロ・藻類に よる表層はく離	移植後3日～ ノビエ2葉期 ただし、移植後 30日まで	砂壤土 ～埴土	小包装 (パック) 10個 (500g) /10a	1回	水田に 小包装(パ ック) のまま 投げ入れ る。	全域の普通期 栽培地帯及び 早期栽培地帯

イマゾスルフロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

(5) 6.0%プレチラクロール・0.75%ベンスルフロンメチル粒剤

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
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ ヒルムシロ クログワイ オモダカ セリ シズイ(東北) エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・ 藻類による 表層はく離	移植後 5~15日 (ノビエの2.0 葉期まで)	砂壌土~埴土(砂 壌土では 減水深1.5cm/日 以下 埴土~埴土では 減水深2cm/日 以下)	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道
			埴土~埴土 (減水深2cm/日 以下)				東北

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(6) 4.0%プレチラクロール粒剤

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	プレチラクロールを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミズガヤツリ	植代後~移植前4日 又は 移植直後~ノビエ 1葉期 ただし、移植後 30日まで	埴土 ~ 埴土 但し、 北海道、 東北、 北陸では 砂壌土 を含む	1 kg/10a	1回	湛水 散布	全域(近畿・中 国・四国、九州を 除く)の 普通期及び 早期栽培地帯	2回以内
	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ						近畿・中国・ 四国及び九州の 普通期及び 早期栽培地帯	

(7) 0.10%ジメタメトリン・2.0%プレチラクロール粒剤

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	ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数	プレチラクロールを含む農薬の総使用回数
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 ミズガヤツリ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後 3日～10日 (ノビエの1.5葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下) (但し近畿・中国・四国、九州では砂壤土を除く)	3 kg/10a	1回	湛水散布	東北、北陸以北	2回以内	2回以内
		関東以西の普通期及び早期栽培地帯							

(8) 0.30%ピラゾスルフロンエチル・1.8%ピリフタリド・1.8%プレチラクロール粒剤

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 ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) オモダカ (北海道、東北、関東・東山・東海) クログワイ (東北、関東・東山・東海、近畿・中国・四国) シズイ (東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植直後～ノビエ3葉期 ただし、移植後30日まで (砂壤土は移植後5日～ノビエ3葉期) ただし、移植後30日まで)	砂壤土～埴土	1 kg/10a	1回	湛水散布	全域(関東・東山・東海を除く)の普通期及び早期栽培地帯
		移植直後～ノビエ3葉期 ただし、移植後30日まで					関東・東山・東海の普通期及び早期栽培地帯

(8) 0.30%ピラゾスルフロンエチル・1.8%ピリフタリド・1.8%プレチラクロール粒剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
直播水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ	稲1.5葉期～ ノビエ3葉期 ただし、収穫75日前まで	壤土 ～ 埴土	1 kg/10a	1回	湛水 散布	北陸、 関東・東山・東海、近畿 ・中国・四国

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数：1回

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数：2回以内

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

(9) 1.8%ピリフタリド・1.8%プレチラクロール・0.51%ベンスルフロンメチル粒剤

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 ウリカワ ミズガヤツリ	移植直後～ノビエ3葉期 ただし、移植後30日まで	砂壤土 ～ 埴土	1 kg/10a	1回	湛水 散布 又は 無人 ヘリ コプ ター に よる 散布	北陸及び関東 ・東山・東海の 普通期及び 早期栽培地帯
	ヘラオモダカ (九州) オモダカ (関東・東山・東海、 九州) クログワイ (関東・東山・東海、 近畿・中国・四国) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植直後～ノビエ3葉期 ただし、移植後30日まで (砂壤土は 移植後5日～ノビエ3葉期 ただし、移植後30日まで)					近畿・中国・四 国、九州の 普通期及び 早期栽培地帯

(9) 1.8%ピリフタリド・1.8%プレチラクロール・0.51%ベンスルフロンメチル粒剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
直播水稲	水田一年生雑草 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 セリ	稲 1.5 葉期～ ノビエ3葉期 ただし、収穫 90 日前まで	壤土 ～ 埴土	1 kg/10a	1 回	湛水 散布	北陸、 関東・東山・東海、 近畿・中国・四国

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数：2 回以内

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2 回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2 回以内

(10) 2.1%ピラゾスルフロンエチル・18.0%ピリフタリド・18.0%プレチラクロール顆粒水和剤

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
				薬量	希釈水量			
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ	移植後 5 日～ノビエ3葉期 ただし、移植後 30 日まで	砂壤土 ～ 埴土	100 g/10a	500 ml/10a	1 回	湛水 散布	全域(北陸を 除く)の普通 期及び 早期栽培 地帯
	壤土～ 埴土		北陸					
	アオミドロ・藻類 による表層はく離							

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数：1 回

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数：2 回以内

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2 回以内

(11) 3.0%ピリフタリド・12.5%プレチラクロール・1.5%ベンスルフロンメチルフロアブル

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 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く)	移植直後～ノビエ3葉期 ただし、移植後30日まで (但し、砂壤土は移植後5日 ～ノビエ3葉期 ただし、移植後30日まで)	砂壤土 ～埴土	500 ml/10a	1回	原液 湛水 散布	北海道、 東北
	ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による 表層はく離	移植直後～ノビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで (但し、砂壤土は移植後3日 ～ノビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで)		350 ml/10a			全域(北海道、 東北を除く)の 普通期及び 早期栽培地帯

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数：2回以内

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ プレチラクロール

② 分析法の概要

試料をアセトン抽出後、ヘキサン/アセトニトリル分配およびフロリジルカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界: 0.002～0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

① 水稲

水稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (1例) において、2%粒剤を1回散布 (4kg/10a) したところ、散布後141日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.01 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(1例)において、2%粒剤を1回散布(4kg/10a)したところ、散布後141日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.05 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、2%粒剤を2回散布(4kg/10a)したところ、散布後131、108日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.01、<0.01 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、2%粒剤を2回散布(4kg/10a)したところ、散布後131、108日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.05、<0.05 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、12%乳剤を1回原液散布(650 mL/10a)および2%粒剤を1回散布(4kg/10a)したところ、散布後111、108日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.005、<0.005 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、12%乳剤を1回原液散布(650 mL/10a)および2%粒剤を1回散布(4kg/10a)したところ、散布後111、108日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.02、<0.02 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、5%フロアブルを1回散布(750mL/10a)したところ、散布後107、128日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.002、<0.002 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、5%フロアブルを1回散布（750mL/10a）したところ、散布後107、128日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.005、<0.005 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、12%乳剤を1回原液散布（500mL/10a）および7%フロアブルを1回原液散布（1000mL/10a）したところ、散布後92、94日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.01、<0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、12%乳剤を1回原液散布（500mL/10a）および7%フロアブルを1回原液散布（1000mL/10a）したところ、散布後92、94日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.02、<0.02 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を2回散布（2kg/10a）したところ、散布後44～75日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.005、<0.005 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を2回散布（2kg/10a）したところ、散布後44～75日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

プレチラクロール：<0.02、<0.02 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」）

注2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

7. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予想濃度

本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田PECtier2^{注2)}を算出したところ、水田PECtier2は1.1ppbとなった。

(2) 生物濃縮係数

プレチラクロール(0.040mg/L)を用いた28日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。プレチラクロール濃度分析の結果から、BCF_{ss}^{注3)}=46と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、水産動植物被害予測濃度:1.1ppb、BCF:46とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.1\text{ppb} \times (46 \times 5) = 253\text{ppb} \approx 0.25\text{ppm}$$

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

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

注3) BCF_{ss}: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。

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

8. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号及び平成19年9月25日付け厚生労働省発食安第0925001号により食品安全委員会あて意見を求めたプレチラクロ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: 1.84mg/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 : 0.018mg/kg 体重/day

9. 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。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

- ・プレチラクロール

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プレチラクロール（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プレチラクロ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	3.5
幼小児 (1~6歳)	5.5
妊婦	3.2
高齢者 (65歳以上)	3.5

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。
 高齢者及び妊婦については水産物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。

プレチラクロール 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) 【プレチラクロール】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	1	2%粒剤	4kg/10a散布	1回	141日	圃場A:<0.01(#)
水稲 (稲わら)	1	2%粒剤	4kg/10a散布	1回	141日	圃場A:<0.05(#)
水稲 (玄米)	2	2%粒剤	4kg/10a散布	2回	131日 108日	圃場A:<0.01(#) 圃場B:<0.01(#)
水稲 (稲わら)	2	2%粒剤	4kg/10a散布	2回	131日 108日	圃場A:<0.05(#) 圃場B:<0.05(#)
水稲 (玄米)	2	12%乳剤 +2%粒剤	650mL/10a 原液散布 +4kg/10a散布	1+1回	111日 108日	圃場A:<0.005(#) 圃場B:<0.005(#)
水稲 (稲わら)	2	12%乳剤 +2%粒剤	650mL/10a 原液散布 +4kg/10a散布	1+1回	111日 108日	圃場A:<0.02(#) 圃場B:<0.02(#)
水稲 (玄米)	2	5%フロアブル	750mL/10a散布	1回	107日 128日	圃場A:<0.002(#) 圃場B:<0.002(#)
水稲 (稲わら)	2	5%フロアブル	750mL/10a散布	1回	107日 128日	圃場A:<0.005(#) 圃場B:<0.005(#)
水稲 (玄米)	2	12%乳剤 +7%フロアブル	500mL/10a 原液散布 +1000mL/10a 原液散布	1+1回	92日 94日	圃場A:<0.01(#) 圃場B:<0.01(#)
水稲 (稲わら)	2	12%乳剤 +7%フロアブル	500mL/10a 原液散布 +1000mL/10a 原液散布	1+1回	92日 94日	圃場A:<0.02(#) 圃場B:<0.02(#)
水稲 (玄米)	2	4%粒剤	2kg/10a散布	2回	45、60、75日 44、59、75日	圃場A:<0.005(#) 圃場B:<0.005(#)
水稲 (稲わら)	2	4%粒剤	2kg/10a散布	2回	45、60、75日 44、59、75日	圃場A:<0.02(#) 圃場B:<0.02(#)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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	0.03	0.1	○			<0.01(#)/ <0.01(#),<0.01(#)/ <0.005(#),<0.005(#)/ <0.002(#),<0.002(#)/ <0.01(#),<0.01(#)/ <0.005(#),<0.005(#)
魚介類	0.3					

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

プレチラクロール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.03	5.6	2.9	4.2	5.7
魚介類	0.3	28.2	12.8	28.2	28.2
計		33.8	15.8	32.4	33.9
ADI比 (%)		3.5	5.5	3.2	3.5

高齢者及び妊婦については水産物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

昭和59年	4月9日	初回農薬登録
平成19年	9月11日	農林水産省から厚生労働省へ魚介類に係る基準設定依頼
平成19年	9月25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	9月27日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年	2月6日	第19回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成20年	8月19日	第42回農薬専門調査会幹事会
平成20年	8月28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	10月9日	食品安全委員会(報告)
平成20年	10月9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年	6月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
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]

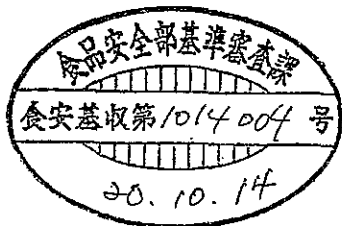
青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学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
鰐渕 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)

プレチラクロール

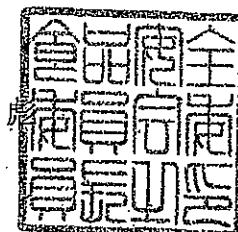
食品名	残留基準値 ppm
米	0.03
魚介類	0.3



府食第1082号
平成20年10月9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15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号及び平成19年9月25日付け厚生労働省発食安第0925001号をもって貴省から当委員会に意見を求められたプレチラクロ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

プレチラクロールの一日摂取許容量を0.018 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プレチラクロール

2008年10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.....	4
○要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 血中濃度推移.....	8
(2) 排泄（単回経口）.....	8
(3) 胆汁中排泄.....	9
(4) 体内分布.....	10
(5) 代謝物同定・定量.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 水稻①（田面水処理）.....	12
(2) 水稻②（茎葉処理）.....	12
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	14
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	14
(3) 嫌氣的土壌中運命試験.....	15
(4) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験①.....	15
(2) 加水分解試験②.....	15
(3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	16
(4) 水中光分解試験（滅菌自然水）.....	16
(5) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）.....	16
5. 土壌残留試験.....	17

6. 作物等残留試験.....	17
(1) 作物残留試験.....	17
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	17
7. 一般薬理試験.....	18
8. 急性毒性試験.....	19
(1) 急性毒性試験.....	19
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	20
10. 亜急性毒性試験.....	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	20
(2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	22
(1) 6カ月間慢性毒性試験(イヌ).....	22
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	22
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	23
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	24
12. 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).....	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	26
13. 遺伝毒性試験.....	27
14. その他の試験ーラット及びヒト血球への結合性試験ー.....	27
(1) メトラクロールの赤血球結合性試験(<i>in vitro</i>).....	28
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	33
・別紙2: 検査値等略称.....	34
・別紙3: 作物残留試験.....	35
・参照.....	36

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1984年 4月 9日 初回農薬登録
2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）（参照1）
2003年 7月 3日 関係書類の接受
2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
2003年 10月 8日 関係書類の接受（参照3）
（プレチラクロールを含む要請対象93農薬を特定）
2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会（参照4）
2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照5）
2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

魚介類の残留基準設定関連

- 2007年 9月 11日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年 9月 25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0925001号）、関係書類の接受（参照7~59）
2007年 9月 27日 第208回食品安全委員会（要請事項説明）（参照60）
2008年 2月 6日 第19回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照61）
2008年 8月 19日 第42回農薬専門調査会幹事会（参照62）
2008年 8月 28日 第252回食品安全委員会（報告）
2008年 8月 28日より9月 26日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 10月 6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 10月 9日 第257回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

(2007年3月31日まで)

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

(2007年4月1日から)

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

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

今井田克己

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

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

酸アミド系除草剤である「プレチラクロール」(CAS No.51218-49-6)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(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、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、プレチラクロール投与による影響は主に体重増加量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。

各試験の無毒性量で得られた最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.84 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0.018 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：プレチラクロール

英名：pretilachlor (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

英名：2-chloro-2',6'-diethyl-N(2-propoxyethyl)acetanilide

和名：2-クロロ-2',6'-ジエチル-N(2-プロポキシエチル)アセトアニリド

CAS (No.51218-49-6)

英名：2-chloro-N(2,6-diethylphenyl)-N(2-propoxyethyl)acetamide

和名：2-クロロ-N(2,6-ジエチルフェニル)-N(2-プロポキシエチル)アセト
アミド

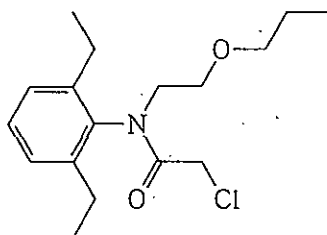
4. 分子式

$C_{17}H_{26}ClNO_2$

5. 分子量

311.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

プレチラクロールは、スイス国チバガイギー社(現シンジェンタ社)により開発された酸アミド系除草剤であり、ノビエ、並びにマツバイ、ホタルイ及びミズガヤツリ等の多年生カヤツリグサ科雑草、コナギ及びアゼナ等の広葉雑草に対し除草効果を示す。作用機構は、植物の脂質生合成系の中で C_{20} 以上の超長鎖脂肪酸生合成系酵素阻害であり、雑草に対して主に幼芽部の伸長を抑制し増殖を抑え枯死させる。

日本では、1984年に初回農薬登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、プレチラクロールのフェニル環の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-プレチラクロール）及びN原子に隣接するカルボニル基及びメチレン基の炭素を¹³Cで標識したもの（¹³C-プレチラクロール）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、プレチラクロールに換算した。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) 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各4匹）に¹⁴C-プレチラクロールを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（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。

単回投与後の血中の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、低用量投与群で24~48時間、高用量投与群で24時間であり、最高濃度（ C_{max} ）は低用量投与群で約0.3 µg/g、高用量投与群で71.8~87.6 µg/gであり、性差及び投与用量による差は認められなかった。その後、血中濃度は極めて緩慢に減衰し、投与120時間後でも消失半減期（ $T_{1/2}$ ）に達しなかった（低用量で約0.2 µg/g、高用量で59.6~75.0 µg/g）。このラット血中における極めて緩慢な減衰は、クロロアセトアミド構造を持つ除草剤に共通して観察される現象であり、ラットのヘモグロビンに特異的な三次元構造に基づく、クロロアセトアミド部位の結合性によるものと考えられた。（参照8）

表1 血中放射能濃度推移

投与量	低用量 (0.5 mg/kg 体重)		高用量 (100 mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	24	48	24	24
C_{max} (µg/g)	0.27	0.29	71.8	87.6
120時間後の濃度 (µg/g)	0.22	0.23	59.6	75.0

(2) 排泄（単回経口）

[1. (1)]において¹⁴C-プレチラクロールを単回経口投与した群及びSDラット（一群雌雄各4匹）に非標識プレチラクロールを高用量（100 mg/kg 体重）で14日間連続投与した後、¹⁴C-プレチラクロールを低用量（0.5 mg/kg 体重）単回経口投与した群において投与後168時間の尿及び糞、また、SDラット（一群雌雄各2匹）に¹⁴C-プレチラクロールを低用量（0.5 mg/kg 体重）単回経

口投与した群の投与後 72 時間の尿及び糞、並びに SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に ^{14}C -プレチラクロール低用量 (0.5 mg/kg 体重) または高用量 (25 mg/kg 体重) の用量で単回経口投与した群において投与後 144 時間の尿及び糞について、排泄試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中排泄率 (投与後 48、72、144 及び 168 時間) は、表 2 に示されている。

^{14}C -プレチラクロール投与後、48 時間までに総投与放射能 (TAR) の 73~90%が、168 時間までに 79~95%TAR が尿及び糞中に排泄された。高用量投与群の雌では尿中と糞中の排泄率はほぼ同等であったが、その他の投与群では、主として糞中に排泄された (尿中に 22.8~38.2%TAR、糞中に 47.9~64.0%TAR)。排泄に性差及び投与回数による差は少ないものと考えられた。呼気中に排泄された放射能は、0.06%TAR 以下であった。(参照 8、9)

表 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与	単回投与										反復投与	
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重	
最終採採取時間	168		168		72		144		144		168	
尿												
投与後 48 時間	20.6	25.7	37.0	44.7	30.7	29.9	28.2	33.4	24.0	35.3	23.6	29.9
最終採取時間 ^{a)}	22.9	29.3	39.8	47.6	31.2	31.0	31.3	38.2	26.9	37.8	24.9	32.4
糞												
投与後 48 時間	55.4	47.6	52.6	44.3	58.9	53.6	59.7	49.5	60.4	50.0	55.4	44.8
最終採取時間	57.3	50.2	55.4	47.8	59.7	54.9	64.0	56.3	64.7	53.6	57.6	47.9
排泄率合計 ^{b)}												
投与後 48 時間	76.0	73.3	89.6	89.0	89.6	83.5	87.9	82.9	84.4	85.3	79.0	74.7
最終採取時間	80.2	79.5	95.2	95.4	90.9	85.9	95.3	94.5	91.6	91.4	82.5	80.3

a) ケージ洗浄液を含む。b) 表中の尿及び糞の排泄率の合計。

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット (雄 4 匹及び雌 5 匹) に ^{14}C -プレチラクロールを雄には 0.5 mg/kg 体重、雌には 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間の排泄率は胆汁中で 33.8~56.8%TAR、尿中で 1.6~2.1%TAR、糞中で 3.5~7.8%TAR であった。両投与群とも尿中排泄率が約 2%TAR に減

少した。このことは、胆汁とともに十二指腸に排泄された放射能が再吸収を受け、腸肝循環しているものと考えられた。(参照 8)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*)	糞
0.5	雄	56.8,	1.6	7.8
100	雌	33.8	2.1	3.5

*)ケージ洗浄液を含む。

(4) 体内分布

SD ラット(一群雌雄各 9 匹)に ^{14}C -プレチラクロールを低用量 (0.5 mg/kg 体重) または高用量 (100 mg/kg 体重) で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

組織中放射能濃度は、用量及び性別に関係なく、いずれの測定時点でも血液で最高濃度を示した。投与 24 時間後では、肝臓、脾臓、肺等の血液で満たされている臓器・組織において、放射能濃度が高かった。その後、いずれの組織においても経時的に減少したが、投与 336 時間後の血球中残留放射能濃度は、時間経過にかかわらず高値を持続していたため、ほとんどの臓器・組織で血漿中濃度よりも高い濃度で残留した。(参照 8)

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	性別	投与 24 時間後	投与 336 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	血液(0.310)、肝臓(0.069)、脾臓(0.062)、肺(0.054)、腎臓(0.047)、血漿(0.041)、	血液(0.255)、脾臓(0.056)、肺(0.039)、肝臓(0.023)、心臓(0.019)、腎臓(0.013)、骨(0.012)、カーカス(0.006)、脳(0.005)、筋肉(0.003)、精巢(0.003)、脂肪(0.001)、血漿(0.001)
	雌	血液(0.437)、肝臓(0.098)、肺(0.081)、脾臓(0.077)、カーカス(0.064)、血漿(0.063)	血液(0.241)、脾臓(0.058)、肺(0.044)、肝臓(0.026)、心臓(0.019)、卵巣(0.016)、腎臓(0.015)、骨(0.010)、カーカス(0.006)、脳(0.005)、子宮(0.004)、筋肉(0.003)、脂肪(0.002)、血漿(0.002)、
100 mg/kg 体重	雄	血液(77.3)、肺(17.7)、肝臓(13.7)、血漿(10.5)	血液(49.9)、肺(6.961)、脾臓(4.25)、心臓(2.17)、肝臓(1.85)、骨(1.69)、腎臓(1.39)、カーカス(1.09)、脳(0.757)、精巢(0.438)、筋肉(0.393)、脂肪(0.224)、血漿(0.138)

	雌	血液(100)、肺(22.5)、脂肪(15.5)、血漿(14.4)	血液(56.8)、肺(10.5)、脾臓(4.41)、肝臓(2.38)、心臓(2.35)、腎臓(1.92)、卵巣(1.84)、骨(1.52)、カーカス(1.35)、脳(0.777)、子宮(0.730)、筋肉(0.500)、血漿(0.223)、脂肪(0.213)
--	---	-----------------------------------	---

また、SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -プレチラクロールを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（25 mg/kg 体重）の用量で単回経口投与し、投与 144 時間後の臓器及び組織を採取し、体内分布試験が実施された。その結果、上記の試験と同様の傾向が認められた。すなわち、低用量投与群における投与 144 時間後の組織中の残留放射能濃度は、血液が最も高く（0.14~0.19 $\mu\text{g/g}$ ）、次いで血液に富む臓器である脾臓及び肺で高かった（脾臓；0.04~0.05 $\mu\text{g/g}$ 、肺；0.03 $\mu\text{g/g}$ ）が、他の臓器では 0.02 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。高用量投与群における残留放射能濃度は低用量群の約 50 倍であった。（参照 9）

（5）代謝物同定・定量

SD ラット（雄 20 匹）に ^{14}C -プレチラクロール及び ^{13}C -プレチラクロールを混合したものを 30 mg/kg 体重となるよう単回強制経口投与し、投与後 48 時間の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

排泄率は表 5、尿及び糞中の代謝物は表 6 に示されている。

尿中からは代謝物 B、D、E 及び K が同定されたが、いずれも 2.2%TAR 以下であり、尿中代謝物の大部分は未同定であった（26%TAR）。糞中からは親化合物（3.1%TAR）、代謝物 C、K 及び L が同定されたが、いずれも 4.2%TAR 以下であり、糞中代謝物の大部分は未同定であった（43.1%TAR）。

プレチラクロールの主要代謝経路は、反応性に富む α 位塩素原子とグルタチオンとの置換により生成したグルタチオン抱合体のペプチターゼによる分解（チオメチル誘導体への転換）、チオメチル誘導体の硫黄原子の酸化、側鎖のエーテル結合の開裂及び酸化、フェニル環上のエチル基の水酸化が考えられた。（参照 10）

表 5 排泄率 (%TAR)

投与後時間	尿	糞	合計
投与後 0~24 時間	20	40	60
投与後 24~48 時間	11	16	27
合計	31	56	87

表 6 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

試料	プレチラクロール	代謝物
尿	—	E(2.2)、B(1.4)、K(0.4)、D(1.0)、未同定画分(26)
糞	3.1	K(4.2)、C(2.8)、L(2.8)、未同定画分(43.1)

—：検出されず。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻① (田面水処理)

温室内の容器 (水深約 4 cm の湛水条件) に移植した稲 (品種名: ヤマビコ) の苗 (播種後 3 週間経過したもの) に 750 g ai/ha となるように ^{14}C -プレチラクロール及び ^{13}C -プレチラクロールを混合したものを田面水処理し、生育期 (処理 73 日後) 及び収穫期 (処理 222 日後) に稲 (茎葉部、根部、玄米及び籾殻)、土壌及び田面水 (処理 73 日後) を採取し、植物体内運命試験が実施された。

生育期及び収穫期の採取サンプル (水稻、田面水及び土壌) における回収率はそれぞれ 98 及び 78% であった。

処理 73 日後の稲では、茎葉部に、総残留放射能 (TRR) の 0.81% が、根部に 0.21% TRR が吸収されていた。処理 222 日後では茎葉部に 3.6% TRR、根部に 1.5% TRR が含まれており、茎葉部及び根部への吸収量は生育とともに増加することが確認された。しかし、玄米には 0.002% TRR (0.008 mg/kg)、籾殻には 0.008% TRR (0.14 mg/kg) の放射能が認められたのみであった。

処理 73 日後の土壌では、0~5 cm の土層に 42.9% TRR、5~20 cm の土層に 50.4% TRR が、処理 222 日後では 0~5 cm の土層に 30.8% TRR、5~20 cm の土層に 42.0% TRR の放射能が残存した。

玄米及び籾殻中の残留放射能について、親化合物または代謝物を同定することはできなかった。収穫期における茎葉部及び根部中には親化合物は検出されず、非抽出性残渣が最も多く (それぞれ 35 及び 51% TRR)、ついで代謝物 M (15.4 及び 18.5% TRR) であった。その他に 10 種の代謝物が同定された。

収穫期における土壌中の残留放射能は、64~73% TRR が非抽出性残渣であった。その他に稲植物体でもみられている代謝物 M 等が存在することが確認された。

稲における主要な代謝経路は、グルタチオン抱合及び酸化還元反応によるものであった。(参照 11)

(2) 水稻② (茎葉処理)

乳剤に調製した ^{14}C -プレチラクロールを、温室内の容器に移植した稲 (品種名: Loto) の 1~2 葉期 (播種 8 日後、960 g ai/ha) に茎葉散布処理し、生

育期及び収穫期に稲及び土壌を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、同定用の代謝物を得るために出穂期（播種 92 日後、1,170 g ai/ha）に茎葉散布処理、出穂初期（播種 82 日後）の稲に ^{14}C -プレチラクロールを 100 μg ai/植物の施用量 10 μL 茎部注入、並びに細胞培養試験が実施された。播種 8 日後処理による収穫期の水稻の各部位及び土壌における代謝物は表 7 に示されている。

播種 8 日後に ^{14}C -プレチラクロールを茎葉散布処理した場合、田面水中の放射能は、処理直後に総処理放射能（TAR）の約 38%であったが、1 週間後には 13%TAR に減少し、処理 45 日後では 0.8%TAR となった。

稲では、処理 0 及び 26 日後に、葉部に 1.1%TAR (11.1 及び 0.87 mg/kg) 留まっていた。処理 80 及び 121 日後では田面水及び土壌からの取り込みにより、葉部（処理 80 日後）で 3.1%TAR (0.29 mg/kg)、茎部（処理 121 日後）で 5.8%TAR (2.5 mg/kg) に増加した。また、処理 121 日後には籾殻で 0.1%TAR 以下 (0.43 mg/kg)、玄米で 0.1%TAR 未満 (0.04 mg/kg) であった。土壌からは 62.6%TAR (0.35 mg/kg) が回収された。

処理直後の葉部抽出液中の画分には親化合物のグルタチオン抱合体に相当する代謝物 S が存在し (9.9%TRR)、プレチラクロールがグルタチオン抱合により代謝されることが明らかになった。

収穫期の水稻における各部位の代謝物同定の結果、いずれの部位においても、検出された主要化合物は親化合物であった (2.1~10.9%TRR)。代謝物として、D、G、M 等が検出されたがいずれも 10%TRR 未満であった。

玄米の非抽出性残渣 (68.7%TRR) の分析の結果から、放射能はグルコサゾン（糖）(34.8%TRR)、セルロース (3.2%TRR)、蛋白質 (12.1%TRR) に取り込まれていることが判明した。籾殻及び茎部の非抽出性残渣は、水溶性のポリサッカライド（籾殻中に 5.2%TRR 及び茎部中に 7.1%TRR）、セルロース（籾殻中に 5.6%TRR 及び茎部中に 2.5%TRR）及びリグニン（籾殻中に 4.8%TRR 及び茎部中に 4%TRR）中に放射能として含まれていた。

水稻の細胞培養試験からは、プレチラクロールのグルタチオン抱合体 S 及びそれから派生した中間体のシステイン抱合体 B が同定された（B は細胞培養試験でのみ検出）。

プレチラクロールの稲における主要代謝経路は、グルタチオン抱合によるものであった。（参照 12）

表7 播種8日後処理による収穫期の水稻の各部位及び土壌における代謝物 (%TRR)

部位	プレチラクロール	代謝物
玄米	2.1	G(1.4)、D(1.1)、V(0.5)、T(0.3)、U(0.3)、L(0.2)、M(0.2)、Q(0.1)
籾殻	10.9	D(4.2)、G(2.5)、V(1.6)、Q(1.3)、L(1.0)、U(0.9)、M(0.7)
茎部	5.0	G(3.4)、L(2.7)、D(2.1)、T(2.0)、V(1.7)、Q(1.7)、U(1.7)、M(1.1)、R(0.7)
土壌	4.5	M(8.0)、Q(6.8)、G(2.4)、D(0.8)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-プレチラクロールを、純水で表面を覆い水深約2.5 cmとした砂壤土(茨城、土壌層厚約6 cm)に約0.5 mg/kg 乾燥土壌(710 g ai/haに相当)となるように水相に添加し、25±3°C、暗条件で119日間インキュベートし、好氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。

親化合物は水相から速やかに消失し、処理95日後に定量限界未満となった。水相での推定半減期は7日であった。土壌相では親化合物は処理14日後までは増加し、最大38.6% TARとなり、その後減少し処理119日後には7.6% TARとなった。分解物としてN(最大5.6% TAR)、I(最大3.5% TAR)及びG(最大9.4% TAR)が検出された。系全体での推定半減期は19日であった。(参照13)

(2) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-プレチラクロールを微砂質壤土(スイス)に約1 mg/kg 乾燥土壌(1,000 g ai/haに相当)となるように施用し、20±2°Cの暗所下で120日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理直後の98.4% TARから処理120日後の15.1% TARまで減少した。非抽出性放射能及びCO₂の発生量は徐々に増加し、処理120日後にはそれぞれ48.0及び29.2% TARであった。

親化合物は経時的に減少し、処理3日後の90.0% TARから処理90日後に0.9% TAR、処理120日後には定量限界未満となった。主要分解物としてQ(最大13.3% TAR)、M(最大7.1% TAR)及びL(最大5.5% TAR)が検出され、その他にG、I、J、K及びPが検出された(いずれも5.0% TAR以下)。プレチラクロールの土壌中推定半減期は10.2日であった。(参照14)

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

微砂質壤土（スイス）を水で湛水し、窒素ガス下 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所下で 30 日間プレインキュベーション後、約 1 mg/kg 乾燥土壌 ($1,000 \text{ g ai/ha}$ に相当) となるように ^{14}C -プレチラクロールを施用し、プレインキュベーションと同一条件下で 120 日間インキュベートし、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

表層水より抽出された放射能は処理直後の 88.7% TAR から処理 120 日後の 13.2% TAR に減少した。土壌から抽出された放射能は処理直後の 1.3% TAR から増加し、処理 28 日後に最大 48.5% TAR となり、その後再び減少し処理 120 日後には 36.3% TAR となった。非抽出性放射能は処理 90 日後に最大 46.8% TAR、 CO_2 の発生量は処理 90 日後に最大 0.56% TAR であった。

親化合物は経時的に減少し、処理直後の 88.5% TAR から処理 120 日後には 1.4% TAR となった。主要分解物として N (最大 13.4% TAR) 及び I (最大 12.9% TAR) が検出され、その他に F、G、H、J、K、L、M 及び P が検出された (いずれも 3.3% TAR 以下)。プレチラクロールの土壌中推定半減期は 26.4 日であった。(参照 14)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [暗色表層褐色低地・軽埴土(北海道)、細粒強グライ土・軽埴土(宮城)、沖積埴壤土固結強グライ土・軽埴土(新潟)、洪積埴壤土・軽埴土(茨城)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 17.6~69.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 398~3,360 であり、中~強度の吸着性を有すると考えられた。(参照 15)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 1 (塩酸水溶液)、pH 13 (水酸化ナトリウム水溶液)、pH 4 及び 5 (フタル酸緩衝液)、pH 6 及び 7 (リン酸緩衝液)、並びに pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各水溶液にプレチラクロールを 10 mg/L となるように添加し、30、50 及び 70°C の恒温槽中で 21~28 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

25°C における推定半減期は、pH 1、7 及び 9 で 200 日以上、pH 5 で 200 日と算定された。なお、pH 4 及び 6 の緩衝液中 70°C での推定半減期はそれぞれ 220 及び 520 時間、pH 13、 30°C での推定半減期は 4.8 日であった。(参照 16)

(2) 加水分解試験②

pH 1 (塩酸水溶液)、pH 13 (水酸化ナトリウム水溶液) 及び pH 7 (リン酸緩

衝液)の各水溶液にプレチラクロールを 5 mg/L となるように添加し、70°C の恒温槽中、暗条件下でインキュベートして (pH 1 及び 7 は 30 日間、pH 13 は 7 時間)、加水分解試験が実施された。

pH 1 におけるプレチラクロールの推定半減期は 742 時間であり、処理 30 日後に 49.3% TAR 検出された。主要分解物として I 及び P が処理 30 日後にそれぞれ 32.5 及び 8.8% TAR 検出された。

pH 7 における推定半減期は 514 時間であり、処理 30 日後にはプレチラクロールが 37.3% TAR 検出された。主要分解物は I、O 及び P であり、処理 30 日後にはそれぞれ 40.2、13.9 及び 3.9% TAR 検出された。

pH 13 においてプレチラクロールの加水分解は急速に進み、推定半減期は 2.56 時間であり、処理 7 時間後には 14.7% TAR 検出された。主要分解物は I であり、処理 7 時間後に 81.8% TAR 検出された。(参照 17)

(3) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

¹⁴C-プレチラクロールを pH 7 の滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液) に 4.5 mg/L となるように添加した後、25±1°C で 15 日間 UV フィルター付きキセノンランプ照射 (光強度: 36.8 W/m²、測定波長: 290~400 nm) して、水中光分解試験が実施された。

プレチラクロールは、処理 15 日後に照射区で 86.7% TAR、暗所対照区で 89.1% TAR 検出されたが、光分解はほとんど認められなかった。(参照 18)

(4) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

¹⁴C-プレチラクロールを 5.34 mg/L となるように滅菌自然水 (池水、スイス、pH 8.03) に添加した後、25±2°C で 26 日間 UV フィルター付きキセノンランプ照射 (光強度: 25.1 W/m²、測定波長: 300~400 nm) して、水中光分解試験が実施された。

光照射区において、プレチラクロールは経時的に減少し、処理直後(0 日後)の 98.1% TAR から処理 26 日後には 30.9% TAR となった。プレチラクロールの推定半減期は 15.7 日であり、自然太陽光(北緯 35 度(東京)、春)換算で約 50.7 日であった。水相中に 57 の分解物が認められ、最大 3.8% TAR であった。これらのうち、分解物 L (最大 2.7% TAR) 及び I (最大 1.3% TAR) が同定された。

暗所対照区ではプレチラクロールの分解はほとんど認められなかった。(参照 19)

(5) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水)

¹⁴C-プレチラクロールを滅菌蒸留水及び滅菌自然水 (埼玉県越辺川、pH 7.3) に 1 mg/L の用量で添加し、25°C で 10 日間キセノンランプ光 (光強度:

55 W/m²、測定波長：300~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

プレチラクロールは滅菌蒸留水中で、照射区、暗所対照区ともに試験期間中(10日間)安定であった。自然水中で照射区における推定半減期は約2日(東京春季自然太陽光換算で約14日)であった。暗所対照区では試験期間中安定であった。(参照20)

5. 土壌残留試験

沖積・埴壌土(岩手、群馬)、洪積・砂壌土(大阪)、河川沖積・埴壌土(佐賀)及び洪積・火山灰・埴土(茨城)を用い、プレチラクロールを分析対象化合物とした土壌残留試験(水田状態の圃場及び容器内試験)が実施された。

推定半減期は表8に示されている。プレチラクロールの推定半減期は、約2~10日であった。(参照21)

表8 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	プレチラクロール
容器内試験	2 mg/kg	沖積・埴壌土	9~10日
		洪積・砂壌土	6~7日
		洪積・火山灰・埴土	9~10日
圃場試験	800 g ai/ha ¹⁾	沖積・埴壌土	6~7日
		洪積・砂壌土	10日以内
	1回施用区： 780 g ai/ha ¹⁾ 2回施用区： 780 g ai/ha ¹⁾ 及び 800 g ai/ha ²⁾	沖積・埴壌土	約2日
		河川沖積・埴壌土	約20日

* 圃場試験では1)2%粒剤、2)12%乳剤原液を散布した。容器内試験では純品を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用い、プレチラクロール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。可食部(玄米)では、プレチラクロールは定量限界未満(<0.01 mg/kg)であった。(参照22)

(2) 魚介類における最大推定残留値

プレチラクロールの公共用水域における水産動植物被害予測濃度(水産PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出さ

れた。

プレチラクロールの水産 PEC は 1.1 µg/L、BCF は 281 (試験魚種：ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 1.5 mg/kg であった。(参照 23、58)

上記の魚介類における最大推定残留値に基づき算出した、プレチラクロール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 9 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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 9 食品中から摂取されるプレチラクロールの推定摂取量

作物等名	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 56.6 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	1.5	94.1	141	42.8	64.2	94.1	141	94.1	141

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
- ・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査 (参照 63~65) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)。妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたプレチラクロールの推定摂取量 (µg/人/日)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 24)

表 10 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)	結果概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 7	0、1,000、2,000、4,000 (経口)	—	1,000	自発運動の抑制
	自発運動量		雄 10	0、1,000、2,000、4,000 (経口)	1,000	2,000	自発運動量の軽度の抑制
体性神経系	摘出横隔膜神経筋	Wistar ラット	雄	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁴ g/mL	—	単独作用なし d-ツボクラリン、フィゾスチグミンとの相互作用なし

自律神経系	瞳孔径	ICR マウス	雄 7	0, 1,000, 2,000, 4,000 (経口)	4,000	—	瞳孔径の変化なし
平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄	10^{-8} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	単独作用なし ACh、His の作用を抑制
	摘出子宮	Wistar ラット	雌	10^{-8} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	単独作用なし ACh、Oxt の作用を抑制
循環器系	血圧、 心拍数、 呼吸数、 呼吸振幅	日本白色 種ウサギ	雄 4 または 5	1, 10, 20, 100 (静脈内)	1	10	単独作用：血圧下降、 徐脈、呼吸数増加、呼 吸振幅増大 ACh、Adr との相互作 用なし
循環器系	摘出心臓	日本白色 種ウサギ	雄 5	10^{-5} ~ 10^{-3} g/0.1mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5}	10^{-4}	単独作用：灌流量減 少、心収縮力減少 ACh、Adr との相互作 用なし
	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	10^{-7} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-7}	10^{-6}	単独作用：収縮幅の減 少傾向、収縮回数 of 減 少傾向 ACh、Adr との相互作 用なし
血液	出血時間、 血液凝固時 間	日本白色 種ウサギ	雄 3	1, 10, 20 (静脈内)	20	—	影響なし
血液	溶血作用		雄	0.01~1,000 μg/mL (<i>in vitro</i>)	1 μg/mL	10 μg/mL	10 μg/mL で 10 時間後 に中等度溶血、100 μg/mL 以上で 10 時間 後に完全溶血
抗原性	皮膚刺激性 光毒性、光ア レルギー性	Hartley モルモット	雄 4 または 5	感作： 2%(0.1mL) 誘発： 0.1%(0.1mL) (経皮)			陰性

*：経口及び静脈内投与の溶媒には 1%CMC 生理食塩水を用いた。

—：無作用量または作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プレチラクロール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 25~33)

表 11 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*)	SD ラット	3,600	2,200	嘔吐、立毛、全身性痙攣、失禁、死亡
	ICR マウス	2,140~ 2,300	1,800~ 2,020	嘔吐、立毛、全身性痙攣、失禁、 自発運動低下、下痢、鎮静、死亡等
経皮	SD ラット	>4,000	>4,000	嘔吐、軽度の全身性痙攣、死亡例なし
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		うずくまり、立毛 死亡例なし
		>2.8	>2.8	
皮下*)	SD ラット	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		立毛及び全身痙攣、死亡例なし
		>10,000	>10,000	
	ICR マウス	>10,000	>10,000	立毛、嘔吐、全身性痙攣、死亡
腹腔内*)	SD ラット	1,300	1,120	立毛、嘔吐、全身性痙攣、死亡
	ICR マウス	1,120	1,120	立毛、嘔吐、全身性痙攣、死亡

*) 溶媒としてオリーブ油を用いた。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回経口投与 (原体 : 0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) による急性神経毒性試験が実施された。

神経行動毒性所見及び神経系の病理組織学的所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 1,500 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 34)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ロシア種ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対してごく軽度の刺激性、皮膚に対して中等度の刺激性が認められた。(参照 35、36)

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Optimization 法) 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。プレチラクロールのモルモットにおける皮膚感作性は両試験とも陽性であった。(参照 37~39)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒

性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.3	19.2	63.3	196
	雌	7.0	21.8	75.1	251

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で肝及び腎の絶対・比重量¹増加、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (63.3 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (21.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・肝及び腎絶対・比重量増加	・食餌効率低下 ・肝及び腎比重量増加
1,000 ppm 以上	1,000ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
300 ppm 以下		毒性所見なし

(2) 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、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 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 14 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		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.7	66.6	357
	雌	15.2	77.1	431

本試験において 5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び食餌効率低下、雄で摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄：66.6 mg/kg 体重/日、雌：77.1 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 41)

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6カ月間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹、対照群と最高用量群は一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、300 及び 1,000 ppm: 検体摂取量は表 15 参照) 投与による 6 カ月間慢性毒性試験が実施された。対照群及び最高用量群の一群雌雄各 2 匹については 6 カ月間投与後に 4 週間の回復期間を設けた。

表 15 6 カ月間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	12	45
	雌	1.5	13	49

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び ALP 増加、雌で ALP 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 12 mg/kg 体重/日、雌: 13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 42)

表 16 6 カ月間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ ALP 増加	・ ALP 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、25、50、300 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 17 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	300 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	1.47	8.49	43.6
	雌	0.78	1.55	8.90	47.8

1,500 ppm 投与群の雄 2 例に嘔吐が認められ、投与の影響と考えられた。また、同群の雌において ALP の増加が認められ、雄において統計学的に有意差は認められなかったが、ALP が高い傾向が認められた。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で嘔吐、雌で ALP 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄:8.49 mg/kg 体重/日、雌:8.90 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 43)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 50 匹、中間と殺群雌雄各 30 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 18 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 18 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		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.86	18.3	198
	雌	1.84	18.5	199

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

病理組織学的検査において、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞脂肪変性の発生頻度の有意な減少が認められた。同群においては、摂餌量減少に伴う体重増加抑制が認められていることから、肝細胞脂肪変性の発生頻度減少は、体重増加抑制に関連した変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上の投与群の雄で肝及び脾の比重量増加、慢性腎症等、雌で Glu の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄:1.86 mg/kg 体重/日、雌:1.84 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 44~46)

表 19 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少、食餌効率減少 ・ TP、Alb 及び Cre 減少 ・ BUN 及び T.Chol 増加 ・ 尿量増加、尿比重減少 ・ 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 潜血反応及び尿沈渣(赤血球) ・ 陽性例数増加 ・ 肝、脾、心及び副腎絶対・比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ GGT 増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び脾比重量増加 ・ 腎及び副腎絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glu 増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・腎表面細顆粒状 ・慢性腎症(糸球体硬化、線維化、ネフローシス) 	
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

B6C3F1 マウス(一群雌雄各 50 匹、中間と殺群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体: 0、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 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 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	47	159	492
	雌	58	186	594

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

病理組織学的検査において、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の脂肪変性の発生頻度減少、雌で肝臓及び腎臓のリンパ球浸潤の発生頻度減少が認められた。これらは、同群では摂餌量減少に伴う体重増加抑制が認められていることから、この体重低下に関連した変化であると考えられた。

腫瘍性病変において、肝細胞腺腫が全群で認められ、全動物では 1,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌では有意に増加した(雄 1,000 ppm 投与群: 33/80 匹、41.3%、雌 3,000 ppm 投与群: 18/80 匹、22.5%)。しかし、雌雄いずれにおいても、その発生頻度に用量依存性は認められず、背景データ(雄 22.0~49.0%、雌 6.0~24.0%)の範囲内であったこと、肝細胞癌の発生頻度は対照群と有意差がなかったこと、並びに変異肝細胞巢の発生は認められなかったことから、雌雄で認められた肝細胞腺腫の発生頻度増加は検体投与の影響とは考えられなかった。その他の腫瘍性病変の発生に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 300 ppm(雄: 47 mg/kg 体重/日、雌: 58 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 46、47)

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少 ・ 食餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下 ・ 腎及び肝比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 腎絶対・比重量増加 ・ 腎皮髄境界部石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ ALP 増加
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代；一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代；一群雌雄各 24 匹、F₂ 世代；一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 22 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	P 世代	雄	20.7	69.6	206
		雌	26.4	86.6	267
	F ₁ 世代	雄	25.4	83.3	262
		雌	29.0	94.0	301
	F ₂ 世代	雄	26.5	85.9	272
		雌	28.7	94.6	295

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、親動物の 3,000 ppm 投与群雄で体重増加抑制等、300 ppm 以上投与群の雌で肝及び腎比重量増加が認められ、児動物で 300 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加が認められたため、無毒性量は親動物の雄及び雌の P 及び F₂ で 1,000 ppm（P 雄：69.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：83.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：85.9 mg/kg 体重/日、P 雌：83.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：94.6 mg/kg 体重/日）、親動物の F₁ 雌で 300 ppm 未満、児動物の雌雄 F₁ 及び F₂ とも 300 ppm 未満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。なお、本試験においてみられた一般毒性学的指標としての肝及び腎の重量増加に関わる無毒性量は 300 ppm 未満ではあるが、ラットを用いた他の試験の最小毒性量を考慮すると 300 ppm 近辺であると考えられ、ラットを用

いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 1.84 mg/kg 体重/日より低い量になるとは考えがたい。(参照 48)

表 23 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

	投与群	親:P、児:F ₁		親:F ₁ 、児:F ₂		親:F ₂	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・飲水量減少	・体重増加抑制 ・飲水量減少	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加	・肝比重量増加
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし		1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	300 ppm 以上				・肝比重量増加 ・腎比重量増加		
児動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・脾比重量減少	・体重増加抑制 ・脾比重量減少	・体重増加抑制 ・脾比重量減少	・体重増加抑制 ・脾比重量減少	/	
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし					
	300 ppm 以上		・肝比重量増加	・肝比重量増加	・肝比重量増加		

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体: 0、75、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: オリーブ油) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で脾絶対重量及び肝比重量増加、150 mg/kg 体重/日以上投与群で脾比重量増加が認められた。胎児に対しては、投与の影響はみられなかった。

本試験において、母動物では 150 mg/kg 体重/日以上投与群に脾比重量増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 50)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、75、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.1% Tween 80 添加 1% HPMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制及び摂餌量の

減少が認められた。

胎児に対しては、投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 150 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 50)

1 3. 遺伝毒性試験

プレチラクロール（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養卵細胞を用いた染色体異常試験、マウス及びラットを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 24 に示されているとおり、全ての試験において陰性であったことから、プレチラクロールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 51~56)

表 24 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	200~20,000 µg/disc (-/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr 株)	10~5,000 µg/plate (-/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	25~2,025 µg/plate (-/S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養卵細胞 (CCL61 株)	6.75~54 µg/mL (-/S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス(骨髄細胞)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験	Wistar ラット(骨髄細胞)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) -/+S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

1 4. その他の試験—ラット及びヒト血球への結合性試験—

ラットにおける動物体内運命試験において認められたプレチラクロールの血中濃度の極めて緩慢な減衰は、クロロアセトアミド系除草剤で共通に認めら

れる特異的な現象である。全血中の放射能の緩慢な減少とは異なり、血漿中放射能は速やかに減衰していくことから、プレチラクロールと血球成分間での特異的な親和性あるいは結合性によることが示唆された。

クロロアセトアミド構造をもった除草剤のラット及びヒト血球への結合性試験が実施された。ラット及びヒトの赤血球を溶血し、S-メトラクロールの標識体を加えると、放射能活性がラットの赤血球細胞質蛋白分画に約 90% TAR が存在したのに対し、ヒトでは約 7% TAR だけであった。この特異性は、アラクロール、アセトクロール等の他のクロロアセトアミド系化合物に共通して認められている生化学的特性である。

この特異性は、ラットとヒトにおけるヘモグロビンのグロビン部の三次元構造の相違に基づくと考えられている。ラットでは Cys α -13、104、111 及び Cys β -93、125 の 5 種のシステイン残基が存在し、このうち β -125 残基はヘモグロビン分子表面に存在するので、疎水性残基に囲まれている SH 基と、活性化された塩素基を有するクロロアセトアミド分子との間で相対的に高い化学反応が生じる。一方、ヒトのグロビンでは Cys α -104 及び Cys β -93、112 の 3 種類のシステイン残基が存在するが、 β -125 位にシステインは存在せず化学的な反応を起こさない特性を有している。

以上のことから、プレチラクロールのラットヘモグロビンに対する結合性は、種特異的のものであると考えられた。

(1) メトラクロールの赤血球結合性試験 (*in vitro*)

SD ラット (雄 3 匹) またはヒト (健常ドナー、48 歳、男性) の血液に、メトラクロール ((S)-2-クロロ-2'-エチル-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド) のフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識した ^{14}C -メトラクロールを添加 (ヒト: 1.2 $\mu\text{g/g}$ 血液、ラット: 1.0 $\mu\text{g/g}$ 血液) して、赤血球結合試験が実施された。

ラット及びヒトの血液の各分画中の放射能活性は表 25 に示されている。

ラットでは約 89% が細胞質蛋白分画に結合していたが、ヒトでは 7% だけが結合し、72% は血漿中に存在した。(参照 57)

表 25 ラット及びヒトの血液の各分画中の放射能活性 (%TAR)

分画	ラット	ヒト
血漿	4.81	72.2
血球洗浄液	3.52	14.3
細胞質非蛋白分画	定量限界以下	5.93
蛋白分画洗浄液	検出限界以下	0.52
ゴースト	2.7	0.04
細胞質蛋白分画	88.98	7.05
合計	100.1	100.0

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プレチラクロール」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、血中濃度は48時間以内に C_{max} に達し、その後は168時間までに主に糞中へ排泄された。排泄率に性差及び投与回数による差は認められなかった。また、胆汁中に34~57%TARの排泄が認められたことから、腸肝循環しているものと考えられた。組織中の濃度は、用量及び性別に関係なく、いずれの測定時点でも血液で高く、極めて緩慢に減衰する傾向が認められた。これは、プレチラクロール等クロロアセトアミド構造を持った除草剤に共通した現象であり、ラットヘモグロビンへの高い結合性によるものと考えられた。また、肝臓、脾臓、肺等血液に富んだ臓器で高い放射能分布が観察されたのは、このプレチラクロールの特性に起因するものと考えられた。しかしながら、この性質には種差があることが証明されており、ヒトヘモグロビンへの結合性は低かった。

尿中からは親化合物は検出されず、代謝物B、D、E及びKが同定されたが、いずれも2.2%TAR以下であった。糞中からは親化合物(3.1%TAR)、代謝物C、K及びLが同定されたが、いずれも4.2%TAR以下であった。ラットにおける主要代謝経路は、クロロメチル基の塩素原子とグルタチオンとの反応によりグルタチオン抱合体の生成を経て、タンパク質分解酵素による分解(チオメチル誘導体への転換)、チオメチル誘導体の硫黄原子の酸化、側鎖のエーテル結合の開裂及び酸化、フェニル環上のエチル基の水酸化が考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、茎葉処理による収穫期の水稻全体で検出された主要化合物は親化合物であった。可食部(玄米)への移行性は低いと考えられた。

水稻を用いて、プレチラクロールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、玄米では定量限界未満であった。また、魚介類におけるプレチラクロールの最大推定残留値は1.5 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、プレチラクロール投与による影響は、主に体重増加量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。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をプレチラクロール(親化合物のみ)と設定した。

各試験の無毒性量は表26に示されている。

表 26 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：63.3 雌：21.8	雄：196 雌：75.1	雄：肝及び腎絶対・比重量増 加 雌：体重増加抑制
	90日間亜急性 神経毒性試験	雄：66.6 雌：77.1	雄：357 雌：431	雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	雄：1.86 雌：1.84	雄：18.3 雌：18.5	雄：肝及び脾比重量増加、慢 性腎症等 雌：Glu 増加 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物 P 雄：69.6 P 雌：86.6 F ₁ 雄：83.3 F ₁ 雌：— F ₂ 雄：85.9 F ₂ 雌：94.6 児動物 P 雄：— P 雌：— F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—	親動物 P 雄：206 P 雌：267 F ₁ 雄：262 F ₁ 雌：29.0 F ₂ 雄：272 F ₂ 雌：295 児動物 P 雄：20.7 P 雌：26.4 F ₁ 雄：25.4 F ₁ 雌：29.0	親動物 雄：体重増加抑制 雌：肝及び腎比重量増加 児動物 雄：肝比重量増加 雌：肝比重量増加 (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：75 胎児：300	母動物：150 胎児：—	母動物：脾比重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	雄：47 雌：58	雄：159 雌：186	雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：75 胎児：300	母動物：150 胎児：—	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	6カ月間慢性 毒性試験	雄：12 雌：13	雄：45 雌：49	雄：体重増加抑制、ALP 増加 雌：ALP 増加
	1年間慢性 毒性試験	雄：8.49 雌：8.90	雄：43.6 雌：47.8	雄：嘔吐 雌：ALP 増加

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

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 1.84 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 0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.018 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)	1.84 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	2-アミノ-3-[[{(2,6-ジエチルフェニル)-(2-プロポキシエチル)-カルバモイル]-メチルスルファニル}-プロピオン酸
C	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルスルファニル-アセトアミド
D	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-2-メタンスルフィニル-アセトアミド
E	水酸化位置未決定のため命名不可
F	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-メチルスルファニル- <i>N</i> -(2-プロポキシエチル)-アセトアミド
G	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-メタンスルフィニル- <i>N</i> -(2-プロポキシエチル)-アセトアミド
H	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-メタンスルホニル- <i>N</i> -(2-プロポキシエチル)-アセトアミド
I	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> -(2-プロポキシエチル)-アセトアミド
J	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(2-プロポキシエチル)-オキサミド酸
K	2-クロロ- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド
L	[(2,6-ジエチルフェニル)-(2-ヒドロキシアセチル)-アミノ]-酢酸
M	<i>N</i> -カルボキシメチル- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-オキサミド酸
N	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(2-プロポキシエチル)-アセトアミド
O	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド
P	4-(2,6-ジエチルフェニル)-モルホリン-3-オン
Q	[(2,6-ジエチルフェニル)-(2-スルホアセチル)-アミノ]-酢酸またはナトリウム塩
R	[(2,6-ジエチルフェニル)-(2-メタンスルホニルアセチル)-アミノ]-酢酸
S	2-アミノ-4-(1-(カルボキシメチルカルバモイル)-2-[[{(2,6-ジエチルフェニル)-(2-プロポキシエチル)-カルバモイル]-メチルスルファニル}-エチルカルバモイル]-酪酸
T	[(2,6-ジエチルフェニル)-(2-プロポキシエチル)-カルバモイル]-メタンスルホン酸ナトリウム
U	2-アセチルアミノ-3-[[{(2,6-ジエチルフェニル)-(2-ヒドロキシエチル)-カルバモイル]-メチルスルファニル}-プロピオン酸
V	3-[[{(2,6-ジエチルフェニル)-(2-ヒドロキシエチル)-カルバモイル]-メチルスルファニル}-2-ヒドロキシプロピオン酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
His	ヒスタミン
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Oxt	オキシトシン
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
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
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験>

作物名 (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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プレチラクロール		プレチラクロール	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1978年	1	800 ^{G1}	1	141	<0.01	<0.01	—	—
			2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	131	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1978年	1	800 ^{G1}	1	141	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
			2	108	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
			2	131	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 1988年	1	780 ^{EC} 800 ^{G1}	2	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	111	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1988年	1	780 ^{EC} 800 ^{G1}	2	108	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	111	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 1992年	1	375 ^{SC}	1	107	/	/	<0.002	<0.002
			1	128			<0.002	<0.002
水稲 (稲わら) 1992年	1	375 ^{SC}	1	107	/	/	<0.005	<0.005
			1	128			<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1998年	1	600 ^{EC} 700 ^{SC}	2	92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1998年	1	600 ^{EC} 700 ^{SC}	2	92	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			2	94	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 2007年	2	800 ^{G2}	2	44~45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	59~60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 2007年	2	800 ^{G2}	2	44~45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	59~60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	75	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

・ G1 : 粒剤 (2%)、G2 : 粒剤 (4%)、EC : 乳剤 (12%)、SC : フロアブル (5%)
 ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
2. 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会資料
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
3. 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
4. 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
5. 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
6. 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
7. 農薬抄録プレチラクロール (除草剤) (平成19年8月30日改訂) : シンジェンタ ジャパン株式会社
8. ラットにおける代謝試験 (吸収、分布、血中濃度および排泄) (GLP 対応) : Novartis Crop Protection、1997年、未公表
9. ¹⁴C-フェニル環標識プレチラクロールを用いたラット体内における代謝試験 (組織内分布および排泄) : Ciba-Geigy、1978年、未公表
10. ¹⁴C-および ¹³C-標識プレチラクロールを用いたラット体内における代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の検討) : Ciba-Geigy、1980年、未公表
11. 水稲における代謝試験 (田面水処理) : Ciba-Geigy、1979年、未公表
12. 水稲における代謝試験 (GLP 対応) : Novartis Crop Protection、1999年、未公表
13. 好氣的湛水土壤中運命試験 (GLP 対応) : Syngenta Jealott's Hill IRC、2003年、未公表
14. 好氣的および嫌氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories、2002年、未公表
15. 土壌吸着性試験 : (財) 日本食品分析センター、1990年、未公表
16. pH 1、5、7、9、13 おける加水分解 : Ciba-Geigy、1977年、未公表
17. 70°Cにおける加水分解 : Ciba-Geigy、1983年、未公表
18. 緩衝液 (滅菌) 中光分解試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1997年、未公表
19. 自然水 (滅菌) 中光分解試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection、2003年、未公表
20. 滅菌蒸留水/自然水中光分解試験 : (財) 化学品検査協会、1992年、未公表

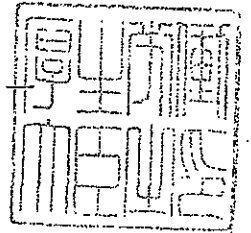
21. プレチラクロールの土壌残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、1978~1988年、未公表
22. プレチラクロールの作物残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、1978~2005年、未公表
23. 生物濃縮性試験：Novartis Crop Protection、1999年、未公表
24. 一般薬理試験：東邦大学／薬理開発研究会研究所、1980年、未公表
25. ラットにおける急性経口毒性試験：臨床医科学研究所、1979年、未公表
26. マウスにおける急性経口毒性試験：臨床医科学研究所、1979年、未公表
27. マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：臨床医科学研究所、1986年、未公表
28. ラットにおける急性経皮毒性試験：臨床医科学研究所、1980年、未公表
29. ラットにおける急性吸入毒性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
30. ラットにおける急性皮下毒性試験：臨床医科学研究所、1980年、未公表
31. マウスにおける急性皮下毒性試験：臨床医科学研究所、1980年、未公表
32. ラットにおける急性腹腔内毒性試験：臨床医科学研究所、1979年、未公表
33. マウスにおける急性腹腔内毒性試験：臨床医科学研究所、1979年、未公表
34. ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2003年、未公表
35. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
36. ウサギを用いた眼刺激性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
37. モルモットにおける皮膚感作性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
38. モルモットにおける皮膚感作性試験：Ciba-Geigy、1979年、未公表
39. モルモットを用いた皮膚感作性試験（惹起濃度の検討）（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1988年、未公表
40. ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験：大雄会医科学研究所、1983年、未公表
41. ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2006年、未公表
42. イヌにおける 26 週間反復経口毒性試験：Life Science Research、1978年、未公表
43. イヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：Novartis Crop Protection、1997年、未公表
44. ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験：Ind. BIO-TEST Laboratories、Toxicity Research Laboratories、愛媛大学医学部、1982年、未公表
45. ラットを用いた 2 年間反復投与毒性および発がん性併合試験：食品農医薬品安全性評価センター、1985年、未公表
46. プレチラクロール 捕捉説明資料、2007年、未公表

47. マウスを用いた慢性毒性／発がん性併合試験：食品農医薬品安全性評価センター、大雄会医科学研究所、1982年、未公表
48. ラットを用いた2世代繁殖試験 (GLP 対応)：Huntingdon Research Centre、1985年、未公表
49. ラットを用いた催奇形性試験：臨床医科学研究所、1980年、未公表
50. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応)：Hazleton-IFT、1987年、未公表
51. DNA 修復性—Rec-assay：(財) 残留農薬研究所、1980年、未公表
52. サルモネラ菌および大腸菌を用いた復帰変異試験：(財) 残留農薬研究所、1980年、未公表
53. サルモネラ菌を用いた復帰変異試験：Ciba-Geigy、1979年、未公表
54. チャイニーズ・ハムスター培養卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応)：Ciba-Geigy、1988年、未公表
55. マウス骨髄を用いた小核試験 (GLP 対応)：野村生化学研究所、1985年、未公表
56. ラット骨髄を用いた小核試験 (GLP 対応)：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2002年、未公表
57. 赤血球結合性試験 (*in vitro*) (GLP 対応)：Novartis Croop Protection、1997年、未公表
58. プレチラクロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
59. 食品健康影響評価について
(URL ; http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pretilachlor_190925.pdf)
60. 第208回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai208/index.html>)
61. 第19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_dai19/index.html)
62. 第42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_dai42/index.html)
63. 国民栄養の現状—平成10年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2000年
64. 国民栄養の現状—平成11年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2001年
65. 国民栄養の現状—平成12年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2002年

厚生労働省発食安第0615008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

ノバルロン

(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0615008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項の規定に基づくノバルロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、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。

ノバルロン (案)

1. 品目名：ノバルロン (Novaluron)

2. 用途：殺虫剤

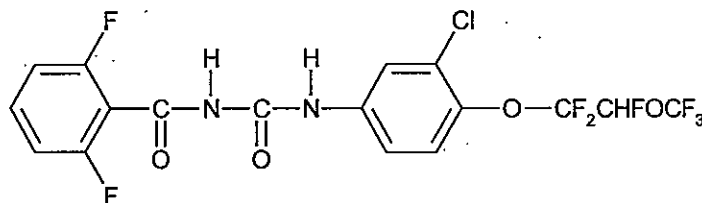
ジフルベンゾイルウレア系殺虫剤である。アセチルグルコサミンの生成を阻害し、脱皮を阻害することにより作用すると考えられている。

3. 化学名：

(*RS*)-1-[3-chloro-4-(1,1,2-trifluoro-2-trifluoromethoxyethoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea (IUPAC)

N-[[[3-chloro-4-[1,1,2-trifluoro-2-(trifluoromethoxy)ethoxy]phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{17}H_9ClF_8N_2O_4$
分子量	492.7
水溶解度	0.003mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow}=4.3$ (室温)

(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。

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

また、今回、「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、とうがらしに係る残留基準の設定が要請されている。

(1) 国内における使用方法

【8.5%ノバルロン乳剤】

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ノバルロンを含む農薬の総使用回数
キャベツ	コナガ アオムシ ヨトウムシ ハスモンヨトウ	2000～ 3000 倍	100～300 L/10a	収穫 7 日前まで	3 回以内	散布	3 回以内
なす	コナジラミ類 オオタバコガ ハモグリバエ類 ハスモンヨトウ			収穫前日まで	4 回以内		4 回以内
トマト	コナジラミ類 オオタバコガ ハスモンヨトウ			2000 倍			
	ハモグリバエ類 ミカンキイロアザミウマ						
ミニトマト	コナジラミ類 オオタバコガ ハスモンヨトウ	2000～ 3000 倍					
	ハモグリバエ類	2000 倍					
ピーマン	オオタバコガ	3000 倍		収穫前日まで			
いちご	ミカンキイロアザミウマ	2000 倍	収穫 7 日前まで	2 回以内	2 回以内		
てんさい	ヨトウムシ	2000～ 3000 倍	収穫 7 日前まで	2 回以内	2 回以内		
	カメノコハムシ アシグロハモグリバエ	3000 倍					
【ふき】	ハスモンヨトウ	2000 倍	収穫 1 4 日前まで				

(2) 海外における使用方法

【韓国：10%ノバルロンフロアブル】

作物名	適用病害虫名	製剤使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうがらし	タバコガ ミナミキイロアザミウマ	1000倍、 150～250 g/10a	収穫2日前まで	3回以内	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

ノバルロン

② 分析法の概要

試料を含水アセトニトリルで抽出した後、C₁₈ ミニカラム及びNH₂ ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界 0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

① キャベツ

キャベツ (葉球) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.5%乳剤の 2,000 倍希釈液を 3 回散布 (200L/10a) したところ、散布後 7～21 日の最大残留量^{注)}は 0.28、0.32ppm であった。

② なす

なす (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.5%乳剤の 2,000 倍希釈液を 4 回散布 (183～210L/10a) したところ、散布後 1～7 日の最大残留量^{注)}は 0.12、0.16ppm であった。

③ トマト

トマト (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.5%乳剤の 2,000 倍希釈液を 4 回散布 (200～323L/10a) したところ、散布後 1～7 日の最大残留量^{注)}は 0.16、0.32ppm であった。

④ 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、8.5%乳剤の 2,000 倍希釈液を 4 回散布 (250～300L/10a) したところ、散布後 1～7 日の最大残留量^{注)}は 0.42、0.73ppm であった。

⑤てんさい

てんさい（根部）を用いた作物残留試験（2例）において、8.5%乳剤の2,000倍希釈液を2回散布（150L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量^注は<0.01、<0.01ppmであった。

⑥ピーマン

ピーマン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、8.5%乳剤の3,000倍希釈液を4回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^注は0.14、0.24ppmであった。

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、8.5%乳剤の2,000倍希釈液を4回散布（200～280L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^注は0.66、0.83ppmであった。

⑧ふき

ふき（葉柄）を用いた作物残留試験（2例）において、8.5%乳剤の2,000倍希釈液を2回散布（300L/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量^注は0.22、0.32ppmであった。

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」）

これらの試験結果の概要については、別紙1-1、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1-2を参照。

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号に基づき、平成20年12月9日付け厚生労働省発食安第1209001号により食品安全委員会あて意見を求めたノバルロ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：1.1 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：0.011 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

2005年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は綿実、ばれいしょ等に設定されている。

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、米国において、仁果果実、綿実等、カナダにおいてりんご、畜産物等、EUにおいてばれいしょ、トマト等、オーストラリアにおいて仁果果実、綿実等、ニュージーランドにおいて仁果果実に基準値が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ノバルロン本体

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ノバルロン(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ノバルロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(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行った。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	23.2
幼小児(1~6歳)	65.5
妊婦	23.4
高齢者(65歳以上)	22.4

注) 作物残留試験成績がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算(基準値案×摂取量)を行った。なお、高齢者については畜水産物、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。

ノバルロ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) 【ノバルロン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ (葉球)	2	8.5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.28 圃場B:0.32
なす (果実)	2	8.5%乳剤	2000倍散布 183-210L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.12 圃場B:0.16 (4回、3日)
トマト (果実)	2	8.5%乳剤	2000倍散布 200-323L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.16 (4回、7日) 圃場B:0.32
ミニトマト (果実)	2	8.5%乳剤	2000倍散布 250~300L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.42 圃場B:0.73 (4回、3日)
てんさい (根部)	2	8.5%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
ピーマン (果実)	2	8.5%乳剤	3000倍散布 200L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.14 圃場B:0.24
いちご (果実)	2	8.5%乳剤	2000倍散布 200~280L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.66 圃場B:0.83
ふき (葉柄)	2	8.5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2回	14, 21日	圃場A:0.22 圃場B:0.32

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

(別紙1-2)

ノバルロン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) 【ノバルロン】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
とうがらし	1	10%フロアブル	2000倍希釈 200L/10a	3回	3, 5, 7日	圃場A:0.245

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	作物残留試験成績 ppm
ばれいしょ	0.05	0.05		0.01	0.05 アメカ	【<0.01 (n=14) (米国ばれいしょ)】
さといも類(やつがしらを含む)	0.05	0.05			0.05 アメカ	【米国のばれいしょ参照】
かんしょ	0.05	0.05			0.05 アメカ	【米国のばれいしょ参照】
やまいも(長いもをいう)	0.05	0.05			0.05 アメカ	【米国のばれいしょ参照】
その他のいも類	0.05	0.05			0.05 アメカ	【米国のばれいしょ参照】
てんさい	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
キャベツ	1	1	○			0.28, 0.32
その他のきく科野菜	1		申			0.32, 0.22(ふき)
トマト	2	2	○	0.02		0.16, 0.32(トマト) 0.42, 0.73(ミニトマト)
ピーマン	0.7	0.7	○			0.14, 0.24(\$)
なす	0.5	0.5	○			0.12, 0.16
その他のなす科野菜	0.7		IT		0.7 韓国	【0.245(韓国とうがらし)】
その他のうり科野菜	0.05	0.05			0.05 アメカ	【米国のばれいしょ参照】
しょうが	0.05	0.05			0.05 アメカ	【米国のばれいしょ参照】
えだまめ	0.01	0.01		0.01		
その他の野菜	0.05	0.05			0.05 アメカ	【米国のばれいしょ参照】
りんご	3	3		3		
日本なし	3	3		3		
西洋なし	3	3		3		
マルメロ	3	3		3		
びわ	3	3		3		
いちご	2	2	○			0.66, 0.83
綿実	1	1		0.5	0.60 アメカ	
その他のスパイス	0.05	0.05				
その他のハーブ	0.05	0.05				
牛の筋肉	0.7	0.7		0.7		
豚の筋肉	0.7	0.7		0.7		
その他の陸棲哺乳類の筋肉	0.7	0.7		0.7		
牛の脂肪	10	10		10		
豚の脂肪	10	10		10		
その他の陸棲哺乳類の脂肪	10	10		10		
牛の肝臓	0.7	0.7		0.7		
豚の肝臓	0.7	0.7		0.7		
その他の陸棲哺乳類の肝臓	0.7	0.7		0.7		
牛の腎臓	0.7	0.7		0.7		
豚の腎臓	0.7	0.7		0.7		
その他の陸棲哺乳類の腎臓	0.7	0.7		0.7		
牛の食用部分	0.7	0.7		0.7		
豚の食用部分	0.7	0.7		0.7		
その他の陸棲哺乳類の食用部分	0.7	0.7		0.7		
乳	0.4	0.4		0.4		
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01		0.01		
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01		0.01		
鶏の卵	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01		

(\$) で示した作物残留試験成績は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、最大残留値を基準値策定の根拠とした。

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

食品群	基準値案 (ppm)	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	0.05	0.01	1.8	0.4	1.1	0.2	2.0	0.4	1.4	0.3
さといも類(やつがしらを含む)	0.05	0.05	0.6	0.6	0.3	0.3	0.4	0.4	0.9	0.9
かんしょ	0.05	0.05	0.8	0.8	0.9	0.9	0.7	0.7	0.8	0.8
やまいも(長いも)	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.2
その他のいも類	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.01	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
キャベツ	1	0.3	22.8	6.8	9.8	2.9	22.9	6.9	19.9	6.0
その他のきく科野菜	1	0.27	0.4	0.1	0.1	0.0	0.5	0.1	0.7	0.2
トマト	2	0.58	48.6	14.1	33.8	9.8	49.0	14.2	37.8	11.0
ピーマン	0.7	0.19	3.1	0.8	1.4	0.4	1.3	0.4	2.6	0.7
なす	0.5	0.14	2.0	0.6	0.5	0.1	1.7	0.5	2.9	0.8
その他のなす科野菜	0.7	0.245	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.1
その他のつり科野菜	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
しょうが	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.05	0.05	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
りんご	3	0.65	105.9	22.9	108.6	23.5	90.0	19.5	106.8	23.1
日本なし	3	0.65	15.3	3.3	13.2	2.9	15.9	3.4	15.3	3.3
西洋なし	3	0.65	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
マルメロ	3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
びわ	3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
いちじく	2	0.75	0.6	0.2	0.8	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1
綿実	1	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のスパイス	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類(注)	10	筋肉0.19 /脂肪4.1	562.0	54.6	324.0	31.5	597.0	58.0	562.0	55.5
陸棲哺乳類の内臓	0.7	0.26	0.9	0.3	0.4	0.1	0.6	0.2	0.9	0.3
陸棲哺乳類の乳類	0.4	0.2	57.1	28.5	78.8	39.4	73.2	36.6	57.1	28.5
家禽の肉類	0.01	0.005	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
家禽の卵類	0.01	0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.4	0.0	0.4	0.0
計			824.7	136.0	575.8	113.8	857.9	143.1	812.1	133.4
ADI比 (%)			140.7	23.2	331.3	65.5	140.3	23.4	136.2	22.4

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

注: 「牛の筋肉」等畜産物については、TMDI計算では「牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉及び脂肪」等の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、JMPRの評価に用いられたSTMR(管理試験の中央値; Supervised trial median residue)を用い、牛及び豚中の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

高齢者については畜産物、妊婦については家さ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)

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成13年11月28日	農薬登録申請
平成15年10月23日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定要請
平成15年10月29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15年11月6日	第18回食品安全委員会(要請事項説明)
平成15年11月12日	第2回食品安全委員会農薬専門調査会
平成15年11月20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15年12月24日	食品安全委員会(報告)
平成15年12月25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16年6月4日	残留農薬基準告示
平成16年7月5日	初回農薬登録

平成17年1月13日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼(てんさい)
平成17年2月18日	インポートトレランスによる基準値設定の要請(りんご及びなし)
平成17年2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17年3月3日	第84回食品安全委員会(要請事項説明)
平成17年7月20日	第33回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年11月29日	残留農薬基準の告示
平成18年7月18日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成18年7月20日	第153回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年8月28日	第2回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成18年9月7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18年10月4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成18年10月26日	食品安全委員会(報告)
平成18年10月26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18年12月11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
平成19年2月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成19年5月15日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成19年5月31日	残留基準値の告示

平成19年 6月13日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（ミニトマト、ピーマン及びいちご）

平成19年 6月25日 厚生労働大臣から食品安全委員会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 6月28日 食品安全委員会（要請事項説明）

平成19年 7月27日 第23回農薬専門調査会幹事会

平成19年 9月 6日 食品安全委員会（報告）

平成19年 9月 6日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響
評価について通知

平成19年10月 3日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問

平成19年10月 4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

平成19年11月19日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

平成20年 3月13日 薬事・食品衛生審議会から答申

平成20年 4月30日 残留基準値の告示

平成20年10月24日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基
準設定依頼（ふき）

平成20年12月 2日 インポートトレランスによる基準値設定の要請（とうがらし）

平成20年12月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定
に係る食品健康影響評価について要請

平成20年12月11日 食品安全委員会（要請事項説明）

平成21年 1月21日 第47回農薬専門調査会幹事会

平成21年 2月 5日 食品安全委員会（報告）

平成21年 2月 5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so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)

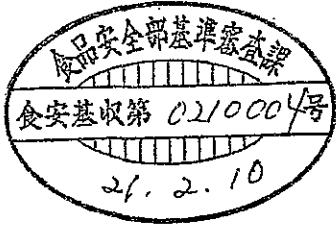
答申(案)

ノバルロン

食品名	残留基準値 ppm
その他のきく科野菜(注1)	1
その他のなす科野菜(注2)	0.7

(注1)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルンフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

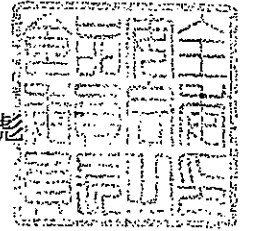
(注2)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。



府 食 第 132 号
平成 21 年 2 月 5 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 20 年 12 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1209001 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ノバルロ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

ノバルロンの一 日 摂 取 許 容 量 を 0.011 mg/kg 体 重 / 日 と 設 定 す る。

農薬評価書

ノバルロン

(第4版)

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	5
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 血中濃度推移	9
(2) 排泄	10
(3) 胆汁中排泄	10
(4) 体内分布	11
(5) 代謝物同定・定量	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) キャベツ	14
(2) じゃがいも	15
(3) りんご	15
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験①	16
(2) 好氣的土壌中運命試験②	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 (蒸留水、自然水)	17
(3) 水中光分解試験 (緩衝液)	17
(4) 水中光分解試験 (自然水)	18
5. 土壌残留試験	18
6. 作物残留試験	18

7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①	23
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	23
(5) 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)	26
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	27
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	30
Ⅲ. 食品健康影響評価	31
・別紙1: 代謝物/分解物略称	34
・別紙2: 検査値等略称	35
・別紙3: 作物残留試験成績	36
・参照	38

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2003年 10月 23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：キャベツ、なす）
- 2003年 10月 29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1029001号）、関係書類の接受（参照1～46）
- 2003年 11月 6日 第18回食品安全委員会（要請事項説明）（参照47）
- 2003年 11月 12日 第2回農薬専門調査会（参照48）
- 2003年 11月 20日 第20回食品安全委員会（報告）
- 2003年 11月 20日より12月17日 国民からの御意見・情報の募集
- 2003年 12月 24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
- 2003年 12月 25日 第25回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照49）
- 2004年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照50）
- 2004年 7月 5日 初回農薬登録

－第2版関係－

- 2005年 1月 13日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（てんさい）
- 2005年 2月 18日 インポートトレランス申請（りんご、なし）
- 2005年 2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0228001号）
- 2005年 3月 1日 関係書類の接受（参照51～55）
- 2005年 3月 3日 第84回食品安全委員会（要請事項説明）（参照56）
- 2005年 7月 20日 第33回農薬専門調査会（参照57）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照58）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718009号）、関係書類の接受（参照59）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照60）
- 2006年 8月 28日 第2回農薬専門調査会幹事会（参照61）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（報告）
- 2006年 9月 7日より10月6日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 10月 23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
- 2006年 10月 26日 第165回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照62）
- 2007年 5月 31日 残留農薬基準告示（参照63）

－第3版関係－

- 2007年 6月 13日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（ミニトマト、ピーマン、いちご）
- 2007年 6月 25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0625002号）
- 2007年 6月 26日 関係書類の接受（参照64～66）
- 2007年 6月 28日 第196回食品安全委員会（要請事項説明）（参照67）
- 2007年 7月 27日 第23回農薬専門調査会幹事会（参照68）
- 2007年 9月 4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
- 2007年 9月 6日 第205回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照69）
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示（参照70）

－第4版関係－

- 2008年 10月 24日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（ふき）
- 2008年 12月 2日 インポートトレランス申請（とうがらし）
- 2008年 12月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1209001号）、関係書類の接受（参照71～74）
- 2008年 12月 11日 第266回食品安全委員会（要請事項説明）（参照75）
- 2009年 1月 21日 第47回農薬専門調査会幹事会（参照76）
- 2009年 2月 3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 5日 第272回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

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

根岸友恵
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 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

* : 2009年1月19日まで

要 約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤である「ノバルロン」(CAS No. 116714-46-6)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(キャベツ、じゃがいも及びりんご)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(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、ノバルロン投与による影響は、主に血液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、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.1 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0.011 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ノバルロン

英名：novaluron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア

英名：(RS)-1-[3-chloro-4-(1,1,2-trifluoro-2-trifluoromethoxyethoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS (No. 116714-46-6)

和名：N[[[3-クロロ-4-[1,1,2-トリフルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：N[[[3-chloro-4-[1,1,2-trifluoro-2-(trifluoromethoxy)ethoxy]phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

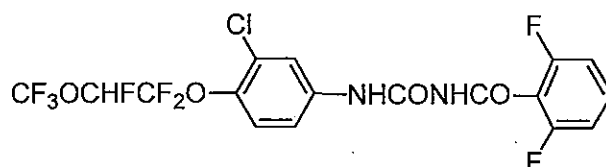
4. 分子式

$C_{17}H_9ClF_8N_2O_4$

5. 分子量

492.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

ノバルロンは1985年にイタリアのイサグロ SPA 社により開発されたベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤であり、アセチルグルコサミンの生成を阻害し、脱皮阻害効果を発揮する。

国内では2004年にトマト、なす及びキャベツを対象に初めて農薬登録された。

今回、(株)エス・ディー・エス バイオテックより農薬取締法に基づく適用拡大申請(ふき)及びインポートトレランス申請(とうがらし)がされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II:1~4）は、ノバルロンのクロロフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（[chl- ^{14}C]ノバルロン）及びジフルオロフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（[dif- ^{14}C]ノバルロン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はノバルロンに換算した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [chl- ^{14}C]ノバルロンを 2 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または 1,000 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）、[dif- ^{14}C]ノバルロンを低用量でそれぞれ単回経口投与、あるいは [chl- ^{14}C]ノバルロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血液及び血漿中放射能濃度は、いずれも、[chl- ^{14}C]ノバルロンの低用量単回投与では 5~8 時間後、高用量単回投与群では 2~5 時間後、反復投与群では 2~8 時間後、[dif- ^{14}C]ノバルロンの低用量単回投与群では 8 時間後に最高濃度 (C_{\max}) に達した。その後、放射能は、単回投与群では 168 時間後には検出されず、反復投与群では雄ですべての時間（168 時間まで）、雌で 120 または 168 時間まで検出された。

血液及び血漿の薬物濃度時間曲線下面積の比較により、経口投与後の血液細胞への蓄積が示された。（参照 2）

表 1 血液及び血漿中放射能濃度推移

標識体		[chl- ^{14}C]ノバルロン						[dif- ^{14}C]ノバルロン	
		2		1,000		2		2	
投与量 (mg/kg 体重)		単回		単回		反復		単回	
投与回数		単回		単回		反復		単回	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	T_{\max} (時間)	5~8	5~8	2	5	5~8	2~8	8	8
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.03	0.03	1.96	1.58	0.08	0.10	0.04	0.05
	$T_{1/2}$ (時間)	25	47	29	31	173	120	8	7
血漿	T_{\max} (時間)	5~8	5~8	2	2~5	5~8	2	8	8
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.04	0.03	3.01	1.86	0.05	0.04	0.04	0.05
	$T_{1/2}$ (時間)	16	10	20	40	65	62	8	7

(2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[chl-¹⁴C]ノバルロンを低用量または高用量、[dif-¹⁴C]ノバルロンを低用量でそれぞれ単回経口投与、あるいは[chl-¹⁴C]ノバルロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、投与後 168 時間の尿及び糞について排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群も、投与後 168 時間に総投与放射能 (TAR) の 94.4~100.4%が排泄された。また、投与量、投与回数、標識体及び性別にかかわらず、主要排泄経路は糞中であつた。投与 168 時間後の体内残留は雌雄で 0.7~4.3%TAR と低かつた。

[chl-¹⁴C]ノバルロンの高用量群では低用量群と比較して、尿中排泄が低く、また、[dif-¹⁴C]ノバルロンでは[chl-¹⁴C]ノバルロンと比較して尿中排泄が多く、排泄速度も速かつた。これはアミド結合の加水分解後のジフルオロフェニル部位とクロロフェニル部位との代謝運命の差によるものと推察された。

本試験の尿（ケージ洗浄液を含む）中排泄率及び組織内残留率の結果から、低用量投与群における吸収率は約 20%であると考えられた。（参照 2）

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[chl- ¹⁴ C]ノバルロン						[dif- ¹⁴ C]ノバルロン	
	2		1,000		2		2	
投与量 (mg/kg 体重)	2		1,000		2		2	
投与回数	単回		単回		反復		単回	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	5.1	5.1	0.6	0.6	6.4	9.4	19.9	17.5
糞	94.3	95.3	93.8	95.4	90.2	85.9	76.0	79.3

* : ケージ洗浄液を含む

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット（一群雌雄各 4~5 匹）に[chl-¹⁴C]ノバルロンを低用量または高用量、[dif-¹⁴C]ノバルロンを低用量でそれぞれ単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

尿及び胆汁中に排泄された放射能の回収率は非カニューレションラットでの尿の回収率の約 1/2 に減少した。したがって、本試験結果から吸収率を計算するのは不適當と考えられた。（参照 2）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[chl- ¹⁴ C]ノバルロン				[dif- ¹⁴ C]ノバルロン	
	2		1,000		2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	0.9	0.9	0.1	0.1	0.4	1.0
尿*	1.3	1.4	0.1	<0.1	4.7	4.7
糞	75.9	68.6	72.3	95.4	75.1	89.6
組織、消化管及 び内容物	14.3	27.4	25.3	2.5	13.0	6.7

* : ケージ洗浄液を含む

(4) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [chl-¹⁴C] ノバルロンを低用量、または高用量、[dif-¹⁴C] ノバルロンを低用量でそれぞれ単回経口投与、あるいは [chl-¹⁴C] ノバルロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

組織中放射能濃度は脂肪中で最も高く、次いで肝臓、脾臓、副腎、精巢上体、卵巣及びリンパ節で高濃度であった。低用量群と高用量群での組織中濃度を比較すると、高用量群での組織中濃度は約 50~90 倍高かった。また、低用量単回投与群と反復投与群を比較すると、反復投与群での組織中濃度は、3~5 倍高かった。低用量反復投与群の脂肪中の消失半減期 ($T_{1/2}$) は雄で 52 時間、雌で 56 時間であった。脂肪中の濃度が高いのは、ノバルロンが比較的代謝されにくく、また脂溶性が高い ($\log Pow=4.3$) ため、主に親化合物が脂肪組織に蓄積し、緩慢にしか組織外に排泄されないことに起因すると考えられた。タンパク結合量は脂肪中残留量の 1/10~1/5 程度であった。

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (投与回数)	性別	初回試料採取時 ^{a)}	投与 168 時間後
[chl- ¹⁴ C] ノバルロン	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	消化管 ^{b)} (25.9)、脂肪 ^{c)} (0.40~0.63)、副腎(0.62)、肝臓(0.52)、膵臓(0.27)、腸間膜リンパ節(0.25)、甲状腺(0.22)、腎臓(0.20)、肺(0.16)、顎下腺(0.16)、精巣上体(0.17)、胸骨(0.15)、大腿骨(0.14)、皮膚(0.13)、心臓(0.12)、カーカス ¹⁾ (0.11)、胸腺(0.10)、その他(0.10 未満)	脂肪(0.11~0.17)、大腿骨(0.11)、肝臓(0.08)、精巣上体(0.06)、腎臓(0.05)、副腎(0.05)、腸間膜リンパ節(0.05)、膵臓(0.03)、肺(0.02)、皮膚(0.02)、カーカス(0.02)、消化管(0.02)、その他(0.01 以下)
		雌	消化管(26.7)、副腎(0.67)、腸間膜リンパ節(0.52)、脂肪(0.49~0.97)、肝臓(0.48)、卵巣(0.31)、膵臓(0.28)、甲状腺(0.27)、腎臓(0.21)、顎下腺(0.20)、肺(0.19)、胸骨(0.19)、心臓(0.15)、皮膚(0.15)、胸腺(0.13)、子宮(0.13)、カーカス(0.12)、脾臓(0.10)、その他(0.10 未満)	脂肪(0.19~0.32)、副腎(0.13)、肝臓(0.10)、卵巣(0.09)、腸間膜リンパ節(0.07)、腎臓(0.06)、膵臓(0.04)、肺(0.03)、心臓(0.03)、皮膚(0.03)、消化管(0.03)、子宮(0.02)、大腿骨(0.02)、胸骨(0.02)、カーカス(0.02)、その他(0.01 以下)
	1,000 mg/kg 体重 (単回)	雄	消化管(11,700)、肝臓(23.6)、副腎(20.3)、腎臓(18.6)、脂肪(7.77~14.4)、膵臓(13.8)、脾臓(13.2)、腸間膜リンパ節(11.4)、肺(11.1)、心臓(6.46)、顎下腺(5.80)、精巣上体(4.28)、皮膚(3.73)、胸腺(2.18)、その他(2.0 未満)	脂肪(9.92~13.3)、精巣上体(5.4)、肝臓(4.76)、腸間膜リンパ節(4.28)、皮膚(3.73)、腎臓(2.49)、膵臓(1.74)、消化管(1.51)、副腎(1.21)、その他(1.0 未満)
		雌	消化管(12,000)、腎臓(25.8)、脾臓(24.8)、肝臓(22.0)、膵臓(21.1)、副腎(20.9)、脂肪(7.83~19.7)、腸間膜リンパ節(14.1)、卵巣(9.44)、肺(8.96)、心臓(6.95)、顎下腺(6.47)、甲状腺(5.48)、皮膚(3.06)、脳(2.42)、胸腺(1.46)、カーカス(0.12)、その他(2.0 未満)	膵臓(21.1)、脂肪(18.1~28.4)、副腎(8.13)、卵巣(7.17)、腸間膜リンパ節(6.58)、肝臓(4.82)、腎臓(2.75)、皮膚(2.63)、消化管(1.63)、顎下腺(1.27)、その他(1.0 未満)
	2 mg/kg 体重 (反復)	雄	消化管(34.8)、脂肪(2.86~4.71)、腸間膜リンパ節(1.96)、肝臓(1.68)、副腎(1.61)、膵臓(1.42)、精巣上体(1.00)、腎臓(0.84)、肺(0.69)、甲状腺(0.67)、顎下腺(0.55)、カーカス(0.50)、その他(0.5 未満)	脂肪(0.36~0.65)、副腎(0.24)、腸間膜リンパ節(0.24)、肝臓(0.23)、精巣上体(0.18)、腎臓(0.14)、膵臓(0.12)、その他(0.1 未満)
		雌	消化管(32.4)、脂肪(3.74~5.78)、腸間膜リンパ節(2.04)、副腎(2.10)、卵巣(1.75)、肝臓(1.66)、膵臓(1.44)、腎臓(0.84)、甲状腺(0.75)、子宮(0.68)、顎下腺(0.64)、肺(0.59)、皮膚(0.57)、胸骨(0.53)、カーカス(0.52)、胸腺(0.50)、その他(0.5 未満)	脂肪(0.47~0.84)、副腎(0.38)、卵巣(0.34)、肝臓(0.29)、腸間膜リンパ節(0.22)、腎臓(0.16)、膵臓(0.14)、肺(0.13)、子宮(0.12)、甲状腺(0.12)、心臓(0.11)、胸骨(0.10)、皮膚(0.10)、消化管(0.10)、その他(0.1 未満)

¹⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣をカーカスという (以下、同じ)。

[dif- ¹⁴ C] ノバルロン	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	消化管(18.7)、脂肪(0.70~0.90)、副腎(0.61)、腸間膜リンパ節(0.43)、脾臓(0.35)、肝臓(0.33)、甲状腺(0.31)、精巣上体(0.26)、腎臓(0.25)、皮膚(0.25)、肺(0.21)、顎下腺(0.21)、胸骨(0.20)、心臓(0.15)、カーカス(0.15)、筋(0.13)、骨髄(0.13)、脾臓(0.12)、胸腺(0.12)、脳(0.10)、その他(0.10 未満)	脂肪(0.08~0.12)、精巣上体(0.09)、副腎(0.05)、腸間膜リンパ節(0.04)、肝臓(0.03)、脾臓(0.02)、皮膚(0.02)、腎臓(0.01)、胸骨(0.01)、カーカス(0.01)、消化管(0.01)、その他(0.01 未満)
		雌	消化管(19.9)、脂肪(0.52~0.95)、副腎(0.63)、腸間膜リンパ節(0.53)、卵巣(0.31)、肝臓(0.29)、脾臓(0.29)、甲状腺(0.28)、腎臓(0.24)、皮膚(0.24)、肺(0.20)、胸骨(0.20)、顎下腺(0.18)、心臓(0.16)、子宮(0.14)、骨髄(0.14)、筋(0.14)、カーカス(0.14)、胸腺(0.13)、脾臓(0.12)、脳(0.10)、その他(0.10 未満)	脂肪(0.18~0.19)、卵巣(0.08)、間膜リンパ節(0.07)、副腎(0.05)、子宮(0.05)、肝臓(0.03)、脾臓(0.03)、腎臓(0.02)、胸腺(0.02)、顎下腺(0.02)、腸胸骨(0.02)、皮膚(0.02)、カーカス(0.02)、消化管(0.02)、肺(0.01)、心臓(0.01)、筋(0.01)、その他(0.01 未満)

a : [chl-¹⁴C]ノバルロン低用量単回投与群は投与 6.5 時間後、高用量単回投与群は投与 3 時間後、低用量反復投与群は投与 5 時間後、[dif-¹⁴C]ノバルロン低用量単回投与群は投与 8 時間後に採取した。

b : 内容物を含む。

c : 脂肪は腸間膜、腎臓周囲及び皮下の脂肪組織について測定した。

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]で得られた尿及び糞ならびに胆汁中排泄試験[1. (3)]の低用量単回投与群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、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 5 に示されている。

[chl-¹⁴C]ノバルロン投与群の尿中からは親化合物、代謝物 D 及び 12 種類の未同定成分が、一方、[dif-¹⁴C]ノバルロン投与群の尿中からは代謝物 A 及び 7 種類の未同定成分がそれぞれ検出された。

糞中の主要成分は親化合物であり、[chl-¹⁴C]ノバルロンの低用量投与群では代謝物 C 及び D が検出された。

[chl-¹⁴C]ノバルロン投与群の胆汁中からは親化合物、代謝物 C、D 及び 9 種類の未同定成分が、一方、[dif-¹⁴C]ノバルロン投与群の胆汁中からは親化合物、代謝物 A、B 及び 12 種類の未同定成分が検出されたが、いずれも量は非常に少なかった。

ラットにおける主要代謝経路は、クロロフェニル基とジフルオロフェニル基部位間のアミド結合の加水分解であると考えられた。(参照 2)

表5 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (投与回数)	性別	試料	ノバルロン	代謝物
[chl- ¹⁴ C] ノバルロン	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	0.1	D(0.7)
			糞	87.5	C(0.3)、D(0.1)
			胆汁	0.1	D(0.2)、C(0.1)
		雌	尿	<0.1	D(0.7)
			糞	89.5	C(0.2)、D(0.1)
			胆汁	0.1	D(0.2)、C(0.1)
	1,000 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	<0.1	D(<0.1)
			糞	90.1	nd
		雌	尿	0.1	D(<0.1)
			糞	86.7	Nd
	2 mg/kg 体重 (反復)	雄	尿	0.1	D(1.0)
			糞	76.9	C(1.0)、D(0.4)
雌		尿	0.3	D(1.1)	
		糞	72.8	C(1.2)、D(0.6)	
[dif- ¹⁴ C] ノバルロン	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	nd	A(10.6)
			糞	80.2	nd
			胆汁	<0.1	B(0.1)、A(<0.1)
		雌	尿	nd	A(12.0)
			糞	77.3	nd
			胆汁	0.1	B(0.2)

nd : 検出されず。

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

[chl-¹⁴C]ノバルロンまたは[dif-¹⁴C]ノバルロンをキャベツ(品種: Stonehead)に30~45 g ai/haで、①収穫8及び6週前もしくは、②収穫5及び2週前に2回散布した後、試料として茎葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

収穫時の総残留放射能濃度は0.234~0.448 mg/kgであった。総残留放射能(TRR)の82~90%はアセトニトリルにより植物体の表面から洗浄除去された。外葉及び内葉から抽出された放射性物質は8.0~15.3%TRRであった。全期間を通じ、その他の水溶性残留物は1.0%TRR以下、非抽出性残留物は2.8%TRR以下であった。これらの抽出された放射性物質はほとんどすべて

(95.6~99.9%) が親化合物であった。

キャベツに処理されたノバルロンはその大部分が外葉から検出され、検出された主要成分は親化合物であった。ノバルロンはキャベツにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。(参照 3)

(2) じゃがいも

[chl-¹⁴C]ノバルロンまたは[dif-¹⁴C]ノバルロンをじゃがいも(品種: Maris Peer)に 91~100 g ai/ha で収穫 43 及び 29 日前に 2 回散布した後、試料として葉と塊茎を採取し、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部の総残留放射能濃度は 2 回目の処理後、収穫 10 日前では減少していたが、収穫時に葉が枯れていたために乾燥による試料重量の減少により濃度は増加した(5.89~9.87 mg/kg)。放射能の大部分はアセトニトリルにより植物体の表面から洗浄除去された。葉から抽出された放射能は 15.5~18.7%TRR であった。全期間を通じ、水溶性残留物は 0.6%TRR 以下であり、非抽出性残留物は 1.2%TRR 以下であった。これらの抽出された放射性物質はほとんどすべて(96.4~99.6%)が親化合物であった。塊茎から検出された放射性残留物は極めて低い濃度(0.01 mg/kg 未満)だった。

茎葉部に処理されたノバルロンはその大部分が葉に残留し、塊茎には顕著な放射能が検出されないため、葉に処理されたノバルロンは塊茎に移行しないと考えられた。ノバルロンはじゃがいもにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。(参照 4)

(3) りんご

[chl-¹⁴C]ノバルロンまたは[dif-¹⁴C]ノバルロンをりんご(品種: ゴールデンドリシャス)に 25 g ai/ha で収穫 110 及び 90 日前の 2 回または収穫 110、90 及び 60 日前の 3 回散布し、試料として葉と果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

収穫時の果実の総残留放射能濃度は 2 回処理で 0.02 mg/kg、3 回処理で 0.03~0.04 mg/kg、葉の総残留放射能濃度は 2 回処理で 0.6~1.1 mg/kg、3 回処理で 0.9~2.9 mg/kg であった。アセトニトリルを用いた果実の表面洗浄液中の放射能は 47~57%TRR であった。果実から抽出された放射能は 41~50%TRR であり、その大部分は果皮から回収された。非抽出性放射能は 3~5%TRR であった。葉の表面洗浄液中の放射能は 72~82%TRR であった。葉から抽出された放射性物質は 18~26%TRR であった。非抽出性放射性能は 3%TRR 以下であった。これらの抽出された放射能はほとんど親化合物であり、果実(表面洗浄液と抽出液の合計)では 88.9%TRR 以上、葉では 92.6%TRR 以上検出された。他の成分は果実で 1.3%TRR (0.001 mg/kg) 及び葉で 1.7%TRR (0.024 mg/kg) 以下であった。また、ノバルロンを 3 回処理後の

防護袋で覆った果実からは放射能はほとんど検出されなかった（0.01 mg/kg 未満）。

りんごに処理したノバルロンの大部分は果皮から検出され、残留した放射能は親化合物のみであることから、ノバルロンはりんごにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。また、防護袋で覆った果実の試験結果より、移行はしないものと考えられた。（参照 5）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[chl-¹⁴C]ノバルロンまたは[dif-¹⁴C]ノバルロンを 0.13 mg/kg の用量で砂壤土（英国）に添加し、181 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が行われた。

抽出放射能は時間とともに減少し、181 日後では[chl-¹⁴C]ノバルロン及び[dif-¹⁴C]ノバルロンの添加試料でそれぞれ総処理放射能（TAR）の 64.0 及び 61.7%に減少した。[chl-¹⁴C]ノバルロンに関しては、土壌中結合残留物は 14 日後以降で 10%TAR 以上であり、一部残留試料について分画した結果は土壌中結合残留物の 65%がフミン画分、6%がフルボ酸画分、その他はフミン酸画分であった。[dif-¹⁴C]ノバルロンを処理した試料の土壌中結合残留物はすべての採取時点で 10%TAR 未満であった。[chl-¹⁴C]ノバルロンの主要分解物は分解物 C と同定され、この分解物は 7 日後に最大 18.1%TAR となり、120 日後では 4.9%TAR となった。他の分解物は分解物 D であり、14 日後以降で約 5%TAR 認められた。[dif-¹⁴C]ノバルロンの主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、最大で 26.5%TAR 生成した。揮発性物質の生成は[chl-¹⁴C]ノバルロン処理区では顕著でなく、4.3%TAR（120 日）が最大であった。[dif-¹⁴C]ノバルロンでは、揮発性放射能として ¹⁴CO₂ が時間とともに増加し、59 日後以降は約 20%TAR でほぼ一定となり、181 日で 26.5%TAR（累積）であった。他の分解物は分解物 A であったが、その量はわずかであり、さらに 6 種類の未同定分解物が 3.6%TAR 以下で検出された。

土壌中のノバルロンの推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 9.9 日及び試験期間（181 日）以上であった。主要分解物である分解物 C の推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 23.7 日及び試験期間（181 日）以上であった。（参照 6）

(2) 好氣的土壌中運命試験②

[chl-¹⁴C]ノバルロンを 0.13 mg/kg の用量で粘土、砂壤土及びシルト質埴壤土（英国）の各土壌に添加し 120 日間インキュベート（20℃、粘土は 10℃も実施）する好氣的土壌中運命試験が実施された。粘土、砂壤土及びシルト質埴壤土でのノバルロンの推定半減期はそれぞれ 12 日（20℃）及び 20 日

(10°C)、ならびに 10 及び 5 日であり、主要分解物である分解物 C の推定半減期はそれぞれ 50 日 (20°C) 及び 110 日 (10°C)、ならびに 46 及び 64 日であった。(参照 7)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [砂土 (宮崎)、軽埴土 (和歌山及び高知) 及び壤土 (北海道)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

ノバルロンの水溶解度 (3 µg/L、20°C) が小さく、土壌吸着係数を求めることができなかった。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[chl-¹⁴C]ノバルロンまたは[dif-¹⁴C]ノバルロンを pH 5.0 (酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0 (リン酸ナトリウム緩衝液)、pH 9.0 (ホウ酸ナトリウム緩衝液) の各緩衝液に 1.5 µg/L の濃度になるように加え、25°C (pH 9.0 は 50 及び 70 °C でも実施) において 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

推定半減期は、pH 9.0 では 25、50 及び 70°C において、それぞれ 101、1.2 及び 0.09 日であった。25°C、pH 5.0 及び 7.0 では変化が認められなかった。

pH 9.0 の緩衝液中から、分解物として分解物 A、B、C 及び D が同定された。(参照 9)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水、自然水)

オートクレーブ滅菌した蒸留水または除菌ろ過した自然水 (大阪、池水、pH 7.7) に、ノバルロンを 1.99 µg/L の濃度になるように処理し、25.0~25.5°C で 7 日間キセノンランプ光 (光強度: 56.7~62.2 W/m²、測定波長: 280~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

ノバルロンの残存率は 7 日後に蒸留水で 56.4%、自然水で 76.5% であり、推定半減期はそれぞれ 7.5 及び 15.1 日であった。遮光区の残存率は 7 日後に蒸留水では 102%、自然水では 93.2% であったので、ノバルロンの主な分解経路は光分解によると考えられた。(参照 10)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

[chl-¹⁴C]ノバルロンまたは[dif-¹⁴C]ノバルロンを pH 5.0 (酢酸ナトリウム緩衝液) の滅菌緩衝液に 1.5 µg/L の濃度になるように加え、25°C で 15 日間キセノンランプ光 (光強度: 42.8~49.2 W/m²、測定波長: 290~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

ノバルロンは試験終了時に約 65% TAR 残存し、推定半減期は、北緯 40°

の夏期の太陽光に換算して139日であった。分解物Bが23.6%TARを占め、他の分解物は少量(10%TAR以下)であった。ノバルロンは暗所対照溶液中でも分解し、15日間のインキュベート後には約85%TARが残存していた。(参照11)

(4) 水中光分解試験(自然水)

[chl-¹⁴C]ノバルロンまたは[dif-¹⁴C]ノバルロンを滅菌自然水(英国、湖水、pH 8.25)に約1.5 µg/Lの濃度になるように加え、25°Cで7日間キセノン光(光強度:39.1 W/m²、測定波長:300~400 nm)を照射し、ノバルロンの水中光分解試験が実施された。照射溶液中でのノバルロンは試験終了時に約42%TAR 残存し、推定半減期は東京(北緯 35°)の春期太陽光に換算して31.3日であった。分解物Bが19.4%TARを占め、他の分解物は少量であった(回収された放射能の10%以下)。ノバルロンは暗所対照溶液中でもわずかに分解し、7日間のインキュベーション後には約73%TARを占めていた。ノバルロンの主な水中光分解経路は、クロロフェニル基及びジフルオロフェニル基部位間のアミド結合の加水分解と考えられた。(参照12)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土(茨城)、沖積土・埴壤土(高知)を用いて、ノバルロン及び2種類の分解物B及びCを分析対象化合物とした土壌残留試験(圃場及び容器内)が実施された。

推定半減期は、表6に示されている。(参照13)

表6 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	土壌	推定半減期	
		ノバルロン	ノバルロン+ 分解物B及びC
圃場試験	火山灰土・埴壤土	6日	6日
	沖積土・埴壤土	25日	29日
容器内試験	火山灰土・埴壤土	34日	43日
	沖積土・埴壤土	25日	38日

6. 作物残留試験

キャベツ、トマト、ピーマン、なす等を用いて、ノバルロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙3に示されている。国内で栽培される農産物における最高値は、最終散布3日後に収穫したいちごの0.86 mg/kgであった。

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ノバルロンを暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 7 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からノバルロンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたふきを含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照 14、15、52、54、66、74)

表 7 食品中より摂取されるノバルロンの推定摂取量

	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)
キャベツ	0.17	22.8	3.88	9.8	1.67	22.9	3.89	23.1	3.93
トマト	0.50	24.3	12.2	16.3	8.15	25.1	12.6	25.0	12.5
ピーマン	0.18	4.4	0.79	2.0	0.36	1.9	0.34	3.7	0.67
なす	0.10	4.0	0.40	0.9	0.09	3.3	0.33	5.7	0.57
いちご	0.73	0.3	0.22	0.4	0.29	0.1	0.07	0.3	0.22
その他のきく科野菜	0.42	0.4	0.17	0.1	0.04	0.5	0.21	0.7	0.29
合計			17.7		10.6		17.4		18.2

注) ・残留値は、予想される使用時期・使用回数の中、最大の残留を示す試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 3)。

- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査(参照 77~79)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ノバルロンの推定摂取量(μg/人日)
- ・てんさいは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
- ・ふきは「その他のきく科野菜」の値を用いた。

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ネコ及びヒト血液を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表8に示されている。(参照16~25)

表8 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	雄 4 0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	ヘキソバル ビタル 睡眠	ICR マウス	雄 5 雌 5 0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群の 雌で睡眠時間 の延長。
呼吸循環器系	血圧、心拍数、 左心室収縮期 血圧、心電図、 大腿動脈血流 量・抵抗、呼 吸数、呼気量	ビーグ ル犬	雌 4 0、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
自律神経系	血圧、心拍 数、瞬膜	ネコ	雄 4 0、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
消化器系	小腸炭末輸 送能	ICR マウス	雄 10 0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10 0、500、 1,000、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
協調歩行	ICR マウス	雌 10	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿/電解質 排泄	SD ラット	雄 8 0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群に おいて0~2時 間の尿量減少。

血液系	溶血作用	ヒト	3	0、0.1、0.3、 1.0 mg/mL (<i>in vitro</i>)	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL	1.0 mg/mLに おいて非常に 弱い溶血作用。
	血液凝固	Wistar ラット	雄 12	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

8. 急性毒性試験

ノバルロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 26～28）

表 9 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		努力性呼吸、粗毛及び鼻部の 赤色汚れ
		>5.15	>5.15	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 29～31）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	8.3	819	1,670
	雌	4.7	8.9	871	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で T.Bil 増加、雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 32）

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・脾絶対重量増加	・尿量増加
10,000 ppm 以上	・Hb 及び RBC 減少、網状赤血球数及び MetHb 増加 ・脾髄外造血亢進 ・脾ヘモジデリン沈着増加	・網状赤血球数及び MetHb 増加 ・脾絶対及び比重量 ² 増加 ・脾髄外造血亢進 ・肝髄外造血亢進、クッパー細胞色素沈着増加
100 ppm 以上		・Hb 及び Ht 減少
50 ppm 以上	・T.Bil 増加	・RBC 減少 ・脾ヘモジデリン沈着増加

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹、回復群：一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	12.8	136	1,390
	雌	4.7	15.2	136	1,490

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・小葉周辺性肝細胞肥大	
1,000 ppm 以上	・脾絶対及び比重量増加 ・RBC 及び Ht 減少	・脾絶対及び比重量増加 ・網状赤血球数増加
100 ppm 以上	・T.Bil 増加 ・MetHb 減少、スルフヘモグロ ビン増加	・T.Bil 増加 ・RBC 及び Ht 減少
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、回復群：一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MCHC 減少、Heinz 小体増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 34）

表 14 90 日間亜急性毒性試験（イヌ、高用量）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日		・網状赤血球数増加 ・脾絶対及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日 以上	・MetHb 及び MCV 増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加	・MetHb 及び MCV 増加、Hb 及び RBC 減少 ・肝クッパー細胞色素沈着増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・MCHC 減少、Heinz 小体及び 網状赤血球数増加	・MCHC 減少、Heinz 小体増加

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口 [原体：10 mg/kg 体重/日（対照群のデータとして、同時に同じ動物室で実験したビーグル犬の 1 年間慢性毒性試験における対照群のデータを用いた）] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与群の雌雄で間質性肺炎、リンパ節洞内赤血球貪食（比較対照が 1 年間慢性毒性試験の動物なので週齢が異なる）、雄で WBC の増加、ALT 及び

Gluの上昇、雌で無機リン値の低下、網状赤血球数増加が認められた。

雌の網状赤血球数増加は変動範囲内(0.1~3.2%)であり、雄のWBCの増加は、先に実施した1,000 mg/kg体重/日投与群でWBCに異常が認められていないので、この変動は偶発的なものと考えられた。また、雄のALT及びGluの上昇、雌の無機リン値の低下は投与2週前に測定した値においても同様な傾向を示しているので、投与に関連する変化ではないと考えられた。病理組織所見は本系統の同年齢のイヌに通常認められる病変と同様であるとみられ、検体投与に関連する所見とはみなさなかつた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられた。(参照35)

(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、200、2,000及び20,000 ppm:平均検体摂取量は表15参照)投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表15 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		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	17.5	174	1,750
	雌	20.5	207	2,000

投与第7週に200 ppm投与群の雌1例が一般状態悪化のためと殺されたが、投与の影響とは考えられなかつた。

20,000 ppm投与群の雄で活動値の低下が認められたが、対照群の動物にも低下がみられているので、投与の影響とは考えられなかつた。20,000 ppm投与群の雌の第1週において、立ち上がり回数の減少がみられたが、第2週以降には認められず、運動量測定検査では一致するようなデータが得られなかつたので、投与の影響とは考えられなかつた。

2,000 ppm投与群の雌で第4週に体温上昇がみられたが、単発的な発生であるので、投与の影響とは考えられなかつた。

対照群及び20,000 ppm投与群の雌雄において、脛骨神経(膝部及び腓腹筋分岐部)及び坐骨神経(切痕部及び腿中部)に軸索変性が観察されたが、対照群でも発生していること、変性は軽微であることから投与の影響とは考えられなかつた。

本試験において、神経行動障害及び神経病理学的変化はいずれの用量においても認められなかつたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量20,000 ppm(雄:1,750 mg/kg体重/日、雌:2,000 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 36)

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

各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められたMCHC減少及び雄で認められたHowell-Jolly小体増加は、一過性の軽微な変化であったことから、投与の影響とは考えられなかった。また、雌雄で認められた胸骨及び大腿骨骨髓の造血充進は、検体投与が10 mg/kg 体重/日投与群のRBCに対し軽度の影響を与えていたことを示唆するが、他のRBC関連項目(Ht等)に一貫した異常がなかったこと、脾臓及び肝臓のヘモジデリン沈着(褐色色素沈着)が増加しなかったこと、貧血の代償性反応である骨髓の明瞭な造血充進がなかったことから、毒性とみなさなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でMCHC減少、Heinz小体増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表16 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び RBC 減少傾向、Hb 減少、MCV 及び MetHb 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝褐色色素細胞沈着増加* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び RBC 減少傾向 ・ 網状赤血球数増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝褐色色素細胞沈着増加*
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ 網状赤血球数増加 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾洞うっ血増加 ・ 胸骨及び大腿骨骨髓造血充進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 脾洞うっ血増加 ・ 胸骨及び大腿骨骨髓造血充進
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 主としてクッパー細胞内へのヘモジデリン沈着

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット [一群雌雄各 72 匹 (慢性毒性試験群; 一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群; 一群雌雄各 52 匹)] を用いた混餌 (原体: 0、25、700 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 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 17 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		25 ppm	700 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	30.6	884
	雌	1.4	39.5	1,110

各投与群で認められた毒性所見は表 18 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なかった。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 1.1 mg/kg 体重/日、雌: 1.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38)

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH、MCV 及び網状赤血球数増加、Hb 及び RBC 減少 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 増加 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着増加 ・ 腎皮質尿細管色素沈着頻度増加
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加、MCHC 減少 ・ 脾ヘモジデリン沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb、MCV、PLT 及び網状赤血球数増加、Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 脾比重量増加
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 1 年間慢性毒性試験群の雄の高用量のみで増加しており、同じ投与量の発がん性試験群では認められていない

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 51 匹、衛星群: 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、450 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照)

投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 19 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	450 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	53.4	800
	雌	4.3	63.3	913

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、450 ppm 以上投与群の雌雄で網状赤血球数増加、赤血球封入体増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 3.6 mg/kg 体重/日、雌: 4.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 39)

表 20 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・肝クッパー細胞色素沈着増加	・MCH 増加 ・肝比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加 ・腎皮質尿管色素沈着増加 ・副腎皮髄質セロイド沈着減少 ・脾うっ血増加
450 ppm 以上	・RBC、Ht、Hb 減少 ・網状赤血球数増加 ・赤血球封入体 (Heinz 小体、屈折小体、突出小体) 増加 ・脾腫大 ・脾髄外造血亢進 ・脾ヘモジデリン沈着増加 ・脾うっ血増加	・RBC、Ht、Hb 減少 ・網状赤血球数増加 ・赤血球封入体 (Heinz 小体、屈折小体、突出小体) 増加 ・脾比重量増加 ・脾腫大 ・脾及び肝髄外造血亢進 ・脾ヘモジデリン沈着増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、4,000 及び 12,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 21 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	74.2	298	895
		雌	90.7	361	1,080
	F ₁ 世代	雄	97.8	390	1,180
		雌	106	418	1,250

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

4,000 ppm 以上投与群の雄(F₁)でみられた精巣上体精子数の減少傾向は、背景データ(1415.4~2387.6×10⁶/mL)の範囲内に含まれる値であり、また、精巣及び精巣上体には投与に関連した影響は認められず、繁殖能に関する所見も対照群と同様であったので、精巣上体精子数の減少傾向は検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で脾比重量の増加、児動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 1,000 ppm (P 雄 : 74.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 90.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 97.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 106 mg/kg 体重/日)未満であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 40)

表 22 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	12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 脾ヘモジデリン沈着増加 腎絶対重量増加 精巣上体及び精囊比重量減少 肝小葉像明瞭 脾腫大 	<ul style="list-style-type: none"> 脾及び子宮広間膜ヘモジデリン沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾ヘモジデリン沈着増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 脾ヘモジデリン沈着増加 小葉周辺性肝細胞脂肪変性増加
	4,000 ppm 以上			<ul style="list-style-type: none"> 腎比重量増加 	
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加
児動物	12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾及び肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾比重量増加
	4,000 ppm 以上		4,000 ppm 以下 毒性所見なし		
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 		<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 250 mg/kg 体重/日以上投与群で体重及び摂餌量の増加が認められたが、1,000 mg/kg 体重/日においても剖検所見及び着床所見で投与による影響は認められなかった。

胎児にも検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与終了後の母動物に体重増加抑制が、300 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に第 5 胸骨分節不完全骨化発生率の増加が認められた。300 mg/kg 体重/日以上投与群における胎児の第 5 胸骨分節不完全骨化発生率の増加は統計学的に有意ではないが、用量相関性があり、かつ背景データ (3.30~16.9%) の範囲の上部にあることから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、300 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に第 5 胸骨分節不完全骨化発生率の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 42)

13. 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 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 23 に示されており、すべて陰性であったことから、ノバルロンに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 43~45)

表 23 遺伝毒性試験結果概要

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> (TA100、TA98、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト培養リンパ球	40~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ノバルロン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、投与後 168 時間に尿中に 0.6～19.9%TAR、糞中に 76.0～95.4%TAR が排泄され、体内残留は 0.1～4.3%TAR であった。主要排泄経路は糞中であると考えられた。組織中の濃度は脂肪中で最も高く、次いで肝臓、膵臓、副腎、精巣上体、卵巣及びリンパ節で高濃度であった。尿中より同定された代謝物は A 及び D であった。糞中から検出した主要成分は未変化体であった。主要代謝経路はクロロフェニル基とジフルオロフェニル基の間のアミド結合の加水分解であると考えられた。

キャベツ、じゃがいも及びりんごを用いた植物体内運命試験が実施され、ノバルロンは植物体においてほとんど代謝を受けないと考えられた。可食部への移行性は低く防護袋で覆ったりんご果実を用いた試験でも移行は認められなかった。

キャベツ、トマト、ピーマン、なす等を用いて、ノバルロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内で栽培される農産物における最高値は、最終散布 3 日後に収穫したいちごの 0.86 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ノバルロン投与による影響は、主に血液（RBC 関連項目）及び肝臓に認められた。血液に認められた影響については、ノバルロンの代謝物を介して、メトヘモグロビンが形成されたことによると考えられた。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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をノバルロン（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 24 に示されている。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 世代繁殖試験において無毒性量が求められていないが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において 90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量より小さい無毒性量が求められていること及び 2 世代繁殖試験において繁殖能に対する影響は認められず、認められた所見は他の毒性試験と同様のパターンであったので、無毒性量の最小値であったラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)の設定根拠とすることとした。

表 24 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 ³
ラット	90日間 亜急性毒性 試験	雄：－ 雌：－	雄：4.2 雌：4.7	雄：T.Bil 増加 雌：RBC 減少等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	雄：1,750 雌：2,000	雄：－ 雌：－	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：1.1 雌：1.4	雄：30.6 雌：39.5	雌雄：MetHb 増加等 (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：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物及び児動物 P 雄：74.2 P 雌：90.7 F ₁ 雄：97.8 F ₁ 雌：106	親動物 雌雄：脾比重量増加 児動物 雌雄：肝比重量増加 (繁殖能に対する影響は認 められない)
	発生毒性 試験	母動物及び胎児： 1,000	母動物及び胎児： －	母動物及び胎児：毒性所見な し (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性毒性 試験	雄：4.2 雌：4.7	雄：12.8 雌：15.2	雌雄：T.Bil 増加等
	18カ月間 発がん性 試験	雄：3.6 雌：4.3	雄：53.4 雌：63.3	雌雄：網状赤血球数増加、赤 血球封入体増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：300 胎児：100	母動物：1,000 胎児：300	母動物：体重増加抑制 胎児：第5胸骨分節不完全骨 化発生率増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性毒性 試験①	雄：－ 雌：－	雄：100 雌：100	雌雄：MCHC 減少、Heinz 小体増加等

³：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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 ³
	90日間 亜急性毒性 試験②	雄：10 雌：10	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	雄：10 雌：10	雄：100 雌：100	雌雄：MCHC 減少、Heinz 小体増加等

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

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1.1 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0.011 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.011 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)	混餌投与
(無毒性量)	1.1 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
A	2,6-ジフルオロ安息香酸
B	2,6-ジフルオロベンズアミド
C	1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]ウレア
D	3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)アニリン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
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))
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
MetHb	メトヘモグロビン量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

・我が国の圃場の試験

作物名 (栽培形態) 実施年度	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
てんさい (露地) 2002年度	2	EC	71	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) 2001年度	2	EC	85	3	7 14 21	0.33 0.27 0.21	0.17 0.11 0.08
トマト (施設) 2000年度	2	EC	85~137	4	1 3 7	0.32 0.33 0.32	0.21 0.21 0.23
ミニトマト (施設) 2005年度	2	EC	106~128	4	1 3 7	0.67 0.73 0.60	0.50 0.50 0.42
ピーマン (施設) 2004年度	2	EC	57	4	1 3 7	0.24 0.18 0.11	0.18 0.14 0.10
なす (施設) 2000年度	2	EC	78~89	4	1 3 7	0.15 0.17 0.07	0.10 0.08 0.04
いちご (施設) 2002年度	2	EC	85~119	4	1 3 7	0.85 0.86 0.72	0.73 0.64 0.58
ふき (施設) 2007年度	2	EC	128	2	7 14 21	0.50 0.32 0.16	0.42 0.27 0.13

・北米の圃場の試験

作物名 (栽培形態)	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
りんご (露地)	4	WDG	365~399	3	14	0.88	0.67
	1			6	0	1.04	0.94
	1			6	3	0.91	0.79
	1			6	7	0.69	0.61
	18			6	14	1.15	0.61
	1			6	28	0.77	0.75
りんご (露地)	4	WDG	371~1156 ¹⁾	6	14	0.56	0.41
なし (露地)	1	WDG	364~385	6	0	0.86	0.74
	1			6	3	0.67	0.61
	1			6	7	0.53	0.51
	10			6	14	1.95	0.88
	1			6	28	0.30	0.28
なし (露地)	2	WDG	372~377 ¹⁾	6	14	0.81	0.61

・ 韓国の圃場の試験

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
とうがらし 2005年	1	SC	100	3	1	0.28	0.27
				3	3	0.24	0.22
				3	5	0.21	0.20
				3	7	0.10	0.09
とうがらし (葉) 2005年	1	SC	100	3	1	11.6	11.2
				3	3	9.74	9.45
				3	5	8.63	7.79
				3	7	4.26	4.14

注) EC:乳剤、WDG:顆粒水和剤、SC:フロアブル

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

1):有効成分量は同じであるが、濃度を薄めて使用している。

<参照>

- 1 農薬抄録ノバルロン（殺虫剤）：（株）エス・ディー・エス バイオテック、2003年、一部公表（URL：<http://www.acis.go.jp/syouroku/novaluron/index.htm>）
- 2 ¹⁴C-標識ノバルロンを用いたラット体内における代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
- 3 キャベツにおける代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
- 4 ジャガイモにおける代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
- 5 りんごにおける代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
- 6 好氣的土壌代謝試験（分解経路）（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1999年、未公表
- 7 好氣的土壌における代謝試験（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1999年、未公表
- 8 土壌吸着試験：日本エコテック株式会社、2001年、未公表
- 9 加水分解試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
- 10 ノバルロンの水中分解性：日本エコテック（株）、2001年、未公表
- 11 ¹⁴C-ノバルロン水中光分解：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
- 12 ¹⁴C-ノバルロン水中光分解－自然水：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2002年、未公表
- 13 ノバルロンの土壌残留試験成績：（株）エス・ディー・エス バイオテックつくば研究所、2001年、未公表
- 14 ノバルロンの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2001年、未公表
- 15 ノバルロンの作物残留試験成績：（株）エス・ディー・エス バイオテックつくば研究所、2001年、未公表
- 16 Irwin法を用いた一般状態観察（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
- 17 ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
- 18 循環器および呼吸器系に及ぼす影響（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
- 19 自律神経系に対する影響（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
- 20 小腸輸送能に及ぼす影響（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
- 21 胃液分泌に及ぼす影響（幽門結紮法）（GLP対応）：ハンティンドンライフサイエンス

- 社（英国）、2000年、未公表
- 22 協調運動に及ぼす影響（回転棒試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
 - 23 尿及び電解質排泄に及ぼす影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
 - 24 溶血作用の評価（*in vitro* 試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
 - 25 血液凝固に及ぼす影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
 - 26 ラットにおける経口急性毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
 - 27 ラットにおける経皮急性毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンリサーチセンター社（英国）、1998年、未公表
 - 28 ラットにおける吸入急性毒性試験（GLP 対応）：インベレスクリサーチインターナショナル社（英国）、1992年、未公表
 - 29 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンリサーチセンター社（英国）、1988年、未公表
 - 30 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンリサーチセンター社（英国）、1988年、未公表
 - 31 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1997年、未公表
 - 32 ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験（含4週間回復試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
 - 33 マウスを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験（含8週間回復試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
 - 34 イヌにおける90日間反復経口カプセル投与毒性試験（含4週間回復試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
 - 35 イヌにおける90日間反復経口カプセル投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998年、未公表
 - 36 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：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2002年、未公表
 - 37 イヌにおける52週間反復経口カプセル投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1999年、未公表
 - 38 ラットを用いた混餌投与による24ヶ月間慢性毒性・発がん性併合試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
 - 39 マウスを用いた飼料混入投与による18ヶ月間発癌試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000年、未公表
 - 40 ラットを用いた繁殖試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、

- 1999年、未公表
- 41 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英国)、1997年、未公表
 - 42 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英国)、1998年、未公表
 - 43 細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英国)、1997年、未公表
 - 44 ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 復帰変異試験 (GLP 対応) : ライフサイエンスリサーチ社 (英国)、1992年、未公表
 - 45 マウスにおける *in vivo* 染色体異常試験 (小核試験) (GLP 対応) : ハンティンドンリサーチセンター社 (英国)、1989年、未公表
 - 46 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-33.pdf>)
 - 47 第18回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai18/index.html>)
 - 48 第2回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai2/index.html>)
 - 49 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-18.pdf>)
 - 50 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 (平成16年6月4日付、平成16年厚生労働省告示第233号)
 - 51 農薬抄録ノバルロン (殺虫剤) 改訂版 : (株) エス・ディー・エス バイオテック、2004年、一部公表 (URL : <http://www.acis.go.jp/syouroku/novaluron/index.html>)
 - 52 ノバルロンの作物残留性試験成績 (てんさい) : (財) 残留農薬研究所、2003年、未公表
 - 53 安全性評価資料ノバルロン (殺虫剤) 改訂版 : (株) エス・ディー・エス バイオテック、2004年、未公表
 - 54 ノバルロンの作物残留性試験成績 (りんご、なし) : ピーティアールエルウエスト社、2002年、未公表
 - 55 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/uke-170214-novaluron.pdf>)
 - 56 第84回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai84/index.html>)
 - 57 第33回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai33/index.html>)
 - 58 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 (平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号)
 - 59 食品健康影響評価について

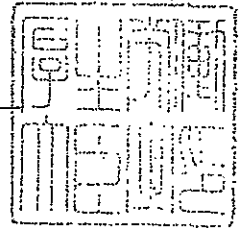
- (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-novaluron-180718.pdf>)
- 60 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 61 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai2/index.html)
- 62 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-novaluron-181026.pdf>)
- 63 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 19 年 5 月 31 日付、平成 19 年厚生労働省告示第 206 号）
- 64 食品健康影響評価について (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-190626.pdf>)
- 65 農薬抄録ノバルロン（殺虫剤）改訂版：（株）エス・ディー・エス バイオテック、2007 年、一部公表 (URL : <http://www.acis.go.jp/syouroku/novaluron/index.html>)
- 66 ノバルロンの作物残留試験成績（ピーマン、いちご、ミニトマト）：（株）エス・ディー・エス バイオテック、2007 年、未公表
- 67 第 196 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai196/index.html>)
- 68 第 23 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_dai23/index.html)
- 69 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-novaluron-190906.pdf>)
- 70 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 20 年 4 月 30 日付、厚生労働省告示第 296 号）
- 71 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-novaluron-201209.pdf>)
- 72 農薬抄録ノバルロン（殺虫剤）改訂版：（株）エス・ディー・エス バイオテック、2008 年、未公表
- 73 ノバルロン 10%SC の作物（唐辛子）残留性試験報告書：韓国三共公農業研究所、2005 年、未公表
- 74 ノバルロンの作物残留試験成績（ふき）：（株）エス・ディー・エス バイオテック、2007 年、未公表
- 75 第 266 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai266/index.html>)
- 76 第 47 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_dai47/index.html)
- 77 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 78 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 79 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年

厚生労働省発食安第0519004号

平成21年5月19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

プロヒドロジャスモン

平成21年6月12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5月19日厚生労働省発食安第0519004号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくプロヒドロジャスモンに係る食品規格（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。

(別添)

プロヒドロジャスモン

1. 品目名：プロヒドロジャスモン (Prohydrojasmon)

2. 用途：植物成長調整剤

植物ホルモンであるジャスモン酸様物質である。本剤は、早生りんご等に対する着色成熟促進及びみかんの浮皮軽減等の効果が確認されている。

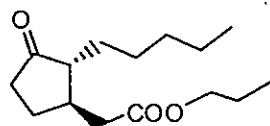
3. 化学名：

propyl (1*RS*, 2*RS*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate

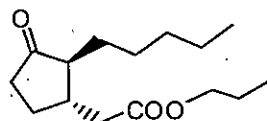
(containing 10±2% propyl (1*RS*, 2*SR*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate) (IUPAC)
cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, propyl ester (CAS)

4. 構造式及び物性

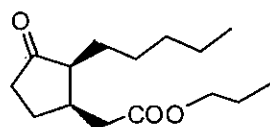
プロヒドロジャスモン (以下、PDJ) は4つの光学異性体が存在し、*trans*-PDJ 87%以上及び *cis*-PDJ 12%以下の混合物である。



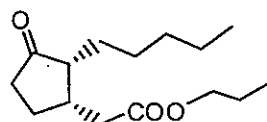
(1*R*,2*R*)-PDJ (*trans*-PDJ)



(1*S*,2*S*)-PDJ (*trans*-PDJ)



(1*R*,2*S*)-PDJ (*cis*-PDJ)



(1*S*,2*R*)-PDJ (*cis*-PDJ)

分子式	$C_{15}H_{26}O_3$
分子量	254.36
水溶解度	60.2 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.1$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用作物の範囲及び使用方法

本薬の使用目的の範囲及び使用方法是以下のとおり。

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

5% プロヒドロジャスモン液剤

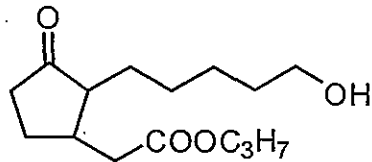
作物名	使用目的	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヒドロジャスモンを含む農薬の総使用回数
りんご	着色促進	500倍	収穫開始予定日の 30～25日前 但し、収穫14日前まで	1回	立木 全面散布	1回
ぶどう			満開後35～40日 但し、収穫30日前まで		果房散布	
みかん	浮皮軽減	1000倍～ 2000倍	収穫予定の 3ヶ月前 但し、収穫45日前まで		ジベレリン 3.3～5ppm 液に加用、 果実散布	

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プロヒドロジャスモン（以下、PDJ）
- ・5'-ヒドロキシジャスモン酸プロピル（以下、代謝物5'-OH-PDJ）



代謝物 5'-OH-PDJ

② 分析法の概要

- ・PDJ

アセトンにより抽出しヘキサンに転溶した後、シリカゲルカラム等で精製後、GC-MS、LC-MS あるいは LC-MS/MS で定量する。

GC-MS を用いた場合は、4種の化合物を *trans*-PDJ 及び *cis*-PDJ の2本のピークとして検出したそれぞれのピーク面積の合計値を用いて、総PDJ分析値を算出する。

また、LC-MS あるいは LC-MS/MS を用いた場合は、4種の化合物を1本のピークとして測定を行う。

・代謝物 5'-OH-PDJ

アセトンにより抽出しヘキサンに転溶した後、アセチル化を行い、シリカゲルカラム等で精製後、ガスクロマトグラフで定量する。

4種の化合物を *trans*-5'-OH-PDJ 及び *cis*-5'-OH-PDJ の2本のピークとして GC-MS により検出したそれぞれのピーク面積の合計値を用いて、総 5'-OH-PDJ 分析値を算出する。

または、アセトンにより抽出しヘキサンに転溶した後、シリカゲルカラム等で精製後、LC-MS 又は LC-MS/MS を用いて定量する。この場合は4種の化合物を1本のピークとして測定を行う。

定量限界 PDJ : 0.001~0.004 ppm

代謝物 5'-OH-PDJ : 0.001~0.004 ppm

(2) 作物残留試験結果

① りんご

りんご (果実) を用いた作物残留試験 (2例) において、5%液剤の500倍希釈液を1回樹冠散布 (600L/10a) したところ、散布後14~30日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

PDJ : <0.001、<0.001 ppm

代謝物 5'-OH-PDJ : <0.001、<0.001 ppm

② ぶどう

ぶどう (果実) を用いた作物残留試験 (1例) において、5%液剤の2,000倍希釈液を1回花果房浸漬処理した後、1,000倍及び500倍希釈液をそれぞれ1回ずつ樹冠全面散布 (150L/10a) したところ、散布後30~60日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

PDJ : <0.001 ppm

代謝物 5'-OH-PDJ : <0.001 ppm

ぶどう (果実) を用いた作物残留試験 (1例) において、5%液剤の2,000倍希釈液を1回花果房浸漬処理した後、1,000倍及び500倍希釈液をそれぞれ1回ずつ樹冠全面散布 (150L/10a) したところ、散布後30~60日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

PDJ : <0.002 ppm

代謝物 5'-OH-PDJ : <0.002 ppm

③みかん

みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、5%液剤の1,000倍希釈液を3回樹冠全面散布（250, 330L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量^{注1}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。
注2)

PDJ：<0.002、<0.002 ppm

代謝物 5'-OH-PDJ：<0.002、<0.002 ppm

みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、5%液剤の1,000倍希釈液を3回樹冠全面散布（250, 330L/10a）したところ、散布後13～28日の最大残留量^{注1}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。
注2)

PDJ：0.008、0.008 ppm

代謝物 5'-OH-PDJ：<0.004、<0.004 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」）

注2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

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10月7日付け厚生労働省発食安第1007004号により食品安全委員会あて意見を求めたプロヒドロジャスモ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：14.4 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：0.14 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、いずれの国においても残留基準値は設定されておらず、本剤の使用も認められていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロヒドロジャスモン

作物残留試験において、プロヒドロジャスモン本体及び代謝物 5'-OH-PDJ の分析が行われているが、代謝物の分析結果は全て定量下限値未満であったことから、規制対象としてはプロヒドロジャスモ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プロヒドロジャスモン（親化合物のみ）と設定されている。

(2) 基準値案

別添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プロヒドロジャスモ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	0.1
幼小児（1～6歳）	0.2
妊婦	0.0
高齢者（65歳以上）	0.1

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

プロヒドロジャスモン 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) 【プロヒドロジャスモン/代謝物5'-OH-PDJ】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
りんご (果実)	2	5%液剤	500倍散布 600L/10a	1回	14, 21, 30日	圃場A:<0.001/<0.001	圃場B:<0.001/<0.001
ぶどう (果実)	1	5%液剤	2000倍花房浸漬 +1000倍散布150L/10a +500倍散布150L/10a	1+1+1回	30, 45, 60日	圃場A:<0.001/<0.001 (3回, 30日/3回, 30日) (#)	
ぶどう (果実)	1	5%液剤	2000倍花房浸漬 +1000倍散布150L/10a +500倍散布150L/10a	1+1+1回	30, 45, 60日	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 30日/3回, 30日) (#)	
みかん (果肉)	2	5%液剤	1000倍散布 250、330L/10a	3回	14, 28日	圃場A:<0.002/<0.002 (3回, 14日/3回, 14日) (#)	
					13, 27日	圃場B:<0.002/<0.002 (3回, 13日/3回, 13日) (#)	
みかん (果皮)	2	5%液剤	1000倍散布 250、330L/10a	3回	14, 28日	圃場A:0.008/<0.004 (3回, 14日/3回, 14日) (#)	
					13, 27日	圃場B:0.008/<0.004 (3回, 13日/3回, 13日) (#)	

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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	
みかん	0.05		申			<0.002(#), <0.002(#)
りんご	0.05	0.05	○			<0.001, <0.001
ぶどう	0.05	0.05	○			<0.001(#) / <0.002(#)
その他のスパイス	0.05		申			0.008(#), 0.008(#)(みかんの果皮)

注) 基準値案は、作物残留試験結果のほか、想定される暴露量が著しく小さいことなどから、分析の効率性を鑑み設定した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

プロヒドロジャスモン推定摂取量 (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
みかん	0.05	2.1	1.8	2.3	2.1
りんご	0.05	1.8	1.8	1.5	1.8
ぶどう	0.05	0.3	0.2	0.1	0.2
その他のスパイス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計		4.1	3.8	3.9	4.1
ADI比 (%)		0.1	0.2	0.0	0.1

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15年	4月26日	初回農薬登録
平成16年	8月9日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:ぶどう)
平成16年	8月20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16年	8月26日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成16年	9月22日	第17回農薬専門調査会
平成16年12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17年	1月18日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成17年	1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
平成17年	2月17日	食品安全委員会(報告)
平成17年	2月17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17年	3月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成17年	9月16日	残留農薬基準告示
平成20年	9月3日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:みかん)
平成20年10月	7日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年10月	9日	食品安全委員会(要請事項説明)
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8日	食品安全委員会(報告)
平成21年	1月8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	5月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年	5月20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所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食生活科学科教授 |
| 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 |

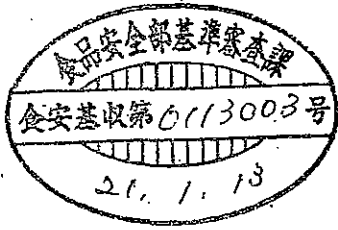
(○：部会長)

答申（案）

プロヒドロジャスモン

食品名	残留基準値 ppm
みかん	0.05
その他のスパイス(注)	0.05

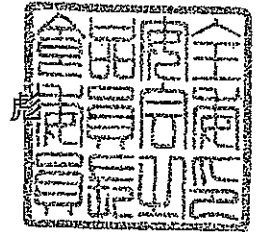
(注)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しようが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 1 3 号
平成 21 年 1 月 8 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 10 月 7 日付け厚生労働省発食安第 1007004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロヒドロジャスモ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

プロヒドロジャスモンの一日内摂取許容量を 0.14 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プロヒドロジヤスモン

(第2版)

2009年1月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 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	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) ぶどう	12
(2) 水稻	12
(3) みかん	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験	15
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	16
7. 一般薬理試験	17
8. 急性毒性試験	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19

10. 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).....	20
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	21
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	22
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス).....	23
12. 生殖発生毒性試験.....	23
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	23
(2) 発生毒性試験(ラット).....	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	25
13. 遺伝毒性試験.....	25
III. 食品健康影響評価.....	27
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	30
・別紙2: 検査値等略称.....	31
・参照.....	32

<審議の経緯>

—第一版関係—

- 2003年 4月 26日 初回農薬登録
- 2004年 8月 9日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ぶどう）
- 2004年 8月 20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0820001号）、関係書類の接受（参照1～41）
- 2004年 8月 26日 第59回食品安全委員会（要請事項説明）（参照42）
- 2004年 9月 22日 第17回農薬専門調査会（参照43）
- 2004年 12月 9日 第73回食品安全委員会（報告）
- 2004年 12月 9日 より2005年1月5日 国民からの御意見・情報の募集
- 2005年 2月 16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
- 2005年 2月 17日 第82回食品安全委員会（報告）（参照44）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2005年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照45）

—第二版関係—

- 2008年 9月 3日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：みかん）
- 2008年 10月 7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1007004号）、関係書類の接受（参照49～53）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（要請事項説明）（参照54）
- 2008年 12月 9日 第46回農薬専門調査会幹事会（参照55）
- 2009年 1月 6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 1月 8日 第268回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (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
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
布柴達男

根岸友恵
林 眞
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

(2008年3月31日まで)

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

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

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

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(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
根岸友惠

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

ジャスモン酸誘導体（植物ホルモン）の植物成長調整剤であるプロヒドロジャスモン（CAS No. 158474-72-7）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝（ラット）、植物代謝（ぶどう、水稻及びみかん）、土壤中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合試験（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、プロヒドロジャスモン投与による影響は主に肝臓、腎臓、体重変化及び摂餌量に対して認められた。神経毒性、発がん性、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、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の14.4 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0.14 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

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロヒドロジャスモン

英名：prohydrojasmon (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：プロピル(1*RS*,2*RS*)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテート
(プロピル(1*RS*,2*SR*)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテートを
10±2% 含む)

英名：propyl (1*RS*,2*RS*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate
(containing 10±2% propyl (1*RS*,2*SR*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)
acetate)

CAS (No.158474-72-7)

和名：シクロペンチル酢酸 3-オキソ-2-ペンチル プロピルエステル

英名：cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, propyl ester

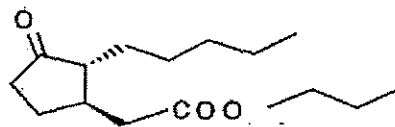
4. 分子式

$C_{15}H_{26}O_3$

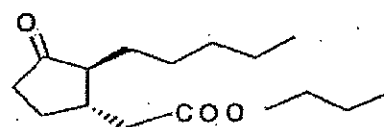
5. 分子量

254.36

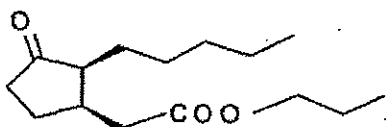
6. 構造式



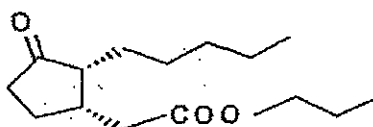
(1*R*,2*R*)体



(1*S*,2*S*)体



(1*R*,2*S*)体



(1*S*,2*R*)体

7. 開発の経緯

植物ホルモンであるジャスモン酸 (2- $\{(1R,2R)\}$ -3-oxo-2- $\{[(Z)\text{-pent-2-enyl}]\text{cyclopentyl}\}$ acetate) は、1962年にジャスモン酸メチルエステルとしてジャスミン花より単離された。ジャスモン酸を母核とする誘導体プロヒドロジャスモンは、1993年に日本ゼオン株式会社により開発され、2003年4月に初めて我が国で登録された。プロヒドロジャスモンは隣り合う2個の不斉炭素があり、 $1R,2R$ 体と $1S,2S$ 体は側鎖がトランス体の対掌体に、 $1R,2S$ 体と $1S,2R$ 体は側鎖がシス体の対掌体となっている。トランス体が比較的多く、シス体は $10\pm 2\%$ である¹。

今回、明治製菓株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請(みかん)がなされている。

¹ 以下の試験では対掌体は分離していない。また、特に断りがない場合は、プロヒドロジャスモンは上記異性体の混合物を指す。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、プロヒドロジャスモンのシクロペンチル環の1及び5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-プロヒドロジャスモン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はプロヒドロジャスモンに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に¹⁴C-プロヒドロジャスモンを20 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または2,000 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回強制経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中放射能濃度推移は表1に示されている。（参照2）

表1 全血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	20		2,000	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	0.5	0.5	8	8
C _{max} (µg/mL)	9.62	9.67	294	525
T _{1/2} (時間)	2.0	2.4	7.5	12.7

(2) 排泄

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に¹⁴C-プロヒドロジャスモンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後24及び72時間の尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

低用量群では投与後24時間、高用量群では投与後72時間に、総投与放射能（TAR）の90%以上が尿及び糞中に排泄され、主要排泄経路は尿中であった。尿中排泄率の値から、吸収率は低用量群で86%以上、高用量群で79%以上と推定された。（参照2）

表2 投与後24及び72時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	20 mg/kg 体重				2,000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後24時間	83.5	7.1	84.2	6.2	42.5	4.10	43.5	6.01
投与後72時間	85.7	8.5	87.9	7.1	77.4	12.8	88.7	12.5

(3) 胆汁中排泄

Fischer ラット（一群雄各 3 匹）に ^{14}C -プロヒドロジヤスモンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、総胆管から経時的に胆汁を採取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 3 に示されている。

低用量群で 30.4%TAR、高用量群で 8.7%TAR が投与後 48 時間の胆汁中に排泄され、腸肝循環が示唆された。（参照 2）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	
	20 mg/kg 体重	2,000 mg/kg 体重
胆汁	30.4	8.7
尿*	54.8	65.3
糞	2.4	2.1

*：ケージ洗浄液を含む。

(4) 体内分布

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に ^{14}C -プロヒドロジヤスモンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、体内分布試験が実施された。なお、投与 96 時間後の試料については、排泄試験 [1. (2)] のラット（雌雄各 3 匹）が用いられた。

主要組織の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

主要組織の放射能濃度は、投与量及び性別にかかわらず、 T_{\max} 時に最も高かった。血漿より高い分布がみられたのは、低用量群では、胃、腎臓及び肝臓、高用量群では、胃、小腸、大腸及び肝臓であった。各組織とも消失は速やかであり、投与 96 時間後の組織内濃度は、高用量群で褐色及び白色脂肪にそれぞれ $20\ \mu\text{g/g}$ 、骨に $7\ \mu\text{g/g}$ 分布したことを除き、いずれの組織でも不検出であった。（参照 2）

表 4 主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{\max} 付近*	投与 96 時間後
20	雄	胃(120)、腎臓(68.3)、肝臓(23.7)、血漿(20.0)	すべて不検出
	雌	胃(132)、腎臓(54.8)、肝臓(25.1)、血漿(20.3)	すべて不検出
2,000	雄	胃(5,310)、小腸(1,720)、大腸(550)、血漿(540)	白色脂肪(20)、その他不検出
	雌	胃(2,530)、小腸(720)、大腸(620)、肝臓(490)、血漿(480)	褐色脂肪(20)、白色脂肪(20)、骨(7)、その他不検出

*：低用量群は投与 0.5 時間後、高用量群は投与 8 時間後。

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験 [1. (2)] で得られた投与後 48 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (3)] で得られた投与後 48 時間の胆汁及び糞を用いた代謝物同定・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 5 に示されている。

主要代謝物は、尿及び糞中では M4 及び M5、胆汁中では M2 であった。

プロヒドロジャスモンのラットにおける主要代謝経路は、プロピルエステルの加水分解による M2 の生成と、それに続く酸化及び抱合体生成であると考えられた。(参照 3)

表 5 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	プロヒドロジャスモン	代謝物
20	雄	尿	—	M5(35.7)、M4(31.9)、M2(3.4)、M3(2.1)、 未同定 1(1.2)、M6(1.1)、未同定 2(0.4)、 その他*(0.8)
		糞	—	M4(2.8)、M5(1.8)、M2(0.4)、M6(0.4)、 未同定(0.3)、未同定(0.1)、その他*(1.7)
	雌	尿	—	M4(40.0)、M5(22.0)、M2(3.7)、M7(2.4)、 M6(1.9)、未同定 1(1.4)、未同定 2(1.1)、 M3(0.5)、その他*(3.7)
		糞	—	M5(2.3)、M4(2.0)、M2(0.4)、M6(0.3)、 未同定 2(0.2)、未同定 1(0.1)、その他*(1.1)
2,000	雄	尿	—	M5(51.4)、M4(8.9)、M2(3.7)、M3(3.4)、 M6(0.9)、未同定 1(0.9)、その他*(2.4)
		糞	0.4	M4(2.8)、M5(2.4)、M2(1.3)、M6(0.7)、 未同定 2(0.3)、未同定 1(0.2)、その他*(0.9)
	雌	尿	—	M5(46.7)、M4(8.3)、M2(7.2)、未同定 2(5.4)、M3(4.8)、M6(3.0)、未同定 1(1.3)、 その他*(2.6)
		糞	0.5	M2(2.4)、M6(1.3)、M4(1.1)、M5(1.0)、 未同定 2(0.2)、未同定 1(0.1)、その他*(3.3)
20	雄	胆汁	—	未同定 2(6.7)、M2(5.5)、M7(4.1)、 M6(1.1)、M5(0.2)、その他**(2.9)
2,000	雄	胆汁	—	M2(2.0)、未同定 2(1.5)、M7(0.9)、 M6(0.4)、M5(0.1)、その他**(1.6)

— : 不検出

* : 0.1~1%TAR の範囲内の代謝物 (18 種類) の合計。

** : 0.1~1%TAR の範囲内の代謝物 (7 種類) の合計。

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

ポット栽培のぶどう(品種:巨峰)に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 200 g ai/ha の施用量で散布処理し、処理直後ならびに処理 7、14 及び 28 日後に収穫した果実、葉及び茎を試料とした植物体内運命試験が実施された。

ぶどう全体及び各部位における放射能分布は表 6 に示されている。

ぶどう全体における放射能総量に経時的な変化はみられないものの、ぶどう体内では、茎葉から果実へ移行する傾向があった。

表 6 ぶどう全体及び各部位における放射能分布

採取時期		処理直後	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 28 日後
ぶどう全体 (%TAR)		21.5	19.4	24.2	24.5
各部位における分布 (%TRR)	葉	66.6	57.3	47.8	54.3
	茎	19.8	12.7	11.1	10.8
	果実	13.6	30.0	41.1	34.9

処理 28 日後の葉には、ぶどう全体の総残留放射能 (TRR) の 54.3% (5.51 mg/kg) が分布した。親化合物は 2.3%TRR (0.23 mg/kg) であり、主要代謝物として、M10 が 4.5%TRR (0.45 mg/kg)、M11 が 10.3%TRR (1.02 mg/kg) 認められたが、その他の代謝物はすべて 3.7%TRR (0.37 mg/kg) 以下であった。茎には 10.8%TRR (0.88 mg/kg) が分布し、親化合物が 5.4%TRR (0.40 mg/kg) 認められたが、代謝物はすべて 0.8%TRR (0.06 mg/kg) 以下であった。果実には 34.9%TRR (0.31 mg/kg) が分布し、主要代謝物として M12 が 7.0%TRR (0.07 mg/kg) 認められたが、親化合物及びその他の代謝物はすべて 3.3%TRR (0.03 mg/kg) 以下であった。

プロヒドロジャスモンは比較的容易に吸収、代謝され、ぶどうにおける主要代謝経路は、ペンチル基の水酸化 (M11 の生成) 及びシクロペンタノン部分の水酸化に続く α -プロピルエステル部分の加水分解 (M12 の生成)、その後のグルコース抱合やマロン酸抱合 (M13 の生成) であると考えられた。(参照 4)

(2) 水稲

水稲(品種:アキニシキ)に¹⁴C-プロヒドロジャスモン及び非標識プロヒドロジャスモンを処理し、植物体内運命試験が実施された。

試験設計概要は表 7 に示されている。

表7 植物体内運命試験（水稻）における試験設計概要

試験区分	A	B	C	D	E
試験	吸収移行試験		代謝物解析	代謝試験	
プロヒドロ ジャスモン	標識	標識	標識及び 非標識	標識	標識
投与方法	水耕液に添加	葉に塗布	水耕液に添加	24時間浸漬	湛水面処理
供試植物	移植後14日の 水稻の根部	移植後14日目の水稻 幼苗の第3本葉	移植後14日の 水稻の根部	種子	出穂期
投与量 (mg ai/ha)	1,000	葉脈に直角に中央部に 1 cmの幅で塗布	10,000	0.01 µg/mL (0.56 ng/種子一粒)	2,000
試料採取時期 (処理後)	1、3、7日	2時間、3、7日	7日	118日	82日

¹⁴C-プロヒドロジャスモンは、水稻幼苗の根及び葉から速やかに吸収された。A区では、処理3日後に最大値を示し、葉、茎及び根にそれぞれ11.4、19.7及び16.4%TRR移行した。B区では、処置2時間後から速やかに吸収され、基部方向へ移行した。処理3及び7日後には、新しく展開した第4葉への移行がみられたが、第1及び2本葉への移行はみられなかった。D区では、処理118日後の葉に0.26 µg/kg移行したが、玄米、もみ殻、茎及び根では定量限界未満であった。E区では、24.3%TRRが水稻体内に吸収され、玄米、もみ殻、葉、茎及び根における放射能濃度はそれぞれ1.1、1.2、2.0、1.7及び5.1 µg/kgであった。

E区における代謝物分析の結果、主要代謝物はM8 (4'-OH又は5'-OH)であった。親化合物は検出されなかった。また、C区では、M9が47.7%TRR認められた。M9は単一の高極性アグリコンのグルコース抱合体であったが、その構造については直接同定には至らなかった。(参照5、40)

(3) みかん

みかん(品種:温州みかん)に¹⁴C-プロヒドロジャスモンを128 g ai/haの用量で葉面散布処理(処理後1週間雨よけ対策を実施)し、処理30及び90日後に収穫した果実(果肉及び果皮)及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

処理30及び90日後の各試料における残留放射能分布は表8に示されている。

果実の総残留放射能濃度は0.032~0.049 mg/kgと低く、果実への浸透速度は遅いか、あるいはほとんどみられないと考えられた。果肉及び果皮の抽出残渣には、それぞれ1.1~4.2及び1.8~3.2%TRR認められた。葉部の総残留放射能濃度は0.187~0.496 mg/kgであり、抽出残渣には6.8~15.4%TRR認められた。

表 8 処理 30 及び 90 日後の残留放射能分布

試料		処理 30 日後		処理 90 日後	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
果肉		0.021	43.2	0.015	46.9
果皮	表面洗浄液	—	—	—	—
	洗浄後果皮	0.028	56.8	0.017	53.1
(果実全体)		0.049	100	0.032	100
葉部	表面洗浄液	0.047	9.4	0.006	3.2
	洗浄後葉部	0.450	90.6	0.181	96.8
(葉部全体)		0.496	100	0.187	100

— : 定量限界未満

処理 30 及び 90 日後のいずれにおいても、果実抽出液から親化合物は検出されず、主要代謝物は M13 及び M21 であった。果実中で M13 は 38.1~50.9%TRR (0.012~0.025 mg/kg)、M21 は 17.5~18.7%TRR (0.006~0.009 mg/kg) 認められた。その他、微量な成分が数種類認められたが、いずれも 5.5%TRR 以下であった。葉部の表面洗浄液にのみ、親化合物が 0.3~1.0%TRR (0.001~0.005 mg/kg) 認められた。果実と同様、葉部抽出液の主要代謝物は M13 及び M21 であり、それぞれ 3.5~5.6%TRR (0.011~0.017 mg/kg) 及び 9.3~14.4%TRR (0.027~0.046 mg/kg) であった。その他、微量な成分が多数認められたが、いずれも 8.3%TRR 以下であった。

果実及び葉部中に親化合物が検出されなかったことから、みかんにおいてプロヒドロジャスモンは急速に代謝され、かつ多種類の代謝物が生成されると考えられた。主要代謝経路は、プロピルエステルの加水分解及びペンチル側鎖の 2 カ所での水酸化、及びその後の脱水によりヒドロキシペンテニル側鎖を生成する経路と考えられた。(参照 48)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

壇壤土 (茨城) 及び砂質壇壤土 (大阪) に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 0.2 mg/kg の用量で添加後、好氣的条件下では 30 日間、滅菌条件下では 31 日間、30℃の暗所でインキュベートする好氣的土壌運命試験が行われた。

試験終了までに捕集された CO₂ の発生量は、好氣的条件下で 71.6~76.1%TAR、滅菌条件下で 0.1%TAR であった。

好氣的畑地条件下では、処理直後には親化合物が 0.186~0.187 mg/kg 検出されたが、処理 30 日後には 0.001~0.003 mg/kg に減少した。主要分解物は M2 であり、処理 0.25 日後に最大値の 9.3~11.9%TAR を示した後、処理 1 日後には 0.4~1.2%TAR にまで減少し、その後消失した。処理 30 日後には、16.5~19.2%TAR が非抽出画分に存在し、親化合物が 0.001~0.003 mg/kg 検出された

以外、分解物は検出されなかった。好氣的条件下におけるプロヒドロジャスモンの推定半減期は、1.6～2.3 時間であると考えられた。

滅菌条件下では、処理直後に親化合物が 0.189～0.196 mg/kg 検出され、処理 30 日後でも 0.153～0.183 mg/kg 認められた。主要分解物は M2 であり、徐々に増加して処理 31 日後には 0.007～0.009 mg/kg 検出された。処理 31 日後には、大部分 (80.9～93.8% TAR) がヘキサン及び酢酸エチル可溶性画分に存在し、2.7～13.8% TAR が非抽出画分に存在した。滅菌条件下におけるプロヒドロジャスモンの推定半減期は、102～308 時間であると考えられた。両条件下ともに、得られた非抽出画分の大部分 (70.6～86.5%) がフミン画分に分布していたことから、土壌成分に強く結合していると考えられた。

プロヒドロジャスモンは好氣的土壌において、加水分解による脱プロピル化を経て、最終的に CO₂ まで分解されると考えられた。(参照 6)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (石川、高知及び青森)、埴壤土 (北海道)] を用いた土壌吸着試験が実施された。

プロヒドロジャスモンは土壌中での分解が早く、平衡化時の物質収支が 13.7～71.1% と低かったことから、土壌吸着係数は求められなかった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 9 のホウ酸緩衝液に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 2.0 mg/L になるように加えた後、20 または 40°C で 24 日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。なお、予備試験において、pH 4 及び 7 では 5 日後の分解率が 10% 未満であったため、本試験は実施されなかった。

主要分解物は、加水分解反応により生成した M2 であった。プロヒドロジャスモンの推定半減期は 20°C で 17.7 日、40°C で 2.0～2.1 日であった。(参照 8)

(2) 水中光分解試験

精製水 (ろ過滅菌) または河川水 (採取地: 利根川、浮遊物をろ過) に、¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 2.0 mg/L になるように加えた後、25±1°C で 96 時間、キセノン光を照射 (光強度: 765 W/m²±10%、波長: 300～800 nm) する水中光分解試験が実施された。

照射により、プロヒドロジャスモンは急速に分解し、推定半減期は精製水及び河川水でそれぞれ 54.0 及び 57.8 時間 (東京の太陽光換算ではそれぞれ 17.4 及び 18.6 日) であった。暗所対照区の推定半減期は、精製水及び河川水でそれぞれ 685 及び 247 時間であった。(参照 9)

5. 土壌残留試験

洪積性火山灰土・埴壤土（岩手）及び洪積土・埴土（福岡）を用いて、プロヒドロジャスモン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9に示されている。（参照10）

表9 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	濃度*	推定半減期
容器内試験	洪積性火山灰土・埴壤土	3 mg/kg	50分
	洪積土・埴土		40分
圃場試験	洪積性火山灰土・埴壤土	3,000 g ai/ha	約5日
	洪積土・埴土		<12時間

※：容器内試験で純品、圃場試験で5%液剤を使用

6. 作物残留試験

りんご、ぶどう及びみかんを用いて、プロヒドロジャスモン（シス体とトランス体の含量）及びM11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10に示されている。プロヒドロジャスモンの最高値は、最終散布13または14日後に収穫したみかん（果皮）の0.008 mg/kgであった。M11は定量限界未満（<0.004 mg/kg）であった。（参照11、12）

表10 作物残留試験成績

作物名 (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)			
					プロヒドロジャスモン		M11	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 2000年	2	600	1	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ぶどう (果実) 2000年	2	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬+225	3 ^a	30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				60	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ぶどう (果実) 2003年	2	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬+225	3 ^a	30	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				45	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				60	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
みかん (果皮) 2006年	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 立木全面散布	3 ^a	14 ^b 28 ^b	0.008 0.007	0.006 0.005	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 樹冠散布	3 ^a	13 ^b 27 ^b	0.008 <0.004	0.006 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
みかん (果肉) 2006年	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 立木全面散布	3 ^a	14 ^b 28 ^b	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002
	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 樹冠散布	3 ^a	13 ^b 27 ^b	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数。

- ・剤型はすべて液剤。
- ・農薬の使用回数が申請された使用方法よりも多い場合、回数に a を付した。
- ・PHI が申請された使用方法よりも短い場合、日数に b 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 c を付して記載した。

上記の作物残留試験成績に基づき、プロヒドロジャスモン（親化合物のみ）を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 11 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からプロヒドロジャスモンが最大の残留を示す使用条件で使用され、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 11 食品中より摂取されるプロヒドロジャスモンの推定摂取量

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	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
みかん (果皮)	0.005	0.1	0.0005	0.1	0.0005	0.1	0.0005	0.1	0.0005
合計			0.0005		0.0005		0.0005		0.0005

- ・みかんについて申請されている使用時期は収穫 45 日前までだが、当該時期のデータがないため、みかん (果皮) の残留値は収穫 28 日前施用の平均残留値を用いた。
- ・みかん (果肉)、りんご及びぶどうのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」: 平成 10 年~12 年の国民栄養調査 (参照 46~48) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)
- ・「摂取量」: 残留値から求めたプロヒドロジャスモンの推定摂取量 (µg/人/日)

7. 一般薬理試験

マウス及びラット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 13)

表 12 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 匹	0, 500, 1,500, 5,000	500	1,500	1,500 mg/kg 体重以上で反応性低下、自発運動低下、腹這い及び眼瞼裂狭小、5,000 mg/kg 体重で受動性増大、宙返り反射低下、四肢緊張低下、握力低下、立毛及び体温低下
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8 匹	0, 500, 1,500, 5,000	1,500	5,000	延長
	痙攣誘発作用	ICR マウス	雄 10 匹	0, 500, 1,500, 5,000	5,000	—	影響なし

	正常体温	Wistar ラット	雄 6 匹	0,500、 1,500、5,000	1,500	5,000	低下
循環器系	血圧・ 心拍数	Wistar マウス	雄 6 匹	0,500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送	ICR マウス	雄 8 匹	—	1,500	5,000	昂進
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6 匹	0,500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8 匹	0,500、 1,500、5,000	1,500	5,000	数例に筋弛緩
血液	血液凝固 PT、APTT	Wistar ラット	雄 6 匹	0,500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし
	溶血	Wistar ラット	雄 6 匹	0,500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし

*すべて強制経口投与。

8. 急性毒性試験

プロヒドロジャスモン（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 14～17）

表 13 急性毒性試験結果概要（原体）

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	5,000	自発運動低下、体温低下、腹臥位、横たわり姿勢、間代性痙攣及び不整呼吸 雄は死亡例なし
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)		流涎及び鼻汁
		>2.8	>2.8	死亡例なし

原体混在物 PCH 及び代謝物 M2 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 18、19）

表 14 急性毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

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	
原体混在物 PCH	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 M2	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、異常歩行、不整呼吸、呼吸緩徐、呼吸困難（開口呼吸）、ラッセル音、横臥及び腹部膨満 雌雄とも 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し軽度な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 20、21）

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。皮膚感作性は認められなかった。（参照 22）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 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）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56.9	168	566
	雌	58.5	176	587

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で摂餌量減少等、雌で BUN 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：56.9 mg/kg 体重/日、雌：58.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 23、39）

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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb 及び MCHC 減少 ・TP 減少 ・A/G 比増加 ・肝絶対及び比重量²増加 ・腎及び副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・副腎比重量増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・T.Chol 増加 ・血清中クロール減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 減少 ・BUN 増加
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	107	219	553
	雌	129	273	669

5,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制、Ht 減少ならびに卵巣絶対及び比重量減少が認められた。また、この試験では、血液生化学検査は実施されなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：219 mg/kg 体重/日、雌：273 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 24）

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Glu 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・血清中ナトリウム減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol 及び PL 減少 ・AST 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 mg/kg 体重/日 以上	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・Glu 減少
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 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）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	55.3	164	544
	雌	61.4	179	588

10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。いずれの投与群においても、神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 10,000 ppm (544 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (179 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 26)

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）を用いたカプセル経口（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血清中カルシウム減少が認められたが、生理的変動の範囲内の変化であると考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿タンパク及び尿量増加が認められたが、生理的変動の範囲を逸脱しない軽度な変動であり、また、病理組織学的検査においても腎臓に異常は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、

雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 27、39)。

表 20 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎及び腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺大型ろ胞数増加
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）。

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹、うち主群：各 50 匹、中間と殺群：各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 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 21 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		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.4	72.3	376
	雌	17.8	89.0	458

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で尿細管上皮リポスチン沈着増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：14.4 mg/kg 体重/日、雌：17.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 28)

表 22 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCV 及び MCH 減少 ・BUN 増加、 ・TP 及び血清中クロール減少 ・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・腎暗褐色化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好塩基性尿細管増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCV 及び MCH 減少 ・BUN 増加 ・TP、TG、T.Chol 及び血清中クロール減少 ・肝及び腎比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・好塩基性尿細管増加 ・腎盂腔結石増加*
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿細管上皮リポスチン沈着増加 ・PLT 減少 ・T.Chol 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿細管上皮リポスチン沈着増加 ・尿比重低下及び尿量増加

	・尿中リン酸アンモニウムマグネシウム増加	
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：病理組織学的検査で認められた微細な結石であった。

(3) 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、400、2,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40.8	202	1,040
	雌	38.9	196	1,070

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、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 202 mg/kg 体重/日、雌: 196 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 29)

表 24 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・肝及び腎比重量増加 ・肝暗褐色化 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝暗褐色化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・卵巣嚢胞増加 ・腸間膜リンパ節のリンパろ胞軽度過形成
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (P 世代: 一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代: 一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、400、2,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	18.8	94.4	479
		雌	21.1	104	515
	F ₁ 世代	雄	24.7	139	714
		雌	27.8	153	766

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、親動物では、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では、10,000 ppm 投与群で低体重等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 2,000 ppm (P 雄 : 94.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 104 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 139 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 153 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30、39)

表 26 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	10,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・発育抑制に伴う子宮及び膈の萎縮	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・精巣萎縮	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・発育抑制に伴う子宮及び膈の萎縮
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・低体重		・低体重 ・出産生存児数減少	
	2,000 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）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体 : 0、30、120 及び 500 mg/kg 体重/日、0.2% Tween80 添加 0.2% トラガントゴム水溶液に乳濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量減少、120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨の発生頻度増加が認められたが、骨格奇形は認められず、さらに予備試験における 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも奇形の増加は観察されていないことから、過剰肋骨発生頻度の増加はプロヒドロジャスモンの催奇形性を示唆する変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 120 mg/kg 体重/日である

と考えられた。(参照 31、39)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15~17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、20、80 及び 300 mg/kg 体重/日、0.2% Tween80 添加 0.2% トラガントゴム水溶液に乳濁) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では毒性所見は観察されなかったことから、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 32)

1.3. 遺伝毒性試験

プロヒドロジャスモンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来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 27 に示されている通り、すべて陰性であったことから、プロヒドロジャスモンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 33~36)

表 27 遺伝毒性試験概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	265~17,000 µg/7 ^h イスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	2.44~156 µg/7 ^h レット (-S9) 9.77~2,500 µg/7 ^h レット (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	10~80 µg/mL (-S9) 1,250~5,000 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔、2 回強制経口投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

プロヒドロジャスモンの原体混在物 PCH 及び代謝物 M2 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 28 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 37、38)

表 28 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 PCH	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100, TA1535 株)	2.44~78.1 µg/l ^a v- ₁ (-S9) 9.77~313 µg/l ^a v- ₁ (+S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98 株)	9.77~313 µg/l ^a v- ₁ (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA1537 株)	2.44~156 µg/l ^a v- ₁ (-S9) 9.77~313 µg/l ^a v- ₁ (+S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	9.77~625 µg/l ^a v- ₁ (-S9) 39.1~1,250 µg/l ^a v- ₁ (+S9)	陰性
代謝物 M2	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100 株)	78.1~5,000 µg/l ^a v- ₁ (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA1535 株)	313~5,000 µg/l ^a v- ₁ (-S9) 78.1~5,000 µg/l ^a v- ₁ (+S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA1537 株)	313~5,000 µg/l ^a v- ₁ (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)		

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「プロヒドロジャスモン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の全血中濃度は、低用量群で投与 0.5 時間後、高用量群で投与 8 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 2.0～2.4 時間及び 7.5～12.7 時間であった。低用量群では投与後 24 時間、高用量群では投与後 72 時間に、90% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。投与後 48 時間の胆汁中排泄は、低用量群で 30.4% TAR、高用量群で 8.7% TAR であつた。主要組織の放射能濃度は T_{max} 時に最も高く、血漿より高い分布がみられたのは、低用量群では胃、腎臓及び肝臓、高用量群では胃、小腸、大腸及び肝臓であつた。各組織とも消失は速やかであり、投与 96 時間後には、高用量群で褐色脂肪、白色脂肪及び骨に分布したことを除き、いずれの組織でも不検出であつた。主要代謝物は、尿及び糞中では M4 及び M5、胆汁中では M2 であつた。プロヒドロジャスモンのラットにおける主要代謝経路は、プロピルエステルの加水分解による M2 の生成と、それに続く酸化及び抱合体生成であると考えられた。

ぶどう、水稻及びみかんを用いた植物体内運命試験が実施された。ぶどうにおける主要代謝物は M12 であり、少量の親化合物も認められた。ぶどうにおける主要代謝経路は、ペンチル基の水酸化 (M11 の生成) 及びシクロペンタノン部分の水酸化に続く α -プロピルエステル部分の加水分解 (M12 の生成) であると考えられた。水稻では、主要代謝物は M8 であり、親化合物は検出されなかつた。みかんでは、果実への浸透速度は遅いか、あるいはほとんどみられないと考えられた。果実から親化合物は検出されず、主要代謝物は M13 及び M21 であつた。みかんにおける主要代謝経路は、プロピルエステルの酸への加水分解及びペンチル側鎖の 2 カ所での水酸化、及びその後の脱水によりヒドロキシペンテニル側鎖を生成する経路と考えられた。

りんご、ぶどう及びみかんを用いて、プロヒドロジャスモン (シス体とトランス体の含量) 及び M11 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。プロヒドロジャスモンの最高値は、最終散布 13 または 14 日後に収穫したみかん (果皮) の 0.008 mg/kg であつた。M11 は定量限界未満 (<0.004 mg/kg) であつた。

各種毒性試験結果から、プロヒドロジャスモン投与による影響は主に肝臓、腎臓、体重変化及び摂餌量に対して認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロヒドロジャスモン (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 29 に示されている。

表 29 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：56.9 雌：58.5	雄：168 雌：176	雄：摂餌量減少等 雌：BUN増加等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	雄：544 雌：179	雄：— 雌：588	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等及び摂餌量 減少 (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：14.4 雌：17.8	雄：72.3 雌：89.0	雌雄：尿細管上皮リポフスチン 沈着増加等 (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：94.4 P雌：104 F ₁ 雄：139 F ₁ 雌：153	親動物及び児動物 P雄：479 P雌：515 F ₁ 雄：714 F ₁ 雌：766	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重等
	発生毒性 試験	母動物：30 胎児：120	母動物：120 胎児：500	母動物：体重増加抑制 胎児：過剰肋骨の発生頻度増加 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：219 雌：273	雄：553 雌：669	雌雄：肝比重量増加等
	18カ月間 発がん性 試験	雄：202 雌：196	雄：1,040 雌：1,070	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：80 胎児：300	母動物：300 胎児：—	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：300 雌：100	雄：1,000 雌：300	雄：体重増加抑制等 雌：Glu減少
	1年間 慢性毒性 試験	雄：40 雌：40	雄：200 雌：200	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：甲状腺絶対及び比重量増加 等

—：最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

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14.4 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0.14 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.14 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)	14.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
M2	3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetate
M3	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentenylacetic acid
M4	2-hydroxy-3-oxo-2-(4'-oxopentyl)-cyclopentylacetic acid
M5	2-hydroxy-3-oxo-2-pentylcyclopentylacetic acid
M6	2-(4'-hydroxybutyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M7	propyl 3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetate グルコン酸抱合体
M8	2-(4'or5'-hydroxybutyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M9	未同定代謝物（水稻を用いた代謝試験で認められた単一アグリコングルコース抱合体で、M2 のジオール体またはトリオール体の可能性が高い。）
M10	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentylacetic acid
M11	propyl 2-(5'-hydroxypentyl)-3-oxocyclopentyl-acetate
M12	4or5-hydroxy-2-(1'~5'-hydroxypentyl)-3-oxo-1-cyclopentenylacetic acid
M13	2-(5'carboxyethanoyloxy-3'-pentenyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M21	2-(5'-glucosyloxy-3'-pentenyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
PCH	(原体混在物)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT))
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 農薬抄録プロヒドロジャスモン（植物成長調整剤）（平成16年11月10日改訂）：明治製菓株式会社、2004年
（URL：<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/prohydrojasmon/index.htm>）
- 2 PDJの生体内運命に関する試験-ラットにおける吸収、分布および排泄：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 3 PDJの生体内運命に関する試験-ラットにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 4 PDJのぶどうにおける代謝試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 5 PDJの水稻における代謝試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 6 PDJの土壌中における分解試験（畑地条件）：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 7 PDJの土壌吸脱着試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 8 PDJの加水分解試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 9 PDJの水中光分解試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 10 PDJの土壌残留性試験：（株）三菱化学安全科学研究所、2001年、未公表
- 11 PDJの作物残留試験成績：日本食品分析センター、2000年、未公表
- 12 PDJの作物残留試験成績：（株）三菱化学安全科学研究所、2003年、未公表
- 13 生体の機能に及ぼす影響 薬理試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 14 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 15 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 16 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 17 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 18 原体混在物PCHのラットを用いる急性経口毒性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 19 動植物代謝物DJAのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 20 ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 21 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 22 モルモットにおける皮膚感作性試験（GLP対応）：三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表

- 23 ラットを用いた試料混入投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 24 マウスを用いた試料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 25 イヌを用いたカプセル投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 26 PDJ のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2003年、未公表
- 27 ビーグル犬を用いた経口投与による 52 週間慢性毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 28 ラットを用いた混餌法による慢性毒性/発癌性併合試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 29 マウスを用いた混餌法による 18 ヶ月発癌性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 30 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 31 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社実医研、1997年、未公表
- 32 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社実医研、1997年、未公表
- 33 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 34 細菌を用いる復帰変異原性 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 35 チャイニーズハムスター肺由来細胞株 CHL/IU を用いた *in vitro* 哺乳動物細胞遺伝学的試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全化学研究所、1996年、未公表
- 36 ラットを用いた小核試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2002年、未公表
- 37 原体混在物 PCH の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 株式会社三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 38 動植物代謝物 DJA の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 株式会社三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 39 プロヒドロジャスモンの安全性評価資料の追加提出について: 日本ゼオン株式会社、2002年、未公表
- 40 プロヒドロジャスモンの抄録訂正要求事項に対する回答について: 明治製菓 (株)、2004年、未公表
- 41 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-160820-prohydrojasmon.pdf>)
- 42 第 59 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai59/index.html>)
- 43 第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai17/index.html>)

- 44 第 82 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai82/index.html>)
- 45 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 9 月 16 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 425 号）
- 46 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 47 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 48 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 49 農薬抄録プロヒドロジャスモン（植物成長調整剤）（平成 20 年 7 月 7 日改訂）：明治製菓株式会社、2008 年、一部公表予定
- 50 温州みかんにおける代謝試験：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2007 年、未公表
- 51 PDJ の作物残留試験成績：日本食品分析センター、2006 年、未公表
- 52 PDJ の作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2006 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-prohydrojasmon_201007.pdf)
- 54 第 257 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai257/index.html>)
- 55 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/kanjikai_dai46/index.html)

